

- LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO -

-AUTOR: Prof. Dr. Enrique Barmaimon.

-

Doctor en Medicina.

Cátedras de Anestesiología

Cuidados Intensivos

Neuroanatomía

Neurofisiología

Psicofisiología

Neuropsicología.

- 4 TOMOS -

- TOMO III -

-AÑO 2018- 1ª Edición Virtual: (15.07.2018)-

- MONTEVIDEO, URUGUAY.

- Queda terminantemente prohibido reproducir este libro en forma escrita y virtual, total o parcialmente, por cualquier medio, sin la autorización previa del autor. Derechos reservados.

1ª Edición. Año 2018. Impresión virtual-.svb.smu@org.uy.

- email: henribar1@multi.com.uy.; henribar204@gmail.com.

-Montevideo, 15 de agosto de 2018.

- Biblioteca Virtual de Salud del S. M.U.

- TOMO III -

- ÍNDICE.- -

- INDICE.
- PROLOGO.
- DEDICACIÓN.
- INTRODUCCIÓN.
- CAPÍTULO I - GENERALIDADES.
- 1.1)- Espectativa de Vida.
- 1.2)- Generalidades.
- 1.2.1)- Definición.
- 1.2.2)- Epidemiología.
- 1.2.3)- Diferencias Entre Urticaria y Angioedema.
- 1.2.4)- Clasificación.
- 1.2.5)- Diagnóstico.
- 1.2.6)- Formas Clínicas.
- CAPÍTULO II - ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y ADQUIRIDO.
- 2.1)- Generalidades.
- 2.1.1)- Tipos.
- 2.1.1.1)- Angioedema Hereditario.
- 2.1.1.2)- Angioedema Adquirido.
- 2.1.1.3)- Angioedema No Alérgico Inducido Por Fármacos.
- 2.1.1.4)- Angioedema Idiopático.
- 2.2)- Etiología.
- 2.3)- Síntomas.
- 2.4)- Diagnóstico.
- 2.5)- Tratamiento.
- 2.5.1)- Dietas Alimentación.
- 2.5.2)- Dietas Especiales.
- 2.5.2.1)- Dieta de Paleo.
- 2.5.2.1.1)- Historia.
- 2.5.2.1.2)- Alimentos de la Dieta PALAO.
- 2.5.2.2)- Dieta Vegana.
- 2.5.2.2.1)- Generalidades.
- 2.5.2.2.2)- Características.
- 2.5.3)- Dieta del Grupo Sanguíneo.
- 2.5.3.1)- Generalidades.
- 2.5.3.2)- Características.
- 2.5.3.3)- Conclusiones.

- 2.6)- Suplementos.
- 2.7)- Remedios Naturales.
- 2.8)- Pronóstico y Posibles Complicaciones.
- 2.9)- Artículos Relacionados.
- CAPÍTULO III- 3)- EMBOLIA PULMONAR: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.
- 3.1)- Diagnóstico.
- 3.2)- Diagnóstico Diferencial.
- 3.3)- Tratamiento.
- 3.4)- Embolia pulmonar en Embarazo.
- 3.5)- Formación de Coágulos en Postoperatotio.
- 3.6)- Prevención.
- 3.7)- Pronóstico.
- 3.8)- Artículos Relacionados.
- CAPÍTULO IV - ANGIOEDEMA.**
- 4.1)- Generalidades.
- 4.2)- Etiología.
- 4.3)- Sintomatología.
- 4.4)- Diagnóstico.
- 4.5)-- Tratar y Evitar el Angioedema.
- 4.6)- Sistemas del Cuerpo Humano
- 4.6.1)- Sistemas del Cuerpo Humano y sus Funciones.
- 4.7)- Linfoedema.
- 4.7.1)- Etiopatogenia.
- 4.7.2)- Síntomas.
- 4.7.3)- Diagnóstico.
- 4.7.4)- Tratamiento.
- 4.7.5)- Profilaxis.
- 4.8)- Interrelación Entre Los Distintos Sistemas.
- 4.9)- Sistemas Funcionales de Integración.
- 4.9.1)- La Escuela Reflexológica.
- 4.9.2)- Padrón de Organización.
- 4.9.3)- Neurohistología.
- 4.9.3.1)- Células Gliales.
- 4.9.3.1.1)- Clasificación Topográfica.
- 4.9.3.1.2)- Clasificación Morfofuncional.
- 4.9.3.2)- Neuronas.
- 4.9.3.2.1)- Clasificación Morfológica.
- 4.9.3.2.2)- Clasificación Fisiológica.
- 4.9.3.3)- Señales Neuronales.
- 4.9.4)- Sistema Nervioso Humano.
- 4.9.4.1)- Sistema Nervioso Central.
- 4.9.4.2)- Sistema Nervioso Periférico.
- 4.9.4.3)- Clasificación Funcional.
- 4.9.5)- Neurofarmacología.
- 4.9.6)- Notas.
- 4.9.7)- Referencias.

- 4.9.8)- Bibliografía.
- 4.9.9)- Enlaces Externos.
- 4.10)- Pruebas Neuropsicológicas.
- 4.11)- Técnicas Diagnósticas de la Especialidad de Neurofisiología Clínica.
- 4.12)- Algunas Enfermedades y Trastornos Habitualmente Estudiados.
- 4.13)- Rehabilitación Neuropsicológica.
- 4.14)- Enlaces Externos.
- **CAPÍTULO V - 5)- NEUROANATOMÍA.**
- 5.1)- División Neuroanatómica Estructural.
- 5.2)- División Neuroanatómica Funcional.
- 5.3)- Recursos para la Investigación Neurofuncional.
- 5.4)- Arquitectura de la Médula Espinal.
- 5.5)- Encéfalo.
- 5.6)- Neuroanatomía Celular.
- 5.7)- Recursos para la Investigación Neurocelular .
- 5.7.1)- Materia de estudio
- 5.8)- Referencias.
- 5.9)- Bibliografía.
- CAPÍTULO VI - 6)- CAMBIOS ANATOMOFUNCIONALES.**
- 6.1)- Generalidades.
- 6.2)- Sistemas de Integración. Sistema Nervioso Central.
- 6.3.-) Sistemas Nervioso Periférico, Autónomo, Hormonal y Enzimático.
- 6.4) Los Cambios Producidos.
- 6.5)- Estatura, Hábitos y Composición Corporal, y Hepática.
- 6.6)- Función Renal, Sanguínea, Medio Interno y Capacidad de Reserva.
- 6.7)- Sistema Cardiovascular.
- 6.8)- Aparato Respiratorio.
- **CAPÍTULO VII -7) - CAMBIOS PSÍQUICOS, SOCIALES, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES.**
- 7.1)- Generalidades.
- 7.2)- Factores Nutricionales.
- 7.3)- Factores Físicos Predisponentes.
- 7.4)- Factores Psíquicos.
- 7.5)- Factores sociales.
- 7.6)- Factores Económicos.
- 7.7)- Factores Comunitarios y Ambientales.
- 7.8)- Teorías Explicativas de la Decadencia Senil.
- 7.9)- .Paliativos y Consuelos del Envejecimiento.
- 7.10)- Bibliografía.
- **CAPÍTULO VIII- -8)- NEUROPSICOLOGÍA COGNITIVA.**
- 8.1)- Historia.
- 8.2)- Métodos.
- 8.2.1)- Véase También.
- 8.3)- Neurociencia Cognitiva.
- 8.3.1)- Raíces Científicas.

- 8.3.1.1)- Frenología.
- 8.3.1.2)- Doctrina de la Neurona..
- 8.3.2)- Algunos Temas de Neurociencia Cognitiva.
- 8.4)- Véase También.
- 8.5)- Enlaces Externos.
- 8.6)- Referencias.
- 8.7)- Bibliografía.
- 8.8)- Enlaces Externos.
- CAPÍTULO IX)- 9)-NEUROTECNOLOGÍAS.
- 9.1)- [Definiciones.](#)
- 9.2)- [Sistemas y Aparatos](#)
- 9.2.1)- Descripción de Algunos.
- 9.2.1.1)- FMRI : imágenes por resonancia magnética funcional.
- 9.2.1.2)- EEG :Electroencefalograma.
- 9.2.1.3)- MEG : Magnetoencefalografía.
- 9.2.1.4)- PET : Tomografía de emisión de positrones.
- 9.2.1.5)- MRS : Resonancia magnética espectroscópica.
- -9.2.1.6)- 2D-Ultrasound Imaging: imagen por ultrasonidos 2D.
- -9.2.1.7)- 3D-Ultrasonido.
- -9.2.1.8)-NIRS: Optical Topography (topografía óptica).
- -9.3)- [Bibliografía](#)
- -9.4)- [Véase también.](#)
- 9.5)- [Enlaces externos.](#)
- CAPÍTULO X - 10)- SANGRE, LOS LEUCOCITOS Y EL HIERRO.
- 10.1)- Generalidades.
- 10.2)- Que Son Los Leucocitos.
- 10.3)- Causas De Leucocitos Altos.
- 10.3.1)- Síntomas.
- 10.3.2)- Tratamiento.
- 10.4)- Hierro (Ferritina).
- 10.4.1)- Ferritina Baja En Sangre.
- 10.4.1)- Causas.
- 10.4.2)- Síntomas.
- 10.4.3)- Tratamiento.
- 10.5)- Leucocitos Bajos.
- 10.5.1)- Tipos De Glóbulos Blancos.
- 10.5.2)- Valores Normales.
- 10.5.3)- Etiopatogenia.
- 10.5.3.1)- Problemas Con Médula Ósea.
- 10.5.3.2)- Tratamientos Químicos.
- 10.5.3.3)- Infecciones Importantes.
- 10.5.3.4)- Pseudoleucopenia.
- 10.5.3.5)- Enfermedad Autoinmune.
- 10.5.3.6)- Enfermedades Primarias.
- 10.5.3.7)- Otras Causas.
- 10.5.4)- Síntomas.
- 10.5.5)- Tratamiento.
- 10.6)- Hemoglobina Alta.
- 10.6.1)- Generalidades.

- 10.6.2)- Etiología.
- 10.6.3)- Patogenia.
- 10.6.4)- Tratamiento.
- CAPÍTULO XI- CARACTERÍSTICAS NERVIOSAS.
- 11.1)- Generalidades.
- 11.2)- Circulación Cerebral.
- 11.3)- Insuficiencia Cerebral.
- 11.3.1)- Insuficiencia Cerebrovascular.
- 11.3.2)- Insuficiencia Cerebromatabòlica.
- 11.4)- Barrera Hematoencefàlica.
- 11.5)- Metabolismo Neuronal.
- 11.5.1)- Características.
- 11.5.2)- Función del ATP y del AMPc.
- 11.5.3)- Alteraciones del Metabolismo Energético.
- 11.5.4)- Neurotransmisores y Envejecimiento Cerebral.
- 11.5.4.1)- Envejecimiento.
- 11.5.4.2)- Demencia Senil.
- 11.5.4.3)- Isquemia Cerebral.
- 11.5.4.4)- Síndromes Extrapiramidales.
- 11.4.5)- Deficiencias Funcionales.
- CAPÍTULO XII-SABOR AMARGO EN LA BOCA.
- 12.1)- Generalidades.
- 12.2)- Etiología.
- 12.2.1)- Bacterias Bucales.
- 12.2.2)- Indigestión o Dispepsia.
- 12.2.3)- Reflujo Gastroesofàgico.
- 12.2.4)- Enfermedades Hepáticas.
- 12.2.5)- Lengua Blanca.
- 12.2.6)- Sinusitis.
- 12.2.7)- Otras Causas.
- 12.3)- Tratamiento.
- 12.3.1)- Remedios Caseros.

- TOMO 2 -

-CAPÍTULO XIII)- 13)- SÍNDROME DE INSEGURIDAD EN EL NIÑO.

- 13.1)- Generalidades.
- 13.2)- Etiología.
- 13.3)- Patogenia.
- 13.3.1)- Que viene a decir el objeto de posesión.
- 13.4)- Sintomatología.
- 13.5)-Tratamiento.

-CAPÍTULO XIV)- 14)- ANGIOEDEMA INFANTIL.

- 14.1)- Generalidades.
- 14.2)- Historia.
- 14.1)- Generalidades.

- 14-2)- [Historia](#).
 - 14.3)- [Fisiopatología](#).
 - 14.4)- [Cuadro Clínico](#).
 - 14.4.1)- Estridor.
 - 14.4.1.1)- Loratadina.
 - 14.4.1.1.1)- [Indicaciones Terapéuticas](#).
 - 14.4.1.1.2)- [Mecanismo de Acción](#).
 - 14.4.1.1.3)- [Efectos Adversos](#).
 - 14.4.1.1.4)- [Restricciones en Embarazo y Lactancia](#)
 - 14.4.1.1.5)- [Metabolismo](#).
 - 14.4.1.1.6)- [Referencias](#).
 - 14.4.1.2)- DANAZOL.
 - 14.4.1.2.1)- [Usos Médicos](#) .
 - 14.4.1.2.1.1)- [Formas Disponibles](#).
 - 14.4.1.2.2)- [Contraindicaciones](#) .
 - 14.4.1.2.3)- [Efectos Secundarios](#).
 - 14.4.1.2.4)- [Farmacología](#) .
 - 14.4.1.2.4.1)- [Farmacodinámica](#).
 - 14.4.1.2.4.1.1)- [Modulación de Receptores de Hormonas Esteroideas](#) .
 - 14.4.1.2.4.1.2)- [Inhibición de las Enzimas de la Esteroidogénesis](#).
 - 14.4.1.2.4.1.3)- [Ocupación y el Downregulation de Proteínas Transportadoras](#) .
 - 14.4.1.2.4.1.4)- [Actividad Antigonadotrópica](#).
 - 14.4.1.2.4.1.5)- [Mecanismo de Acción en la Endometriosis](#) .
 - 14.4.1.2.4.1.6)- [Efectos en los Hombres](#) .
 - 14.4.1.2.4.2)- [Farmacocinética](#).
 - 14.4.1.2.5)- [Química](#) .
 - 14.4.1.2.6)- [Historia](#).
 - 14.4.1.2.7)- [Sociedad y Cultura](#).
 - 14.4.1.2.7.1)- [Nombres Genéricos](#).
 - 14.4.1.2.7.2)- [Nombres de Marca](#)
 - 14.4.1.2.7.3)- [Disponibilidad](#). e
 - 14.4.1.2.8)- [Investigación](#).
 - 14.4.1.2.9)- [Referencias](#) .
 - 14.4.1.2.10)- [Lectura Adicional](#).
 - 14.4.2)- Angioedema Hereditario (AEH)..
 - 14.5)- [Diagnóstico](#).
 - 14.6)- [Tratamiento](#).
 - 14.7)- [Referencias](#).
 - 14.8)- [Enlaces Externos](#).
- CAPÍTULO XV- 15)- ANGIOEDEMA HEREDITARIO.
- -15.1)- [Epidemiología](#).
 - -15.2)- [Otras Denominaciones](#).
 - -15.3)- [Etiología](#)..
 - -15.4)- [Cuadro Clínico](#).
 - -15.5)- [Factores Desencadenantes de los Episodios Agudos](#).
 - -15.6)- [Diagnóstico](#).
 - 15.7)- [Tratamientos](#).
 - 15.7.1)- [Tratamiento del Episodio Agudo](#)
 - 15.7.2)- [Profilaxis a Largo Plazo](#).

-15. [7.3\) - Profilaxis a Corto Plazo.](#)

-15. [8\) -Enlaces Externos.](#)

-CAPÍTULO XVI- 16)- ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y ADQUIRIDO GENERAL. -

-16.1)- Generalidades.

-16.2)- Angioedema Familiar o Hereditario.

-16.2.1)- Historia.

-16.2.2)- Genética.

-16.2.3)- Patogenia.

-16.2.4)- Clínica.

-16.2.5)- Diagnóstico.

-16.2.6)- Tratamiento.

-16.3)- Angioedema Familiar Vibratorio.

-16.4)- Angioedema Adquirido.

-16.4.1.1)- Sistemas Liberadores de Histamina.

-16.4.1.2)- Estimulación Física.

-16.4.1.3)- Angioedema por IECA.

-16.4.1.4)- Déficit Adquirido por C1 INH.

-16.4.1.5)- Angioedema Episódico con Hipereosinofilia.

-16.4.1.6)- Angioedema Idiopático.

-16.4.2)- Anatomía Patológica.

-16.5)- Bibliografía.

-CAPÍTULO XVII- 17)- REVISIÓN TRASTORNOS ALÉRGICOS Y ATÓPICOS.

-17.1)- Generalidades.

-17.2)- Clasificación de las Reacciones de Hipersensibilidad.

-17.3)- Hipersensibilidad al Latex.

-17.4)- Etiología.

-17.5)- Fisiopatología.

-17.6)- Sintomatología.

-17.7)- Diagnóstico.

-17.8)- Evaluación Clínica.

-17.9)- Tratamiento.

-17.9.1)- Tratamiento de Alergia Durante Embarazo y Lactancia.

-17.10)- Prevención.

- CAPÍTULO XVIII- 18)- ANEURISMAS.

- PARTE I - 18)- ANEURISMA DE AORTA.

- 18.1)- [Causas.](#)

-18.2)- [Historia.](#)

-18.3)- [Tipos de Aneurismas.](#)

-18.3.1)- [Alcance.](#)

-18.4)- [Diagnóstico y Detección .](#)

-18.4.1)- [Estudios Radiológicos.](#)

-18.5)- [Pronóstico y Complicaciones](#)

- 18.6)- [Tratamientos.](#)

-18.6.1)- [En qué consiste la Cirugía Abierta.](#)

-18.6.2)- [Avances en el Diagnóstico y el Tratamiento.](#)

- 18.6.3)- [El tratamiento endovascular, una alternativa](#) .
- 18.6.3.1)- [Ventajas de Este Tratamiento](#).
- 18.6.3.2)- [Posibles Desventajas](#).
- 18.7)-- [Referencias](#).
- 18.8)- [Enlaces Externos](#).
- CAPÍTULO XIX- PARTE II- 19)- ANEURISMAS EN GENERAL.
- [19.1\) - Clasificación](#)
- 19.[1.1\)- Verdaderos y Falsos Aneurismas](#).
- 19.[1.2\)- Morfología](#)
- 19.[1.3\)- Localización](#)
- 19.[2\)- Sintomatología](#).
- 19.[2.1\)- Aneurisma Cerebral](#).
- 19.[2.1.1\)- Síntomas de un Aneurisma Que No Se Ha Roto](#).
- 19.[2.1.2\)- Síntomas de un Aneurisma Roto](#).
- 19.[3\)- Factores de Riesgo](#).
- 19.[4\)- Fisiopatología](#).
- 19.[5\)- Diagnóstico](#).
- 19.[6\)- Tratamiento](#).
- 19.[6.1\)- Aneurismas Intracraneales](#).
- 19.[6.2\)- Aneurismas Aórticos y Periféricos](#).
- 19.[6.3\)- Aneurismas Renales](#).
- 19.[7\)- Epidemiología](#).
- 19.[7.1\)-- Aneurismas Pediátricos](#).
- 19.[7.2\)- Factores de Riesgo](#).
- 19.[8\)- Referencias](#).
- 19.[9\)- Enlaces Externos](#).
- CAPÍTULO XX - PARTE III- 20)- PATOLOGÍA AÓRTICA.
- 20.1)- Generalidades.
- 20.2)- Aneurismas de Aorta.
- 20.2.1)- Aneurisma de Aorta No Complicado.
- 20.2.1.1)- Historia Natural y Riesgo de Ruptura.
- 20.2.1.2)- Métodos Diagnósticos y de Screening.
- 20.2.1.2.1)- Ecografía Abdominal.
- 20.2.1.2.2)- Tomografía Axial Computarizada (TAC).
- 20.2.1.2.3)- Resonancia Magnética(RNM).
- 20.2.1.2.4)- Aortografía.
- 20.2.1.3)- Riesgo Operatorio.
- 20.2.1.4)- Selección de Candidato A Cirugía.
- 20.2.1.5)- Manejo Perioperatorio.
- 20.2.1.5.1)- Valoración Inicial.
- 20.2.1.5.2)- Monitorización Hemodinámica.
- 20.2.1.5.3)- Función Respiratoria.
- 20.2.1.5.4)- Manejo Del Dolor.
- 20.2.1.5.5)- Profilaxis Antibiótica.
- 20.2.1.5.6)- Anticoagulación en Postoperatorio Inmediato.
- 20.2.1.5.6.1)- Reconstrucción en Alto Flujo y Baja Resistencia.
- 20.2.1.5.6.2)- Reconstrucción en Bajo Flujo y Alta Resistencia.
- 20.2.1.6)- Complicaciones Más Frecuentes Directamente Relacionadas con la Cirugía.
- 20.2.1.6.1)- Sangrado Excesivo.
- 20..2.1.6.2)- Trombosis del Injerto.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 20.2.1.6.3)- Embolización Distal..
- 20.2.1.6.4)- Isquemia Intestinal.
- 20.2.1.6.5)- Afectación Renal.
- 20.2.1.6.6)- Infección de Herida Quirúrgica.
- 20.2.1.6.7)- Infección de Prótesis.
- 20.2.1.6.8)- Fístula Aorto-Entérica.
- 20.2.1.6.9)- Otras Complicaciones A Anticipar.
- 20.2.2)- Aneurisma Aorta Abdominal Roto.
- 20.2.2.1)- Diagnóstico.
- 20.2.2.2)- Manejo Inicial Prehospitalario - Urgencias.
- 20.2.2.2.1)- Predictor de Complicaciones y Mortalidad en AARR.
- 20.2.2.2.2)- Factores Preoperatorios.
- 20.2.3)- Conclusiones.
- 20.3)- Aneurisma Aorto-Torácico.
- 20.3.1)- Patogenia.
- 20.3.2)- Clasificación.
- 20.3.3)- Manifestaciones Clínicas.
- 20.3.4)- Diagnóstico.
- 20.3.5)- Manejo quirúrgico.
- 20.3.6)- Resultados y Complicaciones Más Frecuentes Postoperatorias.
- 20.4)- Bibliografía.
- CAPÍTULO XXI - 21)- ÉMBOLOS.
- 21.1)- Generalidades.
- 21.1.1)- [Definición](#).
- 21.2)- [Clasificación](#).
- 21.3)- [Patología](#)
- 21.3.1)- [Embolismo Graso](#).
- 21.3.2)- [Embolismo Aéreo](#).
- 21.3.3)- [Otros Embolismos](#).
- 21.3.3.1)- [Complicaciones](#).
- 21.3.4)- [Émbolos Cardíacos](#).
- 21.4)- [Tratamientos](#).
- 21.5)- [Prevención](#).
- 21.6)- [Referencias](#).
- 21.7)- Bibliografía.
- CAPÍTULO XXII- 22) - TROMBOSIS.
- 22.1)- Generalidades.
- 22.2)- [Etiología](#).
- 22.3)- [Factores de Riesgo](#).
- 22.3.1)- [Primarios](#).
- 22.3.2)- [Secundarios](#).
- 22.4)- [Tipos de Trombosis](#).
- 22.5)- [Diferencia entre Trombosis y Embolia](#).
- 22.6)- [Tratamiento](#).
- 22.7)- [Véase También](#).
- 22.8)- [Referencias](#).
- 22.9)- [Enlaces Externos](#).
- 22.10)- Bibliografía.
- CAPÍTULO XXIII)- 23)- TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.

- 23.1)- Generalidades.
- [.23.2\)- Etiología .](#)
- 23.3)- [Cuadro clínico .](#)
- 23.4)- [Diagnóstico.](#)
- 23.4.1)- [Examen físico.](#)
- 23.4.2)- [Probabilidad por puntuación .](#)
- 23.4.3)- [Laboratorio.](#)
- 23.4.3.1)- [Dímero-D.](#)
- 23.4.3.2)- [Imagenología.](#)
- 23.5)- [Tratamiento.](#)
- 23.5.1)- [Hospitalización.](#)
- 23.5.2)- [Anticoagulación.](#)
- 23.5.3)- [Trombolisis.](#)
- 23.5.4)- [Medias de compresión](#)
- 23.5.5)- [Filtro de la vena cava inferior](#)
- 23.6)- [Prevención](#)-23.6.1)- [Pacientes Hospitalizados.](#)
- 23.6.2)- [Pacientes Quirúrgicos.](#)
- 23.6.3)- [Viajeros.](#)
- 23.7)- [Complicaciones.](#)
- 23.8)- [Referencias.](#)
- 23.9)- [Bibliografía.](#)
- CAPÍTULO XXIV - 24)- [COÁGULO : COAGULACIÓN.](#)
- 24.1)- [Fisiología .](#)
- 24.1.1)- [Activación Plaquetaria.](#)
- 24.1.2)- [La Cascada de Coagulación .](#)
- 24.1.2.1)- [Mecanismo Básico.](#)
- 24.1.2.2)- [Etapas de la Cascada de Coagulación.](#)
- 24.1.2.3)- [Vía del Factor Tisular \(extrínseca\).](#)
- 24.1.2.4)- [Vía de Activación por Contacto \(intrínseca\)](#)
- 24.1.2.5)- [Vía Final Común.](#)
- 24.2.1.3)- [Cofactores.](#)
- 24.1.4)- [Reguladores.](#)
- 24.1.5)- [Fibrinólisis.](#)
- 24.1.6)- [Papel en el Sistema Inmune.](#)
- 24.2)- [Evaluación](#)
- 24.3)- [Papel en la Enfermedad .](#)
- 24.3.1)- [Desórdenes Plaquetarios.](#)
- 24.3.2)- [Enfermedades e Importancia Clínica de la Trombosis.](#)
- 24.4)- [Farmacología .](#)
- 24.4.1)- [Procoagulantes.](#)
- 24.4.2)- [Anticoagulantes .](#)
- 24.4.2.1)- [Anticoagulantes Para Uso *In Vitro*.](#)
- 24.5)- [Factores de Coagulación](#)
- 24.6)- [Historia .](#)
- 24.6.1)- [Descubrimientos Iniciales.](#)
- 24.6.2)- [Descubrimiento de los Factores de Coagulación.](#)
- 24.6.3)- [Nomenclatura.](#)
- 24.7)- [En otras Especies.](#)
- 24.8)- [Véase También.](#)
- 24.9)- [Bibliografía.](#)

- 24. [10\)- Referencias](#)
- 24. [11\)- Lecturas Adicionales.](#)
- 24. [12\)- Enlaces Externos.](#)
- 24. [12.1\)- Estructuras Tridimensionales.](#)
- **CAPÍTULO XXV - 25) - FACTORES DE COAGULACIÓN.**
- 25.1)- Función.
- 25.2)- Factores de Coagulación.
- 25.3)- Enlaces.
- **CAPÍTULO XXVI - 26)- COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.**
- 26. [1\)-Historia.](#)
- 26. [2\)- Fisiopatología](#)
- 26. [3\)- Síntomas.](#)
- 26. [4\)- Tipos de CID.](#)
- 26. [5\)- Causas.](#)
- 26. [6\)- Diagnóstico y Pruebas de Laboratorio.](#)
- 26. [7\)- Tratamiento.](#)
- 26. [8\) - Bibliografía.](#)

- TOMO 3 -

- CAPÍTULO XXVII -27)- SISTEMAS DE INTEGRACIÓN -PLASTICIDAD NEURONAL-
- 27. [1\)- Generalidades.](#)
- 27.1.1)- Homeostasis Generalidades.
- 27.1. [1.1\)- Interacción entre ser vivo y ambiente: respuestas a los cambios.](#)
- 27.1.1. [2\)- Homeostasis y Sistemas de Control.](#)
- 27.1.1. [2.1\)- Homeostasis de la Glucemia.](#)
- 27.1.1. [3\)- Homeostasis Psicológica.](#)
- 27.1.1. [4\)-- Homeostasis Cibernética](#)
- 27.1.1. [5\)-- Véase También.](#)
- 27.1.1. [6\)- Referencias.](#)
- 27.1.1. [7\)- Enlaces Externos.](#)
- 27.1.2)- HOMEOSTASIS : REGULACIÓN MEDIO INTERNO.
- 27.1.2. [1\)- Etimología](#)
- 27.1.2. [2\)- Resumen,,](#)
- 27.1.2. [3\)- Control de Variables.](#)
- 27.1.2. [3.1\)- Temperatura Central.](#)
- 27.1.2. [3.2\)- Glucosa en la Sangre.](#)
- 27.1.2. [3.3\)- Niveles de Hierro.](#)
- 27.1.2.3.3.1)- Importancia de la Regulación de Hierro.
- 27.1.2.3.3.2)- Respiración Celular.
- 27.1.2.3.3.3)- Transporte de Oxígeno.
- 27.1.2.3.3.3.1)- Hemoglobina.
- 27.1.2.3.3.3.1.1)- Generalidades.
- 27.1.2.3.3.3.1.2)- Estructura.
- 27.1.2. 3.3.3.1.3)- Saturación de Oxígeno.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 27.1.2.3.3.3.1.3.1)- Oxihemoglobina.
- 27.1.2.3.3.3.3.1.3.2)- Hemoglobina Desoxigenada.
- 27.1.2.3.3.3.3.1.3.3)- Evolución de Hemoglobina en Vertebrados.
- 27.1.2.3.3.3.1.3.4)- Estado de Oxidación del Hierro en Oxihemoglobina.
- 27.1.2.3.3.3.1.3.5)- Cooperatividad .
- 27.1.2.3.3.3.1.3.6)- Unión de Ligandos Que No sea Oxígeno.
- 27.1.2.3.3.3.1.3.7)- Competitivo.
- 27.1.2.3.3.3.1.4)- Alostéricos.
- 27.1.2.3.3.3.1.5)- Tipos de Seres Humanos.
- 27.1.2.3.3.3.1.6)- Formas Variabables Que Ccausan la Enfermedad.
- 27.1.2.3.3.3.1.7)- Degradación en Animales Vertebrados.
- 27.1.2.3.3.3.1.7.1) - Papel en la Enfermedad.
- 27.1.2.3.3.3.1.8)- Diagnóstico Utilizado.
- 27.1.2.3.3.3.1.8.1)- Athletic de Seguimiento y Autoseguimiento de Usos.
- 27.1.2.3.3.3.1.9)- Análogos en Organismos del No-Vertebrado.
- 27.1.2.3.3.3.1.10)- Oras Proteinas Oxígeno Que Ata.
- 27.1.2.3.3.3.1.11)- Presencia en las Células Nonerythroid.
- 27.1.2.3.3.3.1.12)- En Historia, Arte y Música.
- 27.1.2.3.3.3.1.13)- Véase También.
- 27.1.2.3.3.3.1.14)- Referencias.
- 27.1.2.3.3.3.1.15)- Lectura Adicional.
- 27.1.2.3.3.3.1.16)- Acoplamientos Externos.
- 27.1.2.3.3.3.1.17)- Editar Enlaces.
- 27.1.2.3.3.4)- Toxicidad.
- 27.1.2.3.3.5)- Protección Bacteriana.
- 27.1.2. 3.3.6)- Depósitos de Hierro del Cuerpo.
- 27.1.2.3.3.7)- Mecanismos de Regulación del Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.1)- Regulación Sistémica del Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.2)- Absorción de Hierro en la Dieta.
- 27.1.2.3.3.7.3)- Reciclaje de Hierro y Pérdida de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4)- Regulación Celular de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4.1)- Importación de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4.2)- El Pool de Hierro Lábil.
- 27.1.2.3.3.7.4.3)- La Agrupación de Almacenamiento de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4.4)- Exportación de Hierro.
- 27.1.2.3.3.8)- Patología Relacionada con el Hierro.
- 27.1.2.3.3.8.1)- Deficiencia de Hierro.
- 27.1.2.3.3.8.2)- Sobrecarga de Hierro.
- 27.1.2.3.3.9)- Referencias.
- 27.1.2.3.3.10)- Lectura Adicional.
- 27.1.2.3.3.11)- Acoplamientos Externos.
- 27.1.2.3.3.12)- Enlaces Externos.
- 27.1.2.3.4)- [Reglamento del Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.1)- [Esencialidad](#) ,
- 27.1.2.3.4.1.1)- [Fetos, Bebés y Niños](#).
- 27.1.2.3.4.1.2)- [Homeostasis](#).
- 27.1.2.3.4.1.3)- [Absorción](#).
- 27.1.2.3.4.1.4)- [Distribución](#).
- 27.1.2.3.4.1.5)- [Excreción](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 27.1.2.3.4.2)- [Recomendaciones Dietéticas](#) .
- 27.1.2.3.4.2.1)- [Adultos](#).
- 27.1.2.3.4.2.2)- [Adolescentes, Niños y Bebés](#).
- 27.1.2.3.4.2.3)- [Mujeres Embarazadas y Lactantes](#).
- 27.1.2.3.4.3)- [Fuentes de Alimentación](#) .
- 27.1.2.3.4.3.1)- [Suplementación de Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.4)- [La Deficiencia de Cobre y Exceso de Enfermedades \(no genéticas\)](#) -
- 27.1.2.3.4.4.1)- [Deficiencia de Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.4.2)- [Exceso de Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.4.3)- [Toxicidad por Cobre de la Exposición Excesiva](#).
- 27.1.2.3.4.4.4)- [Exposiciones Agudas](#)
- 27.1.2.3.4.4.5)- [Exposiciones Crónicas](#).
- 27.1.2.3.4.4.6)- [Medidas de Estado Elevado de Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.5)- [Enfermedades Metabólicas Cobre Hereditarias](#) .
- 27.1.2.3.4.5.1)- [Enfermedad de Menkes](#).
- 27.1.2.3.4.5.2)- [Enfermedad de Wilson](#).
- 27.1.2.3.4.5.3)- [Otros Síndromes Hereditarios Relacionados con Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.6)- [Cáncer](#).
- 27.1.2.3.4.7)- [Contracepción con DIU de Cobre](#).
- 27.1.2.3.4.8)- [Vegetal y Salud Animal](#).
- 27.1.2.3.4.8.1)- [Sanidad vegetal](#).
- 27.1.2.3.4.9)- [Enlaces Externos](#).
- 27.1.2.3.5)- [Niveles de Gases de Sangre](#).
- 27.1.2.3.6)- [Contenido de Oxígeno de la Sangre](#).
- 27.1.2.3.7)- [Presión Arterial](#).
- 27.1.2.3.8)- [Niveles de Calcio](#).
- 27.1.2.3.9)- [Concentración de Sodio](#).
- 27.1.2.3.10)- [Concentración de Potasio](#).
- 27.1.2.3.11)- [Balance de Líquidos](#).
- 27.1.2.3.12)- [PH de la Sangre](#).
- 27.1.2.3.13)- [Líquido Cefalorraquídeo](#).
- 27.1.2.3.14)- [Neurotransmisión](#).
- 27.1.2.3.14.1)- [Neuropsiquiatría](#).
- 27.1.2.3.14.1.1)- [Acercamiento Entre Neurología y Psiquiatría](#).
- 27.1.2.3.14.1.1.1)- [Monismo entre Mente y Cerebro](#).
- 27.1.2.3.14.1.1.2)- [Pluralismo Causal](#).
- 27.1.2.3.14.1.1.3)- [Bases Orgánicas](#).
- 27.1.2.3.14.1.1.4)- [Mejor Atención Al Paciente](#).
- 27.1.2.3.14.1.1.5)- [Mejor Modelo de Gestión](#).
- 27.1.2.3.14.1.2)- [Véase También](#).
- 27.1.2.3.14.1.3)- [Referencias](#).
- 27.1.2.3.14.1.4)- [Acoplamiento Externos](#)
- 27.1.2.3.14.1.5)- [Enlaces Externos](#).
- 27.1.2.3.15)- [Sistema Neuroendocrino](#).
- 27.1.2.3.15.1)- [Principales Sistemas Neuroendócrinos](#).
- 27.1.2.3.15.2)- [Células Neuroendócrinas Pulmonares](#).
- 27.1.2.3.15.3)- [Véase También](#).
- 27.1.2.3.15.4)- [Referencias](#).
- 27.1.2.3.15.5)- [Acoplamiento Externos](#).
- 27.1.2.3.15.6)- [Enlaces Externos](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 27.1.2.3.15.7)- Metabolismo.
- 27.1.2.3.15.7.1)- [Productos Bioquímicos Clave](#).
- 27.1.2.3.15.7.1.1)- [Aminoácidos y Proteínas](#).
- 27.1.2.3.15.7.1.2)- [Lípidos](#).
- 27.1.2.3.15.7.1.3)- [Hidratos de Carbono](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.4)- [Nucleótidos](#)-
- 27.1.2.3.15.7.1.5)- [Coenzimas](#).
- 27.1.2.3.15.7.1.6)- [Minerales y Cofactores](#).
- 27.1.2.3.15.7.2)- [Catabolismo](#).
- 27.1.2.3.15.7.2.1)- [Digestión](#).
- 27.1.2.3.15.7.2.2)- [Energía de Compuestos Orgánicos](#).
- 27.1.2.3.15.7.3)- [Transformaciones de Energía](#).
- 27.1.2.3.15.7.3.1)- [Fosforilación Oxidativa](#).
- 27.1.2.3.15.7.3.2)- [Energía de Compuestos Inorgánicos](#).
- 27.1.2.3.15.7.3.3)- [Energía de la Luz](#).
- 27.1.2.3.15.7.4)- [Anabolismo](#).
- 27.1.2.3.15.7.4.1)- [Fijación de Carbono](#).
- 27.1.2.3.15.7.4.2)- [Carbohidratos y Glycans](#).
- 27.1.2.3.15.7.4.3)- [Ácidos grasos, Isoprenoides y Esteroides](#).
- 27.1.2.3.15.7.4.4)- [Proteínas](#).
- 27.1.2.3.15.7.4.5)- [Salvamento y Síntesis de Nucleótidos](#).
- 27.1.2.3.15.7.5)- [Xenobióticos y Metabolismo Redox](#).
- 27.1.2.3.15.7.6)- [Termodinámica de Organismos Vivos](#).
- 27.1.2.3.15.7.7)- [Regulación y Control](#).
- 27.1.2.3.15.7.8)- [Evolución](#).
- 27.1.2.3.15.7.9)- [Investigación y Manipulación](#).
- 27.1.2.3.15.7.10)- [Historia](#)-
- 27.1.2.3.15.7.11)- [Véase También](#).
- 27.1.2.3.15.7.12)- [Referencias](#).
- 27.1.2.3.15.7.13)- [Lectura Adicional](#).
- 27.1.2.3.15.7.14)- [Acoplamiento Externo](#).
- 27.1.2.3.15.7.15)- [Enlaces Externos](#).
- 27.1.2.3.16)- [Regulación Génica](#).
- 27.1.2.3.17)- [Balance de Energía](#).
- 27.1.2.4)- [Significación Clínica](#).
- 27.1.2.5)- [Biosfera](#).
- 27.1.2.6)- [Predictivo](#).
- 27.1.2.7)- [Otros campos](#).
- 27.1.2.7.1)- [Riesgo](#).
- 27.1.2.7.2)- [Estrés](#).
- 27.1.2.7.3)- [Tecnología](#).
- 27.1.2.8)- [Véase También](#).
- 27.1.2.9)- [Referencias](#).
- 27.1.2.10)- [Lectura Adicional](#).
- 27.1.2.11)- [Acoplamiento Externo](#).
- 27.2)- [Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química](#).
- 27.2.1)- [Acción Ionotrópica](#) .
- 27.2.1.1)- [Potencial Excitador Postsináptico \(PEPS\)](#).

- 27. [2.1.2\)- Potencial Inhibidor PostSináptico \(PIPS\).](#)
- 27. [2.2\)- Acción Metabotrópica.](#)
- 27. [2.3\)- Neurotransmisión Primaria y Secundaria.](#)
- 27. [3\)- Integración de la Información .](#)
- 27. [3.1\)- Suma Espacial.](#)
- 27. [3.2 \)- Suma Temporal.](#)
- 27. [4 \)- Aprendizaje y Memoria.](#)
- 27. [5\)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados .](#)
- 27. [5.1\)- Habitación y Sensibilización Sináptica .](#)
- 27. [5.1.1\)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.](#)
- 27. [5.1.2\)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.](#)
- 27. [6\)- Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados.](#)
- 27. [7 \)- Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados .](#)
- 27. [7.1\)- Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo .](#)
- 27. [7.1.1\)- Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo.](#)
- 27. [7.2\)- Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo.](#)
- 27. [7.2.1\)- Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.](#)
- 27. [8 \)- Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.](#)
- 27. [9\) Bibliografía.](#)
- 27. [10 \)- Otras Fuentes Consultadas.](#)
- 27. [11\)- Véase También.](#)
- 27. [12\)- Enlaces Externos.](#)
- CAPÍTULO XXVIII- 28)- CANALES .
 - 28.1)- CANAL IÓNICO.
 - 28.1.1)-Historia.
 - 28.1. [2\)- Descripción Básica.](#)
 - 28.1. [3\)- Mecanismos para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos.](#)
 - 28.1. [3.1\)- Canales Regulados por Voltaje.](#)
 - 28.1. [3.1.1\)- Canales de Sodio \(Na⁺\).](#)
 - 28.1. [3.1.2\)-Canales de Potasio \(K⁺\)-](#)
 - 28.1. [3.1.3\)- Canales de calcio \(Ca²⁺\).](#)
 - 28.1. [3.1.4\)- Canales de cloruro \(Cl⁻\).](#)
 - 28.1. [3.2\)- Canales Regulados por Ligandos.](#)
 - 28.1. [3.3\)- Canales Mecanosensibles.](#)
 - 28.1. [4\)- Rol Biológico.](#)
 - 28.1. [5\)- Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes para su Función.](#)
 - 28.1. [6\)- Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos \(Canalopatías\).](#)
 - 28.1. [7\)- Método del Patch-clamp.](#)
 - 28.1. [8\)- El Canal Iónico en las Artes Plásticas.](#)
 - 28.1. [9\)- Véase También.](#)
 - 28.1. [10\)- Referencias.](#)
 - 28.1. [11\)- Enlaces externos.](#)
- **CAPÍTULO XXIX -29.)- CANAL DE SODIO.**
 - 29. [1\)- Genes.](#)
 - 29. [2\)- Estructura Proteica.](#)
 - 29. [3\)- Apertura \(Gating\).](#)
 - 29. [4\)- Permeabilidad.](#)
 - 29. [5\)- Diversidad.](#)

- 29.6)- [Subunidades Alfa.](#)
- 29.7)- [Subunidad Beta.](#)
- 29.8)- [Modulación.](#)
- 29.9)- [Funciones.](#)
- 29.10)- [Referencias.](#)
- CAPÍTULOXXX - 30)- BOMBA SODIO-POTASIO.
 - 30.1)- [Descubrimiento.](#)
 - 30.2)- [Funcionamiento y Estructura.](#)
 - 30.2.1)- [Estructura Proteica.](#)
 - 30.2.2)- [Funcionamiento.](#)
 - 30.3)- [Funciones](#)
 - 30.3.1)- [Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular.](#)
 - 30.3.2)- [Absorción y Reabsorción de Moléculas.](#)
 - 30.3.3)- [Potencial Eléctrico de Membrana.](#)
 - 30.3.4)- [Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio.](#)
 - 30.3.4.1)- [Impulsos Nerviosos.](#)
 - 30.3.5)- [Transducción de Señales.](#)
 - 30.4)- [Farmacología.](#)
- **CAPÍTULO XXXI -31)- CANAL CALCIO.**
 - 31.1)- Generalidades.
 - 31.2)- Referencias.
 - 31.3)- Véase También.
 - 31.4)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.
 - 31.4.1)- [Antecedentes Históricos.](#)
 - 31.4.2)- [Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.](#)
 - 31.4.3)- [Efectos.](#)
 - 31.4.4)- [Modo de Acción.](#)
 - 31.4.5)- [Información Adicional.](#)
 - 31.4.6)- [Referencias.](#)
 - 31.4.7)- Bibliografía.
 - 31.4.8)- Véase También.
- **CAPÍTULO XXXII- 32)- DESPOLARIZACION.**
 - 32.1)- Generalidades.
 - 32.2)- Referencias.
- **CAPÍTULO XXXIII) - 33)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.**
 - 33.1)- [Vista General-](#)
 - 33.2)- [Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas.](#)
 - 33.3)- [El Potencial de Reposo de la Membrana Celular.](#)
 - 33.4)- [Fases del Potencial de Acción Cardíaco .](#)
 - 33.4.1)- [Fase 0.](#)
 - 33.4.2)- [Fase 1.](#)
 - 33.4.3)- [Fase 2.](#)
 - 33.4.4)- [Fase 3.](#)
 - 33.4.5)- [Fase 4.](#)
 - 33.5)- [Automatismo Cardíaco .](#)
 - 33.5.1)- [Localización de las Células Marcapasos.](#)
 - 33.5.2)- [Canales Iónicos Marcapasos.](#)
 - 33.5.3)- [Variaciones del Automatismo.](#)
 - 33.6)- [Referencias.](#)

- 33.7)- [Véase También.](#)
- 33.8)- [Enlaces Externos.](#)
- CAPÍTULO XXXIV34)- CANAL DE SODIO EPITELIAL.
- 34.1)- [Estructura](#) .
- 34.1.1)- [Subunidad \$\delta\$.](#)
- 34.2)- [Ubicación y Función.](#)
- 34.3)- [Genes.](#)
- 34.4) [Referencias.](#)
- CAPÍTULO XXXV- 35)- CANALOPATÍAS.
- 35.1)- [Manifestaciones Clínicas](#) .
- 35.1.1)- [Tipos.](#)
- 35.1.2)- [Canalopatías del Músculo Esquelético.](#)
- 35.1.3)- [Canalopatías del Sistema Nervioso Central.](#)
- 35.1.4)- [Canalopatías de Sodio.](#)
- 35.2)- [Referencias.](#)
- 35.3)- [Enlaces Externos.](#)
- CAPÍTULO XXXVI - 36)- INFLAMACIÓN.
- 36.1)- [Agentes Inflamatorios.](#)
- 36.2)- [Evolución histórica.](#)
- 36.3)- [Inflamación aguda](#) .
- 36.3.1)- [Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo.](#)
- 36.3.2)- [Alteración de la Permeabilidad Vascular](#) .
- 36.3.2.1)- [Contracción de las Células Endoteliales.](#)
- 36.3.2.2)- [Daño Endotelial.](#)
- 36.3.2.3)- [Aumento de la Transcitosis.](#)
- 36.3.2.4)- [Respuestas de los Vasos Linfáticos.](#)
- 36.3.3)- [Modificaciones Leucocitarias.](#)
- 36.3.4)- [Mediadores de la Inflamación](#) .
- 36.3.4.1)- [Metabolitos del Ácido Araquidónico.](#)
- 36.3.4.2)- [Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina.](#)
- 36.3.4.3)- [Citoquinas.](#)
- 36.3.4.4)- [Factor Activador de las Plaquetas.](#)
- 36.3.4.5) [Óxido Nítrico.](#)
- 36.3.4.6)- [Radicales Libres de Oxígeno \(RLO\).](#)
- 36.3.4.7)- [Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos.](#)
- 36.3.4.8)- [Neuropéptidos.](#)
- 36.3.4.9)- [Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas.](#)
- 36.3.5)- [Efectos Generales de la Inflamación.](#)
- 36.3.6)- [Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.](#)
- 36.4)- [Inflamación Crónica](#) .
- 36.4.1)- [Causas](#) .
- 36.4.1.1)- [Infecciones Persistentes.](#)
- 36.4.1.2)- [Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune.](#)
- 36.4.1.3)- [Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos.](#)
- 36.4.2)- [Características.](#)
- 36.4.3)- [Células Implicadas en la Inflamación Crónica](#) .
- 36.4.3.1)- [Macrófagos.](#)
- 36.4.3.2)- [Linfocitos.](#)
- 36.4.3.3)- [Células Plasmáticas.](#)
- 36.4.3.4)- [Eosinófilos.](#)

- 36.[4.3.5\)- Mastocitos.](#)
- 36.[4.3.6\)- Neutrófilos.](#)
- 36.[4.4\)- Inflamación Granulomatosa.](#)
- 36.[5\)- Véase También.](#)
- 36.[6\)- Referencias.](#)
- CAPÍTULO XXXVII - 37)- CÁNCER.
- 37.[1\)-Clasificación](#)
- 37.[1.1\)- Nomenclatura.](#)
- 37.[1.2\)- Conceptos Semejantes.](#)
- 37.[2\)- Epidemiología.](#)
- 37.[3\)- Etiología.](#)
- 37.[3.1\)- Productos químicos.](#)
- 37.[3.2\)- Factores Dietéticos y Ejercicio.](#)
- 37.[3.3\)- Infección.](#)
- 37.[3.4\)- Radiación.](#)
- 37.[3.5\)- Genética.](#)
- 37.[3.6A\)- Agentes físicos.](#)
- 37.[3.7\)- Hormonas.](#)
- 37.[3.8\)- Autoinmunidad e Inflamación.](#)
- 37.[3.9\)- Permeabilidad Intestinal Aumentada.](#)
- 37.[4\)- Patogenia.](#)
- 37.[4.1\)- Mecanismos supresores de tumores.](#)
- 37.[4.2\)- Morfología y Crecimiento Tumoral.](#)
- 37.[4.3\)- Genética.](#)
- 37.[5\)- Diagnóstico.](#)
- 37.[5.1\)- Biomarcadores.](#)
- 37.[5.2\)- Gradación y Estadificación](#)
- 37.[6\)-Tratamiento.](#)
- 37.[6.1\)- Cirugía.](#)
- 37.[6.2\)- Radioterapia.](#)
- 37.[6.3\)- Quimioterapia.](#)
- 37.[6.4\)- Inmunoterapia o Terapia Biológica.](#)
- 37.[6.5\)- Hormonoterapia.](#)
- 37.[6.6\)- Trasplante de médula ósea.](#)
- 37.[6.7\)- Terapia génica.](#)
- 37.[6.8\)- Aspectos Psicológicos.](#)
- 37.[6.9\)- Cuidados Paliativos.](#)
- 37.[7\)- Pronóstico.](#)
- 37.[8\)- Profilaxis.](#)
- 37.[8.1\)- Screening.](#)
- 37.[9\)- El cáncer en el Mundo Animal .](#)
- 37.[10\)- Tumores en el Mundo Vegetal.](#)
- 37.[11\)- Terminología.](#)
- 37.[12\)- Véase También.](#)
- 37.[13\)- Referencias.](#)
- 37.[14\)- Enlaces Externos.](#)
- CAPÍTULO XXXVIII - 38)- SISTEMA AUTOINMUNE.
- 38)- SISTEMA AUTOINMUNE.
- 38.1)- SISTEMA INMUNITARIO.
- 38.1.1)- Historia de la Inmunología.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 381.2)- Órganos Primarios y Secundarios.
- 38.1.3)- Líneas Inmunitarias de Defensa.
- 38.1.4)- Características del Sistema Inmunitario.
- 38.1.5)- Barreras Superficiales y Químicas.
- 38.1.6)- Inmunidad Innata .
- 38.1.6.1)- Barreras Humerales y Químicas .
- 38.1.6.1.1)- Fiebre.
- 38.1.6.1.2)- Inflamación.
- 38.1.6.1.3)- Sistema del Complemento.
- 38.1.6.2)- Barreras Celulares del Sistema Innato.
- 38.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .
- 38.1.7.1)- Linfocitos .
- 38.1.7.1.1)- Linfocitos T - citotóxicos.
- 38.1.7.1.2)- Linfocitos T- colaboradores.
- 38.1.7.1.3)- Células T y δ
- 38.1.7.1.4)- Anticuerpos y Linfocitos B.
- 38.1.7.1.5)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.
- 38.1.7.2)- Memoria Inmunitaria .
- 38.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.
- 38.1.7.2.2)- Inmunidad Activa e Inmunización.
- 38.1.8)- Trastornos de la Inmunidad Humana .
- 38.1.8.1)- Inmunodeficiencias.
- 38.1.8.2)- Autoinmunidad.
- 38.1.8.3)- Hipersensibilidad.
- 38.1.9)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.
- 38.1.10)- Inmunología de Tumores.
- 38.1.11)- Regulación Fisiológica.
- 38.1.12)- Manipulación en la Medicina.
- 38.1.13)- Manipulación por los Patógenos.
- 38.1.14)- Véase También.
- 38.1.15)- Referencias.
- 38.1.16)- Enlaces Externos.
- CAPÍTULO XXXIX- 39)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.
- 39.1)- Etiopatogenia.
- 39.2)- Clínica.
- 39.3)- Tratamiento.
- 39.4)- Pronóstico.
- 39.5)- Complicaciones.
- 39.6)- Prevención.
- 39.7)- Formas Clínicas.
- 39.8)- Leer Más..
- 39.8)- Referencias.
- CAPÍTULO XXXX - 40)- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.
- 40.1) - Historia.
- 40.2)- Mecanismo .
- 40.3) Signos y Síntomas .
- 40.4)- Factores de Riesgo .
- 40.5)- Diagnóstico .
- 40.5.1).- Anticoagulante Lúpico .
- 40.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.

- 40.6)- Criterios .
- 40.7)- Tratamiento .
- 40.7.1)- Rivaroxabán.
- 40.7.1.1)- Desarrollo.
- 40.7.1.2)- Uso.
- 40.7.1.3)- Referencias.
- 40.7.1.4)- Enlaces Externos.
- 40.8)- Pronóstico
- 40.9)- Véase También.
- 40.10)- Referencias .
- 40.11)- Bibliografía .
- 40.12)- Enlaces Externos.
- CAPÍTULO XXXXI - 41)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.
- 41.1)- Historia .
- 41.2) Naturaleza y Clasificación .
- 41.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) .
- 41.4)- Anticoagulante Lúpico (AL) .
- 41.5)- Anti $\beta 2$ glicoproteína I (a $\beta 2$ GPI) .
- 41.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT) .
- 41.7)- Otras Especificidades.
- 418)- Véase También .
- 41.9)- Referencias.
- CAPÍTULO XXXXII -42)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.
- 42.1)- Historia .
- 42.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.
- 42.3)- Utilidad Clínica .
- 42.4)- Véase También .
- 42.5)- Referencias.
- 42.6)- Enlaces Externos.
- CAPÍTULO XXXXIII - 43)- ANTICOAGULANTES LÚPICOS-
- 43.1)- Etiopatogenia.
- 43.2)- Clínica.
- 43.3)-Tratamiento.
- 43.4)- Pronóstico.
- 43.5)-Prevención.
- 43.6)-Vease Tambien.
- 43.7)- Referencias.
- CAPÍTULO XXXXIV - 44)- AUTOANTICUERPO.
- 44.1)- Producción .
- 44.2)- Causa y Origen Genético .
- 44.3)- Tipos.
- 44.3.1)- Factor Reumatoide.
- 44.3.2)- Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP) .
- 44.3.3) Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL) .
- 44.3.3.1)- Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL) .
- 44.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).
- 44.3.4)- Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) .
- 44.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) .
- 44.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA) .
- 44.3.6.1)- Anti-ADN .

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 44.3.6.2)- Anti-ENA.
- 44.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas
- 44.5)- Bibliografía .
- 44.6)- Referencias.
- 44.7)- Véase También .
- 44.8)- Enlaces Externos.
- CAPÍTULO XXXXV - 45)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).
- 45.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas
- 45.2) Formas de Anticuerpos.
- 45.2.1)- Forma Soluble.
- 45.2.2)- Forma Anclada A Membrana.
- 45.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.
- 45.3.1)- Alotipos.
- 45.3.2)- Idiotipo.
- 45.4)- Estructura .
- 45.4.1)- Primeros Trabajos.
- 45. 4.2)- Dominios De Inmunoglobulina.
- 45.4.3)- Cadena Pesada.
- 45.4.4)- Cadena Ligera.
- 45.4.5)- Regiones Fab y Fc.
- 45.5)- Función .
- 45.5.1)- Activación del Complemento.
- 45.5.2)- Activación de Células Efectoras.
- 45.6)- Diversidad de Inmunoglobulinas.
- 45.6.1)- Variabilidad De Dominios.
- 45.6.2)- Recombinación V (D) J.
- .45.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración De Afinidad.
- 45.6.4)- Cambio De Clase.
- 45.6.5)- Conversión Génica.
- 45.6.6)- Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.
- 45.7)- Evolución De Inmunoglobulinas .
- 45.7.1)- Animales Pluricelulares
- 45.7.2)- Deuteróstomos.
- 45.7.3)- Gnatostomados.
- 45.8)- Aplicaciones Médicas.
- 45.8.1)- Diagnóstico De Enfermedades.
- 45.8.2)- Tratamientos Terapéuticos.
- 45.8.3)- Terapia Prenatal.
- 45.9)- Aplicaciones en la Investigación Científica.
- 45.10)- Variantes De Anticuerpos En Medicina e Investigación.
- 45.11)- Véase También.
- 45.12)- Referencias.
- 45.13)- Bibliografía.
- 45.14)- Enlaces Externos.

- TOMO 4 -

- CAPÍTULO XXXXVI - 46)- ALERGOLOGÍA. y -47)- ENFERMEDAD AUTOINMUNE.
- 46.1)- [Clasificación](#) .

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 46. [1.1\)- Específicas de órgano.](#)
- 46. [1.2 - Multiorgánicas o Sistémicas.](#)
- 46. [2\) Etiología .](#)
- 46. [2.1\)- Teorías antiguas.](#)
- 46. [2.2\)- Teorías nuevas: permeabilidad Intestinal Aumentada.](#)
- 46. [3\)- Pronóstico.](#)
- 46. [4\)- Referencias.](#)
- 46. [5\)- Bibliografía.](#)

- CAPÍTULO XXXXVII- 47)- ENFERMEDAD AUTOINMUNE.

- 47. [1\)- Terminología.](#)
- 47. [2\)- Órganos Primarios y Secundarios.](#)
- 47. [3\) Líneas Inmunitarias de Defensa.](#)
- 47. [4\)- Características del Sistema Inmunitario.](#)
- 47. [5\)- Barreras Superficiales y Químicas.](#)
- 47. [6\)- Inmunidad Innata .](#)
- 47. [6.1\)- Barreras Humorales y Químicas .](#)
- 47. [6.1.1\) - Fiebre.](#)
- 47. [6.1.2\)- Inflamación.](#)
- 47. [6.1.3\)- Sistema del Complemento.](#)
- 47. [6.2\)- Barreras Celulares del Sistema Innato.](#)
- 47. [7\)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .](#)
- 47. [7.1\)- Linfocitos .](#)
- 47. [7.1.1\) -Linfocitos T Citotóxicos.](#)
- 47. [7.1.2\)- Linfocitos T Colaboradores.](#)
- 47. [7.1.3\)- Células T y \$\delta\$.](#)
- 47. [7.1.4\)- Anticuerpos y Linfocitos B.](#)
- 47. [7.1.5\)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.](#)
- 47. [7.2\)- Memoria Inmunitaria .](#)
- 47. [7.2.1\)- Inmunidad Pasiva.](#)
- 47. [7.2.2\)- Inmunidad Activa e Inmunización.](#)
- 47. [8\)- Trastornos de la Inmunidad Humana .](#)
- 47. [8.1\)- Inmunodeficiencias.](#)
- 47. [8.2\)- Autoinmunidad.](#)
- 47. [8.3\)- Hipersensibilidad.](#)
- 47. [9\)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.](#)
- 47. [10\)- Inmunología de Tumores.](#)
- 47. [11\) Regulación Fisiológica.](#)
- 47. [12\)- Manipulación en la Medicina.](#)
- 47. [13\)- Manipulación por los Patógenos.](#)
- 47. [14\)- Historia de la Inmunología.](#)
- 47. [15\)- Véase También.](#)
- 47. [16\)- Referencias.](#)
- 47. [17\) - Enlaces Externos.](#)
- CAPÍTULO XXXXVIII - 48)- ENDOCRINOLOGÍA.
- 48. [1\)- Sistema Endócrino.](#)
- 48. [1.1 \)- Historia de la Endocrinología.](#)
- 48. [2\)- RECEPTOR CELULAR.](#)
- 48. [2.1\)- Tipos de Receptores Celulares .](#)

- 48.2.1.1)- [Tipos.](#)
- 48.2.2)- [Tipos de Receptores por Mecanismo .](#)
- 48.2.2.1)- [Receptores Acoplados a Proteínas G.](#)
- 48.2.2.2)- [Receptores Basados en la Apertura de un Canal Iónico.](#)
- 48.2.2.3) [Receptores Ligados a Enzima.](#)
- 48.2.2.4)- [Receptores Transmembrana .](#)
- 48.2.2.4.1)- [Receptores con Actividad Tirosina Quinasa Intrínseca.](#)
- 48.2.2.4.2)- [Receptores Que Carecen de Actividad Intrínseca y Reclutan Quinasas.](#)
- 48.2.2.4.3)- [Receptores Acoplados a Proteínas G.](#)
- 48.2.2.4.4)- [Reconocimiento de la Hormona por los Receptores Transmembrana](#)
- 48.2.2.5)- [Receptores Nucleares .](#)
- 48.2.2.5.1)- [Receptores Esteroideos.](#)
- 48.2.2.5.2)- [RXS y Receptores Huérfanos.](#)
- 48.2.3)- [Referencias.](#)
- 48.3)- [TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES.](#)
- 48.3.1)- [Generalidades.](#)
- 48.3.2)- [Estímulos Celulares.](#)
- 48.3.3)- [Respuestas Celulares.](#)
- 48.3.4)- [Tipos de Señales Celulares .](#)
- 48.3.4.1)- [Señales Extracelulares.](#)
- 48.3.4.2)- [Señales Intracelulares.](#)
- 48.3.4.3)- [Señales Intercelulares .](#)
- 48.3.4.3.1)- [Hormonas.](#)
- 48.3.5)- [Tipos de Receptores Celulares .](#)
- 48.3.5.1)- [Receptores Transmembrana.](#)
- 48.3.5.1.1)- [Reconocimiento de la Hormona por los Receptores Transmembrana.](#)
- 48.3.5.1.2)- [Transducción de Señales por Cambios Estructurales de los Receptores Transmembrana .](#)
- 48.3.5.1.2.1)- [Receptores con Actividad Tirosina Quinasa Intrínseca.](#)
- 48.3.5.1.2.2)- [Receptores Que Carecen de Actividad Intrínseca y Reclutan Quinasas.](#)
- 48.3.5.1.2.3)- [Receptores Asociados a Proteínas G.](#)
- 48.3.5.1.3)- [Transducción de Señales de Receptores Transmembrana Que son Canales Iónicos.](#)
- 48.3.5.1.4)- [Transducción de Señales de Receptores Transmembrana Que Cambian el Potencial Transmembrana](#)
- 48.3.5.2)- [Receptores Nucleares](#)
- 48.3.5.2.1)- [Receptores Esteroideos.](#)
- 48.3.5.2.2)- [RXS y Receptores Huérfanos.](#)
- 48.3.6)- [Amplificación de la Señal .](#)
- 48.3.6.1)- [Amplificación de Señal del Receptor Transmembrana Hormonal.](#)
- 48.3.7)- [Transducción de Señal Intracelular .](#)
- 48.3.7.1)- [Calcio Como Segundo Mensajero .](#)
- 48.3.7.1.1)- [Función del Calcio.](#)
- 48.3.7.2)- [Óxido nítrico Como Segundo Mensajero.](#)
- 48.3.8)- [Véase También.](#)
- 48.3.9)- [Referencias.](#)
- 48.4.)- [PROSTAGLANDINAS.](#)
- 48.4.1)- [Historia y Nombre.](#)
- 48.4.2)- [Síntesis de las Prostaglandinas.](#)
- 48.4.3)- [Función de las Prostaglandinas.](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

[-48.4.4\)- Prostaglandinas y Antiinflamatorios No Esteroides \(AINE\)](#)

[-48.4.4.1\)- Tipos.](#)

[-48.4.5\)- Función Fisiológica Vascular.](#)

[-48.4.6\)- Prostaglandinas y Calvicie.](#)

[-48.4.7\)- Prostaglandinas y Cáncer.](#)

[-48.4.8\)- Véase También.](#)

[-48.4.9\)- Bibliografía.](#)

[-48.4.10\)- Referencias.](#)

[-48.4.11\)- Enlaces Externos.](#)

[-48.5\)- Endocrinopatías.](#)

[-48.6\)- Referencias.](#)

[-48.7\)- Enlaces Externos.](#)

[-CAPÍTULO IL - 49\)- HEMATOLOGÍA.](#)

[-49.1\)- Objetivo de la Hematología.](#)

[-49.2\)- Fundamentos de la Hematología.](#)

[-49.3\)- Enfermedades Hematológicas.](#)

[-49.4 \)- Pruebas en Hematología.](#)

[-49.5\)- Tratamientos.](#)

[-49.6\)- Referencias.](#)

[-49.7\)- Enlaces Externos.](#)

[- CAPÍTULO L - 50\)- RESECCIÓN TRANSURETRAL DE PRÓSTATA.](#)

[-50.1\)- Indicaciones.](#)

[-50.2\)- Tipos de RTUP.](#)

[-50.3\)- Riesgos](#)

[-50.4\)- Véase También.](#)

[-50.5\)- Referencias](#)

[-50.6\)- Acoplamiento Externos.](#)

[- CAPÍTULO LI - 51\) - DISCO INTERVETEBRAL.](#)

[-51.1\)- Anatomía](#)

[-51.1.1\)- Anexos pilar anterior.](#)

[-51.1.2\)- Inervación del disco intervertebral.](#)

[.51.2\)- Estructura y Composición.](#)

[-51.3\)- Biomecánica.](#)

[-51.4\)- Unidad Vertebral Funcional.](#)

[-51.5\)- Estructura del Disco-](#)

[-51.5.1\)- Núcleo Pulposos.](#)

[- 51.5.2\)- Anillo Fibroso.](#)

[-51.5.3\)- Placas Terminales Cartilaginosas.](#)

[-51.6\)- Comportamiento del disco intervertebral sometido a diferentes cargas.](#)

[-51.7\)- Modificaciones del disco durante los movimientos del raquis cervical.](#)

[-51.8\)- Estado de pre-compresión del disco intervertebral.](#)

[-51.9\)- Mecanismo de auto estabilidad del disco intervertebral](#)

[-51.10\)- La migración de agua en el núcleo pulposos](#)

[- 51..11\)- Comparación del núcleo pulposos con una rótula](#)

[-51.12\)- Lesiones.](#)

- 51.13)-- [Calcificación del Disco](#)
- 51.14)- [Patología](#).
- 51.14.1)-- [Artrosis vertebral](#).
- 51.14.1.1)- [Síntomas](#).
- 51.14.1.2)- [Riesgos](#).
- 51.14.1.3)-[Indicaciones](#).
- 51.14.1.4)- [Patología Discal](#).
- 51.14.2)- [Hernia discal](#).
- 51.14.2.1)-[Cervical](#).
- 51.14.2.2)-[Torácica](#).
- 51.14.2.3)-[Lumbar](#).
- 51.14.2.4)- [Fases de la hernia discal](#) .
- 51.15)- [Tratamiento](#).
- 51.15.1)-- [Tratamientos quirúrgicos](#).
- 51.15.2)- [Tratamiento fisioterápico](#).
- 51.15.3)- [Prótesis de disco intervertebral](#).
- 51.16)- [Véase También](#).
- 51.17)- [Enlaces externos](#).
- 51.18)- [Bibliografía](#).

- CAPÍTULO LII - 52)- COLUMNA VERTEBRAL.
- 52.1)- [Regiones de la columna](#).
- 52.1.1)-[Región cervical](#).
- 52.1.2)-[Región torácica](#).
- 52.1.3)-[Región lumbar](#)
- 52.1.4)-[Región sacra](#)
- 52.1.5)- [Cóccix](#)
- 52.2)- [Funciones](#).
- 52.3)- [Constitución](#)
- 52.4)- [Curvaturas de la columna vertebral humana](#).
- 52.4.1)-[Curvaturas anteroposteriores](#).
- 52.4.2)- [Curvaturas laterales](#).
- 52.5)- [Biomecánica fisioterápica](#)
- 52.5.1)- [Unidad funcional vertebral](#).
- 52.5.2)-[Generalidades del cuerpo vertebral](#).
- 52.5.3)- [Generalidades del arco](#).
- 52.5.4)- [Biomecánica del arco](#)
- 52.5.5)- [Biomecánica del cuerpo vertebral](#)
- 52.5.6)- [Función de las columnas que forman los discos y arcos](#)
- 52.5.7)- [Biomecánica de los pilares vertebrales](#).
- 52.5.7.1)- [Pilar anterior](#).
- 52.5.7.1.1)- [Cuerpo vertebral](#).
- 52.5.7.1.2)- [Disco intervertebral](#).
- 52.5.8)- [Par funcional vertebral](#).

- 52.5.8.1)- [Anillo fibroso](#)
- 52.5.8.2)- [Núcleo pulposo.](#)
- 52.5.9)- [Movimientos generales de la columna vertebral](#)
- 52.5.9.1)- [Movimiento de flexión.](#)
- 52.5.9.1.1)- [Eje y plano](#)
- 52.5.9.1.2)- [Amplitudes segmentarias](#)
- 52.5.9.1.3)- [Vértebra suprayacente](#)
- 52.5.9.1.4)- [Vértebra subyacente](#)
- 52.5.9.1.5)- [Qué ocurre en el cuerpo vertebral](#)
- 52.5.9.1.6)- [Qué ocurre en el arco vertebral](#)
- 52.5.9.1.7)- [Musculatura y ligamentos](#)
- 52.5.9.2)- [Movimiento de flexión lateral](#)
- 52.5.9.3)- [Movimiento de extensión](#)
- 52.5.9.4)- [Movimiento de rotación](#)
- 52.5.9.4.1)- [Eje y plano](#)
- 52.5.9.4.2)- [Amplitudes segmentarias](#)
- 52.5.9.4.3)- [Vértebra suprayacente y subyacente](#)
- 52.5.9.4.4)- [Qué ocurre en el cuerpo vertebral y el arco](#)
- 52.5.9.4.5)- [Musculatura y ligamentos](#)
- 52.5.10)- [Generalidades de la musculatura vertebral](#)
- 52.5.10.1)- [Cadena anterior o flexora del tronco.](#)
- 52.5.10.2)- [Cadena posterior o extensora del tronco](#)
- 52.5.10.3)- [Cadenas cruzadas](#)
- 52.6)- [Anormalidades-](#)
- 52.6.1)- [Hiper cifosis.](#)
- 52.6.2)- [Hiperlordosis](#)
- 52.6.3)- [Listesis](#)
- 52.6.4)- [Escoliosis](#)
- 52.7)- [Véase También.](#)
- 52.8)- [Referencias.](#)
- 52.9)- [Enlaces Externos.](#)

- CAPÍTULO LIII - 53) - HERNIA DE DISCO ESPINAL.
- 53.1)- [Signos y síntomas.](#)
- 53.2)- [2Causa.](#)
- 53.3)- [Fisiopatología.](#)
- 53.3.3.1)- [Hernia discal cervical.](#)
- 53.3.3.2)- [Hernia discal lumbar.](#)
- 53.3.3.3)- [Hernia discal intradural.](#)
- 53.4)- [Diagnóstico.](#)
- 53.4.1)- [Terminología.](#)
- 53.4.2)- [Examen físico.](#)
- 53.4.3)- [La proyección de imagen.](#)
- 53.4.4)- [Diagnóstico diferencial.](#)

- 53.5)- [Prevención.](#)
- 53.5.1)- [Educación.](#)
- 53.5.2)- [Ejercicio.](#)
- 53.6)- [Tratamiento.](#)
- 53.6.1)- [Hernia discal lumbar.](#)
- 53.6.1.1)- [Indicado.](#)
- 53.6.1.2)- [Contraindicado.](#)
- 53.6.1.3)- [Cirugía.](#)
- 53.7)- [Epidemiología](#)
- 53.8)- [Etimología.](#)
- 53.9)- [Investigación](#)
- 53.10)- [Referencias](#)
- 53.11)- [Acoplamiento Externos.](#)
- 53.12)- RESUMEN.

-CAPÍTULO LIV- 54) - REHABILITACIÓN DEL LINFEDEMA.

- 54.1) GENERALIDADES Y DIAGNÓSTICO DEL LINFEDEMA .
 - 54.1.1)- Generalidades.
 - 54.1.1.2)- Recuerdo Anatómico y Fisiopatológico.
 - 54.1.1.2.1)- Anatomía.
 - 54.1.1.2.2)- Patogenia.
 - 54.1.1.2.2.1)- Equilibrio Entre Presión Intersticial, Presión Hidrostática Capilares y Presión Osmótica Proteínas.
 - 54.1.1.2.3)- Diagnóstico y Valoración Linfedema.
 - 54.1.1.2.3.1)- Diagnóstico Diferencial y Etiológico.
 - 54.1.3)- Complicaciones.
 - 54.1.4)- ANEXO: HOJAS DE REGISTRO DE DATOS.
 - 54.1.5)- BIBLIOGRAFÍA.
- 54.2)- MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA .
 - 54.2.1)- PREVENCIÓN.
 - 54.2.1.1)- Recomendaciones en Linfedema.
 - 54.2.2)- Ejercicios Recomendados.
 - 54.2.2.1)- Evidencias de la Cinesiterapia.
 - 54.2.3)- Anexo: Esquema de Ejercicios.
 - 54.2.4)- BIBLIOGRAFÍA.
- 54.3)- TRATAMIENTO DEL LINFEDEMA .
 - 54.3.1)- Introducción.
 - 54.3.2)- Terapia Física Compleja.
 - 54.3.3)- Otras Terapias.
 - 54.3.4)- Descripción de Cada Componente Terapéutico.
 - 54.3.4.1)- DLM: DRENAJE LINFÁTICO MANUAL.
 - 54.3.4.2)- MÉTODOS DE COMPRESIÓN EXTERNA.
 - 54.3.4.3)- PMSI: PRESOTERAPIA NEUMÁTICA SECUENCIAL INTERMITENTE.
 - 54.3.4.4)- Tratamiento Psicológico.
 - 54.3.4.5)- Reducción Ponderal.
 - 54.3.4.6)- FÁRMACOS.
 - 54.3.4.7)- Otras terapias Físicas.

- 54.3.5)- Complicaciones.
- 54.3.6)- Pautas de Actuación en Algunos Servicios.
- 54.3.7)-- Bibliografía.
- 54.4)- EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DEL LINFEDEMA.
- 54.4.1)- Pronóstico.
- 54.4.2)- Incidencia.
- 54.4.3)- Eficiencia.
- 54.4.4)- Coste y Efectividad.
- 54.4.5)- Calidad de Vida.
- 54.4.6)- Conclusiones.
- 54.4.7)- Bibliografía.
- 54.5)- DLM: DRENAJE LINFÁTICO MANUAL.
- 54.5.1)- *Definición*
- 54.5.2)- *Efectos Fisiológicos y Terapéuticos.*
- 54.5.3)- *Indicaciones.*
- 54.5.4)- *Contraindicaciones.*
- 54.5.5)- *TÉCNICAS.*
- 54.5.5.1)- *TÉCNICAS DE LEDUC.*
- 54.5.5.2)- *TÉCNICAS DE VODDER.*
- 54.5.6)- Bibliografía.
- 54. 6)- PRESOTERAPIA, VENDAJES MULTICAPA, MEDIDAS PREVENTIVAS Y RECOMENDACIONES, Y TÉCNICAS DE APOYO.
- 54.6.1)- Generalidades.
- 54.6.2)- PRESOTERAPIA.
- 54.6.2.1)- *Miembro Superior.*
- 54.6.2.2)- *Miembro Inferior.*
- 54.6.2.3)- Contraindicaciones.
- 54.6.3)- VENDAJES MULTICAPA.
- 54.6.3.1)- *Vendaje Circular.*
- 54.6.3.2)- *Vendaje en Semiespiga.*
- 54.6.3.3)- *Vendaje en Espiga*
- 54.6.3.4)- *Técnica Mixta.*
- 54.6.3.5)- Efectos Generales del Vendaje Multicapa.
- 54.6.3.6)- MEDIDAS PREVENTIVAS.
- 54.6.3.7)- RECOMENDACIONES.
- 54.6.3.8)-- Técnicas de Apoyo.
- 54.6.3.9)- Efectos Fisiológicos de la Contención.
- 54.6.4)- *EJERCICIOS TERAPÉUTICOS ESPECÍFICOS.*
- 54.6.4.1)- *EJERCICIOS PARA MIEMBRO SUPERIOR.*
- 54.6.4.2)- *EJERCICIOS PARA MIEMBRO INFERIOR.*
- 54.6.4.3)- *EJERCICIOS CON PELOTA DE ESPUMA.*
- 54.6.5)- *Higiene de la piel.*
- 54.6.6)- *Ultrasonidos.*
- 54.6.7)- *Electroterapia.*
- 54.6.8)- *Calidad de Vida.*
- 54.6.9)- ANEXO: *ESQUEMAS DE EJERCICIOS DE MMII.*
- 54.6.10)- *BIBLIOGRAFÍA.*

- CURRICULA DE EL PROFESOR DR. ENRIQUE BARMAIMON.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- RELACIÓN DE 70 LIBROS PUBLICADOS. . (www.bvssmu@org.uy [libros], [barmaimon]).
.(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

0 0 0 0 0 0 0 0.

- TOMO 3 - - -

-CAPÍTULO XXVII -27)- SISTEMAS DE INTEGRACIÓN -PLASTICIDAD NEURONAL-

-27.1)- [Generalidades](#).

-27.1.1)- Homeostasis Generalidades.

- 27.1.1.1)- [Interacción entre ser vivo y ambiente: respuestas a los cambios](#).

-27.1.1.2)- [Homeostasis y Sistemas de Control](#).

-27.1.1.2.1)- [Homeostasis de la Glucemia](#).

-27.1.1.3)- [Homeostasis Psicológica](#).

-27.1.1.4)- [Homeostasis Cibernética](#)

-27.1.1.5)- [Véase También](#).

-27.1.1.6)- [Referencias](#).

-27.1.1.7)- [Enlaces Externos](#).

- 27.1.2)- HOMEOSTASIS : REGULACIÓN MEDIO INTERNO.

-27.1.2.1)- [Etimología](#)

-27.1.2.2)- [Resumen](#),,

-27.1.2.3)- [Control de Variables](#).

-27.1.2.3.1)- [Temperatura Central](#).

-27.1.2.3.2)- [Glucosa en la Sangre](#).

-27.1.2.3.3)- [Niveles de Hierro](#).

-27.1.2.3.3.1)- Importancia de la Regulación de Hierro.

-27.1.2.3.3.2)- Respiración Celular.

-27.1.2.3.3.3)- Transporte de Oxígeno.

-27.1.2.3.3.3.1)- Hemoglobina.

-27.1.2.3.3.3.1.1)- Generalidades.

-27.1.2.3.3.3.1.2)- Estructura.

-27.1.2.3.3.3.1.3)- Saturación de Oxígeno.

-27.1.2.3.3.3.1.3.1)- Oxihemoglobina.

-27.1.2.3.3.3.1.3.2)- Hemoglobina Desoxigenada.

-27.1.2.3.3.3.1.3.3)- Evolución de Hemoglobina en Vertebrados.

-27.1.2.3.3.3.1.3.4)- Estado de Oxidación del Hierro en Oxihemoglobina.

-27.1.2.3.3.3.1.3.5)- Cooperatividad .

-27.1.2.3.3.3.1.3.6)- Unión de Ligandos Que No sea Oxígeno.

-27.1.2.3.3.3.1.3.7)- Competitivo.

-27.1.2.3.3.3.1.4)- Alostéricos.

-27.1.2.3.3.3.1.5)- Tipos de Seres Humanos.

-27.1.2.3.3.3.1.6)- Formas Variabables Que Ccausan la Enfermedad.

-27.1.2.3.3.3.1.7)- Degradación en Animales Vertebrados.

-27.1.2.3.3.3.1.7.1) - Papel en la Enfermedad.

-27.1.2.3.3.3.1.8)- Diagnóstico Utilizado.

-27.1.2.3.3.3.1.8.1)- Athletic de Seguimiento y Autoseguimiento de Usos.

-27.1.2.3.3.3.1.9)- Análogos en Organismos del No-Vertebrado.

-27.1.2.3.3.3.1.10)- Oras Proteinas Oxígeno Que Ata.

-27.1.2.3.3.3.1.11)- Presencia en las Células Nonerythroid.

-27.1.2.3.3.3.1.12)- En Historia, Arte y Música.

-27.1.2.3.3.3.1.13)- Véase También.

-27.1.2.3.3.3.1.14)- Referencias.

-27.1.2.3.3.3.1.15)- Lectura Adicional.

- 27.1.2.3.3.1.16)- Acoplamiento Externos.
- 27.1.2.3.3.1.17)- Editar Enlaces.
- 27.1.2.3.3.4)- Toxicidad.
- 27.1.2.3.3.5)- Protección Bacteriana.
- 27.1.2.3.3.6)- Depósitos de Hierro del Cuerpo.
- 27.1.2.3.3.7)- Mecanismos de Regulación del Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.1)- Regulación Sistémica del Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.2)- Absorción de Hierro en la Dieta.
- 27.1.2.3.3.7.3)- Reciclaje de Hierro y Pérdida de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4)- Regulación Celular de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4.1)- Importación de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4.2)- El Pool de Hierro Lábil.
- 27.1.2.3.3.7.4.3)- La Agrupación de Almacenamiento de Hierro.
- 27.1.2.3.3.7.4.4)- Exportación de Hierro.
- 27.1.2.3.3.8)- Patología Relacionada con el Hierro.
- 27.1.2.3.3.8.1)- Deficiencia de Hierro.
- 27.1.2.3.3.8.2)- Sobrecarga de Hierro.
- 27.1.2.3.3.9)- Referencias.
- 27.1.2.3.3.10)- Lectura Adicional.
- 27.1.2.3.3.11)- Acoplamiento Externos.
- 27.1.2.3.3.12)- Enlaces Externos.
- 27.1.2.3.4)- [Reglamento del Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.1)- [Esencialidad](#) ,
 - 27.1.2.3.4.1.1)- [Fetos, Bebés y Niños.](#)
 - 27.1.2.3.4.1.2)- [Homeostasis.](#)
 - 27.1.2.3.4.1.3)- [Absorción.](#)
 - 27.1.2.3.4.1.4)- [Distribución.](#)
 - 27.1.2.3.4.1.5)- [Excreción.](#)
 - 27.1.2.3.4.2)- [Recomendaciones Dietéticas](#) .
 - 27.1.2.3.4.2.1)- [Adultos.](#)
 - 27.1.2.3.4.2.2)- [Adolescentes, Niños y Bebés.](#)
 - 27.1.2.3.4.2.3)- [Mujeres Embarazadas y Lactantes.](#)
 - 27.1.2.3.4.3)- [Fuentes de Alimentación](#) .
 - 27.1.2.3.4.3.1)- [Suplementación de Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.4)- [La Deficiencia de Cobre y Exceso de Enfermedades \(no genéticas\)](#) -
 - 27.1.2.3.4.4.1)- [Deficiencia de Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.4.2)- [Exceso de Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.4.3)- [Toxicidad por Cobre de la Exposición Excesiva.](#)
 - 27.1.2.3.4.4.4)- [Exposiciones Agudas](#)
 - 27.1.2.3.4.4.5)- [Exposiciones Crónicas.](#)
 - 27.1.2.3.4.4.6)- [Medidas de Estado Elevado de Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.5)- [Enfermedades Metabólicas Cobre Hereditarias](#) .
 - 27.1.2.3.4.5.1)- [Enfermedad de Menkes.](#)
 - 27.1.2.3.4.5.2)- [Enfermedad de Wilson.](#)
 - 27.1.2.3.4.5.3)- [Otros Síndromes Hereditarios Relacionados con Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.6)- [Cáncer.](#)
 - 27.1.2.3.4.7)- [Contracepción con DIU de Cobre.](#)
 - 27.1.2.3.4.8)- [Vegetal y Salud Animal.](#)
 - 27.1.2.3.4.8.1)- [Sanidad vegetal.](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 27.1.2.3.4.9)- Enlaces Externos.
- 27.1.2.3.5)- [Niveles de Gases de Sangre.](#)
- 27.1.2.3.6)- [Contenido de Oxígeno de la Sangre.](#)
- 27.1.2.3.7)- [Presión Arterial.](#)
- 27.1.2.3.8)- [Niveles de Calcio.](#)
- 27.1.2.3.9)- [Concentración de Sodio.](#)
- 27.1.2.3.10)- [Concentración de Potasio.](#)
- 27.1.2.3.11)- [Balance de Líquidos.](#)
- 27.1.2.3.12)- [PH de la Sangre.](#)
- 27.1.2.3.13)- [Líquido Cefalorraquídeo.](#)
- 27.1.2.3.14)- [Neurotransmisión.](#)
- 27.1.2.3.14.1)- Neuropsiquiatría.
- 27.1.2.3.14.1.1)- Acercamiento Entre Neurología y Psiquiatría.
- 27.1.2.3.14.1.1.1)- Monismo entre Mente y Cerebro.
- 27.1.2.3.14.1.1.2)- Pluralismo Causal.
- 27.1.2.3.14.1.1.3)- Bases Orgánicas.
- 27.1.2.3.14.1.1.4)- Mejor Atención Al Paciente. x
- 27.1.2.3.14.1.1.5)- Mejor Modelo de Gestión.
- 27.1.2.3.14.1.2)- Véase También.
- 27.1.2.3.14.1.3)- Referencias.
- 27.1.2.3.14.1.4)- Acoplamiento Externos
- 27.1.2.3.14.1.5)- Enlaces Externos.
- 27.1.2.3.15)- [Sistema Neuroendocrino.](#)
- 27.1.2.3.15.1)- Principales Sistemas Neuroendócrinos.
- 27.1.2.3.15.2)- Células Neuroendócrinas Pulmonares.
- 27.1.2.3.15.3)- Véase También.
- 27.1.2.3.15.4)- Referencias.
- 27.1.2.3.15.5)- Acoplamiento Externos.
- 27.1.2.3.15.6)- Enlaces Externos.
- 27.1.2.3.15.7)- Metabolismo.
- 27.1.2.3.15.7.1)- [Productos Bioquímicos Clave.](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.1)- [Aminoácidos y Proteínas.](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.2)- [Lípidos.](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.3)- [Hidratos de Carbono](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.4)- [Nucleótidos-](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.5)- [Coenzimas.](#)
- 27.1.2.3.15.7.1.6)- [Minerales y Cofactores.](#)
- 27.1.2.3.15.7.2)- [Catabolismo.](#)
- 27.1.2.3.15.7.2.1)- [Digestión.](#)
- 27.1.2.3.15.7.2.2)- [Energía de Compuestos Orgánicos.](#)
- 27.1.2.3.15.7.3)- [Transformaciones de Energía.](#)
- 27.1.2.3.15.7.3.1)- [Fosforilación Oxidativa.](#)
- 27.1.2.3.15.7.3.2)- [Energía de Compuestos Inorgánicos.](#)
- 27.1.2.3.15.7.3.3)- [Energía de la Luz.](#)
- 27.1.2.3.15.7.4)- [Anabolismo.](#)
- 27.1.2.3.15.7.4.1)- [Fijación de Carbono.](#)
- 27.1.2.3.15.7.4.2)- [Carbohidratos y Glycans.](#)
- 27.1.2.3.15.7.4.3)- [Ácidos grasos, Isoprenoides y Esteroides.](#)
- 27.1.2.3.15.7.4.4)- [Proteínas.](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 27.1.2.3.15.7.[4.5\)- Salvamento y Síntesis de Nucleótidos.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[5\)- Xenobióticos y Metabolismo Redox.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[6\)- Termodinámica de Organismos Vivos.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[7\)- Regulación y Control.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[8\)- Evolución.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[9\)- Investigación y Manipulación.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[10\)- Historia-](#)
- 27.1.2.3.15.7.[11\)- Véase También.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[12\)- Referencias.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[13\)- Lectura Adicional.](#)
- 27.1.2.3.15.7.[14\)- Acoplamiento Externos.](#)
- 27.1.2.3.15.7.15)- Enlaces Externos.
- 27.1.2.[3.16\)- Regulación Génica.](#)
- 27.1.2.[3.17\)- Balance de Energía.](#)
- 27.1.2.[4\)- Significación Clínica.](#)
- 27.1.2.[5\)- Biosfera.](#)
- 27.1.2.[6\)- Predictivo.](#)
- 27.1.2.[7\)- Otros campos.](#)
- 27.1.2.[7.1\)- Riesgo.](#)
- 27.1.2.[7.2\)- Estrés.](#)
- 27.1.2.[7.3\)- Tecnología.](#)
- 27.1.2.[8\)- Véase También.](#)
- 27.1.2.[9\)- Referencias.](#)
- 27.1.2.[10\)- Lectura Adicional.](#)
- 27.1.2.[11\)- Acoplamiento Externos.](#)
- 27.[2\)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.](#)

- 27.[2.1\)- Acción Ionotrópica .](#)
- 27.[2.1.1\)- Potencial Excitador Postsináptico \(PEPS\).](#)
- 27.[2.1.2\)- Potencial Inhibidor PostSináptico \(PIPS\).](#)
- 27.[2.2\)- Acción Metabotrópica.](#)
- 27.[2.3\)- Neurotransmisión Primaria y Secundaria.](#)
- 27.[3\)- Integración de la Información .](#)
- 27.[3.1\)- Suma Espacial.](#)
- 27.[3.2 \)- Suma Temporal.](#)
- 27.[4 \)- Aprendizaje y Memoria.](#)
- 27.[5\)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados .](#)
- 27.[5.1\)- Habitación y Sensibilización Sináptica .](#)
- 27.[5.1.1\)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.](#)
- 27.[5.1.2\)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.](#)
- 27.[6\)- Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados.](#)
- 27.[7 \)- Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados .](#)
- 27.[7.1\)- Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo .](#)
- 27.[7.1.1\)- Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo.](#)
- 27.[7.2\)- Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo.](#)
- 27.[7.2.1\)- Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.](#)
- 27.[8 \)- Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.](#)
- 27.[9\) Bibliografía.](#)
- 27.[10 \)- Otras Fuentes Consultadas.](#)
- 27.[11\)- Véase También.](#)

-27.12)- [Enlaces Externos](#).

-27)- PLASTICIDAD NEURONAL.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre

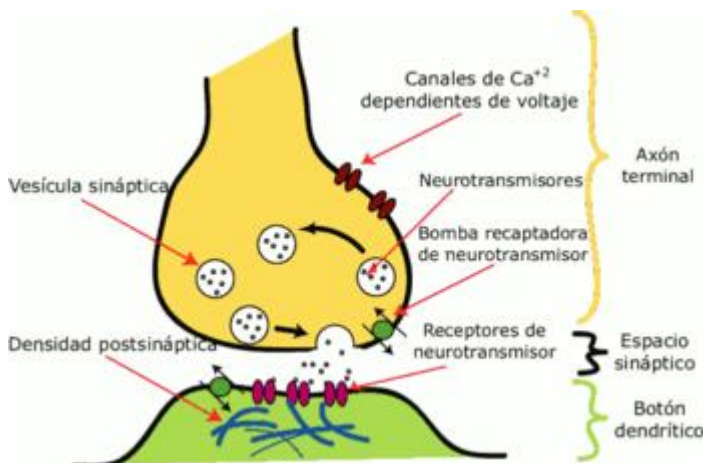


-Microscopía de una neurona piramidal.

-La plasticidad neuronal, también llamada neuroplasticidad, plasticidad neural o plasticidad sináptica, es la propiedad que emerge de la naturaleza y funcionamiento de las neuronas, cuando estas establecen comunicación, que modula la percepción de los estímulos del medio, tanto los que entran como los que salen.¹

-Esta dinámica deja una huella al tiempo, que modifica la eficacia de la transferencia de la información, a nivel de los elementos más finos del sistema.²

-Dichas huellas son los elementos de construcción de la [cosmovisión](#),³ en donde lo anterior, modifica la percepción de lo siguiente.⁴



-Esquema con los principales elementos en una sinapsis modelo. La sinapsis permite a las [células nerviosas](#), comunicarse con otras a través de los [axones](#) y [dendritas](#), transformando una [señal eléctrica](#), en otra [química](#).

-27.1)-Generalidades.

--Toda célula posee propiedades [electrolíticas](#), reguladas por [iones](#) comunes al ambiente, y la zona de su localización dentro del [sistema homeostático](#).⁵ La diferencia de potencial que aparece entre el medio y el interior celular, se compensa por la precipitación de ciertas moléculas que se acoplan en la [membrana plasmática](#). La interacción entre estas moléculas y la membrana tiene como efecto la emergencia de la propiedad denominada [permeabilidad selectiva](#), creando una apertura llamada *canal*. Dependiendo de la [molécula](#) que se acople a ese receptor, junto con otras variables del medio, la célula recibirá un tipo de información concreta que le indicará el tipo de proteína a codificar. Este tipo de información se denomina

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

[señal de pervivencia](#).⁶ Sin estas señales, un programa genético sano codificará la información que provocará la muerte celular.⁷

.27.1.1)- Homeostasis: Generalidades.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre

-La homeostasis (del [griego](#) ὁμοίος [*homoios*], «igual, similar»,¹ y στάσις [*stásis*], «estado, estabilidad»²), es una propiedad de los [organismos](#), que consiste en su capacidad de mantener una condición interna [estable](#), compensando los cambios en su entorno, mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior : [metabolismo](#).

- Se trata de una forma de equilibrio dinámico, que se hace posible gracias a una red de sistemas de control realimentados, que constituyen los mecanismos de [autorregulación](#) de los seres vivos. Ejemplos de homeostasis son: la [regulación de la temperatura](#) y el balance entre [acidez](#) y [alcalinidad \(pH\)](#).

-El concepto fue aplicado por [Walter Cannon](#) en 1926,³ en 1929⁴ y en 1932,⁵⁶, para referirse al concepto de [medio interno](#) (*milieu intérieur*), publicado así en 1865, por [Claude Bernard](#), referencia de la [fisiología](#) como se entiende en la actualidad.

-Tradicionalmente se ha aplicado en [biología](#), pero, dado el hecho de que no solo lo biológico es capaz de cumplir con esta definición, otras ciencias y técnicas,, han adoptado también este término.⁷

-Índice.

-27.1.1)- Homeostasis: Generalidades.

-27.1.1.1)- [Interacción entre ser vivo y ambiente: respuestas a los cambios](#).

-27.1.1.2)- [Homeostasis y Sistemas de Control](#).

-27.1.1.2.1)- [Homeostasis de la Glucemia](#).

-27.1.1.3)- [Homeostasis Psicológica](#).

-27.1.1.4)- [Homeostasis Cibernética](#)

-27.1.1.5)- [Véase También](#).

-27.1.1.6)- [Referencias](#).

-27.1.1.7)- [Enlaces Externos](#).

-27.1.1.1)- Interacción Entre Ser Vivo y Ambiente: Respuestas a los Cambios.

-Las estrategias que acompañan a estas respuestas pueden resumirse como sigue:

- Evitación: los organismos evitadores minimizan las variaciones internas utilizando algún mecanismo de escape comportamental que les permite evitar los cambios ambientales, ya sea espacial : buscando microhábitats no estresantes como cuevas, escondrijos; o a mayor escala, las migraciones; o temporal : hibernación, sopor, diapausa, huevos y pupas resistentes.
- Conformidad: en los organismos conformistas, el medio interno del animal cambia paralelamente a las condiciones externas, es decir, se conforma al ambiente, pues no regula o la regulación no es efectiva; designado por el prefijo "poiquilo" : Ej. [poiquilotermo](#). Puede existir una compensación funcional con la [aclimatación](#), o la [aclimatización](#), recuperándose la velocidad funcional anterior al cambio.
- Regulación: En los organismos reguladores un disturbio ambiental dispara acciones compensatorias que mantienen el ambiente interno relativamente constante; a menudo designados con el prefijo "homeo" : p. ej. [homeotermo](#).
-Estas categorías no son absolutas, ya que no existen perfectos reguladores, ni

perfectos conformistas; los modelos más reales se encuentran entre conformistas y reguladores, dependiendo del factor ambiental y de la especie animal.

-27.1.1.2)- Homeostasis y Sistemas de Control.

- -Los siguientes componentes forman parte de un bucle de retroalimentación (en inglés *feedback loop*), e interactúan para mantener la homeostasis (Fig. 1):
 - Variable: es la característica del ambiente interno que es controlada.
- Sensor (Receptor): detecta cambios en la variable y envía la información al integrador (centro de control).
- Integrador (Centro de Control): recibe información del sensor sobre el valor de la variable, interpreta el error que se ha producido y actúa para anularlo integrando datos del sensor y datos almacenados del punto de ajuste.
- Punto de ajuste: es el valor normal de la variable que ha sido previamente almacenado en la memoria.
- Efector: es el mecanismo que tiene un efecto sobre la variable y produce la respuesta. La respuesta que se produce está monitorizada de forma continua por el sensor que vuelve a enviar la información al integrador (retroalimentación).
- Realimentación negativa: tiene lugar cuando la retroalimentación invierte la dirección del cambio.



Figura 1. Componentes de un sistema de realimentación.

- [Archivo: Bucle de realimentación negativa.jpg](#) :Figura 2. Bucle de realimentación negativa.

-La realimentación negativa tiende a estabilizar un sistema corrigiendo las desviaciones del punto de ajuste y constituye el principal mecanismo que mantiene la homeostasis. Algunos ejemplos son la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el ritmo respiratorio, el pH de la sangre, la temperatura corporal y la concentración osmótica de los fluidos corporales.

- Realimentación positiva: tiene lugar cuando la retroalimentación tiene igual dirección que la desviación del punto de ajuste amplificando la magnitud del cambio. Luego de un lapso de tiempo se invierte la dirección del cambio retornando el sistema a la condición inicial. En sistemas fisiológicos la retroalimentación positiva es menos común que la negativa, sin embargo, es muy importante en numerosos procesos. Como ejemplos, se puede citar la coagulación de la sangre, la generación de señales nerviosas (concentración de sodio hasta generar el potencial de acción), los estrógenos y la ovulación, la lactancia y las contracciones del parto.

-27.1.1.2.1)- Homeostasis de la Glucemia.

-Finalmente, como ejemplo de realimentación negativa se describe la homeostasis de la [glucemia](#) (Fig. 3).

-La concentración de glucosa en la sangre está regulada habitualmente dentro de límites muy estrechos, entre 3.9-5.6 mM/l en ayunas, y en concentraciones menores a 7.8 mM/l sin ayuno.

-El metabolismo de la glucosa está controlado por el [páncreas](#), a través de modificaciones en la relación de concentraciones sanguíneas de dos [hormonas](#), [insulina](#) y [glucagón](#), que este órgano sintetiza y secreta. El páncreas responde a la entrada de glucosa a las [células beta](#) de los [islotos de Langerhans](#), secretando [insulina](#). Por otra parte, el descenso de la concentración de glucosa, induce a las [células alfa](#) de los islotes de Langerhans a secretar glucagón.

-El [hígado](#) es el principal órgano responsable de la regulación de la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo.

.Cuando aumenta el nivel de glucosa en la sangre, el páncreas secreta menos glucagón y más insulina.

.La insulina tiene varios efectos:

- aumenta el transporte de glucosa de la sangre a las células;
- en las células aumenta la tasa de utilización de glucosa como fuente de energía;
- acelera la síntesis de [glucógeno](#) a partir de glucosa ([glucogénesis](#)) en el hígado y en las fibras del [músculo esquelético](#) y
- estimula la síntesis de [lípidos](#) a partir de glucosa en las células del hígado y del tejido adiposo.

- En conjunto, estos efectos producen una disminución de los niveles de glucosa en la sangre al rango que se considera normal : salud.

-En cambio, si disminuye el nivel de glucosa en la sangre, el páncreas libera menos insulina, y más glucagón, una hormona que tiene múltiples efectos:

- en las células del [hígado](#) y del [músculo esquelético](#) acelera la degradación de glucógeno a glucosa : [glucogenolisis](#), que es liberada al torrente sanguíneo;
- en el [tejido adiposo](#), aumenta la tasa de degradación de [grasas](#) a [ácidos grasos](#) y [glicerol](#), y su liberación a la sangre, y
- en el hígado estimula la síntesis de glucosa a partir de glicerol y su liberación a la sangre.

- En conjunto, estos efectos producen un aumento en los niveles de glucosa en la sangre, que regresan al rango que se considera normal : salud.

-27.1.1.3)- Homeostasis Psicológica.

-Este término fue introducido por W. B. Cannon en 1932, y designa la tendencia general de todo organismo al restablecimiento del equilibrio interno cada vez que éste es alterado.

.Estos desequilibrios internos, que pueden darse tanto en el plano fisiológico,, como en el psicológico, reciben el nombre genérico de [necesidades](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-De esta manera, la vida de un organismo puede definirse como la búsqueda constante de equilibrio entre sus necesidades y su satisfacción. Toda acción tendente a la búsqueda de ese equilibrio es, en sentido lato, una [conducta](#).

- 27.1.1.4)-Homeostasis Cibernética.

-En [cibernética](#), la homeostasis es el rasgo de los sistemas autorregulados ([cibernéticos](#)), que consiste en la capacidad para mantener ciertas variables en un estado estacionario, de equilibrio dinámico o dentro de ciertos límites, cambiando parámetros de su estructura interna.

-En la [década de 1940](#), [William Ross Ashby](#), diseñó un mecanismo al que llamó [homeostato](#), capaz de mostrar una conducta ultraestable frente a la perturbación de sus parámetros "esenciales". Las ideas de Ashby, desarrolladas en su *Design for a Brain*, dieron lugar al campo de estudio de los sistemas biológicos como sistemas homeostáticos y adaptativos en términos de matemática de [sistemas dinámicos](#).

-Este investigador británico, formado en [Cambridge](#) en biología y en [antropología](#), marcó pautas y nuevos enfoques que han trascendido a otros campos disciplinarios como la [filosofía](#) y la misma [epistemología](#). Incluyó este concepto para explicar los fundamentos epistemológicos que propone. Anota lo siguiente:

-Hablemos ahora sobre el problema de estudiar la homeostasis comunicacional de una constelación familiar. En términos generales, nos parece que las familias que poseen miembros esquizofrénicos conocidos son estrechamente homeostáticas. Todo sistema vivo sufre cambios en todo momento y día tras día, de modo que es concebible representar esos cambios mediante sinuosidades de una curva en un gráfico multidimensional o "[espacio de fase](#)", en el que cada variable necesaria para la descripción de los estados del sistema está representada por una dimensión del gráfico. Específicamente, cuando digo que esas familias son *estrechamente* homeostáticas, quiero significar que las sinuosidades de ese gráfico o de un determinado punto situado en el espacio de fase abarcará un volumen relativamente limitado. El sistema es homeostático en el sentido de que cuando se aproxima a los límites de sus zonas de libertad, la dirección de su senda cambiará de tal manera que las sinuosidades nunca cruzarán los límites.

-27.1.1.5)- Véase También.

- [Cibernética](#).
- [Cronobiología](#).
- [Ley de Lenz](#).
- [Osmorregulación](#).
- [Principio de Le Châtelier](#) .
- [Realimentación](#) .
- [Termorregulación](#) .

-27.1.1.6)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑ ὁμοιος](#), Henry George Liddell, Robert Scott, *A Greek-English Lexicon*, on *Perseus*.
2. [Volver arriba ↑ στάσις](#), Henry George Liddell, Robert Scott, *A Greek-English Lexicon*, on *Perseus*.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

3. [Volver arriba ↑](#) Cannon, W. B. (1926). "Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics." En: A. Pettit (ed.). *A Charles Richet: ses amis, ses collègues, ses élèves*, p. 91. Paris: Éditions Médicales.
4. [Volver arriba ↑](#) Cannon WB. (1929). «Organization For Physiological Homeostasis». *Physiol Rev*. 9: 399-431.
5. [Volver arriba ↑](#) Cannon, W. B. título=*The Wisdom of the Body* (1932). W. W. Norton & Company, Inc., New York. Falta el |título= ([ayuda](#))
6. [Volver arriba ↑](#) Karl Ludwig von Bertalanffy: ... *aber vom Menschen wissen wir nichts*, English title *Robots, Men and Minds*, translated by Dr. Hans-Joachim Flechtner. P. 115. Econ Verlag GmbH (1970), Düsseldorf, Wien. 1st edition.
7. [Volver arriba ↑](#) Langley, L. L (1982). *homeostasis*. Madrid: alhambra. pp. 6-8.

-27.1.1.7)- Enlaces Externos.

-  [Wikimedia Commons](#) alberga una categoría multimedia sobre [Homeostasis](#).
-  [Wikcionario](#) tiene definiciones y otra información sobre [homeostasis](#).
- El [Diccionario de la Real Academia Española](#) tiene una definición para [homeostasis](#).
- [Homeostasis biology-innovation.co.uk](#)

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Homeostasis&oldid=108239166>»

Categorías:

- [Cibernética](#) .
- [Fisiología animal](#) .
- [Términos de psicología](#) .
- [Términos médicos](#) .

Categorías ocultas:

- [Wikipedia:Páginas con referencias sin título](#)
- [Wikipedia:Páginas con enlaces rotos a archivos](#)

Editar enlaces

- Se editó esta página por última vez el 29 mayo 2018 a las 00:36.
- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual 3.0](#); pueden aplicarse cláusulas adicionales. Al usar este sitio, usted acepta nuestros [términos de uso](#) y nuestra [política de privacidad](#).
Wikipedia® es una marca registrada de la [Fundación Wikimedia, Inc.](#), una organización sin ánimo de lucro.
- [Normativa de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Limitación de responsabilidad](#)
- [Desarrolladores](#)
- [Declaración de cookies](#)
- [Versión para móviles](#)

-27.1.2)- HOMEOSTASIS: REGULACIÓN MEDIO INTERNO

-De Wikipedia, la enciclopedia libre

- Homeostasis es la tendencia de los [organismos](#) a auto-regular y mantener su [medio interno](#) en un estado estable. ^{[1] [2]}. La condición estable es el estado de funcionamiento óptimo para el organismo y depende de muchas variables, tales como [la temperatura](#)

[corporal](#), y el [balance de líquidos](#), que se mantiene dentro de ciertos límites preestablecidos. ^[3].

- Otras variables incluyen: el [pH](#) del [líquido extracelular](#), las concentraciones de [sodio](#), [potasio](#) y [calcio](#) [iones](#); así como la de la sangre del [nivel de azúcar](#), y estos deben ser reguladas a pesar de cambios en el medio ambiente, dieta y nivel de actividad.

- Cada una de estas variables está controlada por uno o más reguladores o mecanismos homeostáticos, que juntos mantienen la vida.

- La Homeostasis es provocada por una resistencia natural al cambio, en las condiciones óptimas, ^[4] y el equilibrio se mantiene por muchos mecanismos.

- Todos los mecanismos de control homeostático tienen al menos tres componentes interdependientes para la variable regulada: un receptor, un centro de control y una unidad de efectos.

- El receptor es el componente sensor que monitorea y responde a los cambios en el entorno, ya sea externo o interno. Los receptores son [los termorreceptores](#) y [mecanorreceptores](#).

- Los Centros de control incluyen: el [Centro respiratorio](#) y el [Sistema Renina-angiotensina](#).

- El efector es el destino actuado, para lograr el cambio al estado normal.

- A nivel celular, los receptores incluyen [receptores nucleares](#) que provocar cambios en la [expresión génica](#), a través de para arriba-regulación o regulación, y actúan en los mecanismos de [retroalimentación negativa](#). Un ejemplo de esto es en el control de [los ácidos biliares](#) en el [hígado](#). ^[4].

- Algunos centros, como el [Sistema Renina – angiotensina](#), controlan más de una variable. Cuando el receptor detecta un estímulo, reacciona enviando a potenciales de acción a un centro de control.

.El centro de control determina el intervalo de mantenimiento, los límites superiores e inferiores aceptables, para la variable particular, como la temperatura.

. El centro de control responde a la señal de determinar una respuesta adecuada y enviar señales a un [efector](#), que puede ser uno o más músculos, un órgano o una glándula.

.Cuando la señal es recibida y actuada, en, se proporciona retroalimentación negativa al receptor de que se detiene la necesidad de mayor señalización. ^[5].

-El concepto de la regulación del medio interno fue descrito por el fisiólogo francés [Claude Bernard](#) en 1865, y la palabra *homeostasis*, fue acuñado por [Walter Bradford Cannon](#) en 1926. ^[6] ^[7] ..

- Homeostasis es un término casi exclusivamente biológico, refiriéndose a los conceptos descritos por Bernard y Cannon, relativa a la constancia del medio interno en el que las células del cuerpo vivirán y sobrevivirán. ^[3] ^[6] ^[7].

.El término [cibernética](#), se aplica al tecnológico de [sistemas de control](#), tales como [termostatos](#), que funcionan como mecanismos homeostáticos, pero a menudo se define mucho más ampliamente que el término biológico de la homeostasis. ^[8] ^[5] ^[9] ^[10].

-Índice.

- 27.1.2)- HOMEOSTASIS : REGULACIÓN MEDIO INTERNO.

-27.1.2.1)- [Etimología](#)

-27.1.2.2)- [Resumen](#),,

-27.1.2.3)- [Control de Variables](#).

-27.1.2.3.1)- [Temperatura Central](#).

-27.1.2.3.2)- [Glucosa en la Sangre](#).

-27.1.2.3.3)- [Niveles de Hierro](#).

-27.1.2.3.4)- [Reglamento del Cobre](#).

-27.1.2.3.5)- [Niveles de Gases de Sangre](#).

- 27.1.2.3.6)- [Contenido de Oxígeno de la Sangre](#).
- 27.1.2.3.7)- [Presión Arterial](#).
- 27.1.2.3.8)- [Niveles de Calcio](#).
- 27.1.2.3.9)- [Concentración de Sodio](#).
- 27.1.2.3.10)- [Concentración de Potasio](#).
- 27.1.2.3.11)- [Equilibrio de Líquidos](#).
- 27.1.2.3.12)- [PH de la Sangre](#).
- 27.1.2.3.13)- [Líquido Cefalorraquídeo](#).
- 27.1.2.3.14)- [Neurotransmisión](#).
- 27.1.2.3.15)- [Sistema Neuroendocrino](#).
- 27.1.2.3.16)- [Regulación Génica](#).
- 27.1.2.3.17)- [Balance de Energía](#).
- 27.1.2.4)- [Significación Clínica](#).
- 27.1.2.5)- [Biosfera](#).
- 27.1.2.6)- [Predictivo](#).
- 27.1.2.7)- [Otros campos](#).
- 27.1.2.7.1)- [Riesgo](#).
- 27.1.2.7.2)- [Estrés](#).
- 27.1.2.7.3)- [Tecnología](#).
- 27.1.2.8)- [Véase También](#).
- 27.1.2.9)- [Referencias](#).
- 27.1.2.10)- [Lectura Adicional](#).
- 27.1.2.11)- [Acoplamiento Externos](#).

- 27.1.2.1)- Etimología .

-La palabra *homeostasis* ([/houmou'steisis/](#) ^{[11][12]}) utiliza [combinando formas](#) de *homeo* - y - *estasis*, [nueva Latina](#) del [griego](#): ὁμοιος *homoios*, "similar" y στάσις *stasis*, "parado", dando la idea de "estar igual".

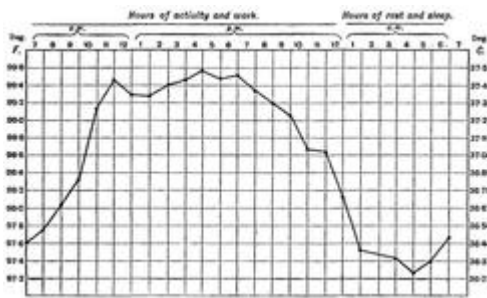
-27.1.2.2)- Resumen.

- Los [procesos metabólicos](#) de todos los organismos sólo puede tener lugar en ambientes físicos y químicos muy específicos. Las condiciones varían con cada organismo, y si los procesos químicos tienen lugar dentro de la [célula](#), o en el [líquido intersticial](#) que baña las células.

.Los más conocidos mecanismos homeostáticos en los seres humanos y otros mamíferos, son reguladores, que mantienen constante, especialmente con respecto a: la [temperatura](#), [pH](#), la composición del [líquido extracelular](#) o el "ambiente interno", la [osmolaridad](#) y las concentraciones de: [sodio](#), [potasio](#), [glucosa](#), [dióxido de carbono](#) y [oxígeno](#).

.Sin embargo, existen muchos otros mecanismos homeostáticos, que abarcan muchos aspectos de la [fisiología humana](#), que controlan otras entidades del cuerpo.

.Donde los niveles de las variables, son superiores o inferiores a las necesarias, a menudo van precedidas de *hiper* e *hipo* , respectivamente como: [hipertermia](#) y la [hipotermia](#) y la [hipertensión](#) e [hipotensión](#).



- Variación circadiana en la temperatura corporal, que van desde unos 37,5 ° C de 10:00 a 18:00 y caer 36,4 ° C de 2:00 a 6:00

- Si una entidad homeostática está controlada, no implica que su valor es necesariamente absolutamente constante en la salud.

. La [Temperatura central del cuerpo](#) es, por ejemplo, regulada por un mecanismo homeostático con sensores de temperatura, entre otros, en el [hipotálamo](#) del [cerebro](#). ^[13]. Sin embargo, el [punto de ajuste](#) del regulador es regularmente reajustado. Por ejemplo, la temperatura corporal en los seres humanos, [varía durante el transcurso del día](#) de la base, es decir, tiene un [ritmo circadiano](#); con las temperaturas más bajas que ocurren en la noche y el más alto en las tardes. Otras normales [variaciones de temperatura](#), son las relacionadas con el [ciclo menstrual](#). ^{[14] [15]}.

. Otro punto de ajuste del regulador de temperatura se restablece durante las infecciones que producen fiebre. ^{[13] [16] [17]}.

. Los organismos son capaces de ajustar un poco a variadas condiciones, tales como cambios de temperatura o niveles de oxígeno en altitud, por un proceso de [aclimatación](#).

- La Homeostasis no gobierna todas las actividades en el cuerpo. ^{[18] [19]} por ejemplo la señal: ya sea a través de [las neuronas](#) o [las hormonas](#), desde el sensor al generador de efectos, que es, por necesidad, muy variable, con el fin de transmitir [información](#) sobre la dirección y la magnitud del error detectado por el sensor. ^{[20] [21] [22]} de manera similar la respuesta del efector, que debe ser altamente ajustable, para revertir el error, de hecho debe ser casi de proporción, pero en sentido contrario, al error que amenaza el ambiente interno. ^{[9] [10]}; por ejemplo, la [presión arterial](#) en los mamíferos, es homeostática, controlado y medido por los [receptores de estiramiento](#) en las paredes del [arco aórtico](#) y los [senos carotídeos](#) en principios de las [arterias carótidas internas](#). ^[13]; los sensores de envían mensajes a través de [los nervios sensitivos](#) a la [médula oblongata](#) del cerebro, indicando si la [presión arterial](#) ha disminuido o aumentado y por cuánto. La médula oblongata distribuye mensajes a lo largo de [los nervios motores o eferentes](#) del [sistema nervioso autónomo](#), a una amplia variedad de órganos efectores, cuya actividad se modifica, por consiguiente, para revertir el error en la presión de la sangre.

. Uno de los órganos efectores es el corazón, cuya tasa es estimulada, dando aumento: [taquicardia](#) y cuando la presión arterial cae a ralentizar: [bradicardia](#), cuando la presión se eleva por encima del punto de ajuste. ^[13]. Así la frecuencia cardíaca, para lo cual no hay ningún sensor en el cuerpo, no homeostática, está controlada, pero es una de las respuestas efectoras a errores en la presión arterial.

. Otro ejemplo es la tasa de [sudoración](#). Este es uno de los efectores en el control homeostático de la temperatura corporal, y por lo tanto es altamente variable en proporción aproximada a la carga de calor, que amenaza con desestabilizar la temperatura del cuerpo base, para los cuales hay un sensor en el [hipotálamo](#) de el cerebro.

-27.1.2.3)- Control de Variables .

- 27.1.2.3.1)- Temperatura Central .

- [Termorregulación](#) y [termorregulación en seres humanos](#). -[Área preóptica](#).



-Aves unidos para el calor.

-[Los mamíferos](#) regulan su [temperatura de base](#), con el ingreso de [los termorreceptores](#) en el [hipotálamo](#), cerebro, ^{[13][23]} [de la médula espinal](#), órganos internos y grandes venas. ^{[24] [25]}

· Aparte de la regulación interna de temperatura, un proceso llamado [Alostasis](#), que puede entrar en juego, que ajusta el comportamiento, para adaptarse al reto de muy calientes o muy fríos extremos, y a otros retos. ^[26]

· Estos ajustes pueden incluir buscando sombra y reducir la actividad, buscando condiciones más cálidas, y aumento de la actividad o apiñados. ^[27]

.La termorregulación conductual toma precedencia sobre la termorregulación fisiológica, puesto que cambios necesarios, pueden verse afectados más rápidamente, y la termorregulación fisiológica, que está limitada en su capacidad, para responder a temperaturas extremas. ^[28]

-Cuando cae la temperatura, se reduce el suministro de sangre a la piel, por intensa [vasoconstricción](#). ^[13]; el flujo de sangre a las extremidades : que tienen una gran superficie, es igualmente reducido, y devuelto al tronco a través de las venas profundas, que se encuentran junto a las arterias : formación de [venas comitantes](#)). ^{[23] [27] [29]}

.Esto actúa como un [sistema de intercambio de contracorriente](#), que da cortocircuitos, donde el calor de la sangre arterial, pasa directamente a la sangre venosa, que regresa en el tronco, causando la pérdida de calor mínima de las extremidades, en tiempo frío. ^{[23] [27] [30]}

· Las venas de la extremidad subcutáneas, son bien estrechas, ^[13] donde no sólo se reduce la pérdida de calor por esta fuente, sino también obligando a la sangre venosa, en el sistema de contracorriente, que está en las profundidades de las extremidades.

-La tasa metabólica es incrementada, inicialmente por escalofríos : [termogénesis](#), ^[31] seguido de [escalofríos termogénesis](#) : temblando de frío, si las reacciones anteriores son insuficientes para corregir la [hipotermia](#).

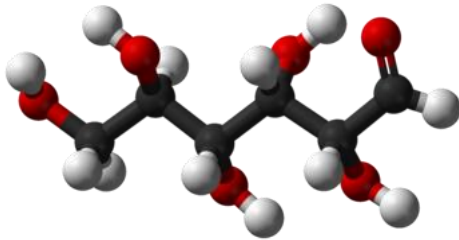
--Cuando las subidas de temperatura de núcleo son detectadas por [los termorreceptores](#), se estimulan las [glándulas sudoríparas](#) en la piel, a través de [colinérgicos](#); [los nervios simpáticos](#) que secretan [el sudor](#) sobre la piel, que, cuando se evapora, enfría la piel y la sangre que fluye a través de él.

. Jadeando: Es un generador de efectos alternativo en muchos vertebrados, que enfría el

cuerpo también por la evaporación del agua, pero a través de las [membranas mucosas](#) de la garganta y la boca.

-27.1.2.3.2)- Glucosa en la Sangre..

- [Regulación de azúcar en la sangre](#) y [Regulación de la tasa de limitación de las enzimas de la glucólisis](#).



-Modelo de Bola-palillo de Molécula de Glucosa.

-Una disminución de glucosa en la sangre, provoca que se detenga la secreción de insulina y [glucagón](#) para ser secretados de las células alfa en la sangre. Esto inhibe la captación de glucosa de la sangre por el hígado, las células grasas y musculares.

.En cambio el hígado, es fuertemente estimulado para la fabricación de glucosa del glucógeno : a través de [glucogenolisis](#)), y desde fuentes no carbohidratos , como: [lactato](#) y de [aminoácidos](#), mediante un proceso conocido como [gluconeogénesis](#). La glucosa así producida se descarga en la sangre, para corregir el error detectado : [hipoglucemia](#).

. El glucógeno almacenado en los músculos permanece en los músculos y sólo se descompone, durante el ejercicio, a [glucosa-6-fosfato](#) y de allí a [piruvato](#), para ser alimentado en [ciclo del ácido cítrico](#) o convertido en [lactato](#). Es sólo el lactato y los productos de desecho del ciclo del ácido cítrico, que se devuelven a la sangre.

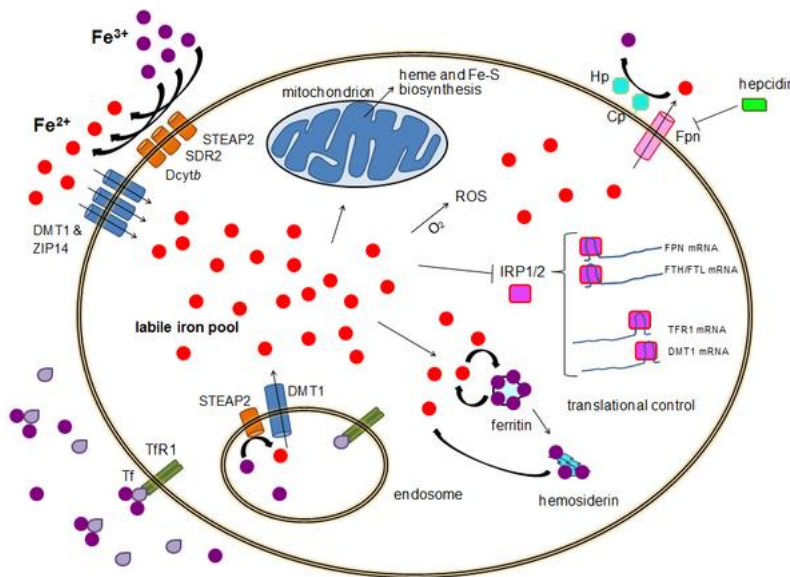
. El hígado puede tomar sólo el lactato, y por el proceso de energía consumo de [gluconeogénesis](#), convertirlo a glucosa.

-27.1.2.3.3)- Niveles de Hierro .

- [Metabolismo humano del hierro](#).

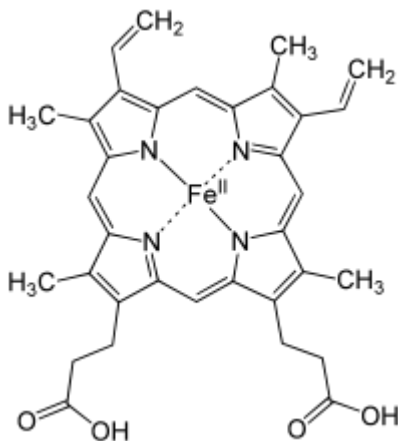
-Metabolismo del hierro humano es el conjunto de reacciones químicas que mantienen la [homeostasis humana](#) de [hierro](#), a nivel sistémico y celular. El hierro es necesario para el cuerpo y potencialmente tóxicos; y el control de los niveles de hierro en el cuerpo, es una parte críticamente importante de muchos aspectos de la salud y la enfermedad.

- Los [Hematólogos](#) han estado especialmente interesados en el hierro sistémico: [metabolismo](#), porque el hierro es esencial para las [células de sangre rojas](#), donde se encuentra la mayor parte del hierro del cuerpo humano. También es importante para las enfermedades de [sobrecarga de hierro](#), como la [hemocromatosis hereditaria](#), la [deficiencia de hierro](#), tales como: [anemia por deficiencia de hierro](#), y comprensión de entender el metabolismo del hierro.



-27.1.2.3.3.1)- Importancia de la Regulación del Hierro.

-- El hierro es un bioelemento esencial para la mayoría de las formas de vida, desde [bacterias](#) hasta [mamíferos](#). Su importancia radica en su capacidad para mediar la transferencia de electrones. En el estado ferroso, el hierro actúa como un [donante del electrón](#), mientras que en el estado férrico, actúa como un [aceptor](#). Así, el hierro juega un papel vital en la [catálisis](#) de reacciones enzimáticas, que involucran a transferencia de electrones : reducción y oxidación, [redox](#). Las proteínas pueden contener hierro, como parte de diversos [cofactores](#), tales como [clusters hierro-azufre](#) (Fe-S) y grupos del [heme](#) , que se ensamblan en [las mitocondrias](#).



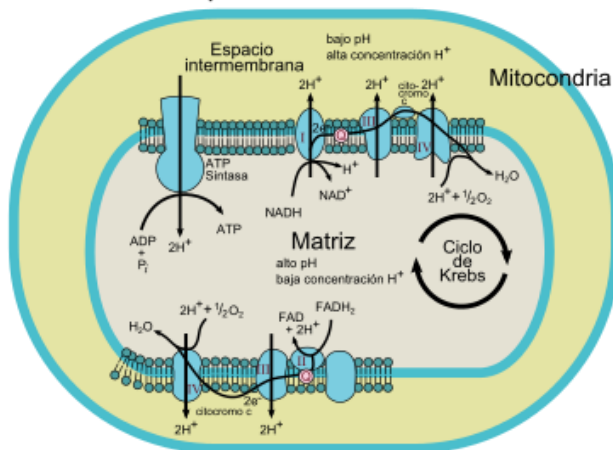
-Estructura del [Heme b](#); "Fe" es el símbolo químico del hierro, "II" indica su estado de oxidación.

-27.1.2.3.3.2)- Respiración Celular. - Respiración celular.

- Las células humanas necesitan hierro para obtener energía como ATP, de un proceso conocido como respiración celular, más específicamente de la fosforilación oxidativa en el mitocondrial cristae, que es un pliegue en la membrana interna de un mitocondria.
- . El Hierro está presente en los grupos de heme de las proteínas de la cadena de transporte de electrones, que generan un gradiente del protón, que permite ATP Sintetasa, para sintetizar ATP : chemiosmosis y racimos del hierro-sulfuro.
- Los grupos hemo son parte de la hemoglobina, una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos, que sirve para transportar el oxígeno,, desde los pulmones a los tejidos.
- . Los Grupos hemo están también presentes en la mioglobina, para almacenar y difundir oxígeno, en las células musculares.

-27.1.2.3.3.3)- Transporte del Oxígeno . - Hemoglobina y Mioglobina.

Cadena de transporte de electrones mitocondrial



- El cuerpo humano necesita hierro para el transporte de oxígeno. Oxígeno (O_2) se requiere para el funcionamiento y la supervivencia de casi todos los tipos de la célula. El Oxígeno es transportado desde los pulmones al resto del cuerpo, en el grupo hemo de la hemoglobina en los eritrocitos. En las células de los músculos, hierro se une a la mioglobina, que regula su lanzamiento.

-27.1.2.3.3.3.1)- Hemoglobina.

-27.1.2.3.3.3.1.1)- Generalidades.

- Hemoglobina^{[1][2][3]}; abreviado Hb o Hgb, es el hierro, que contiene oxígeno, para transporte: metaloproteína en los glóbulos rojos de los vertebrados^[4], con la excepción de los peces familia Channichthyidae^[5]; así como los tejidos de algunos invertebrados.
- Hemoglobina en la sangre, transporta el oxígeno desde los pulmones o papadas : branquias, al resto del cuerpo : es decir, los tejidos). Se libera el oxígeno para permitir la respiración aeróbica, para proporcionar energía para las funciones del organismo en el proceso llamado metabolismo.
- Un individuo sano tiene "12 a 16" gramos de hemoglobina en cada 100 ml de sangre.
- En los mamíferos, la proteína constituye cerca de 96% del contenido seco de glóbulos rojos (por peso) y alrededor del 35% del contenido total (agua incluyendo).^[6] Lhemoglobina tiene una capacidad de unión a oxígeno de 1,34 mL de O_2 por gramo,^[7] que aumenta la capacidad de oxígeno de la sangre, "seventy-fold" en comparación con el oxígeno disuelto en sangre. -

La molécula de hemoglobina de los mamíferos, puede enlazar (llevar) hasta cuatro moléculas de oxígeno. ^[8]

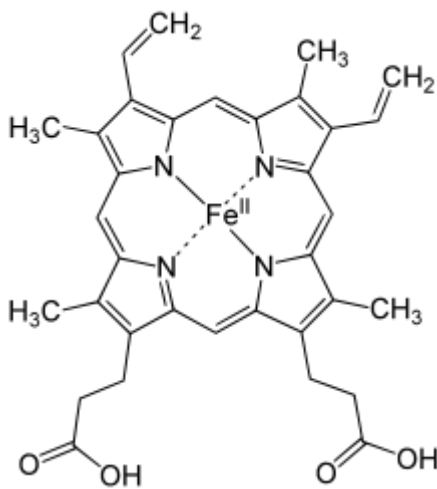
-La Hemoglobina está implicada en el transporte de otros gases: algunas de las vías respiratorias del cuerpo: [dióxido de carbono](#) (unos 20 – 25% del total^[9]), lleva como [carbaminohemoglobina](#), en el que el CO_2 es unida a la proteína globina. La molécula también puede llevar la molécula reguladora importante: [óxido nítrico](#), enlazado a un grupo de [tiol](#) de proteínas de globina, liberando al mismo tiempo como oxígeno. ^[10]

-La hemoglobina también se encuentra fuera de las células de sangre rojas, y sus líneas progenitoras. Otras células que contienen hemoglobina, incluyen [las neuronas dopaminérgicas A9](#) en sustancia [de la substantia nigra](#), [macrófagos](#), [células alveolares](#), pulmón, epitelio retiniano del pigmento, hepatocitos, [células mesangiales](#) en el riñón, células endometriales, las células cervicales y las células epiteliales vaginales. ^[11]. En estos tejidos, la hemoglobina tiene una función transportadora de oxígeno, no como un [antioxidante](#) y un regulador del [metabolismo del hierro](#). ^[12]

- Hemoglobina y hemoglobina-como las moléculas, se encuentran también en muchos invertebrados, hongos y plantas. ^[13]. En estos organismos, las hemoglobinas pueden transportar oxígeno, o pueden actuar para transportar y regular otras moléculas pequeñas e iones, tales como el dióxido de carbono, óxido nítrico, sulfuro de hidrógeno y sulfuro.

- Una variante de la molécula, llamada [melocotonero](#), se utiliza para compactar el oxígeno lejos de sistemas [anaerobio](#), tales como los nódulos fijadores de nitrógeno de plantas [leguminosas](#), antes de que el oxígeno pueda envenenar (desactivar) el sistema.

-27.1.2.3. 3.3.1.2)- Estructura .



-Del grupo [hemo](#) .

-La hemoglobina tiene una [Estructura Cuaternaria](#) característica de muchas proteínas globulares de multi-subunidades. ^[34]. La mayoría de los aminoácidos en la hemoglobina forma alfa hélices, y estas hélices son conectados por segmentos no helicoidales cortos.

- Enlaces de hidrógeno estabilizan las secciones helicoidales dentro de esta proteína, que causa interés dentro de la molécula, que luego hace que cada cadena polipeptídica en una forma específica. ^[35]. La estructura cuaternaria de la hemoglobina, proviene de sus cuatro subunidades en aproximadamente un arreglo tetraédrico. ^[34]

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-En la mayoría de los vertebrados, la hemoglobina: [la molécula](#), es un conjunto de cuatro subunidades de [Proteína globular](#). Cada subunidad se compone de una cadena de la [proteína](#) estrechamente asociada a una proteína no [prostético](#): [heme](#) grupo. Cada cadena de la proteína se arregla en un sistema de [hélice de la alfa](#): segmentos estructurales conectados juntos en un arreglo [doble de globina](#). Ese nombre es dado debido a que este arreglo es el mismo motivo plegable, utilizado en otras proteínas heme/globin como [mioglobina](#).^{[36] [37]} Este patrón de plegamiento contiene un bolsillo,, que fuertemente se une al grupo hemo.

-Un grupo hemo consiste en un ion de hierro (Fe), átomo cargado en un anillo [heterocíclico](#), conocido como una [porfirina](#). Este anillo de porfirina, consta de cuatro moléculas de [pirrol](#). Unidas cíclicamente: por puentes de [metino](#), con el ion de hierro en el centro.^[38] Los iones de hierro, que es el sitio de unión de oxígeno, se coordina con los cuatro átomos del [nitrógeno](#), en el centro del anillo, que todos mienten en un plano. El hierro está limitado fuertemente: covalente, a la proteína globular mediante los átomos de N del anillo [imidazol](#), de un residuo de [histidina](#) F8: también conocido como la histidina proximal, por debajo del anillo de porfirina. Una sexta posición reversible, puede atar el oxígeno por un [enlace covalente coordinado](#),^[39] que completa el grupo octaédrico de seis ligandos. El Oxígeno se une en una geometría "en el extremo doblado", donde un átomo de oxígeno se une al Fe, y el otro sobresale en un ángulo. Cuando el oxígeno no está obligado, una molécula de agua de muy débil servidumbre, llena el sitio, formando un [octaedro](#) torcido.

-A pesar de que el dióxido de carbono es llevado por la hemoglobina, no compite con el oxígeno, para las posiciones de hierro, pero está ligada a las cadenas de proteínas de la estructura.

-El ion de hierro puede ser el Fe^{2+} o en el estado de Fe^{3+} , pero ferrihemoglobina ([metahemoglobina](#)) (Fe^{3+}), no puede enlazar el oxígeno^[40] en el enlace, oxígeno temporalmente y reversible oxida (Fe^{2+}) a (Fe^{3+}), mientras que el oxígeno se convierte temporalmente en el ion [superóxido](#), así el hierro debe existir en el estado de oxidación de +2 para enlazar oxígeno. Si el ion superóxido asociada a Fe^{3+} es protonado, el hierro de la hemoglobina seguirá siendo oxidado e incapaz de oxígeno de enlace. En tales casos, la enzima [reductasa de metahemoglobina](#), podrá eventualmente reactivar metahemoglobina, reduciendo el centro de hierro.

- En los humanos adultos, el tipo más común de hemoglobina es un [tetrámero](#), que contiene cuatro proteínas de la subunidad, llamada *hemoglobina A*, que consta de dos α y dos subunidades β no-covalentemente, cada uno de 141 y 146 residuos de aminoácidos, respectivamente. Esto se denota como $\alpha_2\beta_2$. Las subunidades son estructuralmente similares y del mismo tamaño. Cada subunidad, tiene un peso molecular de aproximadamente 16.000 [daltons](#),^[41] para un total [peso molecular](#) de tetrámero de unos 64.000 daltons (64.458 g/mol).^[42] por lo tanto, 1 g / dL = 0.1551 mmol/L. hemoglobina A, es el más intensamente estudiado de las moléculas de hemoglobina.

- En los infantes, la molécula de hemoglobina se compone de 2 cadenas α y 2 cadenas γ . Las cadenas gamma gradualmente son reemplazadas por las cadenas β cuando el niño crece.^[43]

-Las cuatro [cadenas polipeptídicas](#), están vinculados entre sí, por [puentes de sal](#), [enlaces del hidrógeno](#) y el [efecto hidrófobo](#).

- 27.1.2.3.3.1.3)- Saturación de Oxígeno..

-En general, la hemoglobina puede ser saturada con moléculas de oxígeno (oxihemoglobina), o desaturada con moléculas de oxígeno (desoxihemoglobina). ^[44].

-27.1.2.3.3.1.3.1)- Oxihemoglobina.

- *Oxihemoglobina* es formada durante la [respiración fisiológica](#), cuando el oxígeno se une al componente hemo de la hemoglobina, de la proteína en células de sangre rojas.

. Este proceso se produce en los [capilares pulmonares](#) adyacentes a los [alvéolos](#) de los pulmones. El oxígeno entonces viaja a través del torrente sanguíneo, para ser dejado en las células donde se utiliza, como aceptor terminal de electrones en la producción de [ATP](#), por el proceso de [fosforilación oxidativa](#). No, sin embargo, ayuda a contrarrestar una disminución en el pH de la sangre. La [Ventilación](#) o respiración, puede revertir esta condición, por el retiro del [dióxido de carbono](#), provocando un cambio en el pH. ^[45].

- La hemoglobina existe en dos formas, una *forma (tenso) tenso* (T) y una *relajada forma* (R).

-Diversos factores tales como pH bajo, alto CO₂ y alto [2,3 BPG](#) en el nivel de los tejidos favorecen la forma tenso, que tiene afinidad por el oxígeno bajo, y libera oxígeno en los tejidos.

- Por el contrario, un pH alto, baja CO₂ o baja 2,3 BPG favorece la forma relajada, que mejor puede atar el oxígeno. ^[46]. La presión parcial del sistema, también afecta a la afinidad de O₂ cuando, a altas presiones parciales de oxígeno : como las presentes en los alvéolos, la relajada : alta afinidad, R; estado que es favorecido.

- Inversamente, en parcial bajo presiones : como las presentes en los tejidos que respiran, la: baja afinidad, T, es favorecida siendo estado tenso. ^[47].. Además, la Unión del oxígeno a la heme del hierro (II), tira la plancha en el plano del anillo de porfirina, causando un cambio conformacional leve. El cambio favorece oxígeno, para enlazar con los tres restantes unidades del heme de hemoglobina ;así, el atascamiento del oxígeno es cooperativo.

-27.1.2.3.3.1.3.2)- Hemoglobina Deoxigenada.

-La hemoglobina desoxigenada es la forma de hemoglobina sin el oxígeno encuadrado. Los [espectros de absorción](#) de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina difieren.

.La oxihemoglobina tiene menor absorción de los 660 nm [longitud de onda](#) que deoxyhemoglobin, mientras que en 940 nm la absorción es ligeramente superior.

.. Esta diferencia es utilizada para la medición de la cantidad de oxígeno en la sangre de un paciente, por un instrumento llamado un [oxímetro de pulso](#). Esta diferencia representa también la presentación de la [cianosis](#), el azul al color púrpura que se desarrollan los tejidos durante la [hipoxia](#). ^[48].

- La hemoglobina desoxigenada es [paramagnético](#); es débilmente atraída por [campos magnéticos](#). ^[49] ^[50]. En cambio, la hemoglobina oxigenada, exhibe [diamagnetismo](#), una repulsión débil de un campo magnético. ^[50]

-27.1.2.3.3.1.3.3)- Evolución de la Hemoglobina en Vertebrados.

- Los científicos concuerdan en que se produjo el evento, que separaba la mioglobina de la hemoglobina, después de las [lampreas](#), que divergieron de [vertebrados jawed](#). ^[51].

Esta separación de la mioglobina y hemoglobina, es permitido para las diversas funciones de las dos moléculas, que se presentan y desarrollan: la mioglobina tiene más que ver con el almacenamiento de oxígeno, mientras que la hemoglobina se encarga de transporte de

oxígeno. ^[52].

· Los genes de globina α y β como codifican las subunidades individuales de la proteína. ^[23]
Los precursores de la de estos genes, se presentaron a través de otro acontecimiento de la duplicación, también después de que el antepasado común de gnathosome, derivados de peces agnatos, hace aproximadamente 450 millones años. ^[51].

· El desarrollo de genes α y β creó el potencial para la hemoglobina, que se compone de múltiples subunidades, una composición física central a la capacidad de hemoglobina para transportar oxígeno. Tener múltiples subunidades contribuye a la capacidad de la hemoglobina, para enlazar oxígeno cooperativamente, como regularse "allosterically". ^[52]; posteriormente, el gen de la α también experimenta un acontecimiento de la duplicación, para formar los genes *HBA1* y *HBA2*. ^[53]. Estos tienen más duplicaciones y divergencias, que han creado una amplia gama de genes de globina α y β , como que están reguladas para que determinadas formas, se presentan en diferentes etapas de desarrollo. ^[52].

- La Mayoría de los peces de la familia *Channichthyidae* hielo, ha perdido sus genes de la hemoglobina, como una adaptación al agua fría. ^[5].

- 27.1.2.3.3.1.3.4)- Estado de Oxidación del Hierro en Oxihemoglobina.

- Asignar estado de oxidación de la hemoglobina oxigenada es difícil, porque la oxihemoglobina (Hb-O_2), por la medida experimental, es diamagnético (no red desapareado electrones), sin embargo, las configuraciones de menor energía (estado fundamental), los electrones en ambos oxígeno y el hierro están paramagnético (lo que sugiere al menos un electrón desapareado en el complejo).

-La forma de energía más baja de oxígeno y las formas de energía más bajo de los Estados de oxidación correspondientes de hierro, son estas:

- (I)- Oxígeno triplete, las especies de oxígeno molecular de la energía más baja, tiene dos electrones no apareados en orbitales moleculares π^* antibonding.
- (II) -Tiende a existir en una configuración de $3d$ de alto espín con cuatro electrones no apareados.
- Hierro (III) ($3d^5$)- Tiene un número impar de electrones y así debe tener uno o más electrones no apareados, en cualquier estado de la energía.

-Todas estas estructuras son paramagnéticos (han desapareado electrones), no diamagnético. Por lo tanto, un no-intuitivo (por ejemplo, una mayor energía para al menos una especie) debe existir distribución de electrones en la combinación de hierro y oxígeno, con el fin de explicar el diamagnetismo observado y no electrones desapareados.

- Las dos posibilidades lógicas para producir diamagnético (no spin neto) Hb O_2 son:

1. Bajo-haga girar Fe^{2+} se une al oxígeno singlete. Bajo-haga girar hierro y oxígeno singlete son diamagnéticos. Sin embargo, la forma de singlete de oxígeno es la forma más alta energía de la molécula.
2. Bajo-haga girar Fe^{3+} se une a $\text{O}_2^{\cdot-}$ (el ion superóxido) y los dos pares de electrones no apareados antiferromagnetically, dando propiedades diamagnéticas observados. Aquí, el hierro se ha oxidado (ha perdido un electrón), y el oxígeno se ha reducido (ha ganado un electrón).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Otro modelo posible, en que Fe de bajo spin⁴⁺ se une al peróxido, O₂²⁻, se debe descartar por sí mismo, porque el hierro es paramagnético (aunque el ion peróxido es diamagnético). Aquí, el hierro se ha oxidado por dos electrones y el oxígeno disminuye por dos electrones.

- Datos experimentales directos:

- [Espectroscopia del fotoelectrón de la radiografía](#) sugiere hierro tiene un estado de oxidación de aproximadamente 3.2.
- [Infrarrojo frecuencia vibracional](#) del enlace O-O sugiere una longitud de enlace con el superóxido (una orden de enlace de aproximadamente 1.6, con superóxido que 1.5).
- [Absorción de rayos x cerca de estructuras de borde](#) en la plancha K-edge. El cambio de energía de 5 eV entre desoxihemoglobina y oxihemoglobina, en cuanto a todas las especies de metahemoglobina, sugiere fuertemente un cargo local real más cercano a Fe³⁺ a Fe²⁺. [\[54\]](#) [\[55\]](#) [\[56\]](#)

-Así, el más cercano estado de oxidación de hierro Hb-O₂ es el estado + 3, con el oxígeno en el estado de -1 (como el superóxido . O₂⁻). El diamagnetismo en esta configuración se presenta desde el único electrón desapareado en superóxido alinea antiferromagnéticamente con el único electrón desapareado en hierro (en un estado de spin bajo d⁵), para no dar ninguna vuelta neta a toda la configuración, acuerdo con oxihemoglobina diamagnético de experimento. [\[57\]](#) [\[58\]](#)

-La segunda opción de las posibilidades lógicas encima de oxihemoglobina diamagnético encontrándose correcto por el experimento, no es de extrañar: oxígeno singlete (posibilidad de #1) es un estado de energía irrealmente alto.

- El Modelo 3 conduce a separación desfavorable de carga (y no está de acuerdo con los datos magnéticos), aunque podría hacer una contribución de menor importancia como una forma de [resonancia](#). Cambio de la plancha a un mayor estado de oxidación de Hb O₂ disminuye el tamaño del átomo y permite en el plano del anillo de porfirina, tirando los residuos de histidina de coordinación, e iniciar los cambios alostéricos en las globulinas.

- Principios postulados por los químicos bio-inorgánicos, afirmaron que posibilidad #1 (arriba) era correcta, y que el hierro debe existir en el estado de oxidación II.

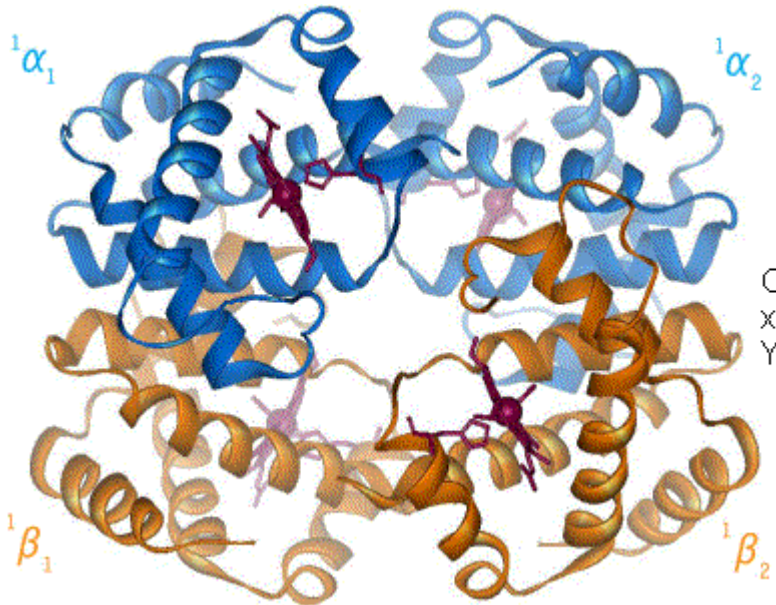
-Esta conclusión parecía probable, desde el estado de oxidación de hierro III como [metahemoglobina](#), no acompañados por superóxido . O₂⁻ para "sostener" el electrón oxidación, era conocido para hacer hemoglobina incapaz de atar triplete normal O₂ como ocurre en el aire.

- Se suponía así, que el hierro permaneció como fe (II) cuando debía oxígeno gaseoso en los pulmones. La química del hierro en este modelo clásico anterior era elegante, pero la necesaria presencia de la molécula de oxígeno singlete diamagnético, gran energía, nunca fue explicada.

.Clásicamente se argumentaba que la Unión de una molécula de oxígeno colocada (II) de alto espín en un campo octaédrico de los ligandos de campo fuerte; Este cambio en el campo aumentaría el [campo cristal división energía](#), causando electrones de hierro a par en la configuración de bajo espín, que sería diamagnético en fe (II). Este emparejamiento forzado de bajo spin de hecho se cree, que ocurre en el hierro cuando oxígeno se une, pero no es suficiente para explicar el cambio de la plancha del tamaño. Extracción de un electrón adicional de hierro por el oxígeno es necesaria para explicar el tamaño más pequeño de hierro y estado de oxidación mayor observado y enlace más débil de oxígeno.

- La asignación de un estado de oxidación de número entero es un formalismo, ya que los enlaces covalentes no están obligados a tener órdenes de enlace perfecto que implican a transferencia de electrones todo. Así, los tres modelos de paramagnético Hb-O₂ pueden contribuir a un cierto grado pequeño (por resonancia) a la configuración electrónica real de Hb O₂. Sin embargo, el modelo de hierro en Hb O₂ como fe (III) es más correcto que la idea clásica que sigue siendo fe (II).

- 27.1.2.3.3.3.1.3.5)- Cooperatividad.



- Un modelo visual esquemático del proceso de unión a oxígeno, mostrando los cuatro [monómeros](#) y [hemes](#) y [cadenas de la proteína](#) bobinas, sólo como esquemática, para facilitar la visualización en la molécula.

-El [Oxígeno](#) no se muestra en este modelo, pero para cada uno de los átomos de [hierro](#), se une al hierro (esfera roja) en el plano [hemo](#). Por ejemplo, en la parte superior-izquierda de los cuatro hemes demostrado, oxígeno se une a la izquierda del átomo de hierro que se muestra en la parte superior izquierda del diagrama de. Esto hace que el átomo de hierro mover hacia atrás en el heme que sostiene (la plancha se mueve hacia arriba que une oxígeno, en esta ilustración,) tirando el residuo de [histidina](#) (modelado como un Pentágono rojo a la derecha de la plancha) más cercano, como lo hace. Esto, a su vez, tira de la cadena de proteína que la [histidina](#).

-Cuando el oxígeno se une al hierro complejo, hace que el átomo de hierro para moverse hacia el centro del plano del anillo de [porfirina](#) (véase diagrama en movimiento). Al mismo tiempo, se tiró de la cadena lateral de [imidazol](#) de los residuos de histidina interactuando en el otro polo de la plancha hacia el anillo de porfirina. Esta interacción fuerzas del plano del anillo lateral hacia el exterior del tetrámero y también induce una tensión en la hélice de la proteína que contiene la histidina que se mueve más cerca del átomo de hierro. Esta tensión se transmite a los restantes tres monómeros en el tetrámero, donde induce un cambio conformacional similar en los otros sitios del heme que Unión de oxígeno a estos sitios se hace más fácil.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Como el oxígeno se une a un monómero de la hemoglobina, conformación de tetramero cambia de estado T (tenso) al estado R (relajado). Este cambio favorece a la Unión del oxígeno a los grupos heme de monómero tres restantes, saturando así la molécula de hemoglobina con oxígeno. ^[59]

-En la forma tetramérica de la hemoglobina adulta normal, el atascamiento del oxígeno es, pues, un [proceso cooperativo](#). La afinidad de la hemoglobina para el oxígeno se aumenta por la saturación de oxígeno de la molécula, con las primeras moléculas de oxígeno limitado que influyen en la forma de los sitios de Unión para los próximos, de una manera favorable para el enlace. Este atascamiento cooperativo positivo se consigue a través de [estérico](#): cambios conformacionales de la proteína hemoglobina complejo como hemos comentado anteriormente; es decir, cuando una proteína de la subunidad de hemoglobina se convierte en oxigenada, un cambio conformacional o estructural en todo el complejo se inicia, haciendo que las otras subunidades ganen una mayor afinidad por el oxígeno. Como consecuencia, la curva de unión de oxígeno de la hemoglobina es [sigmoidea](#), o S-formado, a diferencia de la curva normal [hiperbólico](#) asociada enlace no cooperantes.

- Se ha discutido el mecanismo dinámico de la cooperatividad en la hemoglobina ,y su relación con la [resonancia de baja frecuencia](#) . ^[60]

--27.1.2.3.3.3. 1.3.6)- Unión de Ligandos Que No Sea Oxígeno .

- Además el oxígeno [ligando](#), que se une a la hemoglobina de una manera cooperativa, ligandos de hemoglobina son [inhibidores competitivos](#) tales como [monóxido de carbono](#) (CO) y [ligandos alostéricos](#) como [carbóno dióxido de](#) (CO₂) y [óxido nítrico](#) (NO). El dióxido de carbono está enlazado a los grupos aminos de las proteínas de globina para formar [carbaminohemoglobin](#); Este mecanismo se cree, que son responsables de aproximadamente el 10% del transporte de dióxido de carbono en los mamíferos.

. [El óxido nítrico](#) también puede ser transportado por la hemoglobina; está limitado a grupos específicos [tiol](#) en la proteína globina para formar una S-nitrosotiol, que se disocia en óxido nítrico libre y tiol otra vez, como la hemoglobina libera oxígeno en su sitio de heme. Este transporte de óxido nítrico en los tejidos periféricos se presume para ayudar a transporte del oxígeno en los tejidos, liberando [vasodilatador](#) óxido nítrico en los tejidos en que el oxígeno, los niveles son bajos. ^[61]

-27.1.2.3.3.3.1.3.7)- Competitivo.

-El atascamiento del oxígeno es afectado por las moléculas, tales como monóxido de carbono (por ejemplo, de [tabaco](#), [gas de escape](#) y combustión incompleta en los hornos).

. CO compite con el oxígeno en el sitio de unión del heme. La afinidad de la hemoglobina por el CO es 250 veces mayor que su afinidad para el oxígeno; ^[62] lo que significa que pequeñas cantidades de CO ,reducen drásticamente la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno. Puesto que el monóxido de carbono es un gas incoloro, inodoro e insípido, y plantea una amenaza potencialmente mortal, [detectores de monóxido de carbono](#) son comercialmente disponibles, para advertir de niveles peligrosos en residencias.

. Cuando la hemoglobina se combina con el CO, forma un compuesto color rojo muy brillante llamado [carboxihemoglobina](#), que puede causar que la piel de las víctimas de [envenenamiento por CO](#), parece color de rosa en la muerte, en lugar de blanco o azul. . Cuando el aire inspirado contiene CO niveles tan bajos como 0.02%, dolor de cabeza y náuseas ocurren; Si la concentración de CO es mayor a 0,1%, la inconsciencia seguirá.

. En fumadores empedernidos, hasta un 20% de los sitios activos de oxígeno puede ser bloqueado por CO.

- De manera similar, la hemoglobina también tiene competitivo afinidad para el [cianuro](#) (CN^-), [monóxido de azufre](#) (SO) y [sulfuro](#) (S^{2-}), incluyendo [sulfuro de hidrógeno](#) (H_2S). Todos estos atan al hierro en heme, sin cambiar su estado de oxidación, pero sin embargo inhiben el atascamiento del oxígeno, causando toxicidad grave.

- El átomo de hierro del grupo hemo, debe estar inicialmente en el estado ferroso (Fe^{2+}) oxidación para apoyar el oxígeno y otros gases enlace y transporte (temporalmente cambia a férrico durante el tiempo de oxígeno que es limitado, como se explicó anteriormente).

. La Oxidación inicial al férrico (Fe^{3+}), estado sin oxígeno convierte la hemoglobina en "dobladoyoglobina" o [metahemoglobina](#), que no puede atar el oxígeno.

. La Hemoglobina de los glóbulos rojos normales, está protegida por un sistema de reducción, para evitar que esto suceda.

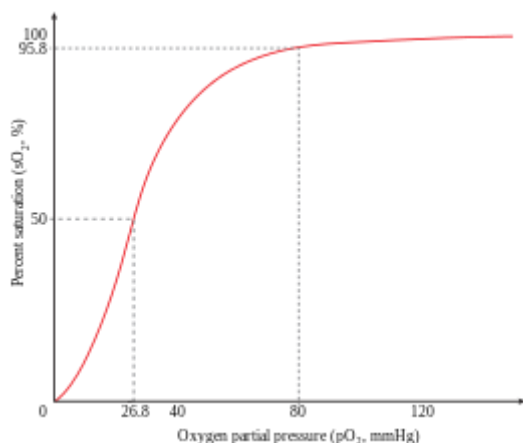
. El óxido nítrico es capaz de convertir una pequeña fracción de la hemoglobina a metahemoglobina en los eritrocitos. La reacción de este último es una actividad remanente de la más antigua función [óxido nítrico dioxigenasa](#) de globinas.

- 27.1.2.3.3.3. 1.4)- Alostéricos.

- [Curva de disociación oxígeno-Hemoglobina](#).

- El Dióxido de carbono ocupa un sitio de Unión diferente en la hemoglobina. Dióxido de carbono se disuelve más fácilmente en sangre desoxigenada, facilitando su eliminación del cuerpo después de soltar el oxígeno a los tejidos sometidos a metabolismo. Esta mayor afinidad por el dióxido de carbono por la sangre venosa se conoce como el [efecto Haldane](#).

. A través de la enzima [anhidrasa carbónica](#), dióxido de carbono reacciona con agua para dar [ácido carbónico](#), que se descompone en [bicarbonato](#) y [protones](#):



- La forma sigmoidea de la curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina resulta de la Unión Cooperativa del [oxígeno](#) a la hemoglobina.

- Por lo tanto, sangre con niveles altos de dióxido de carbono, es también más bajo en [pH](#) (más [ácido](#)). Hemoglobina puede unirse protones y dióxido de carbono, que provoca un cambio conformacional en la proteína y facilita la liberación de oxígeno. Los protones se unen en varios lugares de la proteína, mientras que el dióxido de carbono se enlaza en el grupo α -amino. ^[63] dióxido de carbono se une a la hemoglobina y forma [carbaminohemoglobin](#). ^[64] esta disminución en la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno por la Unión del dióxido de carbono y ácido se conoce como [efecto Bohr](#).

.El efecto Bohr favorece el estado de la T en lugar del estado R. (cambios O_2 -curva de saturación a la *derecha*). Por el contrario, cuando los niveles de dióxido de carbono en la sangre disminuyen (es decir, los tubos capilares del pulmón), dióxido de carbono y los protones se liberan de la hemoglobina, aumento de la afinidad del oxígeno de la proteína.

-Una reducción en la capacidad de Unión total de la hemoglobina para el oxígeno (es decir, cambiando la curva hacia abajo, no sólo a la derecha, debido a pH bajo se llama el [efecto raíz](#). Esto se observa en los peces óseos.

- Es necesario que la hemoglobina libere el oxígeno que se une; Si no hay ningún punto de atarla. La curva sigmoidal de la hemoglobina hace que sea eficiente en el enlace (tomar O_2 en los pulmones) y eficiente en la descarga (descarga O_2 en los tejidos). ^[65]

- En personas aclimatadas a altas altitudes, la concentración de [2, 3-Bisfosfoglicerato](#) (2, 3-BPG) en la sangre se aumenta, que permite a estos individuos de entregar una mayor cantidad de oxígeno a los tejidos en condiciones de baja tensión de oxígeno . Este fenómeno, donde la molécula Y, afecta a la Unión de la molécula X, a una molécula de transporte Z, se llama un efecto alostérico *heterotrófico* . Hemoglobina en los organismos a grandes altitudes también ha adaptado que tiene menos afinidad con 2, 3-BPG y la proteína a ser cambiado de puesto más hacia el estado R. En su estado de R, la hemoglobina unirá oxígeno más fácilmente, permitiendo que organismos para llevar a cabo los procesos metabólicos necesarios cuando el oxígeno está presente en bajas presiones parciales. ^[66]

- Animales distintos de los seres humanos ,utilizan diferentes moléculas, se unen a la hemoglobina y cambiar su afinidad del O_2 bajo condiciones desfavorables. Fish utiliza [ATP](#) y [GTP](#). Estos se unen a un fosfato "bolsillo" en la molécula de hemoglobina de pescado, que estabiliza el estado tenso y por lo tanto disminuye la afinidad por el oxígeno. ^[67] GTP reduce la afinidad por el oxígeno Hemoglobina mucho más ATP, que se piensa para ser debido a un adicional [enlace del hidrógeno](#) formado que además estabiliza el estado tenso. ^[68] bajo condiciones hipóxicas, la concentración de ATP y GTP se reduce en células de sangre rojas de pescado para aumentar la afinidad por el oxígeno. ^[69]

- Una hemoglobina variante, llamada [hemoglobina fetal](#) (HbF, $\alpha_2\gamma_2$), se encuentra en el desarrollo del [feto](#) y une el oxígeno con mayor afinidad que la hemoglobina adulta. Esto significa que la curva de unión de oxígeno de hemoglobina fetal, es desplazada a izquierda (es decir, un porcentaje más alto de la hemoglobina tiene oxígeno limitado a él en la baja tensión de oxígeno), en comparación con la de la hemoglobina adulta. Como resultado, sangre fetal en la [placenta](#), es capaz de tomar oxígeno de la sangre materna.

- La hemoglobina también lleva [el óxido nítrico](#) (NO) en la parte de la globina de la molécula. . Esto mejora la entrega del oxígeno en la periferia y contribuye al control de la respiración. . NO se une reversiblemente a un residuo de cisteína específicas en globina; el atascamiento depende del estado (R o T) de la hemoglobina. La hemoglobina resultante de S-nitrosylated influye en diversas actividades relacionadas con el NO como el control de la resistencia

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

vascular, la presión arterial y respiración. NO no es libera en el citoplasma de los eritrocitos pero transportada por un intercambiador de aniones llamado [AE1](#) fuera de ellos. ^[70]

- 27.1.2.3.3.1.5)- Tipos de Seres Humanos.

- [Variantes de hemoglobina](#), son parte del normal [embrionario](#) y [fetal](#) desarrollo. También pueden ser formas patológicas mutantes de la hemoglobina en una [población](#), causados por variaciones en la genética. Algunas variantes de la hemoglobina conocido, como la [anemia de células falciformes](#), son responsables de enfermedades, y se consideran [hemoglobinopatías](#). Otras variantes causan no perceptible [patologías](#), así se consideran variantes no-patológico. ^{[71] [72]}.

-En el [embrión](#):

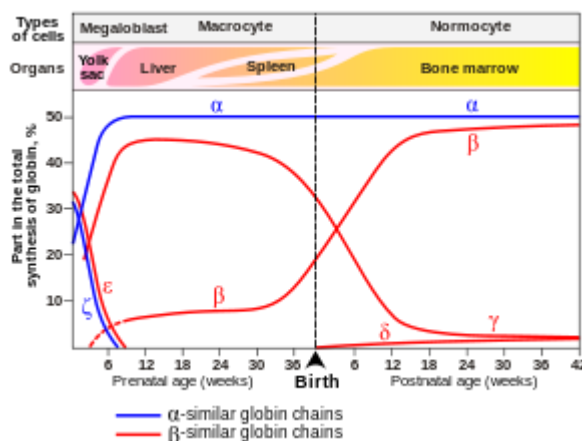
- Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$)
- Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) ([PDB: 1A9W](#))
- Hemoglobina Portland ($\zeta_2\gamma_2$)
- Hemoglobina Portland II ($\zeta_2\beta_2$).

-En el feto:

- [Hemoglobina F](#) ($A_2\gamma_2$) ([PDB: 1FDH](#)).

-Después del nacimiento:

- [Hemoglobina A](#) ($A_2\beta_2$) ([PDB: 1BZ0](#)) – El más común con una normal cantidad de sobre 95%
- [Hemoglobina A₂](#) ($A_2\delta_2$) – Síntesis de cadena δ comienza tarde en el tercer trimestre y, en adultos, tiene un rango normal de 1.5 – 3.5%
- [Hemoglobina F](#) ($A_2\gamma_2$) – En los adultos la hemoglobina F es restringida a una población limitada de células rojas llamadas células de F. Sin embargo, el nivel de Hb F puede estar elevado en personas con enfermedad de células falciformes y [talasemia beta](#).



- Expresión del gen de la hemoglobina antes y después del nacimiento. También identifica los tipos de células y órganos en los que la expresión de genes (datos sobre *Madera W.G.*, (1976). Br. Med Bull. 32, 282.)

-27.1.2.3.3.1.6)- Formas Variables que Causan la Enfermedad.

- [La hemoglobina D-Punjab](#) ($\alpha_2\beta^D_2$) : Una ficha de variante de la hemoglobina.

- La hemoglobina H (β_4) : Una forma variante de la hemoglobina, formada por un tetrámero de cadenas β , que pueden estar presentes en las variantes de la [talasemia \$\alpha\$](#) .
- [Hemoglobina de Barts](#) (Γ_4) : Una forma variante de la hemoglobina, formada por un tetrámero de cadenas γ , que pueden estar presentes en las variantes de la talasemia α .
- [Hemoglobina S](#) ($A_2\beta^S_2$) : Una forma variante de hemoglobina encontrados en personas con enfermedad de células falciformes. Hay una variación en el gen de la β -cadena, causando un cambio en las propiedades de la hemoglobina, que se traduce en sickling de las células de sangre rojas.
- [Hemoglobina C](#) ($A_2\beta^C_2$) : Otra variante debido a una variación en el gen de la β -cadena. Esta variante hace una crónica leve [anemia hemolítica](#).
- [Hemoglobina E](#) ($A_2\beta^E_2$) : Otra variante debido a una variación en el gen de la β -cadena. Esta variante causa una anemia hemolítica crónica leve.
- Hemoglobina : como una forma heterocigótica causando [rasgo drepanocítico](#) con un adulto gen y un gen de células falciformes
- Enfermedad de la hemoglobina SC : una forma heterocigótica compuesta con el gen de una hoz y otra codificación [Hemoglobina C](#).
- [Hemoglobina Hopkins-2](#) : Una forma variante de la hemoglobina que es vista a veces en combinación con [La hemoglobina S](#) para producir la enfermedad de células falciformes.

-27.1.2.3.3.1.7)- Degradación en Animales Vertebrados.

-Cuando [las células rojas](#) llega al final de su vida, debido al envejecimiento o defectos, se eliminan de la circulación por la actividad fagocítica de los macrófagos en el bazo o el hígado o se hemoliza dentro de la circulación. La Hemoglobina libre entonces se elimina de la circulación, mediante el transportador de hemoglobina [CD163](#), que exclusivamente se expresa en monocitos o macrófagos. Dentro de estas células se divide la molécula de hemoglobina, y el hierro es reciclado. Este proceso también produce una molécula de monóxido de carbono, por cada molécula de heme degradada. ^[73].

La degradación del heme es una de las pocas fuentes naturales de monóxido de carbono en el cuerpo humano, y es responsable de los niveles sanguíneos normales de monóxido de carbono, incluso en personas respirando aire puro

. El otro producto final principal de degradación del heme es [la bilirrubina](#). Aumento de los niveles de este químico, se detecta en la sangre, si los glóbulos rojos se están destruyendo más rápidamente que de costumbre.

. La Proteína de hemoglobina degradada o hemoglobina que ha sido liberada de las células de la sangre demasiado rápido, puede obstruir los vasos sanguíneos pequeños, especialmente en la delicada sangre en filtrado de vasos de los [riñones](#), provocando daño renal.

. El Hierro es de heme, y recuperado para su uso posterior, se almacena como la hemosiderina o [ferritina](#) en los tejidos, y transporta en el plasma por las globulinas beta como α_2 . Cuando el anillo de porfirina se divide, los fragmentos son secretados normalmente como un pigmento amarillo, llamado bilirrubina, que es secretada en el intestino como bilis. Los intestinos metabolizan la bilirrubina en urobilinógeno. Urobilinógeno deja el cuerpo en las heces, en un pigmento llamado estercobilin. La Globulina se metaboliza en aminoácidos que luego se liberan a la circulación.

- 27.1.2.3.3.1.7.1)- Papel en la Enfermedad.

- La deficiencia de hemoglobina puede ser causada por una cantidad disminuida de las moléculas de hemoglobina, como [anemia](#), o disminución de la capacidad de cada molécula de oxígeno, que se unen a la misma presión parcial de oxígeno.
- [Hemoglobinopatías](#) : Defectos genéticos, dan por resultado la estructura anormal de la molécula de hemoglobina) ^[74], que puede causar tanto la deficiencia de hemoglobina , que disminuye la [capacidad transportadora de oxígeno de la sangre](#).
- La deficiencia de hemoglobina, en general, estrictamente da [hipoxemia](#), definida como disminución de la [presión parcial](#) de oxígeno en sangre, ^{[75][76][77] [78]} aunque ambos son causas de la [hipoxia](#) : Suministro de oxígeno insuficiente a los tejidos.
- Otras causas comunes de hemoglobina baja, incluyen la pérdida de sangre, deficiencia nutricional, problemas de médula ósea, quimioterapia, renal o hemoglobina anormal : como la enfermedad de células falciformes.
- La capacidad de cada molécula de hemoglobina para transportar oxígeno normalmente se modifica por el pH de la sangre alterada o [CO₂](#), causando una alteración de la [curva de disociación oxígeno-Hemoglobina](#). Sin embargo, se puede también estar patológicamente alterada, en por ejemplo, [intoxicación por monóxido de carbono](#).
- Disminución de la hemoglobina, con o sin una disminución absoluta de glóbulos rojos, produce síntomas de anemia. La anemia tiene muchas causas diferentes, aunque su resultante: [anemia ferropénica](#) y [la deficiencia de hierro](#), son las causas más comunes en el mundo occidental. Como falta de hierro disminuye la síntesis del heme, glóbulos rojos en la anemia ferropénica son *hipocrómicos* : Falta de pigmento rojo de la hemoglobina, y *microcítico* : más pequeño que normal. Otras anemias son más raras.
- En [hemólisis](#) : descomposición acelerada de glóbulos rojos, se asocia [ictericia](#) que es causado por la bilirrubina metabolitos de la hemoglobina ,y la hemoglobina circulante que puede causar [insuficiencia renal](#).
- Algunas mutaciones en la cadena de globina se asocian con las [hemoglobinopatías](#), drepanocitosis y [talasemia](#). Otras mutaciones, como comentamos al principio , son benignos y se conocen simplemente como [variantes de la hemoglobina](#).
- Hay un grupo de trastornos genéticos, conocido como las [porfirias](#), que se caracterizan por errores en las vías metabólicas de síntesis de heme. El Rey [George III del Reino Unido](#), fue probablemente la más famosa víctima de porfiria.
- A un grado pequeño, la hemoglobina A lentamente se combina con la [glucosa](#) en la valina terminal : un alfa aminoácido de cada cadena β. La molécula resultante se refiere a menudo como [Hb A_{1c}](#). A medida que aumenta la concentración de glucosa en la sangre, aumenta el porcentaje de Hb A que se transforma en Hb A_{1c} . En los [diabéticos](#), cuya glucosa generalmente aumenta, el porcentaje de Hb A_{1c} también aumenta. Debido a la lentitud de la combinación de Hb A con glucosa, el porcentaje de Hb A_{1c} es representante del nivel de glucosa en la sangre en un tiempo . La vida media de glóbulos rojos, es típicamente 50-55 días.
- [Hemoglobina glicosilada](#): Es la forma de la hemoglobina a glucosa que es limitada. La Unión de la glucosa de los aminoácidos en la hemoglobina, ocurre espontáneamente , sin la ayuda de una enzima, en muchas proteínas . Sin embargo, la Unión a la hemoglobina sirven como un registro de niveles de glucosa en sangre promedio durante la vida de las células rojas, que

es de aproximadamente 120 días. Por lo tanto se miden los niveles de hemoglobina glucosilada para monitorear el control a largo plazo de la enfermedad crónica de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). Mal control de T2DM resulta en altos niveles de hemoglobina glicosilada en los eritrocitos. El rango de referencia normal es aproximadamente de 4 – 5.9%. . Aunque difícil de obtener, valores inferiores a 7%, se recomienda para personas con T2DM. .Niveles superiores al 9% están asociados con pobre control de la hemoglobina glucosilada, y niveles mayores a 12%, se asocian a un control muy pobre.

.Los diabéticos que mantienen su glicosilada en los niveles de hemoglobina cerca de 7%, tienen una mejor oportunidad de evitar las complicaciones que pueden acompañar la diabetes , que aquellos cuyos niveles es de 8% o superior); ^[79] además, el aumento de glicosilación de la hemoglobina aumenta la afinidad para el oxígeno, por lo tanto impidiendo su liberación en el tejido, e inducir un nivel de hipoxia en casos extremos. ^[80]

-Los niveles elevados de hemoglobina se asocian con aumento en el número o tamaño de glóbulos rojos, llamadas [policitemia](#). Esta elevación puede ser causada por: demasiada [eritropoyetina](#), [fibrosis pulmonar](#), [cardiopatías congénitas](#), [cor pulmonale](#) o [policitemia vera](#). ^[81] . Los niveles de hemoglobina alta también pueden ser causados por la exposición a gran altitud, fumadores, deshidratación :artificialmente por la concentración de Hb, enfermedad pulmonar avanzada y ciertos tumores. ^[43]

- Un estudio reciente realizado en Pondicherry, India, muestra su importancia en la enfermedad de la arteria coronaria. ^[82] -

-- 27.1.2.3.3.3.1.8)- Diagnóstico Utilizado.

- [Hemoglobinometer](#).



- Una medición de la concentración de hemoglobina se administra antes de una donación de sangre en el centro de donación de sangre [Cruz Roja Americana](#) Boston.

- La Medición de la concentración de hemoglobina está entre los más comúnmente realizados [exámenes de sangre](#), generalmente como parte de un [conteo sanguíneo](#)

completo. Por ejemplo, normalmente se prueba antes o después de [la donación de sangre](#). - Los resultados están descritos en [g/L](#), [g/dL](#) o [mol/L](#). 1 g/dL es igual a acerca de 0.6206 mmol/L, aunque las unidades de este último no se utilizan tan a menudo, debido a la incertidumbre sobre el estado polimérico de la molécula. ^[83] Este factor de conversión utilizando el globina sola unidad molecular peso de 16.000 Da, es más común la concentración de hemoglobina en sangre. Para CHCM : concentración de hemoglobina corpuscular media, el factor de conversión 0.155, que utiliza el peso del tetrámero de 64.500 Da, es más común. ^[84]

- Los niveles normales son:

- Hombres: 13.8 a 18.0 g/dL (138 a 180 g/L o mmol/L de 8.56 a 11.17)
- Mujeres: 12.1 a 15.1 g/dL (121 a 151 g/L o mmol/L de 7.51 a 9.37)
- Niños: 11 a 16 g/dL (110 a 160 g/L o mmol/L de 6.83 a 9.93)
- Mujeres embarazadas: 11 a 14 g/dL (110 a 140 g/L, o 6.83 a 8.69 mmol/L) (9.5-15 valor usual durante el embarazo) ^{[85][86]}

- Valores normales de hemoglobina en el 1er y 3er trimestre de las embarazadas : Deben ser al menos de 11 g/dL y menos de 10,5 g/dL durante el 2º trimestre. ^[87]

-Deshidratación o hiperhidratación: Puede influenciar grandemente los niveles de hemoglobina medido. Albúmina puede indicar Estado de hidratación.

.Si la concentración está debajo de lo normal, esto se llama anemia. Las anemias se clasifican por el tamaño de glóbulos rojos, las células que contienen hemoglobina en vertebrados. La anemia se llama "microcítica" si las células rojas son pequeñas, "Macrocítica" si son grandes y "normocítica" de lo contrario.

- Hematocrito: La proporción del volumen de sangre ocupada por glóbulos rojos, es típicamente cerca de tres veces la concentración de hemoglobina en g/dL. Por ejemplo, si la hemoglobina se mide en 17 g/dL, compara con un hematocrito del 51%. ^[88]

-Métodos de ensayo de laboratorio hemoglobina, requieren una muestra de sangre : arterial, venosa o capilar, y un análisis en el analizador de la hematología y co-oximetría. Además, un nuevo método de prueba de hemoglobina no invasiva (SpHb), llamado pulso Co-Oximetry también está disponible con una precisión comparable a métodos invasivos. ^[89]

-Concentraciones de oxy- y desoxihemoglobina, puede medirse continuamente, regionalmente y no invasor usando NIRS. ^{[90] [91] [92] [93] [94]} . NIRS se puede utilizar tanto en la cabeza y en los músculos. Esta técnica se utiliza a menudo para la investigación en el entrenamiento, ergonomía, rehabilitación, seguimiento de pacientes, investigación neonatal, control, interfaz de la computadora del cerebro, Urología (contracción de la vejiga), Neurología (Neurovascular funcional del cerebro por ejemplo elite deportivo de acoplamiento) y mucho más.

- Control a largo plazo de la concentración de azúcar en la sangre ,se puede medir por la concentración de Hb A_{1c}. Medición directa requeriría muchas muestras, porque los niveles de azúcar en la sangre, varían durante el día. HB A_{1c} es el producto de la reacción irreversible de la hemoglobina A con glucosa.

. Una mayor concentración de la glucosa da como resultado más de Hb A_{1c}.

.Porque la reacción es lenta, la Hb A_{1c} proporción representa el nivel de glucosa en sangre promedio durante la vida media de glóbulos rojos, es típicamente 50-55 días. Un Hb A_{1c}

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

contenido de 6,0% o menos mostrar buena a largo plazo control de la glucosa, mientras que valores superiores a 7.0% son elevados. Esta prueba es especialmente útil para los diabéticos. ^[95]

- La máquina de [resonancia magnética funcional](#) (fMRI) ,utiliza la señal del deoxihemoglobina, que es sensible a los campos magnéticos, ya que es paramagnético. .Medición combinada con [NIRS](#), muestra buena correlación con el oxy- y desoxihemoglobina señal, comparado con la [señal de negrita](#). ^[96] .

- 27.1.2.3.3.3.1.8.1)- Athletic de Seguimiento y Auto seguimiento de usos .

-- La Hemoglobina puede ser rastreada de forma no invasiva, para construir un conjunto de datos individuales, seguimiento de los efectos de hemoconcentración y hemodilución de actividades diarias, para mejor entendimiento del rendimiento deportivo y la formación.

- Los Atletas a menudo están preocupados por la resistencia y la intensidad del ejercicio. El sensor utiliza diodos emisores de luz, que emiten luz roja e infrarroja a través del tejido a un detector de luz, que entonces envía una señal al procesador , para calcular la absorción de luz por la proteína hemoglobina. ^[97] Este sensor es similar a un oxímetro de pulso, que consta de un pequeño dispositivo clips al dedo.

--27.1.2.3.3.3.1.9)- Análogos en Organismos del No-vertebrado.

-Existe una gran variedad de transporte del oxígeno y proteínas de Unión en los organismos a lo largo de los reinos animal y vegetal. Organismos incluyendo [bacterias](#), [protozoos](#) y [hongos](#), tienen hemoglobina-, como las proteínas cuyas funciones conocidas y previstas incluyen la Unión reversible de gaseoso [ligandos](#). Puesto que muchas de estas proteínas contienen globinas y el heme [moiety](#) (hierro en un soporte plano de la porfirina), a menudo se llaman hemoglobins, aunque su estructura terciaria en general es muy diferente de la de la hemoglobina vertebrada. En particular, la distinción de "mioglobina" y hemoglobina en animales inferiores es a menudo imposible, ya que algunos de estos organismos no contienen [músculos](#). O tienen un reconocible separado [sistema circulatorio](#) , pero no uno que se ocupa de transporte del oxígeno : por ejemplo, muchos [insectos](#) y otros [artrópodos](#). -

-En todos estos grupos heme/globin, que contiene las moléculas (globina monomérica incluso más) que se ocupan de gas-que atan se denominan oxyhemoglobins.

-Además de ocuparse del transporte y sensores de oxígeno, puede también tratan con₂n, CO, compuestos de sulfuro e incluso O₂,, rebuscar en los ambientes que deben ser anaerobio. ^[98]

~ Puede incluso tratarse de desintoxicación de materiales clorados en forma análoga a las enzimas P450 y peroxidasas que contienen heme.



- El tubo gigante gusano [Riftia pachyptila](#), mostrando penachos rojos que contienen hemoglobina

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- La estructura de hemoglobins varía entre las especies. La hemoglobina se produce en todos los reinos de los organismos, pero no en todos los organismos. Especies primitivas como bacterias, protozoos, [algas](#) y [plantas](#), a menudo tienen solo-: hemoglobins. Muchos [nematodo](#) gusanos, [moluscos](#) y [crustáceos](#) contienen las moléculas múltiples subunidades muy grandes, mucho mayores que las de vertebrados. En particular, hemoglobins quiméricos encontrados en [hongos](#) y gigante [anélidos](#), pueden contener globina y otros tipos de proteínas. ^[13]

- Una de las más sorprendentes ocurrencias y usos de la hemoglobina en los organismos, está en el [gusano gigante del tubo](#) (*pachyptila de Riftia*, también llamado Vestimentifera), que puede alcanzar los 2,4 metros de longitud y habita océano: [respiraderos volcánicos](#). En lugar de un [tubo digestivo](#), estos gusanos contienen una población de bacterias que constituyen el peso medio del organismo. Las bacterias reaccionan con el H₂S de la ventilación y el O₂ del agua para producir energía para hacer comida de H₂O y CO₂. Los gusanos terminan con una estructura de abanico de color rojo oscuro ("plume"), que se extiende en el agua y absorbe el H₂S y O₂ para las bacterias y de CO₂ para el uso como materia prima sintética similar a las plantas fotosintéticas. Las estructuras son rojo brillante debido a su contener varios hemoglobins extraordinario complejos que tienen hasta 144 cadenas del globin, cada uno incluyendo asociadas estructuras de heme. Estos hemoglobins son notables para poder llevar el oxígeno en presencia de sulfuro e incluso llevar sulfuro, sin totalmente "envenenado" o inhibida por él como hemoglobins en la mayoría de las otra especies. ^{[99] [100]}.

- 27.1.2.3.3.1.10)- Otras proteínas Atando Oxígeno.

- [Mioglobina](#):

-Encontrado en el tejido muscular de muchos vertebrados, incluyendo a seres humanos, da tejido muscular un distinto color gris oscuro o rojo. Es muy similar a la hemoglobina en estructura y secuencia, pero no es un tetrámero; en cambio, es un monómero que carece de atascamiento cooperativo. Se utiliza para almacenar oxígeno en lugar de transportarlo.

[Hemocianina](#):

-La segunda proteína de transporte de oxígeno se encuentran en la naturaleza, se encuentra en la sangre de muchos artrópodos y moluscos. Utiliza cobre grupos prostéticos en lugar de grupos de hierro heme y es azul en color cuando se oxigena.

[Hemerythrin](#):

-Algunos invertebrados marinos y algunas especies de anélidos utilizan esta proteína no-heme que contiene hierro para transportar oxígeno en la sangre. Aparece rosa y violeta cuando oxigenada, claro cuando no.

[Chlorocruorin](#):

-Encontrado en muchos anélidos, es muy similar al erythrocrorin, pero el grupo hemo es perceptiblemente diferente en estructura. Aparece de verde al rojo cuando oxigenada y desoxigenada.

[Vanabins](#):

-También conocido como [vanadio chromagens](#), se encuentran en la sangre de [ascidias](#). Una vez se presume para utilizar el raro metal vanadio como grupo prostético oxígeno vinculante. Sin embargo, aunque contienen vanadio por preferencia, aparentemente unen poco oxígeno y así tienen alguna otra función, que no ha sido aclarado (ascidias también contienen algunos hemoglobina). Pueden actuar como toxinas.

Erythrocrucorin:

-Encontrado en muchos anélidos, como [las lombrices de tierra](#), es una proteína de la sangre libre-flotante gigante que contiene varias decenas , posiblemente centenares de subunidades de proteínas férricas y hemo unida en una sola proteína con una masa molecular mayor de 3,5 millones de daltons.

Pinnaglobin:

-Sólo se ve en los moluscos [Pinna nobilis](#). Proteína de porfirina basada en manganeso marrón.

Melocotonero:

-En leguminosas como la alfalfa o soya, las bacterias de fijación de nitrógeno en las raíces están protegidas del oxígeno por este heme del hierro que contiene la proteína de unión a oxígeno. La enzima específica protegida [nitrogenasa](#), que es incapaz de reducir los gases de nitrógeno en presencia de oxígeno libre.

Coboglobin:

-Una sintético base cobalto porfirina. Coboprotein aparecería descolorido cuando oxigenado, pero amarillo cuando en las venas.

-27.1.2.3.3.3.1.11.. Presencia en las Células Nonerythroid .

-Algunas células de nonerythroid : es decir, células que no sean de la línea de células de sangre rojas, contienen hemoglobina. En el cerebro, estos incluyen las neuronas [dopaminérgicas](#) de A9 en el [nigra del substantia](#), [astrocitos](#) en la [corteza cerebral](#) , y el [hipocampo](#), y en el maduro los [oligodendrocitos](#).^[12] Se ha sugerido que la hemoglobina del cerebro en estas células, puede permitir el "almacenamiento de oxígeno para proporcionar un mecanismo homeostático en condiciones anóxicas, que es especialmente importante para las neuronas A9 DA,, que tienen un metabolismo elevado con una alta exigencia de producción de energía". Ha sido señalado, además "A9 neuronas [dopaminérgicas](#), que pueden ser un riesgo particular, ya que además de su alta actividad mitocondrial ,están bajo intenso estrés oxidativo, causado por la producción de peróxido de hidrógeno, autoxidación o inhibidores de monoamino oxidasa (MAO), mediada por desaminación de la dopamina y la subsiguiente reacción de hierro ferroso, accesible para generar radicales hidroxilo muy tóxicos ".^[12] Esto podría explicar el riesgo de estas células para la degeneración en [la enfermedad de Parkinson](#).^[12] El hierro derivado de la hemoglobina en estas células, no es la causa de la oscuridad post-mortem de estas células : origen del nombre en latín, de substantia *nigra*, sino que es debido a la [neuromelanina](#).

-Fuera del cerebro, la hemoglobina tiene no que llevar el oxígeno, sino funciona como un [antioxidante](#) y un regulador del [metabolismo del hierro](#) en: [los macrófagos](#), [células alveolares](#)de^[101] ^[102] y [células mesangiales](#) del riñón.^[103]

-27.1.2.3.3.3.1.12)- En historia, Arte y Música .



LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- *Corazón de acero (hemoglobina)* (2005) por [Julian Voss-Andreae](#). La imágenes muestran los 5 pies (1.60 m) alto escultura justo después de la instalación, después de 10 días, y después de varios meses de exposición a los elementos.

- Históricamente, una asociación entre el color de la sangre y el moho se produce en la Asociación del planeta [Marte](#), con el Dios romano de la guerra, ya que el planeta es de un color rojo anaranjado, que recuerda a los ancestros de sangre. Aunque el color del planeta es debido a compuestos de hierro, en combinación con el oxígeno en el suelo marciano, es una idea falsa común, que el hierro en la hemoglobina y sus óxidos da a la sangre su color rojo. El color es realmente, debido a [porphyrin moiety](#) de la hemoglobina, a la cual el hierro está limitado, no el hierro sí mismo,^[104] aunque el estado de la ligadura y redox del hierro, puede influir en la pi a la pi o n pi * electrónico transiciones de la porfirina, y por lo tanto sus características ópticas.

- El Artista [Julian Voss-Andreae](#), creó una [escultura](#) llamada "Corazón de acero (hemoglobina)" en 2005, basado en la espina dorsal de la proteína. La escultura fue hecha de vidrio y [acero corten](#). La oxidación intencional de la obra inicialmente brillante espejos fundamentales reacción química de la hemoglobina del atascamiento del oxígeno al hierro. ^{[105] [106]}

- En Montreal, [Nicolas Baier](#) creó [Lustre \(Hémoglobine\)](#), una escultura en acero inoxidable que muestra la estructura de la molécula de hemoglobina. Se muestra en el atrio del centro de investigación del [Centro de salud de la Universidad de McGill](#) en Montreal. La escultura mide unos 10 metros x 10 metros x 10 metros. ^{[107] [108]} -

- 27.1.2.3.3.3.1.13.)-- Véase También

- Variantes de la hemoglobina:

- [HB A_{1c}](#)
- [Hemoglobina A2](#)
- [Hemoglobina C](#)
- [Hemoglobina F](#)

- Subunidades de la proteína hemoglobina (genes):

- [Globina alfa 1](#)
- [Beta globina](#)
- [Globina Delta](#)

- [Complejo de Vaska](#) , notable complejos organometálicos de iridio por su capacidad enlazar a O₂ reversible.
- [Clorofila](#)
- [Doble de Globin](#)
- [Hemocianina](#)
- [Hemoprotein](#)
- [Enfermedad de células falciformes](#)
- [Conteo sanguíneo completo](#)
- [Hemoglobinometer](#)

- Compuestos de hemoglobina:

- [Carbaminohemoglobin](#) ([dióxido de carbono](#), de color rojo oscuro)
- [Carboxihemoglobina](#) (con [monóxido de carbono](#), de color rojo cereza)
- [Oxihemoglobina](#) (con diatómico

oxígeno, de color rojo de la sangre)

-27.1.2.3.3.3.1.14)- Referencias .

1. [Saltar ^ Jones, Daniel](#) (2003) [1917], Peter Roach, James Hartmann y Jane Setter, eds., *Diccionario de Pronunciación de inglés*, Cambridge: Cambridge University Press, [ISBN 3-12-539683-2](#)
2. [Saltar ^ "Hemoglobina"](#). [Dictionary.com](#) íntegro. [Casa al azar](#).
3. [Saltar ^ "Hemoglobina"](#). [Diccionario Merriam-Webster](#).
4. [Saltar ^](#) Maton, Anthea; Jean Hopkins; Charles William McLaughlin; Susan Johnson; Maryanna Quon Warner; David LaHart; Jill D. Wright (1993). *Salud y biología humana. Acantilados de Englewood*, New Jersey, los E.E.U.U.: Prentice Hall. [ISBN 0-13-981176-1](#).
5. [Saltar hasta: ^{un b}](#) Sidell, Bruce; Kristin O'Brien (2006). "Cuando suceden cosas malas a buen pescado: la pérdida de expresión de la hemoglobina y mioglobina en icefishes antártico". *El diario de la Biología Experimental*. 209 (Pt 10): 1791-802. [Doi:10.1242/jeb.02091](#). [PMID 16651546](#).
6. [Saltar ^](#) Malezas, Robert I.; Reed, Claude F.; Berg, George (1963). «*Es la hemoglobina, un componente estructural esencial de membranas de eritrocitos humanos?*». *J Clin Invest*. 42 (4): 581 – 88. [Doi:10.1172/JCI104747](#). [PMC 289318](#) . [PMID 13999462](#).
7. [Saltar ^](#) Dominguez de Villota ED, Ruiz Carmona MT, Rubio JJ, de Andrés S (1981). "La igualdad de la capacidad de unión a oxígeno in vivo e in vitro de la hemoglobina en pacientes con enfermedad respiratoria severa". *Br J Anaesth*. 53 (12): 1325 – 28. [Doi:10.1093/bja/53.12.1325](#). [PMID 7317251](#).
8. [Saltar ^](#) Costanzo, Linda S. (2007). *Fisiología*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. [ISBN 0-7817-7311-3](#).
9. [Saltar ^](#) Patton, Kevin T. (2015-02-10). *Anatomía y fisiología*. Ciencias de la salud de Elsevier. [ISBN 9780323316873](#).
10. [Saltar ^](#) Epstein, F. H.; Internet de alta velocidad, W. C. C. (1998). "La función respiratoria de la hemoglobina". *Diario de Nueva Inglaterra de la medicina*. 338 (4): 239 – 47. [Doi:10.1056/NEJM199801223380407](#). [PMID 9435331](#).
11. [Saltar ^](#) Saha D, Reddy KV, et al (2014). "*Expresión de hemoglobina en células de Nonerythroid: novela o ubicuo?*". *Int J Inflam*. 2014 (803237): 1 – 8. [Doi:10.1155/2014/803237](#). [PMC 4241286](#) . [PMID 25431740](#).
12. [Saltar hasta: ^{un b c d e}](#) Biagioli M, Pinto M, Cesselli D, et al (2009). "*Inesperada expresión de alfa- y beta-globina en células gliales y las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas*". *Proc. nacional Acad. Sci*. 106 (36): 15454 – 59. [Bibcode:2009PNAS...10615454B](#). [doi:10.1073/pnas.0813216106](#). [PMC 2732704](#) . [PMID 19717439](#).
13. [Saltar hasta: ^{un b}](#) Weber de RE, Vinogradov SN (2001). "Hemoglobins a: funciones y adaptaciones moleculares". *Rev Physiol*. 81 (2): 569 – 628. [PMID 11274340](#).
14. [Saltar ^](#) "[Max Perutz, padre de la Biología Molecular, muere en 87](#)". *El New York Times*. 08 de febrero de 2002
15. [Saltar ^](#) Engelhard, Johann Friedrich (1825). *Commentatio de vera materia sanguini purpureum colorem impertientis natura (en latín)*. Göttingen: Dietrich.
16. [Saltar ^](#) Adair, Gilbert Smithson (1925). "Un estudio crítico del método directo de medición de la presión osmótica de hæmoglobin". *Proc. r SOC Lond. UN* 108 (750): 292-300. [Bibcode:1925RSPSA.109... 292A](#). [doi:10.1098/rspa.1925.0126](#).

17. [Saltar ^](#) Hünefeld F.L. (1840). «Mueren Chemismus en der thierischen organización». Leipzig.
18. [Saltar ^](#) Funke O (1851). "Über das milzvenenblut". Rata de Z Med. 1: 172-218.
19. [Saltar ^](#) "Una receta de la NASA para la cristalografía de proteínas" (PDF). Breve de la educación. National Aeronautics and Space Administration. Archivado de [la original](#) (PDF) en el 2008-04-10. Obtenido el 2008-10-12 .
20. [Saltar ^](#) F de Hoppe-Seyler (1866). "Über die oxidación en blute lebendem". chem Med Untersuch Lab. 1: 133-40.
21. [Saltar ^](#) Perutz, M.F.; Rossmann, M.G.; Cullis, A.F.; Muirhead, H.; Voluntad, G.; Norte, A.C.T. (1960). "Estructura de la hemoglobina: una síntesis tridimensional de Fourier en 5,5 Å. resolución, obtenida por análisis de rayos x". Naturaleza. 185 (4711): 416 – 22. [Bibcode:1960Natur.185... 416P](#). [doi:10.1038/185416a0](#). [PMID 18990801](#).
22. [Saltar ^](#) Perutz frecuencia intermedia (1960). "Estructura de la hemoglobina". Simposios de Brookhaven en biología. 13: 165-83. [PMID 13734651](#).
23. [Saltar hasta: ^{un} b](#) Hardison, Ross C. (2012-12-01). "[Evolución de la hemoglobina y sus genes](#)". Perspectivas de cold Spring Harbor en medicina. 2 (12): a011627. [Doi:10.1101/cshperspect.a011627](#). [ISSN 2157-1422](#). [PMC 3543078](#) . [PMID 23209182](#).
24. [Saltar ^](#) Hardison, Ross C. (2012). "[Evolución de la hemoglobina y sus Genes](#)". Perspectivas de cold Spring Harbor en medicina. 2 (12). [Doi:10.1101/cshperspect.a011627](#). [ISSN 2157-1422](#). [PMC 3543078](#) . [PMID 23209182](#).
25. [Saltar ^](#) [Un programa de estudios de las variantes de la hemoglobina humana \(1996\)](#). Globin.CSE.PSU.edu. recuperado el 05-09-2013.
26. [Saltar ^](#) [Variantes de hemoglobina](#). Labtestsonline.org.
27. [Saltar ^](#) Uthman, MD, Ed. "[Hemoglobinopatías y las talasemias](#)". Recuperado 2007-12-26 .
28. [Saltar ^](#) Reed, Leslie. "Adaptación encontrada en los genes de ratón". Omaha World-Herald, 11 de agosto de 2009: EBSCO. Web.
29. [Saltar ^](#) "[Mamuts tenían sangre de 'anti-freeze'](#)". BBC. 2010-05-02. .
30. [Saltar ^](#) Proyecto-García, Joana; Natarajan, Chandrasekhar; Moriyama, Hideaki; Weber, Roy E.; Fago, Angela; Cheviron, Zachary A.; Dudley, Robert; McGuire, Jimmy A.; Witt, Christopher C. (2013-12-17).
31. "[Transiciones altitudinales repetidas en función de la hemoglobina durante la evolución de los colibríes andinos](#)". Actas de la Academia a nacional de Ciencias. 110 (51): 20669 – 74. [Bibcode:2013PNAS... 11020669P](#). [doi:10.1073/pnas.1315456110](#). [ISSN 0027-8424](#). [PMC 3870697](#) . [PMID 24297909](#).
32. [Saltar ^](#) Beall, Cynthia M.; Canción, Kijoung; Elston, Robert C.; Goldstein, Melvyn C. (2004-09-28). "[Mayor descendencia la supervivencia entre las mujeres tibetanas con genotipos de saturación de oxígeno en 4.000 metros](#)". Actas de la Academia a nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América. 101 (39): 14300-04. [Bibcode:2004PNAS... 10114300B](#). [doi:10.1073/pnas.0405949101](#). [ISSN 0027-8424](#). [PMC 521103](#) . [PMID 15353580](#).
33. [Saltar ^](#) "[Síntesis de la hemoglobina](#)". 14 de abril de 2002.
34. [Saltar ^](#) Burka, Edward (1969). "[Características de la degradación del RNA en las células eritroides](#)". La revista de investigación clínica. 48 (7): 1266-72. [Doi:10.1172/jci106092](#). [PMC 322349](#) . [PMID 5794250](#) . Obtenido el 8 de octubre de 2014.

35. ^ [Saltar hasta:](#) ^{un b} Van Kessel et al (2003) "2,4 proteínas – poliamidas naturales." Química 12. Toronto: Nelson, p. 122.
36. [Saltar](#) ^ ["Tutorial de hemoglobina"](#). Universidad de Massachusetts Amherst. Web. 23 de octubre de 2009.
37. [Saltar](#) ^ Steinberg, MH (2001). [Trastornos de la hemoglobina: genética, Fisiopatología y manejo clínico](#). Prensa de la Universidad de Cambridge. p. 95. [ISBN 0-521-63266-8](#).
38. [Saltar](#) ^ Hardison, RC (1996). ["Una breve historia de hemoglobinas: planta, animal, Protista y las bacterias"](#). Proc Natl Acad Sci USA. 93 (12): 5675 – 79. [Bibcode:1996PNAS... 93,5675 H](#). [doi:10.1073/pnas.93.12.5675](#). [PMC 39118](#) . [PMID 8650150](#).
39. [Saltar](#) ^ ["Hemoglobina"](#). Escuela de química, Universidad de Bristol, Reino Unido. Web. 12 de octubre de 2009.
40. [Saltar](#) ^ [WikiPremed > coordinación química](#). Obtenido 02 de julio de 2009
41. [Saltar](#) ^ Linberg R, Conover CD, Shum KL, Shorr RG (1998). «Hemoglobina basado en transportadores de oxígeno: ¿cuánto la metahemoglobina es demasiado? ". Artif células sangre sucedáneos Immobil Biotechnol. 26 (2): 133-48. [Doi:10.3109/10731199809119772](#). [PMID 9564432](#).
42. [Saltar](#) ^ [Hemoglobina](#). Worthington-biochem.com. recuperado el 05-09-2013.
43. [Saltar](#) ^ Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, Van Engelen BG (2001). "Rendimiento de la espectroscopia de infrarrojo cercano en la medición del consumo local de O2 y del flujo sanguíneo en el músculo esquelético". J Appl Physiol. 90 (2): 511 – 19. [Doi:10.1152/jappl.2001.90.2.511](#). [PMID 11160049](#).
44. ^ [Saltar hasta:](#) ^{un b} ["Hemoglobina"](#). MedicineNet. Web. 12 de octubre de 2009.
45. [Saltar](#) ^ ["Hogar de hemoglobina"](#). Biología @ Davidson. Web. 12 de octubre de 2009.
46. [Saltar](#) ^ ["Gráfico de saturación de la hemoglobina"](#). Altitude.org.
47. [Saltar](#) ^ Rey, Michael W. ["La página de bioquímica médica – hemoglobina"](#).
48. [Saltar](#) ^ Voet, D. (2008) fundamentos de bioquímica, 3ª. ed., Fig. 07_06, John Wiley & Sons
49. [Saltar](#) ^ Ahrens; Kimberley, Basham (1993). Fundamentos de oxigenación: implicación para la práctica clínica. Jones & Bartlett Learning. p. 194. [ISBN 0867203323](#).
50. [Saltar](#) ^ Ogawa, S; Menon, R. S.; Tanque, D. w.; Kim, S. G.; Merkle, H; Ellermann, J. M.; Ugurbil, K (1993). ["Mapeo cerebral funcional por sangre oxigenación contraste nivel-dependiente imágenes por resonancia magnética. Una comparación de las características de la señal con un modelo biofísico"](#). Diario biofísico. 64 (3): 803-12. [Bibcode:1993BpJ... 64..803O](#). [doi:10.1016/S0006-3495 \(93\) 81441-3](#). [PMC 1262394](#) . [PMID 8386018](#).
51. ^ [Saltar hasta:](#) ^{un b} Bren KL, Eisenberg R, gris HB (2015). ["Descubrimiento del comportamiento magnético de la hemoglobina: un principio de la química de bioinorgánica"](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 112 (43): 13123-7. [Bibcode:2015PNAS... 11213123B](#). [doi:10.1073/pnas.1515704112](#). [PMC 4629386](#) . [PMID 26508205](#).
52. ^ [Saltar hasta:](#) ^{un b} Goodman, Morris; Moore, William G.; Matsuda, Genji (1975-02-20). "La evolución darwiniana en la genealogía de la hemoglobina". Naturaleza. 253 (5493): 603-08. [Bibcode:1975Natur.253... G 603](#). [doi:10.1038/253603a0](#). [PMID 1089897](#).
53. ^ [Saltar hasta:](#) ^{un b c} STORZ, Jay F.; Opazo, Juan C.; Hoffmann, G. Federico (2013-02-01). ["Duplicación del Gene, duplicación del genoma y la diversificación](#)

- [funcional de globinas vertebrados](#)". *Evolución y filogenia molecular*. 66 (2): 469-78. [Doi:10.1016/j.ympev.2012.07.013](#). [ISSN 1095-9513](#). [PMC 4306229](#) . [PMID 22846683](#).
54. [Saltar ^](#) Zimmer, A. E.; Martin, S. L.; Beverley, S. M.; Kan, W. Y.; Wilson, A. C. (1980-04-01). "[Duplicación rápida y pérdida de genes que codifican las cadenas alfa de la hemoglobina](#)". *Actas de la Academia a nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*. 77 (4): 2158 – 62. [Bibcode:1980PNAS... 77.2158Z](#). [doi:10.1073/pnas.77.4.2158](#). [ISSN 0027-8424](#). [PMC 348671](#) . [PMID 6929543](#).
 55. [Saltar ^](#) Perno S, Alpert B, Michalowicz (1982). "Oxígeno en hemoglobina humana y sus subunidades aisladas de la vinculación: XANES A estudiar". *FEBS Lett*. 147 (1): 106 – 10. [Doi:10.1016/0014-5793 \(82\) 81021-1](#). [PMID 7140986](#).
 56. [Saltar ^](#) PIN, S.; Valat, P.; Cortés, r.; Michalowicz, A.; Alpert, B. (1985). "[Procesos de unión de ligando en hemoglobina. Reactividad química de hierro estudiados por espectroscopia XANES](#)". *Diario biofísico*. 48 (6): 997-1001. [Bibcode:1985BpJ... P 48,997](#). [doi:10.1016/S0006-3495 \(85\) 83862-5](#). [PMC 1329432](#) . [PMID 4092074](#).
 57. [Saltar ^](#) Bianconi A, Congiu-Castellano A, Dell'Araccia M, Giovannelli A, Burattini E, Durham PJ (1985). "Aumento de la carga efectiva de la Fe en hemoproteins durante el proceso de oxigenación". *Comunicaciones bioquímicas y biofísicas de la investigación*. 131 (1): 98 – 102. [Doi:10.1016/0006-291 X \(85\) 91775-9](#). [PMID 4038310](#).
 58. [Saltar ^](#) PE de niños (2001). "[Hemoglobina – un pulmón molecular: 2](#)". *Química en acción* (65). [ISSN 0332-2637](#). Archivado del [original](#) el 2009-01-16.
 59. [Saltar ^](#) Chen H, Saito Ikeda M, Shaik S (2008). "Naturaleza de la vinculación de la Fe-O2 en oxy-mioglobina: efecto de la proteína". *Revista de la sociedad química americana*. 130 (44): 14778-90. [Doi:10.1021/ja805434m](#). [PMID 18847206](#).
 60. [Saltar ^](#) Mihailescu, Mihaela-Rita; Russu, Irina M. (2001-03-27). "[La firma de la transición T → R de la hemoglobina humana](#)". *Actas de la Academia a nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*. 98 (7): 3773-3777. [Bibcode:2001PNAS... 98,3773 M](#). [doi:10.1073/pnas.071493598](#). [ISSN 0027-8424](#). [PMC 31128](#) . [PMID 11259676](#).
 61. [Saltar ^](#) Chou KC (1989). "Resonancia de baja frecuencia y cooperatividad de la hemoglobina". *Bioquímica de las tendencias* . Lic. 14 (6): 212-13. [Doi:10.1016/0968-0004 \(89\) 90026-1](#). [PMID 2763333](#).
 62. [Saltar ^](#) Jensen, Frank B (2009). "El papeles duales de glóbulos rojos en la entrega de oxígeno del tejido: transportadores de oxígeno y reguladores del flujo sanguíneo local". *Diario de la Biología Experimental. La compañía de biólogos*. 212 (Pt 21): 3387 – 93. [Doi:10.1242/jeb.023697](#). [PMID 19837879](#).
 63. [Saltar ^](#) Hall, John E. (2010). *Guyton y Hall libro de texto de Fisiología Médica* (12ª Ed.). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. p. 502. [ISBN 978-1416045748](#).
 64. [Saltar ^](#) Nelson, D. L.; Şcox, M. M. (2000). *Lehninger principios de bioquímica*, 3ª ed. Nueva York: Digno de editores. p. 217, [ISBN 1572599316](#).
 65. [Saltar ^](#) Guyton, Arthur C.; John E. Hall (2006). *Libro de texto de Fisiología Médica* (11 Ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 511. [ISBN 0-7216-0240-1](#).
 66. [Saltar ^](#) [Conferencia-12 de la mioglobina y la hemoglobina en YouTube](#)
 67. [Saltar ^](#) *Bioquímica* (Octava Ed.). Nueva York, NY: W. H. Freeman. 2015-04-08. [ISBN 9781464126109](#).
 68. [Saltar ^](#) Rutjes, H. A.; Nieveen, M. C.; Weber, R. E.; Witte, f.; Van den Thillart, G. E. E. J. M. (20 de junio de 2007). "Estrategias múltiples de cíclidos del lago Victoria para hacer frente a la hipoxia permanente incluyen la conmutación de la

- hemoglobina". *AJP: fisiología reguladora, integrante y comparativa*. 293 (3): R1376 – 83. [Doi:10.1152/ajpregu.00536.2006](#). [PMID 17626121](#).
69. [Saltar ^](#) Gronenborn, Angela M.; Clore, G.Marius; Brunori, Maurizio; Giardina, Bruno; Falcioni, Giancarlo; Perutz, Max F. (1984). "Estereoquímica de ATP y GTP enlazado a pescar haemoglobins". *Diario de la Biología Molecular*. 178 (3): 731 – 42. [Doi:10.1016/0022-2836 \(84\) 90249-3](#). [PMID 6492161](#).
70. [Saltar ^](#) Weber, Roy E.; Frank B. Jensen (1988). "Adaptaciones funcionales en hemoglobinas de los vertebrados ectotérmicos". *Revisión anual de la fisiología*. 50: 161-79. [Doi:10.1146/annurev.ph.50.030188.001113](#). [PMID 3288089](#).
71. [Saltar ^](#) Sonó, H.P.; Dale M.M.; Ritter J.M.; P.K. Moore (2003). *Farmacología*, quinta edición. Elsevier. [ISBN 0-443-07202-7](#).
72. [Saltar ^](#) "[Variantes de la hemoglobina](#)". Pruebas de laboratorio en línea. Asociación Americana de química clínica. 2007-11-10. Obtenido el 2008-10-12 .
73. [Saltar ^](#) Huisman THJ (1996). "[Un programa de estudios de variantes de hemoglobina humana](#)". Servidor de gen de globina. Pennsylvania State University. Obtenido el 2008-10-12 .
74. [Saltar ^](#) Kikuchi, G.; Yoshida, T.; Noguchi, M. (2005). "Hemoxygenasa y degradación del heme". *Comunicaciones bioquímicas y biofísicas de la investigación*. 338 (1): 558 – 67. [Doi:10.1016/j.bbrc.2005.08.020](#). [PMID 16115609](#).
75. [Saltar ^](#) "[hemoglobinopatía](#)" en el [Diccionario médico de Dorland](#)
76. [Saltar ^](#) [hypoxemia](#). *Encyclopædia Britannica*, que indica hipoxemia (tensión de oxígeno reducida en la sangre).
77. [Saltar ^](#) [Biología-Online.org--> Diccionario» H» hipoxemia](#) última modificación 29 de diciembre de 2008
78. [Saltar ^](#) Guillermo, C. Wilson; Grande, Christopher M.; Hoyt, David B. (2007). "Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria aguda". [Trauma, volumen II: cuidados críticos](#). Taylor & Francis. p. 430. [ISBN 978-1-4200-1684-0](#).
79. [Saltar ^](#) McGaffigan, p. A. (1996). "Peligros de la hipoxemia: Cómo proteger a su paciente de bajos niveles de oxígeno". *De enfermería*. 26 (5): 41 – 46; Quiz el 46. [Doi:10.1097/00152193-199626050-00013](#). [PMID 8710285](#).
80. [Saltar ^](#) [«Definición de hemoglobina glucosilada.»](#) Medicina neto. Web. 12 de octubre de 2009.
81. [Saltar ^](#) Madsen, H; Ditzel, J (1984). "Transporte de oxígeno en la sangre en el primer trimestre del embarazo diabético". *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 63 (4): 317 – 20. [Doi:10.3109/00016348409155523](#). [PMID 6741458](#).
82. [Saltar ^](#) [Hemoglobina](#) en Medline Plus
83. [Saltar ^](#) Padmanaban, P.; Toora, B. (2011). «Hemoglobina: emergentes marcador de enfermedad arterial coronaria estable ". *Crónicas de jóvenes científicos*. 2 (2): 109. [Doi:10.4103/2229-5186.82971](#).
84. [Saltar ^](#) Sociedad para la investigación biomédica de la Diabetes. [Calculadora de conversión de la unidad del SI](#).
85. [Saltar ^](#) HANDIN, Robert I.; Lux, Samuel E. y StosselBlood, Thomas P. (2003). *Sangre: principios y práctica de la hematología*. Lippincott Williams & Wilkins, [ISBN 0781719933](#)
86. [Saltar ^](#) [Prueba de nivel de hemoglobina](#). Ildcrohns.about.com (2013-08-16). Obtenido de 2013-09-05.
87. [Saltar ^](#) Aunque otras fuentes pueden tener valores ligeramente diferentes, como la [hemoglobina \(rango de referencia\)](#). gpnotebook.co.uk

88. [Saltar ^](#) E.S. Murray S.S. & McKinney (2006). *De enfermería fundamentos de materno-recién nacido*. 4ª ed., p. 919. Philadelphia: Saunders Elsevier. [ISBN 1416001417](#).
89. [Saltar ^](#) "[Hematocrito \(HCT\) o volumen embalado de la célula \(PCV\)](#)". *DoctorsLounge.com*. Recuperado 2007-12-26 .
90. [Saltar ^](#) Frasca, D.; Dahyot-Fizelier, C.; Catherine, K.; Levrat, Q.; Debaene, B.; Mimoz, O. (2011). "Exactitud de un monitor continuo de hemoglobina no invasiva en pacientes de la unidad de cuidados intensivos *". *Medicina de atención crítica*. 39 (10): 2277-2282. [Doi:10.1097/CCM.0b013e3182227e2d](#). [PMID 21666449](#).
91. [Saltar ^](#) Ferrari, M.; Binzoni, T.; Quaresima, V. (1997). "[Metabolismo oxidativo en el músculo](#)". *Transacciones filosóficas de sociedad real B: ciencias biológicas*. 352 (1354): 677-683. [Doi:10.1098/rstb.1997.0049](#). [PMC 1691965](#) . [PMID 9232855](#).
92. [Saltar ^](#) Madsen, P. L.; Secher, N. H. (1999). "Oximetría de infrarrojo cercano del cerebro". *Progreso en Neurobiología*. 58 (6): 541-560. [Doi:10.1016/S0301-0082\(98\)00093-8](#). [PMID 10408656](#).
93. [Saltar ^](#) McCully, k. k.; Hamaoka, T. (2000). "Espectroscopia del infrarrojo cercano: lo nos puede decir sobre la saturación de oxígeno en el músculo esquelético?". *Ejercicios y comentarios de Ciencias del deporte*. 28 (3): 123 – 127. [PMID 10916704](#).
94. [Saltar ^](#) Perrey, S. P. (2008). "Espectroscopia NIR no invasiva de la función del cerebro humano durante el ejercicio". *Métodos*. 45 (4): 289-299. [Doi:10.1016/j.ymeth.2008.04.005](#). [PMID 18539160](#).
95. [Saltar ^](#) Rolfe, P. (2000). "Invivonear-Infraredspectroscopy". *Revisión anual de la ingeniería biomédica*. 2: 715-754. [Doi:10.1146/annurev.bioeng.2.1.715](#). [PMID 11701529](#).
96. [Saltar ^](#) Este nivel de Hb A_{1c} sólo es útil en individuos que tienen células de sangre rojas (RBCs) con supervivencias normales (es decir, Half-Life normal). En individuos con glóbulos rojos anormales, ya sea por las moléculas de hemoglobina anormal (como la hemoglobina S en la Anemia de células falciformes) o defectos de la membrana de eritrocitos- u otros problemas, con frecuencia se acorta la vida media de RBC. En estos individuos, se puede utilizar una prueba alternativa llamada "nivel de fructosamina". Mide el grado de glicación (Unión de glucosa) a la albúmina, la proteína más común de la sangre y refleja los niveles de glucosa sanguínea promedio durante los anteriores días 18 – 21, que es la vida media de las moléculas de albúmina en la circulación.
97. [Saltar ^](#) DJ Mehagnoul-Schipper, van der Kallen BF, Colier WN, van der Sluijs MC, van Erning LJ, Thijssen HO, Oeseburg B, Hoefnagels WH, Jansen RW (2002). "Mediciones simultáneas de los cambios de oxigenación cerebral durante la activación del cerebro por espectroscopia infrarroja y resonancia magnética funcional en sujetos sanos jóvenes y ancianos". *Hum Brain Mapp*. 16 (1): 14 – 23. [Doi:10.1002/hbm.10026](#). [PMID 11870923](#).
98. [Saltar ^](#) "[Cercacor - cómo funciona la tecnología no invasiva de hemoglobina de Ember](#)". *Cercacor - tecnología de hemoglobina no invasiva de Ember cómo funciona ..*
99. [Saltar ^](#) L. Int Panis; B. Goddeeris; R Verheyen (1995). "[La concentración de hemoglobina de Chironomus cf. L. Plumosus \(Diptera: Chironomidae\) larvas de dos hábitats lénticos](#)". *Diario de países bajos de ecología acuática*. 29 (1): 1 – 4. [Doi:10.1007/BF02061785](#).

100. [Saltar ^](#) ZAL F, FH Lallier, verde Toulmond BN, Vinogradov SN, A (1996). "El sistema de multi-hemoglobina del gusano de tubo de respiradero hidrotermal Riftia pachyptila. II. completa la composición de cadena del polipéptido investigada por el análisis de máxima entropía de espectros totales". J Biol Chem. 271 (15): 8875 – 81. [Doi:10.1074/jbc.271.15.8875](#). [PMID 8621529](#).
101. [Saltar ^](#) Minic Z, Hervé G (2004). "Aspectos bioquímicos y enzimológicos de la simbiosis entre el alta mar gusano Riftia pachyptila y su endosymbiont bacteriano". EUR J Biochem. 271 (15): 3093 – 102. [Doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04248.x](#). [PMID 15265029](#).
102. [Saltar ^](#) Liu L, Zeng M, Stamler JS (1999). "Inducción de la hemoglobina en los macrófagos de ratón". Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América. 96 (12): 6643-47. [Doi:10.1073/pnas.96.12.6643](#). [PMC 21968](#) . [PMID 10359765](#).
103. [Saltar ^](#) Newton DA, Rao KM, Dluhy RA, Baatz JE (2006). «Hemoglobina se expresa en células epiteliales alveolares». Diario de química biológica. 281 (9): 5668-76. [Doi:10.1074/jbc.M509314200](#). [PMID 16407281](#).
104. [Saltar ^](#) Nishi, H.; Inagi, R.; Kato, H.; Tanemoto, M.; Kojima, I.; Hijo, D.; Fujita, T.; Nangaku, M. (2008). "Hemoglobina es expresado por mesangiales células y reduce oxidante estrés". Revista de la sociedad americana de Nefrología. 19 (8): 1500 – 08. [Doi:10.1681/ASN.2007101085](#). [PMC 2488266](#) . [PMID 18448584](#).
105. [Saltar ^](#) BOH, Larry (2001). Manual de prácticas de Farmacia: una guía a la experiencia clínica. Lippincott Williams & Wilkins. [ISBN 0-7817-2541-0](#).
106. [Saltar ^](#) Holden, Constance (2005). "Sangre y acero". De la ciencia. 309 (5744): 2160. [Doi:10.1126/science.309.5744.2160d](#).
107. [Saltar ^](#) Moran L, Horton RA, Scrimgeour G, Perry M (2011). Principios de bioquímica. Boston, MA: Pearson. p. 127. [ISBN 0-321-70733-8](#).
108. [Saltar ^](#) Henry, Sean (07 de agosto de 2014). "Tomar un vistazo a la colección de arte de MUHCO". Noticias de CBC. Obtenido el 1 de febrero, 2016.
109. [Saltar ^](#) "Brillo (Hémoglobine) 2014". Arte público de Montreal. Montreal.

- 27.1.2.3.3.1.15)- Lectura Adicional .

[Recursos de la biblioteca](#) sobre
Hemoglobina

[Recursos en su
biblioteca](#)
[Recursos en otras
bibliotecas](#)

- Campbell, MK (1999). "Bioquímica" (tercera Ed.). Harcourt. [ISBN 0-03-024426-9](#).
- Eshaghian, S; Horwich, TB; Fonarow, GC (2006). "Una inesperada relación inversa entre niveles de HbA1c y la mortalidad en pacientes con diabetes y la insuficiencia cardíaca sistólica avanzada". Am corazón J. 151 (1): 91.e1–91.e6. [Doi:10.1016/j.ahj.2005.10.008](#). [PMID 16368297](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Ganong, WF (2003). "Examen de Fisiología Médica" (21 Ed.). Lange. [ISBN 0-07-140236-5](#).
- Hager, T (1995). "Fuerza de la naturaleza: la vida de Linus Pauling". Simon y Schuster. [ISBN 0-684-80909-5](#).
- Kneipp J G Balakrishnan, Chen R, Shen TJ, SC Sahu, NT de Ho, Giovannelli JL, Simplaceanu V, Ho C, Spiro T (2005). "Dinámica de allostery en hemoglobina: papeles de los bonos del penúltimo tyrosine H". J Mol Biol. 356 (2): 335-53. [Doi:10.1016/j.jmb.2005.11.006](#). [PMID 16368110](#).

-27.1.2.3.3.1.16)- Acoplamiento Externos .

- [Proteopedia Hemoglobina](#)
- [Consejo Nacional de la acción de la Anemia](#) -anemia.org
- [Nuevo tipo de hemoglobina causa simulacro diagnóstico con pulso espectrofluorímetros](#)
- [Animación de la hemoglobina: de deoxy para formar oxy](#).

Fisiología respiratoria			
Proteínas: hemoproteínas			
Hemoglobina	Subunidades de	Locus alfa 16 :	• A ○ HBA1 ○ HBA2 • ζ ○ HBZ • θ ○ HBQ1 • μ ○ HBM
		Locus de la beta11 :	• B ○ HBB • δ ○ HBD • γ ○ HBG1 ○ HBG2 • ε

				○ HBE1	
		Tetrámeros	<i>etapas de desarrollo:</i>	Embrionarias	• HbE Gower 1 $(\zeta_2\epsilon_2)$ • HbE Gower 2 $(\alpha_2\epsilon_2)$ • HbE Portland and I $(\zeta_2\gamma_2)$ • HbE Portland and II $(\zeta_2\beta_2)$
				Fetal	• Fetal HbF $(\alpha_2\gamma_2)$ • HbA $(\alpha_2\beta_2)$
				Adulto	• HbA $(\alpha_2\beta_2)$ • HbA₂ $(\alpha_2\delta_2)$ • Fetal HbF $(\alpha_2\gamma_2)$

			• HbH (β_4) • Barth (γ_4) • HbS ($\alpha_2\beta^S_2$) • HbC ($\alpha_2\beta^C_2$) • HbE ($\alpha_2\beta^E_2$)
		patología:	
	Compuestos		• Carboxihemoglobina • Carbaminohemoglobin • Oxihemoglobina/desoxihemoglobina • Sulfhemoglobin
	Otros humanos		• Hemoglobina glucosilada • Metahemoglobina
	No humanos		• Chlorocruorin • Erythrocrurorin
Otros	humano:		• Mioglobina ○ metamioglobina • Neuroglobin • Cytoglobin
	planta:		• Melocotonero

◀ [Plantilla](#) abajo ([mieloides exámenes de sangre](#)) se está considerando a la fusión. Ver [plantillas de discusión](#) para ayudar a llegar a un consenso. ▶

[Mieloide exámenes de sangre](#) (CPT 85002-85999)

- [CBC](#)
 - [cuenta de plaqueta](#)
- [Volumen plaquetario](#)
- [vWF:](#)
- [Agregación plaquetaria inducida por ristocetina](#)

	<i>factores de la coagulación:</i>	• Tiempo de protrombina • Tiempo de tromboplastina parcial • Tiempo de trombina • Tiempo de coagulación activado
	<i>otros/general:</i>	• coagulación • Tiempo de sangría • <i>animal enzima</i> ○ Reptilase tiempo ○ tiempo de coagulación de Ecarin ○ tiempo de veneno de víbora de Russell diluido • Tromboelastografía ○ Thrombodynamics prueba
	fibrinólisis:	• Tiempo de lisis de euglobulina • D-dimer
	CBC	• Recuento de glóbulos rojos • Hematocrito • Hemoglobina
	<i>relación de:</i>	• Media de hemoglobina corpuscular • Concentración de hemoglobina corpuscular media • Volumen corpuscular medio • Ancho de distribución de glóbulos rojos
	Hemoglobina fetal:	• Prueba de apt-Downey • Prueba de Kleihauer – Betke
	<i>Otros</i>	• Índice de reticulocitos • Haptoglobina • Índice de Mentzer

-  [Portal de Biología](#)
-  [Portal de medicina](#)

[Control de la autoridad](#)

- [Tierra: 4022814-9](#)
- [NDL: 00563085](#)

``

-Obtenido de "<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hemoglobin&oldid=843189920>"

-[Categorías:](#)

- [Hemoglobinas](#)
- [Química de equilibrio](#)
- [Fisiología respiratoria](#)

-27.1.2.3.3.3.1.17)- [Editar Enlaces](#).

- Esta página fue por última vez el 27 de mayo de 2018, en 14:11.
- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual](#); condiciones adicionales pueden aplicar. Al usar este sitio, usted acepta los [Términos de uso](#) y [Política de privacidad](#). Wikipedia® es una marca registrada de la [Wikimedia Foundation, Inc.](#), una organización sin fines de lucro.
- [Política de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Descargos de responsabilidad](#)
- [Póngase en contacto con Wikipedia](#)
- [Desarrolladores de](#)
- [Declaración de galleta](#)
- [Vista móvil](#).

-27.1.2.3.3.4)- Toxicidad.

-El hierro también es potencialmente tóxico. Su capacidad para donar y aceptar electrones, significa que puede catalizar la conversión del [peróxido](#) de hidrógeno en [radicales libres](#). Los radicales libres puede causar daños a una amplia variedad de estructuras celulares, y en última instancia, matar a la célula. ^[1]

- Hierro enlazado a proteínas o [cofactores](#) tales como el [heme](#), es seguro.

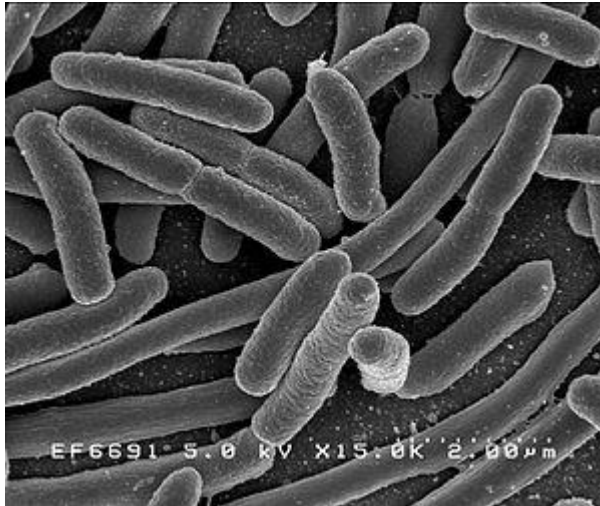
-Prácticamente no hay iones de hierro verdaderamente libre en la célula, puesto que fácilmente forman complejos con moléculas orgánicas. Sin embargo, algunos de hierro intracelular están ligados a complejos de baja afinidad, y se denominan hierro lábil o hierro "libre". Hierro en estos complejos, puede causar daños, como se describió anteriormente. ^[2]

-Para evitar ese tipo de daño, toda forma de vida, que utilizan hierro, une los átomos de hierro a [las proteínas](#). Este enlace permite a las células para beneficiarse de hierro, limitando también su capacidad para hacer daño. ^{[1] [3]}. Las concentraciones de hierro lábil intracelular típico en las bacterias, son 10-20 micromolar, ^[4] aunque pueden ser 10 veces mayores en ambiente anaerobio, ^[5] donde libre de radicales y [especies reactivas de oxígeno](#), son más

escasos. En las células de mamífero, las concentraciones de hierro lábil intracelular son típicamente más pequeñas de 1 micromolar, menos del 5% del total de hierro celular. ^[2]

- 27.1.2.3.3.5)- Protección Bacteriana.

- Micrográfo de electrón de [e. coli](#). La mayoría de las bacterias, que causan enfermedad humana requiere de hierro para vivir y multiplicarse.



-En respuesta a una infección bacteriana sistémica, el Sistema Inmunológico inicia un proceso conocido como [retención de hierro](#). Si las bacterias tienen que sobrevivir, debe obtener hierro de su entorno. Las bacterias que causan enfermedades hacen esto de muchas maneras, incluyendo la liberación de hierro, por moléculas llamadas [sideróforos](#), y luego reabsorción, para recuperar el hierro, o hierro depuración de hemoglobina y [transferrina](#).

- Más difícil tiene que trabajar para obtener el hierro, el mayor a un [precio metabólico](#) que deben pagar. Esto significa que las bacterias hierro-privados, reproducen más lentamente. Así que nuestro control de los niveles de hierro, parece ser una defensa importante contra las infecciones bacterianas; más sin embargo hay algunas excepciones.

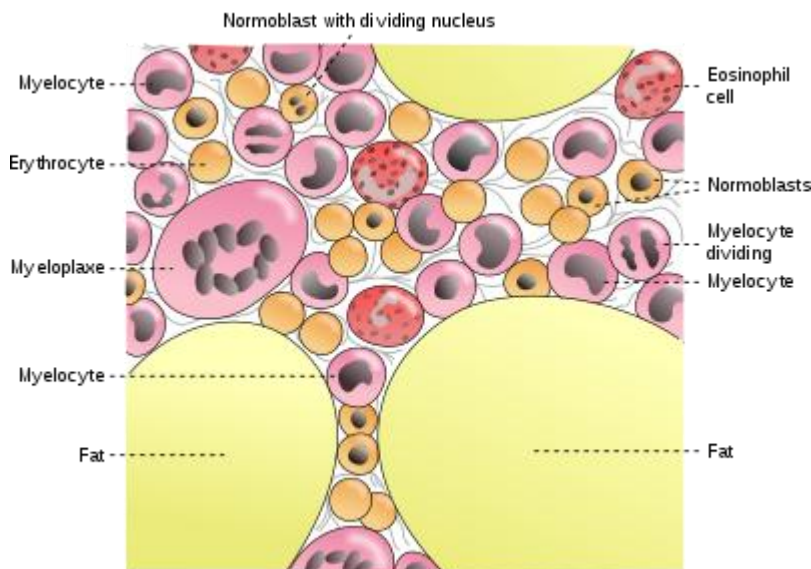
- [TB](#) (tuberculosis), causando la bacteria, puede residir dentro de [los macrófagos](#), que son un ambiente rico de hierro, y [Borrelia burgdorferi](#) utiliza [manganeso](#) en lugar de hierro. Las personas con mayores cantidades de hierro, como las personas con hemocromatosis, son más susceptibles a la infección, por algunas bacteria. ^[6]

-Aunque este mecanismo es una respuesta elegante a la infección bacteriana a corto plazo, puede causar problemas, cuando la inflamación dura más. Puesto que el hígado produce [hepcidin](#), en respuesta a inflamatorio [citokines](#), los niveles de Hecpidina pueden aumentar, como resultado de fuentes no bacterianas de la inflamación, como infección viral, cáncer, enfermedades autoinmunes u otras enfermedades crónicas. Cuando esto ocurre, el secuestro de hierro parece ser la causa principal del síndrome de [anemia de enfermedad crónica](#), en la que no hay suficiente hierro está disponible para producir bastantes células de sangre rojas que contienen hemoglobina. ^[3]

-27.1.2.3.3.6)- Depósitos de Hierro del Cuerpo.

-Personas bien nutridas en los países industrializados, tienen 4 a 5 gramos de hierro en sus cuerpos (~38 mg hierro/kg de peso corporal para las mujeres, y ~50 cuerpo de hierro/kg de

mg para los hombres). ^[7] De esto, acerca 2,5 g se contiene en la hemoglobina necesaria para transportar oxígeno por la sangre, y el resto , aproximadamente 2 gramos en hombres adultos y algo menos en mujeres en edad fértil, se encuentra en los complejos de [ferritina](#), que están presentes en todas las células, pero la mayoría común en la médula ósea, [hígado](#) y [bazo](#). Las Tiendas del hígado de ferritina, son la principal fuente fisiológica de reserva de hierro en el cuerpo. Las reservas de hierro en los países industrializados, tienden a ser menores en los niños y las mujeres en edad fértil , que en los hombres y en los ancianos. Las mujeres que deben utilizar sus tiendas, para compensar el hierro perdido a través de la [menstruación](#), el [embarazo](#) o la [lactancia](#) ,tienen tiendas de cuerpo de hemoglobina no menor, que pueden consistir en 500 mg, o incluso menos.



- Ilustración de la producción de células sanguíneas en la [médula ósea](#). En la deficiencia de hierro, la médula ósea produce menos glóbulos, y medida que empeora la deficiencia, las células se hacen más pequeñas.

-Del hierro total del cuerpo contenido, sobre 400 mg se dedica a las proteínas celulares, que utilizan el hierro para los procesos celulares importantes, como almacenamiento de oxígeno (mioglobina) ,o realizar la producción de energía de las reacciones redox ([citocromos](#)).

. Una cantidad relativamente pequeña (3-4 mg) circula por el [plasma](#), vinculado a la transferrina, ^[8] debido a su toxicidad, el hierro soluble libre, se mantiene en baja concentración en el cuerpo.

-- Deficiencia de hierro : Afecta primero el almacenamiento de hierro en el cuerpo, y el agotamiento de estas tiendas, es probablemente relativamente no sintomático, aunque algunos vagos y [síntomas no específicos](#), se han asociado con él. Puesto que el hierro es requerido principalmente por hemoglobina; la anemia por deficiencia de hierro es la principal manifestación clínica de deficiencia de hierro.

. La Gente de deficiencia de hierro, sufren o mueren por daño a los órganos, antes de que las células se quede sin el hierro necesario para los procesos intracelulares, como el transporte de electrones.

- [Los macrófagos](#) del [sistema reticuloendotelial](#) , almacenan hierro como parte del proceso de ruptura y procesamiento de la hemoglobina de los glóbulos rojos ultraizquierdas. El

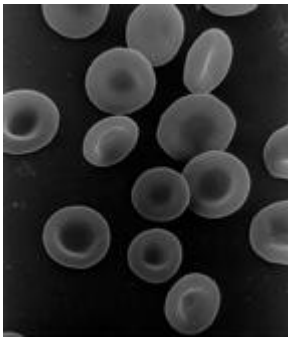
Hierro se almacena también, como pigmento llamado [hemosiderina](#), que es un mal depósito de proteína y hierro, creado por los macrófagos, donde el exceso de hierro está presente, ya sea local o sistémico, por ejemplo entre las personas con sobrecarga de hierro, debido a la frecuente destrucción de sangre, de la célula y las transfusiones. Si la sobrecarga del hierro sistémico se corrige con el tiempo, que la hemosiderina es reabsorbido lentamente por macrófagos.

- 27.1.2.3.3.7)- Mecanismos de Regulación del Hierro .

- Homeostasis del hierro humano: Está regulada en dos niveles diferentes. Niveles de hierro sistémico se compensan con la absorción controlada de hierro en la dieta por [enterocitos](#), las células que recubren el interior de los [intestinos](#), y la pérdida no controlada de hierro de descamación epitelial, sudor, lesiones y pérdida de sangre.

.Además, el hierro sistémico es continuamente reciclado. Niveles celulares de hierro son controlados diferentemente por diversos tipos celulares, debido a la expresión de regulación particular hierro y proteínas de transporte.

- 27.1.2.3.3.7.1)- Regulación Sistémica del Hierro.



- Los seres humanos utilizan 20 mg de [hierro](#) cada día, para la producción de nuevas [células de sangre rojas](#), gran parte del cual es reciclado de viejos glóbulos rojos.

- 27.1.2.3.3.7.2)- Absorción de Hierro en la Dieta.

-La absorción de hierro en la dieta es un proceso dinámico y variable. La cantidad de hierro absorbida en comparación con la cantidad ingerida es típicamente baja, pero puede variar de 5% a 35% , dependiendo de circunstancias y el tipo de hierro. La eficiencia con la cual el hierro se absorbe, varía dependiendo de la fuente. Generalmente las formas mejor absorbidas de hierro, provienen de productos animales. Absorción de hierro en la dieta en forma de sal de hierro , como en la mayoría de los suplementos, varía un poco según la necesidad del cuerpo de hierro, y es generalmente entre 10% y 20% de la ingesta de hierro. - La absorción del hierro de productos de origen animal y algunos productos vegetales, es en forma de hierro heme, y es más eficiente, permitiendo la absorción del 15% al 35% de la ingesta. El Hierro hemo en los animales, es de sangre y de proteínas, que contienen hemo en la carne y las mitocondrias, mientras que en las plantas, el hierro heme está presente en las mitocondrias en todas las células, que utilizan oxígeno para la respiración.

-Como la mayoría de los nutrientes minerales, la mayor parte del hierro absorbido de los alimentos digeridos o suplementos, se absorbe en el [duodeno](#) por los [enterocitos](#) de la mucosa duodenal. Estas células tienen moléculas especiales,, que les permiten moverse de hierro en el cuerpo. Para ser absorbida, hierro en la dieta, puede ser absorbido como parte

de una proteína como la proteína heme o hierro, que debe ser en su forma ferrosa Fe^{2+} .
-Una enzima reductasa férrica en con [borde en cepillo](#), duodenal citocromo B ([Dcytb](#)), los enterocitos reduce férrico Fe^{3+} a Fe^{2+} . ^[9] Una proteína llamada transportador de metales divalente 1 ([DMT1](#)), que puede transportar varios [divalentes](#) de los metales a través de la membrana plasmática, luego transporta hierro en del enterocito [membrana de la célula](#) en la célula.

-Estas células de revestimiento intestinal pueden entonces: o bien almacenar el hierro como la [ferritina](#), que se logra al Fe^{3+} unirse a la apoferritina, en cuyo caso la plancha se deja el cuerpo cuando la célula muere, y es desprendido en [las heces](#), o la célula puede liberarlo en el cuerpo a través de la conocida solamente exportador de hierro en los mamíferos, [ferroportin](#).

- [Hephaestin](#), es una [ferroxidase](#) que puede oxidar el Fe^{2+} a Fe^{3+} y se encuentra principalmente en el intestino delgado, que ayuda a ferroportin hierro, la transferencia por el extremo basolateral de las células del intestino. Por el contrario, el ferroportin postraduccional es reprimido por [Hepcidina](#), una hormona péptido de 25 aminoácidos.
. El cuerpo regula los niveles de hierro, mediante la regulación de cada uno de estos pasos.
. Por ejemplo, los enterocitos sintetizan más Dcytb, DMT1 y ferroportin, en respuesta a la anemia por deficiencia de hierro. ^[10] La absorción de hierro de la dieta, es mayor en presencia de vitamina C, y disminuido por el exceso de calcio, zinc o manganeso. ^[11]

- La Tasa de absorción de hierro del cuerpo humano: Parece responder a una variedad de factores interdependientes, incluyendo el hierro total que almacena el grado en que la médula está produciendo nuevos glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina en la sangre, y el contenido de oxígeno de la sangre. El cuerpo también absorbe menos hierro durante las épocas de [inflamación](#), con el fin de privar a las bacterias del hierro. Recientes descubrimientos demuestran que la regulación de la Hepcidina de ferroportin, es responsable del síndrome de la anemia de enfermedad crónica.

- 27.1.2.3.3.7.3)- Reciclaje de Hierro y Pérdida de Hierro.

-La mayoría del hierro en el cuerpo es acumulado y reciclado por el Sistema Reticuloendotelial, que descompone los glóbulos rojos envejecidos. En contraste con la absorción de hierro y de reciclaje, no hay ningún mecanismo de regulación fisiológica para [la excreción de](#) hierro. Las personas pierden una cantidad pequeña, pero constante pérdida de sangre gastrointestinal, sudoración, y por desprendimiento de las células de la piel y la [mucosa](#) de la guarnición del [aparato gastrointestinal](#).

.La cantidad total de pérdida para las personas sanas en el mundo desarrollado, asciende a un promedio estimado de 1 mg por día para los hombres, y 1.5-2 mg al día para las mujeres con períodos menstruales regulares.

.Las personas con infecciones parasitarias gastrointestinales, que es más frecuentes en los países en desarrollo, a menudo pierden más. ^[1] Aquellos que no pueden regular la absorción lo suficientemente bien como, en trastornos de sobrecarga de hierro. donde en estas enfermedades, la toxicidad de hierro comienza a abrumar la capacidad del cuerpo, para atar y almacenarlo. ^[12]

-27.1.2.3.3.7.4)- Regulación Celular de Hierro.

-27.1.2.3.3.7.4.1)- Importación de Hierro .

- La mayoría de los tipos de la célula toma hierro principalmente a través de [endocitosis mediada por receptor](#): vía [receptor de transferrina 1](#) (TFR1), [receptor de transferrina 2](#) (TFR2) y [GAPDH](#). El TFR1 tiene 30 veces mayor afinidad para el hierro de la transferrina-límite, que TFR2, y por lo tanto es el principal actor en este proceso. ^{[13] [14]}. El más alto orden multifuncional: enzima glicolítica gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), también actúa como un receptor de la transferrina. ^{[15] [16]}. El hierro férrico enlazado a la transferrina es reconocida por estos receptores de transferrina, provocando un cambio conformacional que provoca la endocitosis. El Hierro después entra en el citoplasma de la endosome : vía importador DMT1, después de ser reducido al estado ferroso, por una reductasa de familia subidas. ^[17]

- Por otra parte, el hierro puede entrar en la célula directamente, a través de la membrana plasmática, por Importadores de cationes divalentes DMT1 como ZIP14 (Zrt-Irt-como proteína 14). ^[18]. Otra vez, el hierro entra en el citoplasma, en el estado ferroso después de ser reducido en el espacio extracelular, por una reductasa, tales como: STEAP2, STEAP3 (de eritrocitos), Dcytb (en enterocitos) y SDR2. ^[17].

-27.1.2.3.3.7.4.2)- El Pool de Hierro Lábil.

- En el citoplasma, el hierro ferroso se encuentra en un estado soluble, "chelatable", que constituye el pool de hierro lábil (~0.001 mM). ^[19] en esta piscina, hierro es probablemente obligado a compuestos de baja masa como péptidos, carboxilatos y fosfatos, aunque algunos pueden ser en forma libre, hidratada ([iones agua](#)). ^[19] alternativamente, los iones de hierro podrían unirse a proteínas especializadas, conocidas como metallochaperones. ^[20] específicamente, poly-r (C) proteínas (PCBPs), que parecen mediar en la transferencia del hierro libre a ferritina (para almacenamiento) y hierro no heme enzimas (para uso en catálisis). ^{[18] [21]}. El pool de hierro lábil es potencialmente tóxico, debido a la capacidad del hierro para generar especies reactivas de oxígeno. El Hierro de este grupo puede ser tomada por las mitocondrias a través de [mitoferrin](#), para sintetizar Fe-S clusters y grupos hemo. ^[17]

-27.1.2.3.3.7.4.3)- La Agrupación de Almacenamiento de Hierro.

- El Hierro puede ser almacenado en ferritina como hierro férrico, debido a la actividad del [ferroxidase](#) de la cadena pesada de la ferritina. ^[22]. La ferritina disfuncional puede acumularse como la [hemosiderina](#), que puede ser problemático en casos de sobrecarga de hierro. ^[23]. La piscina de hierro ferritina almacenaje, es mucho más grande, que la piscina de hierro lábil, que van en la concentración de los 0.7m m a 3,6 mM. ^[19].

-27.1.2.3.3.7.4.4)- Exportación de Hierro.

- La exportación de hierro ocurre en una variedad de tipos de células, incluyendo neuronas, eritrocitos, macrófagos y enterocitos. Estos últimos dos son especialmente importantes, ya que de ellos dependen de los niveles de hierro sistémico. Hay solamente un exportador de hierro conocido, [ferroportin](#). ^[24], que transporta hierro ferroso fuera de la célula, generalmente con la ayuda de [ceruloplasmina](#) o [hephaestin](#) (sobre todo en los enterocitos), que oxida el hierro al estado férrico, por lo que puede enlazar la ferritina, en el medio extracelular medio. ^[17]. La [Hepcidina](#) produce la internalización de ferroportin, disminuyendo la exportación de hierro. Además, Hepcidina parece "downregulate" TFR1 y DMT1, mediante un mecanismo desconocido. ^[25]. Otro factor que ayuda a ferroportin en efectuar exportaciones de hierro celular,, es GAPDH. ^[26]. Una post específica forma

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

modificada isoforma de GAPDH, es reclutada a la superficie de las células de hierro cargado, donde recluta la apo-transferrina, en proximidad cercana a ferroportin, para rápidamente quelatar la sacada del hierro . ^[27]

- La expresión de la Hefcidina, que sólo ocurre en ciertos tipos de células, como los [hepatocitos](#), es fuertemente controlada a nivel transcripcional, y representa el vínculo entre la homeostasis del hierro celular y sistémica, debido al rol de la Hefcidina como "portero" de la liberación de hierro de enterocitos en el resto del cuerpo. ^[17] Los [eritroblastos](#) producen [erythroferrone](#), una hormona que inhibe la Hefcidina, y así aumenta la disponibilidad de hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. ^[28]

-27.1.2.3.3.7.4.5)- Control Traduccional del Hierro Celular.

-A pesar de cierto control a nivel transcripcional, la regulación de los niveles celulares de hierro, es controlado en última instancia , a nivel traduccional por [proteínas de unión a elemento sensible al hierro](#): IRP1 e IRP2 especialmente. ^[29] Cuando los niveles de hierro son bajos, estas proteínas son capaces de enlazar [elementos sensible al hierro](#) (IREs). IREs son tallo estructuras de bucle en las regiones sin traducir (UTRs) de ARNm. ^[17]

-Ferritina y ferroportina ,contienen un IRE en sus 5' UTRs, de modo que bajo deficiencia de hierro, su traducción es reprimido por IRP2, evitando la innecesaria síntesis de proteínas de almacenamiento, y la perjudicial exportación de hierro. Por el contrario, TFR1 y algunas variantes de DMT1, contienen 3' UTR IREs, que atan la IRP2 bajo deficiencia de hierro, estabiliza el mRNA, que garantiza la síntesis de los importadores de hierro. ^[17] .

-27.1.2.3.3.8)- Patología Relacionada con el Hierro.

- [Trastorno del metabolismo del hierro](#).

-Los Genes involucrados en trastornos del metabolismo de hierro incluyen [HFE](#) y [TFR2](#). ^[1]

- La [Hefcidina](#) es el [principal regulador](#) del metabolismo del hierro y, por lo tanto, pueden considerarse la mayoría formas genéticas de sobrecarga de hierro, como Hefcidina relativa deficiencia de una forma u otra ^[1] . Por ejemplo, una forma severa de sobrecarga de hierro, [hemocromatosis de juvenil](#), es el resultado de la deficiencia severa de la Hefcidina.

. La mayoría de los casos es causada por mutaciones en el gen [hemojuvelin](#) (HJV o RGMc/repulsivo dirección molécula c). Las excepciones, son las personas que tienen mutaciones en el gen del ferroportin, probar la regla: estas personas tienen un montón de Hefcidina, pero sus células carecen de la respuesta adecuada a ella. Por lo tanto, en personas con ferroportin proteínas, que transportan el hierro de las células sin responder a las señales de Hefcidina para parar, tienen una deficiencia en la acción de la Hefcidina, si no en Hefcidina sí mismo.

. Pero los mecanismos exactos de la mayor parte de las distintas formas de hemocromatosis adultos, que conforman la mayoría de los trastornos genéticos [de la sobrecarga de hierro](#) , siguen sin resolverse. Así que mientras que los investigadores han podido identificar mutaciones genéticas causando varias variantes adultos de hemocromatosis, ahora deben dirigir su atención a la función normal de estos genes mutados.

-Estos genes representan varios pasos a lo largo de la vía de la regulación del hierro, de la capacidad del cuerpo para hierro de sentido, a la capacidad del cuerpo para regular la captación y almacenamiento de información. El conocer las funciones de cada gen en esta

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

vía, será una herramienta importante para la búsqueda de nuevos métodos de tratamiento de los trastornos genéticos, así como para entender el funcionamiento básico de la vía.

-Aunque permanecen muchos misterios del metabolismo del hierro, el descubrimiento de la Hpcidina, permite un mucho mejor entendimiento de la naturaleza de la regulación del hierro. y hace que los investigadores optimistas, que muchos más avancen en este campo, que pronto estarán por venir.

-Véase también : [Metabolismo humano del hierro](#) y [Anemia por deficiencia de hierro](#).

- 27.1.2.3.3.8.1)- Deficiencia de Hierro . -[Deficiencia de hierro](#).

- El hierro es un tema importante en [la atención prenatal](#), porque las mujeres a veces pueden convertirse en la deficiencia de hierro de las demandas de hierro, en aumento en el embarazo.



-Deficiencia de hierro funcional o real, puede resultar de una variedad de causas. Estas causas pueden agruparse en varias categorías:

- Mayor demanda de hierro, que no puede dar cabida a la dieta.
- Pérdida creciente de hierro (generalmente a través de la pérdida de sangre).
- Deficiencia nutricional. Esto puede resultar debido a una falta de hierro en la dieta o el consumo de alimentos que inhiben la absorción de hierro, como el [calcio](#), [fitatos](#) y [taninos](#). Té negro empapado durante mucho tiempo tiene taninos altos.
- Incapacidad de absorber hierro: una causa común de deficiencia de hierro, es el uso generalizado de ácido reducción de medicamentos, el más fuerte de los cuales es inhibidores de bomba de protones (IBP), como el [omeprazol](#).
- Daño a la mucosa intestinal. Ejemplos de causas de este tipo de daño incluyen la cirugía que implica el duodeno, o enfermedades como el [Crohn](#) o [la celiakía](#) que seriamente reducen la superficie disponible para la absorción.
- Inflamación que lleva a la restricción de Hpcidina inducida sobre liberación de hierro desde los enterocitos (véase arriba).

- 27.1.2.3.3.8.2)- Sobrecarga de Hierro.

- Sobrecarga de hierro.

-El cuerpo es capaz de reducir sustancialmente la cantidad de hierro, que absorbe a través de la mucosa. No parece ser capaz de cerrar completamente el proceso de transporte de hierro. También, en situaciones donde el exceso de hierro daña el forro intestinal : por ejemplo, cuando los niños comen una gran cantidad de tabletas de hierro, producido para consumo de adultos, donde incluso más hierro, puede entrar en el torrente sanguíneo,, y causar un síndrome potencialmente mortal de hierro de la sobrecarga. Grandes cantidades de hierro libre en la circulación, puede causar daños a las células críticas, en el hígado, el corazón y otros órganos metabólicamente activos.

- La Toxicidad de hierro se produce cuando la cantidad de hierro en circulación excede la cantidad de transferrina para enlazarlo, pero el cuerpo es capaz de regular enérgicamente su absorción de hierro. Así, la toxicidad de hierro de la ingestión, es generalmente el resultado de circunstancias extraordinarias, como hierro tableta, por exceso de consumo^{[1][30]}, en lugar de las variaciones en la dieta. El tipo de toxicidad aguda por ingestión de hierro, causa severo daño de la mucosa en el tracto gastrointestinal, entre otros problemas.

- La Toxicidad de hierro crónica, es generalmente el resultado de síndromes de sobrecarga de hierro más crónicos, asociados con enfermedades genéticas, las transfusiones repetidas o por otras causas. En tales casos las reservas de hierro de un adulto pueden llegar a 50 gramos (10 veces total normal cuerpo hierro) o más. Ejemplos clásicos de sobrecarga genética del hierro,, incluye hemocromatosis hereditaria (HH) y la más grave enfermedad hemocromatosis juvenil (JH) , causado por mutaciones en cualquiera el gen RGMc gen, un miembro de una dirección repulsiva de tres gene la molécula familiar,^[31] (también llamado hemojuvelin (HJV) y HFE2), Hemojuvelin, o el gen HAMP que codifica (un péptido regulador de hierro). Los mecanismos exactos de la mayor parte de las distintas formas de hemocromatosis adultos, que conforman la mayoría del hierro genética trastornos de sobrecarga, permanecen sin resolver. Así que mientras que los investigadores han podido identificar mutaciones genéticas causando varias variantes adultos de hemocromatosis, ahora deben dirigir su atención a la función normal de estos genes mutados.

- 27.1.2.3.3.9)- Referencias .

1. ^ Saltar hasta: ^{un b c} Conrad ME, Umbreit JN (Abr de 2000). «Trastornos del metabolismo del hierro». *El diario de Nueva Inglaterra de la medicina*. 342 (17): 1293-4. Doi:10.1056/NEJM200004273421716. PMID 10787338.
2. ^ Saltar hasta: ^{un b} Kakhlon O, Cabantchik ZI (2002). "El pool de hierro lábil: caracterización, medición y participación en procesos celulares". *Medicina y biología de radicales libres*. 33 (8): 1037-1046. Doi:10.1016/s0891-5849 (02) 01006-7.
3. ^ Saltar hasta: ^{un b} Andrews NC (diciembre de 1999). «Trastornos del metabolismo del hierro». *El diario de Nueva Inglaterra de la medicina*. 341 (26): 1986-95. Doi:10.1056/NEJM199912233412607. PMID 10607817.
4. Saltar ^ Yan Y, Waite-Cusic JG, Kuppusamy P, Yousef AE (enero de 2013). "El hierro libre intracelular y su papel potencial en la ultra alta presión-inducida por inactivación de Escherichia coli". *Microbiología aplicada y ambiental*. 79 (2): 722-724. Doi:10.1128/aem.02202-12. PMC 3553779 . PMID 23124235.
5. Saltar ^ Yamamoto Y Fukui K N Koujin, combinación H, Kimura K, Kamio Y (2004). "Reglamento de la piscina intracelular hierro libre por Rd proporciona tolerancia de oxígeno para Streptococcus mutans". *Diario de la bacteriología*. 186

- (18): 5997-6002. [Doi:10.1128/jb.186.18.5997-6002.2004](https://doi.org/10.1128/jb.186.18.5997-6002.2004). [PMC 515136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15342568/)  [PMID 15342568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15342568/).
6. [Saltar ^](#) Ganz T (agosto de 2003). "Hepcidin, un regulador clave del metabolismo del hierro y mediador de la anemia de la inflamación". *De la sangre*. 102 (3): 783 – 8. [Doi:10.1182/sangre-2003-03-0672](https://doi.org/10.1182/sangre-2003-03-0672). [PMID 12663437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12663437/).
 7. [Saltar ^](#) Gropper, Sareen S.; Smith, Jack L. (2013). [Avanzado de nutrición y metabolismo humano](#) (6ª Ed.). Belmont, CA: Wadsworth. p. 481.
 8. [Saltar ^](#) Camaschella C, Schrier SL (2011-11-07). ["Regulación del balance de hierro"](#). Actualizada. Obtenido el 2012-03-11 .
 9. [Saltar ^](#) McKie en el túbulo D, Latunde-Dada va, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja KB, S Shirali, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ (marzo de 2001). "Una regulada por el hierro férrico reductasa asociada con la absorción de hierro en la dieta". *De la ciencia*. 291 (5509): 1755 – 9. [Doi:10.1126/science.1057206](https://doi.org/10.1126/science.1057206). [PMID 11230685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11230685/).
 10. [Saltar ^](#) Fleming RE, Bacon BR (abril de 2005). "Orquestación de la homeostasis de hierro". *El diario de Nueva Inglaterra de la medicina*. 352 (17): 1741-4. [Doi:10.1056/NEJMp048363](https://doi.org/10.1056/NEJMp048363). [PMID 15858181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15858181/).
 11. [Saltar ^](#) "Hierro". Hoja de datos de extensión de Ohio State University. Universidad Estatal de Ohio.
 12. [Saltar ^](#) Schrier SL, Bacon BR (2011-11-07). ["Sobrecarga de hierro síndromes distintos de hemocromatosis hereditaria"](#). Actualizada. Obtenido el 2012-03-11 .
 13. [Saltar ^](#) Kawabata H, Germain RS, Vuong PT, Nakamaki T, dijo JW, Koeffler HP (junio de 2000). "Crecimiento en células cultivadas de hierro quelatado y en vivo de la célula de soportes de transferrina receptor alfa 2". *El diario de química biológica*. 275 (22): 16618-25. [Doi:10.1074/jbc.M908846199](https://doi.org/10.1074/jbc.M908846199). [PMID 10748106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10748106/).
 14. [Saltar ^](#) Oeste AP Bennett MJ, vendedores VM, Andrews NC, Enns CA, Bjorkman PJ (diciembre de 2000). "Comparación de las interacciones del receptor de transferrina y receptor de transferrina 2 con la transferrina y la proteína HFE de la hemocromatosis hereditaria". *El diario de química biológica*. 275 (49): 38135-8. [Doi:10.1074/jbc.C000664200](https://doi.org/10.1074/jbc.C000664200). [PMID 11027676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11027676/).
 15. [Saltar ^](#) Kumar S, Sheokand N, Mhadeshwar MA, Raje CI, Raje M (enero de 2012). "Caracterización de la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato como un receptor de transferrina novela". *La revista internacional de Bioquímica y biología celular*. 44 (1): 189 – 99. [Doi:10.1016/j.biocel.2011.10.016](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.10.016). [PMID 22062951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22062951/).
 16. [Saltar ^](#) Sheokand N, Kumar S, Malhotra H, V Tillu, Raje CI, Raje M (Jun de 2013). "Secretada gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa es un receptor de la transferrina autocrina multifuncional para la adquisición de hierro celular". *Biochimica et Acta Scandinavica*. 1830 (6): 3816 – 27. [Doi:10.1016/j.bbagen.2013.03.019](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.019). [PMID 23541988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541988/).
 17. [Saltar hasta: ^{un b c d e f g}](#) Hentze MW, Muckenthaler MU, B Galy, Camaschella C (Jul de 2010). "Dos al tango: regulación del metabolismo del hierro mamíferos". *De la célula*. 142 (1): 24 – 38. [Doi:10.1016/j.cell.2010.06.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028). [PMID 20603012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20603012/).
 18. [Saltar hasta: ^{un b}](#) Lane, D.J.R.; Merlot, A.M.; Huang, M.L.-H.; BAE, D. H.; Jansson, P.J.; Sahni, S.; Kalinowski, D.S.; Richardson, D.R. (mayo de 2015). ["Captación de hierro celular, el tráfico y metabolismo: principales mecanismos, moléculas y su papel en la enfermedad"](#). *Biochimica et Acta Scandinavica*. 1853 (5): 1130-1144. [Doi:10.1016/j.bbamcr.2015.01.021](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.01.021). [PMID 25661197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661197/).
 19. [Saltar hasta: ^{un b c}](#) S de Yehuda, Mostofsky DI, EDS (2010). [Deficiencia de hierro y sobrecarga de la biología básica a la medicina clínica](#). Nueva York, NY: [Prensa de Humana](#). p. 230.

20. [Saltar ^](#) LA de Finney, o ' Halloran TV (mayo de 2003). "Especiación de metales de transición en la célula: perspectivas de la química de los receptores del ion del metal". De la ciencia. 300 (5621): 931-6. [Doi:10.1126/science.1085049](#). [PMID 12738850](#).
21. [Saltar ^](#) Philpott, Caroline C.; Ryu, Luna-Suhn (22 de julio de 2014). "[Entrega especial: distribución de hierro en el citosol de las células mamíferas](#)". Fronteras en farmacología. 5. [doi:10.3389/fphar.2014.00173](#).
22. [Saltar ^](#) Arosio P, Levi S (agosto de 2002). «Ferritina, homeostasis del hierro y el daño oxidativo». Medicina y biología de radicales libres. 33 (4): 457-63. [Doi:10.1016/s0891-5849 \(02\) 00842-0](#). [PMID 12160928](#).
23. [Saltar ^](#) Rouault TA, Cooperman S (Sep 2006). «Metabolismo del hierro del cerebro». Seminarios en neurología pediátrica. 13 (3): 142 – 8. [Doi:10.1016/j.spen.2006.08.002](#). [PMID 17101452](#).
24. [Saltar ^](#) Ganz T (Mar de 2005). "Hierro celular: ferroportin es la única salida". Metabolismo de la célula. 1 (3): 155 – 7. [Doi:10.1016/j.cmet.2005.02.005](#). [PMID 16054057](#).
25. [Saltar ^](#) Du F C Qian Qian ZM, Wu XM, Xie H, Yung WH, Ke Y (Jun de 2011). "Hepcidina inhibe directamente la expresión del receptor 1 de la transferrina en los astrocitos vía un camino del kinase A proteína AMP cíclico". Glia. 59 (6): 936 – 45. [Doi:10.1002/glia.21166](#). [PMID 21438013](#).
26. [Saltar ^](#) Boradia, Mahendra ahora; Raje, Manoj; Raje, Chaaya Iyengar (01 de diciembre de 2014). "Proteína moonlighting en metabolismo del hierro: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)". Las transacciones de la sociedad bioquímica. 42 (6): 1796-1801. [Doi:10.1042/BST20140220](#). [PMID 25399609](#).
27. [Saltar ^](#) Sheokand N, H Malhotra, Kumar S, VA Tillu, Chauhan como, Raje CI, Raje M (Oct de 2014). "Moonlighting superficie celular GAPDH recluta apotransferrina a la salida de hierro del efecto de células de mamíferos". Journal of Cell Science. 127
28. [Saltar ^](#) L Kautz, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T (Jul de 2014). "[Identificación de erythroferrone como eritroides regulador del metabolismo del hierro](#)". Nature Genetics. 46 (7): 678 – 84. [Doi:10.1038/ng.2996](#). [PMC 4104984](#) . [PMID 24880340](#).
29. [Saltar ^](#) Muckenthaler MU, B Galy, Hentze MW (2008). "Homeostasis del hierro sistémico y la red reguladora de proteínas elemento hierro-regulador sensible al hierro (IRE/IRP)". Revisión anual de la nutrición. 28: 197-213. [Doi:10.1146/annurev.nutr.28.061807.155521](#). [PMID 18489257](#).
30. [Saltar ^](#) Rudolph CD (2003). Pediatría de Rudolph. Nueva York: McGraw-Hill, publicación médica. División. [ISBN 0-07-112457-8](#).
31. [Saltar ^](#) Severyn CJ, Shinde U, Rotwein P (Sep 2009). "[Biología Molecular, genética y bioquímica de la familia de molécula guía repulsiva](#)". El diario de la bioquímico. 422 (3): 393-403. [Doi:10.1042/BJ20090978](#). [PMC 4242795](#) . [PMID 19698085](#).

-27.1.2.3.3.10)- Lectura Adicional.

- Andrews S, Norton I, AS Salunkhe, Goodluck H, Aly WS, Mourad-Agha H, Cornelis P (2013). "Capítulo 7, Control del metabolismo del hierro en bacterias". En L. Banci Metalómica y la célula. Iones del metal en Ciencias de la vida. 12. springer. [Doi:10.1007/978-94-007-5561-1 7](#). [ISBN 978-94-007-5560-4](#). libro electrónico [ISBN 978-94-007-5561-1](#) [ISSN 1559-0836](#) electrónica -[ISSN 1868-0402](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Andrews NC (mayo de 2004). ["Anemia de la inflamación: el enlace de citoquinas Hepcidina"](#). La revista de investigación clínica. 113 (9): 1251-3. [Doi:10.1172/JCI21441](#). [PMC 398435](#) . [PMID 15124013](#).
- Camaschella C (Dic de 2005). "Comprender la homeostasis del hierro a través de análisis genético de la hemocromatosis y trastornos relacionados". De la sangre. 106 (12): 3710 – 7. [Doi:10.1182/sangre-2005-05-1857](#). [PMID 16030190](#).
- Frazer DM, Anderson GJ (Oct de 2005). "Las importaciones de hierro. Absorción de hierro Intestinal de I. y su Reglamento". Diario americano de la fisiología. Fisiología gastrointestinal y del hígado. 289 (4): G631 – 5. [Doi:10.1152/ajpgi.00220.2005](#). [PMID 16160078](#).
- Insel P, Ross D, McMahon K, Bernstein M (2011). ["Hierro"](#). Nutrición (4ª Ed.). Sudbury, Massachusetts: [Jones y Bartlett Publishers](#). PP. 510-514. [ISBN 978-0-7637-7663-3](#) . Obtenido el 25 de junio de 2012. Ver especialmente pp. 513-514
- Lammi-Keef CJ, sofá SC, Philipson, Ed. (2008). ["Diversificación de la dieta y modificación del hierro"](#). Manual de nutrición y embarazo. Nutrición y salud. Totowa, New Jersey: [Prensa de Humana](#). págs. 350 – 351. [Doi:10.1007/978-1-59745-112-3](#). [ISBN 978-1-59745-112-3](#) .
- Panel en micronutrientes; Subcomités en los niveles de referencia superior de nutrientes y de la interpretación y usos de las ingestas de referencia en la dieta; Comité permanente de la evaluación científica de ingestas dietéticas de referencia (2001). ["Hierro"](#). Ingestas de referencia en la dieta para la vitamina A, vitamina K, arsénico, boro, cromo, cobre, yodo, hierro, manganeso, molibdeno, níquel, silicio, vanadio y Zinc. Washington, D.C: Food and Nutrition Board, [Institute of Medicine](#). págs. 290-393. [ISBN 978-0-309-07279-3](#) .
- Reilly C (2004). "Hierro". [Los metales traza nutricional](#). Oxford, Reino Unido y Ames, Iowa: [publicación de Blackwell](#). págs. 35-81. [ISBN 1-4051-1040-6](#) .

-27.1.2.3.3.11)- Acoplamiento Externos.

- [Una completa ficha de datos de NIH en hierro y la nutrición](#)
- [Instituto de trastornos de hierro: Un grupo sin fines de lucro relacionadas con trastornos de hierro; sitio tiene enlaces útiles e información sobre trastornos relacionados con el hierro.](#)
- [Un portal de aprendizaje médico interactivo sobre el metabolismo del hierro](#)
- [Información sobre hierro fuera del cuerpo](#)

Metabolismo, catabolismo, anabolismo

Respiración aerobia

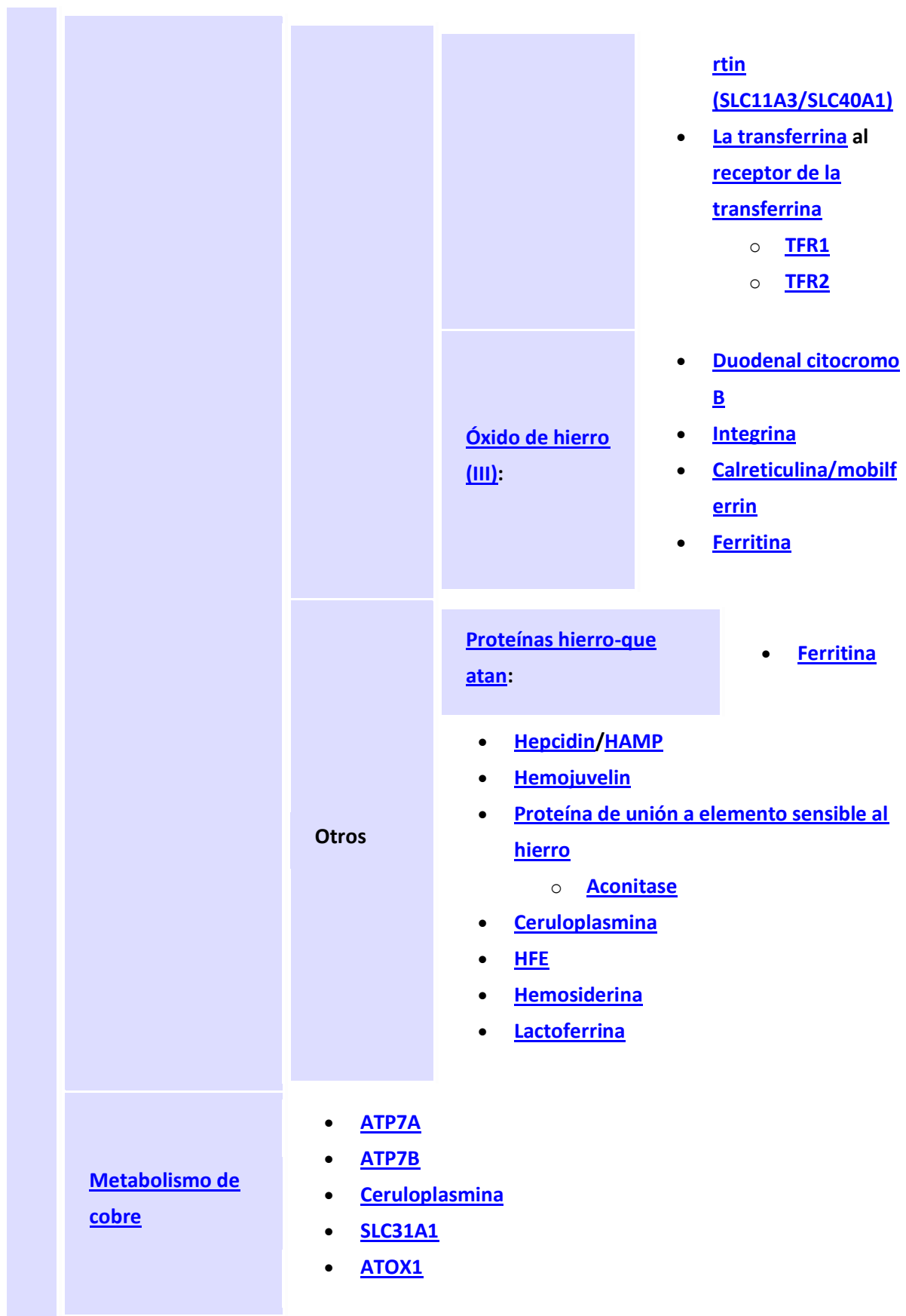
- [Glicolisis](#) → [descarboxilación de piruvato](#) → → de [ciclo del ácido cítrico](#) [fosforilación oxidativa](#) ([transporte de electrones](#) [cadena](#) + [ATP sintasa](#))

Respiración anaerobia

- Aceptadores del electrón son distintos de oxígeno

	Fermentación	• Glicolisis → • Nivel de sustrato fosforilación ○ ABE ○ etanol ○ ácido láctico
	Metabolismo de proteínas	• Síntesis de la proteína • Catabolismo
	Metabolismo de los carbohidratos (catabolismo de carbohidratos y anabolismo)	Humano • ⇌ glucólisisgluconeogénesis • Glucogenolisis ⇌ glucogénesis • Pentosas fosfato • Fructolysis • Galactolysis • Glicosilación ○ N-ligados ○ O ligados No humanos • Fotosíntesis • Fotosíntesis anoxigénica • Quimiosíntesis • Fijación de carbono • Metabolismo de xilosa • Radiotrophism
	Metabolismo de los lípidos (lipólisis , lipogénesis)	Metabolismo de ácidos grasos • Degradación de ácidos grasos (Beta

			oxidación) Síntesis de ácidos grasos Del metabolismo esteroideo Metabolismo de esfingolípidos Metabolismo de eicosanoides Cetosis Atrás transporte de colesterol
	Otros		
	Del aminoácido	Síntesis del aminoácido Ciclo de la urea	
	Nucleótido metabolismo	Metabolismo de las purinas Salvamento del nucleotide Del metabolismo de pirimidina	
	Otros	Metal metabolismo - metabolismo del hierro Metabolismo del etanol	
Metabolismo: metabolismo Metal			
Metabolismo del hierro	Absorción en Duodeno	Óxido de hierro (II):	DMT1 (SLC11A2) Ferritina Hephaestin/Ferropto



Metabolismo del zinc	• TMC6 • TMC8 • SLC30A1 • SLC39A4
Metabolismo del sodio	• Na⁺/K⁺-ATPasa
Metabolismo del fosfato	• Ácidos fosfóricos y fosfatos
Metabolismo del magnesio	• Transportador de magnesio
Metabolismo del calcio	• Receptor sensor de calcio • Proteína de unión a calcio

-27.1.2.3.3.12)- Enlaces Externos.

-

-Obtenido de

"https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Human_iron_metabolism&oldid=841522789"

-Categorías:

- [Metabolismo del hierro.](#)
- [Hematología.](#)
- [Homeostasis humana.](#)
- [Biología y la farmacología de los elementos químicos.](#)

[Editar enlaces](#)

- Esta página fue por última vez el 16 de mayo de 2018, en 10:47.
- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual](#); condiciones adicionales pueden aplicar. Al usar este sitio, usted acepta los [Términos de uso](#) y [Política de privacidad](#). Wikipedia® es una marca registrada de la [Wikimedia Foundation, Inc.](#), una organización sin fines de lucro.
- [Política de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Descargos de responsabilidad](#)
- [Póngase en contacto con Wikipedia](#)
- [Desarrolladores de](#)
- [Declaración de galleta](#)
- [Vista móvil.](#)

- 27.1.2.3.4)- REGLAMENTO DEL COBRE. -
- Índice.
- 27.1.2.3.4.1)- [Esencialidad](#) ,
- 27.1.2.3.4.1.1)- [Fetos, Bebés y Niños.](#)
- 27.1.2.3.4.1.2)- [Homeostasis.](#)
- 27.1.2.3.4.1.3)- [Absorción.](#)
- 27.1.2.3.4.1.4)- [Distribución.](#)
- 27.1.2.3.4.1.5)- [Excreción.](#)
- 27.1.2.3.4.2)- [Recomendaciones Dietéticas .](#)
- 27.1.2.3.4.2.1)- [Adultos.](#)
- 27.1.2.3.4.2.2)- [Adolescentes, Niños y Bebés.](#)
- 27.1.2.3.4.2.3)- [Mujeres Embarazadas y Lactantes.](#)
- 27.1.2.3.4.3)- [Fuentes de Alimentación .](#)
- 27.1.2.3.4.3.1)- [Suplementación de Cobre.](#)
- 27.1.2.3.4.4)- [La Deficiencia de Cobre y las condiciones de salud exceso \(no genéticos\) -](#)
- 27.1.2.3.4.4.1)- [Deficiencia de Cobre.](#)
- 27.1.2.3.4.4.2)- [Exceso de Cobre.](#)
- 27.1.2.3.4.4.3)- [Toxicidad por Cobre de la Exposición Excesiva.](#)
- 27.1.2.3.4.4.4)- [Exposiciones Agudas](#)
- 27.1.2.3.4.4.5)- [Exposiciones Crónicas.](#)
- 27.1.2.3.4.4.6)- [Medidas de Estado Elevado de Cobre.](#)
- 27.1.2.3.4.5)- [Enfermedades Metabólicas Cobre Hereditarias .](#)
- 27.1.2.3.4.5.1)- [Enfermedad de Menkes.](#)
- 27.1.2.3.4.5.2)- [Enfermedad de Wilson.](#)
- 27.1.2.3.4.5.3)- [Otros Síndromes Hereditarios Relacionados con Cobre.](#)
- 27.1.2.3.4.6)- [Cáncer.](#)
- 27.1.2.3.4.7)- [Contracepción con DIU de Cobre.](#)
- 27.1.2.3.4.8)- [Vegetal y Salud Animal.](#)
- 27.1.2.3.4.8.1)- [Sanidad vegetal.](#)
- 27.1.2.3.4.8.2)- [Salud animal](#)
- 27.1.2.3.4.9)- [Véase También.](#)
- 27.1.2.3.4.10)- [Referencias.](#)

- 27.1.2.3.4)- Reglamento del Cobre.

- El cobre es un oligoelemento esencial (por ejemplo, [micronutrientes](#)), que se requiere para la planta, el animal y la salud humana. ^[1] También se requiere para el normal funcionamiento de [aeróbico](#) : que requiere oxígeno, [microorganismos](#).

- El Cobre es incorporado en una variedad de [proteínas](#) y [metaloenzimas](#), que realizan funciones metabólicas esenciales; los micronutrientes son necesarios para el correcto crecimiento, desarrollo y mantenimiento de hueso, [tejido conectivo](#), cerebro, corazón y muchos otros órganos del cuerpo.
- El cobre está presente en la formación de [glóbulos rojos](#), la absorción y utilización del hierro, el metabolismo del [colesterol](#) y [glucosa](#), y la síntesis y liberación de [proteínas](#) vital y [enzimas](#). Estas enzimas a su vez producen energía celular, y regulan la transmisión nerviosa, coagulación de la sangre y el transporte de oxígeno.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- El Cobre estimula el [sistema inmunológico](#) para combatir [infecciones](#), para reparar los tejidos lesionados, y para promover la curación. El Cobre también ayuda a neutralizar los "[radicales libres](#)", que puede causar daño severo a las células.

-27.1.2.3.4.1)- Esencialidad.

- La esencialidad del cobre fue descubierto en 1928, cuando se demostró que las ratas alimentadas con una dieta de leche con deficiencia de cobre,, eran incapaces de producir suficientes glóbulos rojos. ^[2] La [anemia](#) se corrigió mediante la adición de cobre, que contiene cenizas de fuentes vegetales o animales.
-Como un oligoelemento esencial, requerimientos dietéticos diarios de cobre han sido recomendadas, por un número de agencias de salud gubernamentales alrededor del mundo.

-27.1..2.3..4.1.1)- Fetos, Infantes y Niños .

-El cobre es esencial para el normal crecimiento y desarrollo de humanos: [fetos](#), [bebés](#) y [niños](#). ^[3] . El feto humano acumula cobre rápidamente en su [hígado](#) durante el tercer trimestre del embarazo. Al nacer, un niño sano tiene cuatro veces la concentración de cobre que un adulto maduro. La [Leche humana](#) es relativamente baja en cobre, y el hígado del [recién nacido](#) desciende rápidamente después del nacimiento, el suministro de cobre en el cuerpo de rápido crecimiento durante el período de [lactancia](#) . Estas fuentes son necesarias para llevar a cabo tales funciones metabólicas, como: la [respiración celular](#), el pigmento de la [melanina](#) y la síntesis de tejido conectivo, el metabolismo del hierro, la defensa de radicales libres, la [expresión génica](#) y el normal funcionamiento del [corazón](#) y [sistema inmunológico](#) en los bebés.

-Los bebés tienen mecanismos bioquímicos especiales para gestionar adecuadamente cobre en sus cuerpos, mientras que mecanismos permanentes de toda la vida desarrollaran y maduraran. ^[4] .

- La deficiencia severa de cobre en embarazadas, aumenta el riesgo de problemas de salud en sus fetos y los bebés. Efectos de salud observados son: nacidos con poco peso, debilidad muscular, y problemas [neurológicos](#) . Sin embargo, las deficiencias de cobre en las embarazadas pueden evitarse con una [dieta equilibrada](#).

- Puesto que la disponibilidad de cobre en el cuerpo se ve dificultada por un exceso de ingesta de [hierro](#) y [zinc](#) . Cuando embarazadas son prescritas con suplementos de hierro para tratar la [anemia](#), o suplementos para tratar resfriados de zinc, deben consultar a médicos, para asegurarse de que el suplementos prenatales que pueden tomar también tienen cantidades nutricionalmente significativas de cobre.

- Cuando los bebés recién nacidos son alimentados con leche materna, los hígados de los bebés y la leche materna de las madres proporcionan suficientes cantidades de cobre para los primeros 4 – 6 meses de vida. ^[5] . Cuando los bebés son destetados, una dieta equilibrada debe proporcionar fuentes adecuadas de cobre.

-La leche de vaca y algunas más viejas [fórmulas para lactantes](#), están agotados en cobre. - Las Fórmulas en mayoría, ahora son fortificados con cobre para prevenir el agotamiento.

- Los niños bien alimentados deben tener ingesta de cobre. Los niños con problemas de salud, inclusive aquellos que son prematuros, [desnutridos](#), tienen pesos de nacimiento bajo,

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

sufren de infecciones, y que experimentan un rápido [crecimiento](#) , corren un elevado riesgo para las deficiencias de cobre. Afortunadamente, diagnóstico de deficiencia de cobre en los niños es clara y confiable, una vez que se sospecha de la condición. Suplementos bajo supervisión de un médico,, generalmente facilitan una recuperación completa.

- 27.1.2.3.4.1.2)- Homeostasis.

- El Cobre es absorbido, transportado, distribuido, almacenado y excretado en el cuerpo , según complejo [homeostática , de los mismos](#) procesos que aseguran un suministro constante y suficiente de los micronutrientes, evitando al mismo tiempo el exceso de niveles. ^[1].

· Si se ingiere una cantidad insuficiente de cobre durante un período corto de tiempo, se agotará almacenes de cobre en el hígado. De seguir este agotamiento, puede desarrollar una condición de deficiencia de cobre con alteración de salud.

· Si se ingiere demasiado cobre, puede producir una condición de exceso. Tanto de estas condiciones, la deficiencia y el exceso, puede conducir a enfermedad y lesión del tejido. Sin embargo, debido a la regulación homeostática de los mismos, el cuerpo humano es capaz de equilibrar una amplia gama de tomas de cobre,, para las necesidades de los individuos sanos. ^[6] .

-Se conocen muchos aspectos de la [homeostasis](#) de cobre a nivel molecular. ^{[7] [8]} Es la esencialidad del cobre debido a su capacidad de actuar como un donante del electrón o el aceptante como sus flujos de estado de oxidación entre Cu^{1+} ([cuproso](#)) y Cu^{2+} ([cúprico](#)). ^[3] . Como un componente de sobre una docena de cuproenzymes, el cobre está implicado en reacciones clave [redox](#) (es decir, oxidación-reducción) en los procesos metabólicos esenciales tales como respiración [mitocondrial](#) , síntesis de [melanina](#) y cross-linking del [colágeno](#). ^[9] . El cobre es una parte integral de la enzima antioxidante, cobre-zinc superóxido dismutasa (Cu, Zn-SOD), y tiene un papel en la homeostasis de hierro, como cofactor en la ceruloplasmina. ^[3] .

· Una lista de algunas enzimas, que contienen cobre claves y sus funciones se resume a continuación:

- Enzimas que contienen cobre clave y sus funciones ^[7]

Enzimas	Función
Oxidasa de Amina	Grupo de enzimas oxidantes primarias aminas (tiramina, histidina y polyamines)
Ceruloplasmina (ferroxidase I)	Oxidasa y cobre en el plasma, esencial para el transporte de hierro
Citocromo c oxidasa	Enzima oxidasa terminal en la cadena respiratoria mitocondrial, implicada en el transporte de electrones
La dopamina β - hidroxilasa	Implicado en el metabolismo de la catecolamina , cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina
Hephaestin	Multi cobre ferroxidase , implicado en transporte del hierro a

través de la [mucosa intestinal](#) a la [circulación portal](#).

[Lisil oxidasa](#)

Cross-linking de [colágeno](#) y [elastina](#)

Peptidylglycine alpha-amidating mono-oxygenase (PAM)

Multifunction enzyme involved in maturation and modification of key [neuropeptides](#) (e.g., [neurotransmitters](#), [neuroendocrine peptides](#))

[Superoxide dismutase](#) (Cu, Zn)

[Intracellular](#) and [extracellular](#) enzyme involved in defense against reactive oxygen species (e.g., destruction of [superoxide](#) radicals)

[Tyrosinase](#)

Enzyme catalyzing melanin and other pigment production

-El transporte y el metabolismo de cobre en los organismos vivos es actualmente objeto de mucha investigación activa. Transporte de cobre a nivel celular , consiste en el movimiento de cobre extracelular a través de la [membrana de la célula](#) y la célula, mediante transportadores especializados. ^[8] En el torrente sanguíneo, el cobre es llevado por todo el cuerpo por [albúmina](#), [ceruloplasmina](#) y otras proteínas. En la mayoría de sangre el cobre (o del cobre del suero) está enlazada a la ceruloplasmina. La proporción de cobre ceruloplasmina-bound puede variar entre 70-95% y difiere entre los individuos, dependiendo, por ejemplo, en el ciclo hormonal, estación y estado del cobre.

-El Cobre intracelular se dirige a los sitios de síntesis de cobre, que requieren [enzimas](#) y [organelos](#), por proteínas especializadas llamadas metalochaperones. ^{[10] [11] [12]}, otro juego de estos transportadores lleva cobre en compartimentos subcelulares. ^{[12] [13]}. Existen ciertos mecanismos para liberar el cobre de la célula. Transportistas especializados llevan exceso de cobre al hígado, para almacenamiento adicional y excreción [biliar](#) . ^{[10] [11]}. Estos mecanismos aseguran, que tóxicos iónicos de cobre, es probable que existen en la mayoría de la población (es decir, aquellos sin defectos genéticos de metabolismo de cobre).

- Cobre es importado en células a través de la pared de célula, por la proteína de transporte de [membrana plasmática](#), conocida como cobre 1 transportador o Ctr1. Ctr1 se une rápidamente a proteínas chaperonas cobre intracelular. Atox1 cobre a la vía secretoria y muelles con sea ATP7B ATPasa transporte de cobre en el hígado o ATP7A en otras células. - ATP7B dirige a ceruloplasmina de plasma o a la excreción biliar de cobre en concierto con un acompañante recién descubierto, Murr1, la proteína que falta en toxicosis de cobre canina.

- ATP7A dirige dentro de la [red trans-Golgi](#) a la proteínas [dopamina beta-hidroxilasa](#), [peptidylglycine alfa-amidating hidroxilasa](#), [lisil oxidasa](#) y [tirosinasa](#), dependiendo de la tipo de la célula. [CCS](#) es el acompañante de cobre para la Cu/Zn-superóxido dismutasa que protege las células contra las especies reactivas de oxígeno; proporciona cobre en el [citoplasma](#) y el espacio intermitochondrial.

- Cox17 entrega cobre a [las mitocondrias](#) para la [citocromo c oxidasa](#) por los acompañantes Cox11, Sco1 y Sco2. Otros acompañantes de cobre pueden existir y pueden incluir [metalotioneína](#) y la [proteína precursora de amiloide](#) (APP). ^{[7] [8]}. Estudios nutricionales y genéticos ,han demostrado la naturaleza esencial de estas proteínas de unión a cobre. ^[14] ..

- 27.1.2.3.4.1.3)- Absorción.

- En los mamíferos el cobre se absorbe en el estómago y el intestino delgado, aunque parece haber diferencias entre especies con respecto al sitio de absorción máxima. ^[15] El cobre se absorbe desde el estómago y el [duodeno](#) en ratas ^[16], y del intestino inferior en hámsteres. ^[17] El sitio de máxima absorción de cobre, no es conocido por los seres humanos, pero se supone que el estómago y el intestino superior debido a la rápida aparición de Cu⁶⁴ en el plasma tras la administración oral. ^[18] ..

- La absorción de cobre oscila entre 15 – 97%, dependiendo del contenido de cobre, forma del cobre y la composición de la dieta. ^{[19] [20] [21] [22] [23]} .

- Varios factores influyen en la absorción de cobre. Por ejemplo, la absorción de cobre es realizada por la ingestión de [proteína](#) de animal, [citratoy fosfato](#). Sales de cobre, como [gluconato de cobre](#), [acetato de cobre](#) o [sulfato de cobre](#), son más fácilmente absorbidas de [óxidos de cobre](#). ^{[24] [25]} Los niveles elevados de dietética de [zinc](#), así como el [cadmio](#), ingesta alta de fitato y azúcares simples ([fructosa](#), [sacarosa](#)) inhiben la absorción dietética de cobre. ^{[26] [27] [28] [29] [30] [31]} , además, bajos niveles de cobre dietéticos inhiben la absorción de hierro.

-- Algunas formas de cobre no son solubles en ácidos del estómago y no pueden ser absorbidos desde el estómago o el intestino. También, algunos alimentos pueden contener fibra indigesta, que se une con el cobre. Ingesta alta de [zinc](#) puede reducir considerablemente la absorción de cobre. Extrema ingesta de [hierro](#) o [vitamina C](#) , también puede afectar la absorción de cobre, que nos recuerda el hecho de que se necesitan de micronutrientes para ser consumido como una mezcla equilibrada. Esta es una razón por qué no se aconsejan ingestas extremas de cualquier un solo micronutriente. ^[32] Las personas con problemas digestivos crónicos pueden ser incapaces de absorber suficientes cantidades de cobre, a pesar de que los alimentos que consumen son ricos en cobre.

- Se han identificado varios transportadores de cobre. que puede mover el cobre a través de las membranas celulares ^{[33] [34]} ; otros transportadores de cobre intestinales pueden existir. . La Absorción intestinal de cobre puede ser catalizada por Ctr1. Ctr1 se expresa en todo tipo de célula hasta ahora investigado, incluyendo enterocitos, y cataliza el transporte de Cu + 1 a través de la membrana celular. ^[35]

- Exceso de cobre ,así como de otros iones de metales pesados como zinc o cadmio, puede acatar metalotioneína y secuestrado dentro de vesículas intracelulares de los [enterocitos](#) (es decir, las células predominantes en la mucosa intestinal pequeño).

- 27.1.2.3.4.1.4)- Distribución.

- El Cobre liberado de las células intestinales se traslada a las [serosas](#) , es decir, al fino revestimiento de membrana, capilares donde se une a la [albúmina](#), [glutathion](#) y [aminoácidos](#) en la sangre portal. ^{[36] [37]} Hay también evidencia de una pequeña proteína, [transcuprein](#), con un papel específico en el plasma transporte de cobre ^[38] . Varias o todas estas moléculas de cobre Unión, pueden participar en cobre del suero transporte. El Cobre de la circulación portal principalmente es tomado por el hígado. Una vez en el hígado, el cobre o se incorpora en las proteínas que requiere cobre, que posteriormente son secretadas a la sangre. La mayor parte del cobre (70 – 95%) se excreta por el hígado, se incorpora a la [ceruloplasmina](#), el principal portador de cobre en sangre. El Cobre es transportado a los tejidos extra hepáticos por [la ceruloplasmina](#), ^[39] [la albúmina](#) y [aminoácidos](#) excretado en la [bilis](#). ^[3] Se libera cobre regular, el hígado ejerce control homeostático sobre cobre extrahepática. ^[11] .

-27.1.2.3.4.1.5)- Excreción.

- La bilis es la vía principal para la excreción de cobre, y es de vital importancia en el control de niveles de cobre hepáticos. ^{[40] [41] [42]} , más cobre fecal resulta de la excreción biliar; el resto se deriva de cobre no absorbido, y de células descamadas de la mucosa.

Espectro de postulado de metabolismo de cobre^[43].

Rango de dosis	Ingesta diaria aproximada	Resultados de salud
		Muerte
		Disfunción grave y alteración del metabolismo de otros nutrientes; hepática "desintoxicación" y homeostasis abrumado
Tóxicos	> 5.0 mg/kg de peso corporal	Metalotioneína gastrointestinal inducida (diferentes efectos de la aguda y crónica exposición)
	100 µg/kg de peso corporal	Meseta de absorción mantenida; mecanismos homeostáticos regulan la absorción de cobre
Adecuada	34 µg/kg de peso corporal	Homeostasis efecto hepática de absorción, captación y excreción; absorción dependiente del glutatión de cobre; Enlace a metalotioneínas; y lisosomal excreción de cobre
	11 µg/kg de peso corporal	Excreción biliar y la absorción gastrointestinal normal
	9 µg/kg de peso corporal	January hepática reducida; conservación de cobre endógeno; gastrointestinales aumenta la absorción
Deficiencia de	8.5 µg/kg de peso corporal	Saldo negativo de cobre
	5.2 µg/kg de peso corporal	Defectos funcionales, tales como actividades de lisil oxidasa y la superóxido dismutasa reducción; metabolismo del sustrato deteriorado
	2 µg/kg body weight	Piscinas periféricas interrumpidas; disfunción grave y alteración del metabolismo de otros nutrientes; muerte

-27-1.2.3.4.2 Recomendaciones Dietéticas.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

--Diversas organizaciones nacionales e internacionales, relacionadas con nutrición y salud, tienen normas para la toma de cobre a niveles juzgados para ser adecuada para mantener una buena salud. Estas normas periódicamente cambian y se actualizan, como se disponga de nuevos datos científicos. Las normas a veces difieren entre países y organizaciones.

- 27.1.2.3.4.2. 1)- Adultos.

- La [Organización Mundial de la Salud](#) recomienda un consumo mínimo aceptable de aproximadamente 1,3 mg/día ^[44], estos valores se consideran adecuados y seguros para la mayoría de la población en general. En América del norte, el Instituto estadounidense de medicina (IOM) establece el aporte dietético recomendado (ADR) de cobre para sanos hombres y mujeres adultos en 0,9 mg/día. ^{[45] [46]}. En cuanto a seguridad, la OIM también establece [de consumo Tolerable](#) (ULs) vitaminas y minerales cuando la evidencia es suficiente. En el caso del cobre la UL se establece en 10 mg/día. ^[46]. La [Autoridad europea de seguridad alimentaria](#) examinó la misma pregunta de seguridad y su UL en 5 mg/día. ^[47].

27.1.2.3.4.2.2)- Adolescentes, Niños y Bebés.

-La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado mínima ingesta diaria para estos grupos de edad. En América del norte la RDA es los siguientes: 0,34 mg/día para niños de 1 a 3 años; 0,44 mg/día durante 4 a 8 años; 0,7 mg/día durante 9 a 13 años; y 0,89 mg/día para 14-18 años. Las ULs son: 1 mg/día para niños de 1 a 3 años; 3 mg/día durante 4 a 8 años; 5 mg/día durante 9 a 13 años; y 8 mg/día para 14-18 años. ^{[45] [46]}.

-Recién nacidos de término y prematuros, son más sensibles que los adultos a la deficiencia de cobre. Puesto que el feto acumula cobre durante los últimos 3 meses del embarazo, los bebés que nacen prematuramente, no han tenido tiempo suficiente para almacenar suficientes reservas de cobre en el hígado, y por lo tanto requieren más cobre al nacer que los bebés de término completo.

- Para niños del full-term, el norteamericano recomienda ingesta segura y adecuada es de aproximadamente 0,2 mg/día. Para los bebés prematuros, es considerablemente más alto: 1 mg/día. La Organización Mundial de la salud ha recomendado la ingesta mínima similar y aconseja que los bebés prematuros, dar fórmula complementada con cobre extra para prevenir el desarrollo de deficiencia de cobre. ^[32].

-27.1.2.3.4.2.3)- Mujeres Embarazadas y Lactantes.

- En América del norte, la OIM ha establecido la dosis diaria recomendada para embarazo en 1.0 mg/día y para la lactancia en 1,3 mg/día. ^[46] la [Autoridad europea de seguridad alimentaria](#) (EFSA) se refiere al conjunto colectivo de información como valores de referencia dietéticos, con ingesta de referencia población (PRI) en lugar de RDA. PRI para embarazo es 1,6 mg/día, para lactancia 1,6 mg/día - más alto que el RDA de los Estados Unidos. ^[48]

-27.1.2.3.4.3)- Fuentes de Alimentación .



- Alimentos ricos en cobre

- El cobre es un mineral traza esencial, que no puede ser formado por el cuerpo humano.
- Debe ser ingerido de fuentes dietéticas.

- Los alimentos contribuyen prácticamente todo el cobre consumido por los seres humanos. ^{[49] [50] [51]}, las mejores fuentes dietéticas incluyen: [pescados y mariscos](#) (especialmente [mariscos](#)), [carnes de órganos](#) (p. ej., hígado), [cereales integrales](#), [leguminosas](#) : [frijoles](#) y [lentejas](#)), y [chocolate](#); secas, incluyendo [cacahuetes](#) y [nueces](#), son especialmente ricos en cobre; como son los granos como: el [trigo](#) y [centeno](#); y varias frutas como [limones](#) y [uvas pasas](#).

-Otras fuentes de alimentos. que contienen cobre incluyen: [cereales](#), [patatas](#), [guisantes](#), [carne roja](#), [setas](#), algunos vehículos frondosos verde oscuro ,como: la [col rizada](#), y frutos: Cocos , [papaya](#) y [manzanas](#)) . [Té](#), [arroz](#) y [pollo](#), son relativamente bajos en cobre, pero pueden proporcionar una cantidad razonable de cobre. cuando se consumen en cantidades significativas.

-Comer una dieta equilibrada con una variedad de alimentos de diferentes grupos, es la mejor manera de evitar la deficiencia de cobre. En ambos desarrollados y los países en desarrollo, adultos, niños y adolescentes que consumen dietas de grano, [mijo](#), [tubérculo](#), o el arroz junto con las legumbres (frijoles) o pequeñas cantidades de pescado o carne, algunas frutas y verduras, y algunos aceite vegetal son capaces de obtener cobre adecuada si su consumo total de alimentos es adecuada en calorías.

--En los países desarrollados donde el consumo de carne roja es alta, ingestión de cobre también es probable que sea adecuada.

- Como un elemento natural en la corteza terrestre, el cobre existe en la mayoría de aguas superficiales y subterráneas, el mundo, aunque la concentración real de cobre en las aguas naturales varía geográficamente. El agua potable puede constar de 20-25% de cobre de la dieta. ^[52]

-En muchas regiones del mundo, tubería de cobre, que transporta el agua potable, puede ser una fuente de cobre de la dieta. Tubo de cobre puede filtrarse una pequeña cantidad de cobre, particularmente en su primer año o dos de servicio. Luego, una protectora de la superficie, generalmente formas en el interior de tubos de cobre que retarda la lixiviación.

- 27.1.2.3.4.3.1)- Suplementación de Cobre.

- Suplementos de cobre pueden prevenir la deficiencia de cobre, pero los suplementos deben tomarse sólo bajo supervisión de un médico. Diferentes formas de suplementación de

cobre, tienen tasas de absorción diferentes. Por ejemplo, la absorción de cobre de [óxido cúprico](#), suplementos, es más baja que la de [gluconato de cobre](#), [sulfato](#) o [carbonato](#).

- Suplementos generalmente no se recomiendan para los adultos sanos, que consumen una dieta bien balanceada, que incluye una amplia gama de alimentos. Sin embargo, suplementación bajo el cuidado de un médico, puede ser necesaria para recién nacidos prematuros o con peso bajo al nacer, los bebés alimentan con fórmula sin fortificar, o leche de vaca durante el primer año de vida, y los niños pequeños malnutridos. Los médicos pueden considerar la suplementación de cobre para:

- .1) enfermedades que reducen la digestión : por ejemplo, niños con frecuentes [diarrea](#) o [infecciones](#); [alcohólicos](#);
- .2) consumo de suficientes alimentos : por ejemplo, los [ancianos](#), los [enfermos](#), aquellos con [trastornos de la alimentación](#) o dietas;
- .3) pacientes que toman medicamentos que bloquean el uso del cuerpo de cobre;
- .4) [anemia](#): pacientes que son tratados con hierro suplementos;
- 5) alguien tomando suplementos de zinc; y
- 6) los que sufren de [osteoporosis](#).

-Muchos suplementos populares incluyen cobre como pequeñas moléculas inorgánicas como el óxido cúprico. Estos suplementos pueden resultar en exceso de cobre libre en el cerebro , como el cobre puede cruzar la barrera blood - brain directamente. Normalmente, cobre orgánico en los alimentos es procesado primero por el hígado, que mantiene los niveles de cobre libres bajo control.

-27.1.2.3.4.4) - Deficiencia Cobre y Exceso de Enfermedades (No genéticos). - [Deficiencia de cobre](#).

-Si se ingieren suficientes cantidades de cobre, a agotarse las reservas de cobre en el hígado y una deficiencia de cobre lleva a lesiones enfermedad o tejido (y en casos extremos, muerte). La toxicidad de la deficiencia de cobre puede tratarse con una dieta equilibrada o la suplementación bajo la supervisión de un médico. Por el contrario, como todas las sustancias, consumo excesivo de cobre en niveles muy por encima de los límites de la [Organización Mundial de la salud](#) puede llegar a ser tóxicos. ^[53] la toxicidad aguda del cobre se asocia generalmente a la ingestión accidental. Estos síntomas se abate cuando ya no es la fuente de cobre altos de los alimentos.

En 1996, el programa internacional sobre seguridad química, una agencia asociada a la Organización Mundial de la salud, afirmó que "hay un riesgo mayor de efectos en la salud de deficiencia de la ingestión de cobre que de excesiva ingesta de cobre". Esta conclusión fue confirmada en recientes encuestas de exposición multirruta. ^[50] ^[54]

A continuación se describen las condiciones de salud de la deficiencia de cobre no genéticos y exceso de cobre

-27.1.2.3.4.4.1)- Deficiencia de Cobre.

- Hay informes contradictorios sobre el grado de deficiencia en los Estados Unidos. Un informe indica que aproximadamente el 25% de los adolescentes, adultos y personas mayores de 65 años, no cumplen con la prestación de dietético recomendado para el cobre. ^[7] .Otra fuente indica menos común: una encuesta federal de consumo determinó que para

las mujeres y los hombres sobre la edad de 19 años, consumo medio de alimentos y bebidas fue de 1.11 y 1,54 mg/día, respectivamente. Para las mujeres, 10% menos que el requerimiento promedio estimado, había consumido por los hombres menos del 3%. ^[55]

- Deficiencia de cobre adquirida recientemente se ha implicado en myeloneuropathy progresiva del adulto-inicio ^[56] y en el desarrollo de trastornos de la sangre graves incluyendo [síndrome myelodysplastic](#). ^{[8] [57] [58]} Afortunadamente, la deficiencia de cobre puede confirmarse por muy bajos del [suero](#) las concentraciones de metal y de la [ceruloplasmina](#) en la sangre.

- Otras condiciones relacionadas con la deficiencia de cobre incluyen [osteoporosis](#), [osteoartritis](#), [artritis reumatoide](#), enfermedades cardiovasculares, cáncer de colon, y enfermedades crónicas, que involucran hueso y tejido conectivo, corazón, sangre vasos. sistema nervioso y sistema inmune. ^{[7] [59] [60] [61] [62]}. La deficiencia de cobre altera el papel de otros componentes celulares implicados en actividades antioxidantes, como hierro, [selenio](#), [glutación](#) y por lo tanto juega un papel importante en enfermedades en que [el estrés oxidante](#) es elevada. Un marginal, es decir, 'suave' deficiencia de cobre, creída que es más extenso que pensó previamente, puede deteriorar la salud humana en formas sutiles. ^{[52] [63] [64] [3] [9] [60]}

-- Las poblaciones susceptibles a la deficiencia de cobre incluyen los defectos genéticos de [la enfermedad de Menkes](#), bajo peso al nacer, los bebés alimentan con leche de vaca en lugar de leche materna o fórmula enriquecida , mujeres embarazadas y lactantes, pacientes que reciben [nutrición parenteral total](#), personas con "síndrome de malabsorción" (alterada la absorción dietética), [diabéticos](#), personas con enfermedades crónicas que resultan en baja ingesta, como alcohólicos y las personas con trastornos de la alimentación .

..Los ancianos y [los deportistas](#) también pueden ser en alto riesgo de deficiencia de cobre debido a necesidades especiales que aumentan los requerimientos diarios. ^[31] . [Los vegetarianos](#) pueden haber disminuido ingestión de cobre, debido al consumo de alimentos vegetales con biodisponibilidad de cobre baja. ^{[28] [65] [66]} . Fetos y recién nacidos de mujeres deficientes severamente de cobre, han aumentado riesgo de peso bajo al nacer, debilidad muscular y problemas neurológicos. Las deficiencias de cobre en estas poblaciones pueden resultar en anemia, anomalías óseas, retraso del crecimiento, aumento de peso, infecciones frecuentes (resfriados, gripe, neumonía), pobre coordinación motora y bajo consumo de energía.

- 27.1.2.3.4.4.2)- Exceso de Cobre. - [Toxicidad de cobre](#).

-El exceso de cobre es un tema de mucha investigación actual. Distinciones han surgido de estudios que factores exceso de cobre son diferentes en poblaciones normales, versus aquellos con mayor susceptibilidad a los efectos adversos, y aquellos con enfermedades genéticas raras. ^{[9] [52]} . Esto ha llevado a las declaraciones de las organizaciones de salud que podrían ser confusas para los desinformados. Por ejemplo, según un informe del Instituto de medicina de Estados Unidos, ^[46] los niveles de ingesta de cobre para un porcentaje significativo de la población son inferiores a los niveles recomendados. Por otra parte, el [Consejo Nacional de investigaciones](#) de Estados Unidos ^[67], concluyó en su informe de cobre en el agua potable, que existe preocupación por la toxicidad por cobre en poblaciones susceptibles y recomienda que la investigación adicional sea a cabo para identificar y caracterizar las poblaciones sensibles al cobre.

-Consumo excesivo de cobre provoca malestar estomacal, [náuseas](#) y diarrea, y puede llevar a enfermedad y lesión del tejido.

- El [potencial de oxidación](#) del cobre puede ser responsable de su toxicidad en casos de exceso de ingestión. A altas concentraciones de cobre es conocido por producir [daño oxidativo](#) en los sistemas biológicos, incluyendo [peroxidación](#) de [lípidos](#) u otras [macromoléculas](#).^[68]

-Mientras que la causa y la progresión de [la enfermedad de Alzheimer](#), no son bien entendidos,¹ la investigación indica que, entre varias otras observaciones claves, [hierro](#),^{[69] [70]} [aluminio](#),^[71] y cobre^{[72] [73]}, se acumulan en el cerebro de pacientes con Alzheimer. Sin embargo, no se sabe si esta acumulación es una causa o una consecuencia de la enfermedad.

-La investigación ha sido constante en los últimos dos decenios para determinar si el cobre es causativo o un agente preventivo de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, como un posible agente causal o una expresión de un disturbio de la [homeostasis](#) de metales, estudios indican que el cobre puede desempeñar un papel cada vez más al crecimiento de montones de proteínas en el cerebro de la enfermedad de Alzheimer,^[74] posiblemente por dañar una molécula, quita la acumulación de tóxicos de [amiloide beta](#) (Aβ) en el cerebro.^[75] existe una asociación entre una dieta rica en cobre y hierro, junto con grasas saturadas y la enfermedad de Alzheimer.^[76] Por otro lado, los estudios también demuestran papeles beneficiosos potencial de cobre en tratamiento en lugar de causar la enfermedad de Alzheimer.^[77] Por ejemplo, el cobre ha demostrado:

. 1) -promover la no-amyloidogenic procesamiento de la proteína precursora de beta amiloide ([APP](#)), así bajando la producción de [amiloide beta](#) (Aβ) en sistemas de cultivo celular .

.2) -aumento de vida útil y disminución soluble amiloide producción en APP [ratones transgénicos](#)) y

. 3)- Aβ niveles en [líquido cefalorraquídeo](#) en pacientes de la enfermedad de Alzheimer.^[78]

-Además, tratamientos a largo plazo del cobre (ingesta de cobre 8 mg (Cu-(II)-orotate-dihydrate)) , fue excluido como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer en un conocido ensayo clínico en seres humanos^[79] y un papel potencialmente beneficioso del cobre en La enfermedad de Alzheimer, que se ha demostrado en los niveles de fluido espinales cerebrales de Aβ42, un péptido tóxico y biomarcadores de la enfermedad.^[80]

Se necesita más investigación para entender trastornos de la homeostasis de metales en los pacientes de la enfermedad de Alzheimer y cómo abordar terapéuticamente estos disturbios. Puesto que este experimento utiliza Cu-(II) - orotato - dihidrato, no se refiere a los efectos de óxido cúprico en suplementos.^[81]

- 27.1.2.3.4.4.3)- Toxicidad por Cobre de la Exposición Excesiva.

- En los seres humanos, el hígado es el órgano principal de la toxicidad inducida por cobre.

- Otros órganos incluyen el hueso y el nervioso central y Sistema Inmunológico. Ingesta de exceso de cobre^[9] también induce toxicidad indirectamente por interacción con otros nutrientes. Por ejemplo, consumo excesivo de cobre produce anemia al interferir con el transporte del hierro o metabolismo.^{[3] [9]}

-La identificación de trastornos genéticos del metabolismo del cobre, lleva a toxicidad severa del cobre (es decir, [enfermedad de Wilson](#)), que ha estimulado la investigación en la

genética molecular y biología de la homeostasis de cobre (para más información, consulte la sección siguiente de cobre: enfermedades genéticas). Mucha atención se ha centrado en las posibles consecuencias de la toxicidad por cobre en poblaciones normales, y potencialmente susceptibles. Las subpoblaciones potencialmente susceptibles incluyen pacientes de [hemodialisis](#) y personas con enfermedad hepática crónica. Recientemente, se expresó preocupación por la potencial sensibilidad a la enfermedad del hígado de los individuos que son [heterocigotos](#), portadores de defectos genéticos de la enfermedad de Wilson, es decir, aquellos que uno normal y un gene transformado de cobre de Wilson ATPasa, pero que no tienen la enfermedad; el cual requiere defectos en ambos genes relevantes. ^[82]; sin embargo, hasta la fecha, no existen datos que apoyen o refutar esta hipótesis.

- 27.1.2.3.4.4.4)- Exposiciones Agudas.

-En caso de informes de los seres humanos que intencionalmente o accidentalmente ingieren altas concentraciones de sales de cobre: dosis generalmente no conocido pero se informó que 20 – 70 gramos de cobre, se observó una progresión de síntomas incluyendo dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas, mareos, vómitos y diarrea, [taquicardia](#), dificultad respiratoria, [anemia hemolítica](#), [hematuria](#), hemorragia digestiva masiva, insuficiencia de hígado y riñón y muerte.

- Episodios de malestar gastrointestinal agudo, malestar siguiente único o repetido a ingestión de agua potable, que contiene niveles elevados de cobre, generalmente por encima de 3 – 6 mg/L, que se caracterizan por náuseas, vómitos y la irritación estomacal. Estos síntomas se resuelven cuando cobre, en la fuente de agua potable, se reduce.

-Tres experimentos, se realizaron, con estudios que demuestran un umbral de malestar gastrointestinal agudo de aproximadamente 4 – 5 mg/L en adultos sanos, aunque no está claro de estos resultados, si los síntomas son debido a los efectos irritantes agudo de cobre o gusto metálico, amargo, salado. ^{[83] [84] [85] [86]}; en un estudio experimental con adultos sanos, el umbral gustativo promedio de sulfato de cobre y cloruro en el agua del grifo, agua desionizada, o agua mineral fue de 2.5 – 3.5 mg/L. ^[87], que es justo debajo de la umbral experimental, de malestar gastrointestinal agudo..

- 27.1.2.3.4.4.5)- Exposiciones Crónicas .

- La toxicidad a largo plazo del cobre no se ha estudiado bien en humanos, pero es poco frecuente en poblaciones normales, que no tienen un defecto hereditario en la homeostasis de cobre. ^[88].

- Hay poca evidencia para indicar que la exposición humana crónica, para resultados en [efectos sistémicos](#) distintos de lesión hepática de cobre. ^[67] crónica, cobre intoxicación hacia insuficiencia hepática, que fue reportado en un varón adulto joven con no susceptibilidad genética conocida que consume 30 a 60 mg/d de cobre como un suplemento mineral por 3 años. ^[89], en¹ personas que residen en hogares suministrados con agua del grifo, que contiene > 3 mg/L de cobre no expuestas efectos adversos para la salud. ^[90]

- Ningún efecto de la suplementación con cobre en suero hígado enzimas, biomarcadores de estrés oxidativo y otros extremos bioquímicos, se han observado en humanos voluntarios jóvenes saludables, dando dosis diarias de 6 a 10 mg/d de cobre hasta por 12 semanas. ^{[91] [92] [93] [94]}. Los niños de 3 a 12 meses de edad que consumen agua que contenga 2 mg Cu/L para

9 meses no diferenció de un grupo control concurrente en síntomas del tracto gastrointestinal (TGI), tasa de crecimiento, morbilidad, bilirrubina en suero hígado enzima y niveles y otros extremos bioquímicos. ^[95]). Ceruloplasmina del suero fue transitoriamente elevada en el grupo infantil expuesto en 9 meses, y similar a los controles a los 12 meses, sugiriendo la adaptación homeostática o maduración de la respuesta homeostática. ^[8]

- Exposición cutánea no ha sido asociada con toxicidad sistémica, pero informes anecdóticos de las respuestas alérgicas pueden ser una sensibilización al níquel, y reacción cruzada con cobre o una irritación de la piel de cobre. ^[9] Los trabajadores expuestos a altos niveles de cobre, que resulta en una ingesta estimada de 200 mg Cu/d, desarrollaron muestras sugiriendo toxicidad de cobre (por ejemplo, niveles elevados del suero cobre, hepatomegalia). Sin embargo, otros riesgos concomitantes a agentes plaguicidas o en la minería y la fundición, pueden contribuir a estos efectos. ^[9] Efectos de inhalación de cobre están siendo investigados a fondo, por un programa patrocinado por la industria en seguridad aérea y de los trabajadores en el trabajo. Este esfuerzo de varios años de investigación se espera que esté pronto en 2011.

- 27.1..2.3.4.4.6)- Medidas de Estado Elevado de Cobre.

- Aunque un número de indicadores es útil en el diagnóstico de deficiencia de cobre, hoy no hay biomarcadores confiables de cobre resultante exceso de ingesta. El indicador más confiable del estado cobre exceso es concentración hepática de cobre. Sin embargo, la medición de este parámetro en los seres humanos es intrusiva y no generalmente llevado a cabo excepto en los casos de presunta intoxicación de cobre. Niveles crecientes de suero de cobre o ceruloplasmin, no son confiablemente asociados con toxicidad de cobre como elevaciones en las concentraciones pueden ser inducidas por inflamación, infección, enfermedad, tumores malignos, embarazo y otros estresores biológicos. Niveles de cobre que contiene enzimas como la citocromo c oxidasa, superóxido dismutasa y diaminasa oxidasa, varían no sólo en respuesta al estado sino también en respuesta a una variedad de factores fisiológicos y bioquímicos de cobre, y por lo tanto son marcadores inconsistentes del estado cobre exceso. ^[96]

- Un nuevo biomarcador de candidato para exceso y deficiencia de cobre se ha convertido en los últimos años. Este marcador potencial es una proteína chaperona, que ofrece el cobre a la proteína antioxidante SOD1 (superóxido dismutasa cinc, cobre). Se llama "acompañante de SOD1 de cobre" (CCS), y excelentes datos animal apoyan su uso como marcador de células accesibles (por ejemplo, [eritrocitos](#)) por deficiencia de cobre, así como el exceso. CCS en la actualidad está siendo probado como un [biomarcador](#) en los seres humanos.

- 27.1.2.3.4.5)- Enfermedades Metabólicas Cobre Hereditarias

- Varias enfermedades genéticas raras :, [enfermedad de Menkes](#), [idiopática](#) toxicosis de cobre, [cirrosis infantil de la India](#), están asociados con la incorrecta utilización de cobre en el cuerpo. ^[97] Todas estas enfermedades implican [mutaciones](#) de [genes](#), que contiene los [códigos genéticos](#) para la producción de proteínas específicas, que intervienen en la absorción y distribución de cobre. Cuando estas proteínas son disfuncionales, ya sea estructuras de cobre para arriba en el hígado, o el cuerpo es incapaz de absorber el cobre.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Estas enfermedades se heredan y no pueden ser adquiridas. Ajuste de niveles de cobre en la dieta o el agua potable, no cura estas condiciones : aunque las terapias están disponibles para manejar los síntomas de la enfermedad de exceso cobre genético.
 - El estudio de enfermedades del metabolismo de cobre genético y sus proteínas asociadas están permitiendo a los científicos a entender cómo humano cuerpos uso cobre y por qué es importante como un micronutriente esencial.
 - Las enfermedades se deben a defectos en dos bombas similares de cobre, la Menkes y el Wilson Cu-ATPasas. ^[8] el Menkes ATPase se expresa en tejidos como los fibroblastos de la piel-edificio, riñones, placenta, cerebro, intestino y sistema vascular, mientras que la ATPasa de Wilson se expresa principalmente en el hígado, pero también en las glándulas mamarias y posiblemente en otros tejidos especializados. ^[9] Este conocimiento por destacados científicos, hace posibles curas para enfermedades genéticas de cobre. ^[53].
- 27.1.2.3.4.5.1)- Enfermedad de Menkes.
- [La enfermedad de Menkes](#), una condición genética de la deficiencia de cobre, primero fue descrito por John Menkes en 1962. Es un desorden X-ligado raro, que afecta a aproximadamente 1/200.000 nacimientos, principalmente niños. ^[7] Pacientes con enfermedad del hígado de Menkes, que no pueden absorber cobre esencial necesario para que los pacientes puedan sobrevivir. La muerte ocurre generalmente en niñez temprana: los más afectados individuos mueren antes de la edad de 10 años, aunque varios pacientes han sobrevivido en sus adolescencias y 20s temprano. ^[98].
- La proteína producida por el gen de Menkes es responsable de transportar cobre a través de la [mucosa](#) del [tracto gastrointestinal](#) (TGI) y la [barrera blood-brain](#). ^[8] ^[98] Mutational defectos en el gen que codifica la causa ATPasa cobre cobre para siguen atrapadas en el revestimiento del intestino delgado. Por lo tanto, el cobre no puede ser bombeado fuera de las células intestinales y en la sangre para su transporte al hígado ,y por lo tanto al resto del cuerpo. ^[98] ^[99] La enfermedad por lo tanto se asemeja a una severa deficiencia nutricional de cobre, a pesar de la adecuada ingestión de cobre.
- Los síntomas de la enfermedad incluyen el cabello grueso, quebradizo, despigmentado y otros problemas neonatales, incluyendo la incapacidad para controlar la temperatura del cuerpo, retraso mental, defectos esqueléticos,, y crecimiento anormal de tejido conectivo.
 - Estos enfermos de Menkes exhiben anormalidades neurológicas severas, al parecer debido a la falta de varias enzimas dependientes de cobre, necesarias para el desarrollo del cerebro, ^[52] ^[100] incluyendo la reducción de citocromo c oxidasa actividad. ^[98] el quebradizo, pelo rizado hypopigmented de aspecto acerado es debido a una deficiencia en un cuproenzyme no identificado. Reduce resultados de actividad de [lisil oxidasa](#) en polimerización defectuosa del [colágeno](#) y la [elastina](#) y tejido conectivo dando anormalidades correspondientes, incluyendo [aneurismas aórticos](#), piel y huesos frágiles. ^[1a]
 - Con diagnóstico precoz y el tratamiento, que consiste en inyecciones diarias de cobre [histidina por vía intraperitoneal](#) y [por vía intratecal](#) para el sistema nervioso central, pueden evitarse algunos de los problemas neurológicos severos y supervivencia prolongada. Sin embargo, pacientes de la enfermedad de Menkes,, conservan hueso anormal y

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

trastornos del tejido conectivo, y muestran leves a severo retraso mental. ^[99] Incluso con la diagnosis temprana y el tratamiento, la enfermedad de Menkes,, es generalmente fatal.

- Las investigaciones en curso en la enfermedad de Menkes está llevando a una mayor comprensión de la homeostasis del cobre, ^[73] los mecanismos bioquímicos implicados en la enfermedad, y posibles formas de tratarlo. ^[101] Las investigaciones sobre el transporte de cobre a través de la barrera sangre/cerebro, que se basan en estudios de ratones modificados genéticamente, están diseñadas para ayudar a los investigadores a comprender la causa de la deficiencia de cobre en la enfermedad de Menkes. La composición genética de los "ratones transgénicos", está alterada en formas que ayudan a los investigadores recabar nuevas perspectivas sobre la deficiencia de cobre. La investigación hasta la fecha ha sido valiosa: genes pueden 'apagarse' poco a poco a explorar diversos grados de deficiencia.

- Investigadores han demostrado también en tubos de ensayo, que daños que se pueden reparar el ADN, en las células de un paciente de Menkes. En el tiempo, pueden encontrarse los procedimientos necesarios para reparar genes dañados en el cuerpo humano.

- 27.1.2.3.4.5.2)- Enfermedad de Wilson .

- Enfermedad de Wilson es un raro autosoma recesivo de desorden genético : cromosoma 13, de transporte de cobre que provoca un exceso de cobre que se acumule en el hígado. ^[73] ^[102] ^[103] Esto resulta en toxicidad del hígado, entre otros síntomas. ^[104] La enfermedad ahora es tratable.

- La Enfermedad de Wilson se produce por defectos mutacionales de una proteína que transporta cobre desde el hígado a la bilis por excreción. ^[73] La enfermedad implica la pobre incorporación de cobre en la ceruloplasmina, y alteración de la excreción biliar de cobre y generalmente es provocada por mutaciones afectando la función de la ATPasa de cobre de Wilson. Estas mutaciones genéticas producen toxicosis de cobre ,debido a la acumulación excesiva de cobre, predominantemente en el hígado y el cerebro y, en menor medida, en los riñones, ojos y otros órganos.

- La enfermedad, que afecta a cerca de 1/30.000 recién nacidos de ambos sexos, ^[9] puede ser clínicamente evidente en cualquier momento desde la infancia hasta la edad adulta temprana. La edad de inicio de la enfermedad de Wilson, se extiende de 3 a 50 años de edad. Los síntomas iniciales incluyen alteraciones hepáticas, trastornos neurológicos o psiquiátricos y, raramente, renal, óseo, o sintomatología endocrina . La enfermedad progresa con profunda ictericia y el desarrollo de encefalopatía severa, anormalidades de la coagulación en ocasiones asociada a coagulación intravascular y la insuficiencia renal terminal. Un peculiar tipo de temblor en las extremidades superiores, lentitud de movimiento y cambios de temperamento llegan a ser evidentes. Anillos de Kayser-Fleischer, una descoloración marrón oxidada en los bordes exteriores del iris, debido a la deposición de cobre en el 90% de los pacientes, se hacen evidentes cuando el cobre comienza a acumularse y afectar el sistema nervioso. ^[105]

- La muerte ocurre casi siempre, si la enfermedad se trata. ^[52] Afortunadamente, identificación de las mutaciones en el gen de Wilson, ATPasa subyacente de la mayoría de los casos de la enfermedad de Wilson ha hecho pruebas de ADN para el diagnóstico de posible.

-Si se diagnostica y trata lo suficientemente temprano, pacientes con enfermedad de Wilson pueden vivir una vida larga y productiva. ^[101] La enfermedad de Wilson es administrada por terapia de quelación de cobre con la [D-penicilamina](#) : que recoge y se une al cobre y permite a los pacientes excretar el exceso de cobre acumulado en el hígado; la terapia con sulfato de cinc o zinc acetato y restrictiva dieta metal, tales como la eliminación de chocolate, las ostras y setas. ^[52] El zinc es ahora el tratamiento de elección. Zinc produce un bloque de mucosa induciendo la metalotioneína, que se une al cobre en células de la mucosa hasta que se eliminan en las heces y slough. ^[106] y compite con el cobre para la absorción en el intestino por DMT1 : transportador de metales divalentes 1.

- Más recientemente, los tratamientos experimentales con [tetrathiomolybdate](#) demostraron resultados prometedores. Tetrathiomolybdate parece ser una excelente forma de tratamiento inicial en pacientes que tienen síntomas neurológicos. En contraste con la terapia de la penicilamina, el tratamiento inicial con tetrathiomolybdate, permite raramente deterioro adicional, a menudo irreversible, neurológico. ^[107]

- Más de 100 diferentes defectos genéticos conducen a la enfermedad de Wilson , que se han descrito y están disponibles en Internet en [\[1\]](#). Algunas de las mutaciones tienen agrupación geográfica. ^[108]

-Los pacientes de Wilson muchos llevan mutaciones diferentes en cada [cromosoma 13](#) : es decir, son [heterocigotos](#). ^[52] Incluso en individuos que son homocigóticos, para una mutación, el inicio y la severidad de la enfermedad puede variar. ^{[105] [109]} Los individuos [homocigotos](#) para mutaciones severas (por ejemplo, truncar la proteína, tienen anterior inicio de la enfermedad. Severidad de la enfermedad también puede ser una función de factores ambientales, incluyendo la cantidad de cobre en la dieta o la variabilidad en la función de otras proteínas, que influyen en la homeostasis del cobre.

- Se ha sugerido que los portadores heterocigotos de la mutación de gene de la enfermedad de Wilson pueden ser potencialmente más susceptibles a la ingestión de cobre elevado que la población general. ^[67] Se ha estimado una frecuencia heterozygotic del 1/90 personas en la población general. ^[9] Sin embargo, no es ninguna evidencia para apoyar esta especulación; ^[8] además, una revisión de los datos sobre enfermedades recesivas autosomal solo alélicas en los seres humanos , no sugiere que los portadores heterocigotos son propensos a ser afectado por su condición genética alterada.

- 27.1.2.3.4.5.3)- -Otros Síndromes Hereditarios Relacionados con Cobre.

-Otras enfermedades en que anomalías en el metabolismo de cobre parecen intervenir, incluyen [cirrosis infantil India](#) (ICC), toxicosis de cobre tirolesa endémica (ETIC), e [idiopática](#) toxicosis de cobre (TIC), también conocido como no-India Cirrosis infantil.

.Las TIC son una enfermedad genética reconocida a principios del siglo XX, principalmente en la región del [Tirol](#) de [Austria](#) y en la región [India de Pune](#) . ^[52] .

.Las TIC y ICC y ETIC,, son síndromes de la infancia, que son similares en su aparente [etiología](#) y presentación. ^[110]; ambos parecen tener un componente genético, y un aporte de elevada ingestión de cobre.

- En los casos de ICC, la elevada ingesta de cobre, es debido a la calefacción y almacenar la leche en embarcaciones de latón o cobre. Casos de las TIC, por otra parte, son debido a las concentraciones elevadas de cobre en los suministros de agua. ^{[9] [111]} . Aunque las exposiciones a concentraciones elevadas de cobre, se encuentran comúnmente en ambas

enfermedades; algunos casos aparecen desarrollarse en los niños, que son amamantados de manera exclusiva, o que reciben sólo bajos niveles de cobre en los suministros de agua. ^[111]

La hipótesis que prevalece actualmente es que las TIC, son debido a una lesión genética resultando en alteración del metabolismo de cobre, combinado con alta ingestión de cobre.

- Esta hipótesis fue apoyada por la frecuencia de ocurrencia de [consanguinidad](#) de los padres en la mayoría de estos casos, que está ausente en zonas con elevada tasa de cobre en agua potable, y que estos síndromes no se producen. ^[111]

- Las TIC parece estar desapareciendo como resultado de una mayor diversidad genética en las poblaciones afectadas, junto con programas educativos, para asegurar que el estañado en utensilios de cocina, se utilizan en lugar de ollas de cobre y cazuelas expuestas directamente a los alimentos cocinados. La preponderancia de los casos de cirrosis infantil, identificados en [Alemania](#), durante un período de 10 años no estaban asociadas, con o fuentes externas de cobre, o con elevadas concentraciones de metales hepática ^[112], y sólo casos ocasionales espontáneos de las TIC se presentan hoy en día.

--27.1.2.3.4.6)- Cáncer.

[El cáncer](#) es una enfermedad complicada que no se entiende bien. Algunos investigadores están investigando el posible papel del cobre en la [angiogénesis](#) asociada a diferentes tipos de cánceres. ^[113] un quelante del cobre, [tetrathiomolybdate](#), que agota tiendas de cobre en el cuerpo, está bajo investigación como agente anti-angiogénico en piloto ^[114] y ensayos clínicos. ^[115] la droga puede inhibir la angiogénesis tumoral en el [carcinoma hepatocelular](#), pleural, [mesotelioma](#), [cáncer colorrectal](#), cabeza y cuello [de células escamosas](#), cáncer de mama y [cáncer de riñón](#). ^[116] el complejo de cobre de un derivado de hidrazona (SPH) pirazol salicylaldehyde sintético inducida por apoptosis de las células endoteliales umbilical humano (HUVEC) y mostró un efecto anti-angiogénesis in vitro. ^[117]

-El oligoelemento cobre se comprobó promover crecimiento del tumor. ^{[118] [119]} varios modelos animales indica que los tumores concentran altos niveles de cobre. Mientras tanto, cobre extra se ha encontrado en algunos cánceres humanos. ^{[120] [121]} recientemente, estrategias terapéuticas dirigidas a cobre en el tumor se han propuesto. En administración con un quelante específico del cobre, complejos de cobre estaría formadas en un nivel relativamente alto en los tumores. Complejos de cobre suelen ser tóxicos para las células, por lo tanto las células del tumor fueron asesinadas, mientras que las células normales en todo el cuerpo se mantuvo vivas para el nivel inferior de cobre. ^[122]

- Algunos quelantes de cobre que más eficaces o novela bioactividad después formando complejos quelante del cobre. Se encontró que Cu^{2+} es críticamente necesaria para PDTC indujo apoptosis en células HL-60. ^[123] el complejo de cobre de salicylaldehyde derivados de benzoylhydrazone (SBH) mostró mayor eficacia de la inhibición del crecimiento en el cáncer de varias líneas celulares, en comparación con el metal-libre SBHs. ^{[124] [125] [126]}

- SBHs pueden reaccionar con muchas clases de cationes de metales de transición y formando así un número de complejos. ^{[126] [127] [128]} complejos cobre-SBH fueron más citotóxicos que los complejos de otros metales de transición ($Cu > Ni > Zn = Mn > Fe = Cr > Co$) en [las células MOLT-4](#), de una leucemia de T-cell humana establecida células. SBHs, especialmente sus complejos de cobre parecen ser potentes inhibidores de la DNA síntesis y el crecimiento celular en varias líneas celulares de cáncer humano y en líneas celulares de cáncer roedor. ^{[124] [125]}

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Salicylaldehyde pirazol hidrazona (SPH) derivados fueron encontrados para inhibir el crecimiento de las células del carcinoma de pulmón A549. ^[129] SPH tiene ligandos idénticos para Cu²⁺ + como SBH. El complejo Cu-SPH fue encontrado para inducir apoptosis en células de cáncer de pulmón A549, H322 y H1299. ^[130]

- 27.1.2.3.4.7)- Contracepción con DIU de cobre .

: [DIU con cobre](#) y [Paragard](#)

Un [dispositivo intrauterino](#) de cobre (DIU) es un tipo de [anticoncepción reversible de acción prolongada](#), que es considerado como una de las formas más eficaces de control de la natalidad. ^[131] También es considerado el dispositivo anticonceptivo no hormonal más eficaz. El mecanismo primario de los DIU de cobre de acción es impedir la fecundación. . Activadas las sustancias liberadas desde lo DIU junto con productos derivados de la reacción inflamatoria presente en los fluidos luminales del tracto genital , son tóxicas para los espermatozoides y los ovocitos, impidiendo el encuentro de gametos sanos y la formación de embriones viables.

- 27.1.2.3.4.8)- Salud Vegetal y Animal.

-Además de ser un nutriente esencial para los seres humanos, el cobre es vital para la salud de animales y plantas y juega un papel importante en la [agricultura](#). ^[132]

-27.1.2.3.4.8.1)- Sanidad Vegetal

-Las concentraciones de cobre en el suelo no están uniformes alrededor del mundo. En muchas áreas, los suelos tienen niveles insuficientes de cobre. Suelos que son naturalmente deficientes en cobre a menudo requerir suplementos de cobre antes de cultivos agrícolas, como los cereales, pueden ser crecidos.

-Las deficiencias de cobre en el suelo pueden conducir al fracaso de los cultivos. La deficiencia de cobre es una cuestión importante en la producción mundial de alimentos, resultando en pérdidas de rendimiento y menor calidad de salida. Fertilizantes nitrogenados pueden agravar la deficiencia de cobre en suelos agrícolas.

-Dos más importantes cultivos de alimentos del mundo, [arroz](#) y [trigo](#), son altamente susceptibles a la deficiencia de cobre. Por lo tanto son varios otros alimentos importantes, incluyendo [cítricos](#), [avena](#), [espinacas](#) y [zanahorias](#). Por otra parte, algunos alimentos como el [coco](#), [soja](#) y [espárrago](#), no son particularmente sensibles a los suelos deficientes en cobre. ^[1]

-La estrategia más efectiva para cobre contador deficiencia es complementar el suelo con el cobre, generalmente en forma de sulfato de cobre. [Lodo de aguas residuales](#) también se utiliza en algunas áreas para reponer las tierras agrícolas orgánicos y trazas de metales, incluyendo cobre.

- 27.1.2.3.4 9)- Enlaces Externos.

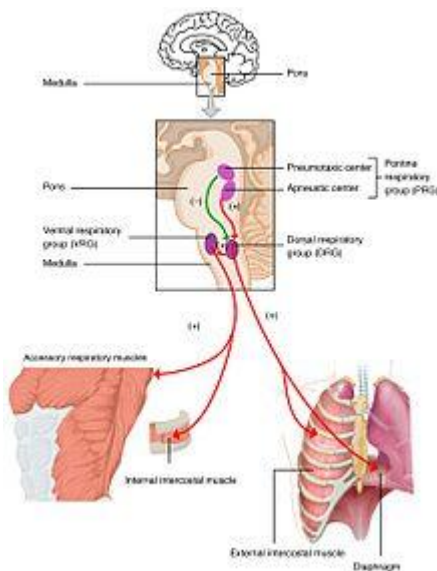
- [Todos los artículos que carecen de referencias fiables](#)
- [Artículos que carecen de referencias fiables de agosto de 2015](#)

- [Enlaces de wayback plantilla WebArchive](#)
- [Todos los artículos con declaraciones promocionales](#)
- Esta página fue editada el 28 de febrero de 2018.
- Text is available under the [Creative Commons Attribution-ShareAlike License](#); additional terms may apply. By using this site, you agree to the [Terms of Use](#) and [Privacy Policy](#). Wikipedia® is a registered trademark of the [Wikimedia Foundation, Inc.](#), a non-profit organization.
- [Política de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Descargos de responsabilidad](#)
- [Póngase en contacto con Wikipedia](#)
- [Desarrolladores de](#)
- [Declaración de galleta](#)
- [Vista móvil.](#)

-27.1.2.3.5)- Niveles de Gases de Sangre .

- : [Centro respiratorio](#) y el [intercambio de gases](#)

- [tensión del gas de sangre](#)



- El centro Respiratorio.

-Cambios en los niveles de oxígeno, dióxido de carbono y pH del plasma se envían al [Centro respiratorio](#), en el [tallo cerebral](#) donde se regulan. La [presión parcial](#) de [oxígeno](#) y [dióxido de carbono](#) en la [sangre arterial](#) es controlada por los [quimiorreceptores periféricos \(SNP\)](#) en la [arteria carótida](#) y el [arco aórtico](#). Un cambio en la [presión parcial de dióxido de carbono](#) se detecta como pH alterado en el [líquido cerebroespinal](#) por [quimiorreceptores central \(CNS\)](#) en el [bulbo raquídeo](#) del tronco encefálico . Información de estos sistemas de sensores es enviada al centro respiratorio que activa los órganos efectores, el [diafragma](#) y otros [músculos de la respiración](#). Un aumento en el nivel de dióxido de carbono en la sangre o disminución del nivel de oxígeno, resultará en un patrón de respiración más profunda y aumento de la [frecuencia respiratoria](#) para llevar los gases de la sangre hacia el equilibrio.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Muy poco dióxido de carbono y, en menor medida, demasiado oxígeno en la sangre puede detener temporalmente la respiración, una condición conocida como [apnea](#), que [apneistas](#) utilizar para prolongar el tiempo pueden permanecer bajo el agua.

-La [presión parcial de dióxido de carbono](#) es un factor decisivo en el control de pH. ^[35] sin embargo, a gran altura (sobre 2500 m) el monitoreo de la presión parcial de oxígeno es prioritario, e [hiperventilación](#) mantiene constante el nivel de oxígeno. Con el nivel de dióxido de carbono, para mantener el pH a 7.4 los riñones secretan iones de hidrógeno en la sangre y excretan bicarbonato en la orina. ^{[36] [37]} esto es importante en la [aclimatación a la altura](#). ^[38]

- Intercambio de gases es el proceso físico por el cual los gases se mueven pasivamente por [difusión](#) a través de una superficie. Por ejemplo, esta superficie puede ser la interfaz aire/agua de un cuerpo de agua, la superficie de una burbuja de gas en un líquido, un gas-permeable [membrana](#) o una [membrana biológica](#) que se forma el límite entre un organismo y su extracelular medio ambiente.

- Los Gases son constantemente consumidos y su producción por [reacciones celulares y metabólicas](#) en la mayoría de las cosas de la vida, así que un sistema eficiente para el intercambio de gas entre, en definitiva, el interior de las células y el ambiente externo es necesario.

- Organismos pequeños, particularmente unicelulares, como [bacterias](#) y [protozoos](#), con una alta [superficie-área al cociente del volumen](#). En estas criaturas la membrana de intercambio de gas es típicamente la [membrana de la célula](#). Algunos organismos pluricelulares pequeños, tales como [gusanos planos](#), también son capaces de realizar suficiente intercambio de gases a través de la [piel](#) o [cutícula](#) que rodea sus cuerpos.

- Sin embargo, en la mayoría de los organismos más grandes, que tienen una pequeña área de superficie a las relaciones de volumen, estructuras especializadas con complicadas superficies tales como [branquias](#), [alvéolos pulmonares](#) y el [mesophyll esponjoso](#), proporcionan el área necesitado para un eficaz intercambio de gases . Estas superficies complicadas a veces pueden ser interiorizadas en el cuerpo del organismo. Este es el caso de los alvéolos, que forman la superficie interna de los [mamíferos pulmón](#), el mesophyll esponjoso, que se encuentra dentro de las hojas de [algunos tipos de planta](#), o de las branquias de los [moluscos](#) que tienen , que se encuentran en la cavidad del [manto](#) .

- En [organismos aerobios](#), el intercambio del gas es particularmente importante para la [respiración](#), que consiste en la captación de [oxígeno](#) (O_2) y la liberación de [dióxido](#) de carbono (CO_2). Por el contrario, en [organismos fotosintéticos oxygenic](#) , como la mayoría de [plantas de la tierra](#), absorción de dióxido de carbono y liberación de oxígeno y vapor de agua son los procesos de intercambio de gases principales que ocurren durante el día.

-Otros procesos de intercambio de gases son importantes en menos organismos familiares: *por ejemplo*, dióxido de carbono, [metano](#) e [hidrógeno](#) se intercambian a través de la membrana de la célula de las [archaea metanogénicas](#). En la [fijación de nitrógeno](#) por bacterias [diazotróficas](#) y [desnitrificación](#) por los [heterótrofos bacterias](#) (por ejemplo [denitrificans de Paracoccus](#) y *Pseudomonas* [varios](#)), ^[1] nitrógeno gas se intercambia con el medio ambiente, siendo tomado por el anterior y publicado en ella por este último, mientras que [los gusanos de tubo gigantes](#) dependen de las bacterias para oxidar [el sulfuro de hidrógeno](#) extraído de su ambiente de mar profundo, ^[2] usando oxígeno disuelto en el agua como un aceptor de electrones.

- 27.1.2.3. 6)- Contenido de Oxígeno de la Sangre .

-Los riñones miden el contenido de oxígeno en lugar de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial. Cuando el contenido en oxígeno de la sangre es crónicamente bajo, sensibles al oxígeno las células secretan [eritropoyetina](#) (EPO) en la sangre. ^[39] el tejido efector es la [médula ósea roja](#) que produce [glóbulos rojos](#) (RBCs)(erythrocytes). El aumento de glóbulos rojos conduce a un mayor [hematocrito](#) en la sangre y el consiguiente aumento de [la hemoglobina](#) , que aumenta la capacidad de transportar oxígeno. Este es el mecanismo por el que los habitantes de la altura tienen los hematocritos más altos que los residentes del nivel del mar, y también por qué las personas con [insuficiencia pulmonar](#) o [shunts de derecha a izquierda](#) en el corazón (a través del cual venosa la sangre pasa de largo el los pulmones y va directamente a la circulación sistémica) tiene igualmente los hematocritos altos. ^{[40] [41]}

- Independientemente de la presión parcial de oxígeno en la sangre, la cantidad de oxígeno que se puede hacer, depende del contenido de hemoglobina. La presión parcial de oxígeno puede ser suficiente por ejemplo en la [anemia](#), pero el contenido de hemoglobina será insuficiente y posteriormente será el contenido en oxígeno. Dado el suficiente suministro de hierro, [vitamina B12](#) y [ácido fólico](#), EPO puede estimular la producción de RBC y hemoglobina y oxígeno contenido restaurado a la normalidad. ^{[40] [42]}

-27.1.2.3.7)- Presión Arterial .

- [Barorreflejo](#) y [Sistema Renina-angiotensina](#)

-El cerebro puede regular el flujo de sangre en un rango de valores de presión arterial por [vasoconstricción](#) y [vasodilatación](#) de las arterias. ^[43]

- Receptores de alta presión, llamados [barorreceptores](#) en las paredes del [arco aórtico](#) y [seno carotídeo](#) (al principio de la [arteria carótida interna](#)) supervisar la arterial [la presión arterial](#). ^[44] aumento de la presión se detecta cuando las paredes de las arterias se estiran debido a un aumento en el [volumen sanguíneo](#). Esto hace que [las células musculares cardíacas](#) secretar la hormona [péptido natriurético atrial](#) (ANP) en la sangre. Esta actúa sobre los riñones para inhibir la secreción de renina y aldosterona que causa la liberación de sodio y acompañamiento de agua en la orina, reduciendo así el volumen de sangre. ^[45] esta información es luego transportada, por medio de [fibras nerviosas aferentes](#) hacia el [núcleo solitario](#) en el [bulbo raquídeo](#). ^[46] desde aquí [los nervios de motor](#) que pertenecen al [sistema nervioso autónomo](#) se estimulan para influir en la actividad de principalmente el corazón y las arterias de diámetro más pequeño, llamadas [arteriolas](#). Las arteriolas son los vasos de resistencia principal en el [árbol arterial](#), y cambios pequeños en diámetro causan grandes cambios en la resistencia al flujo a través de ellos. Cuando se eleva la presión arterial las arteriolas son estimuladas para [dilatarse](#) lo que facilita la sangre de las arterias, así les desinflando y traer la presión abajo, volver a la normalidad. Al mismo tiempo el corazón se estimula a través de [colinérgicos los nervios parasimpáticos](#) para vencer más lentamente (llamado [bradicardia](#)), asegurando que se reduce el flujo de sangre en las arterias, añadiendo así a la reducción de presión y la corrección del error original.

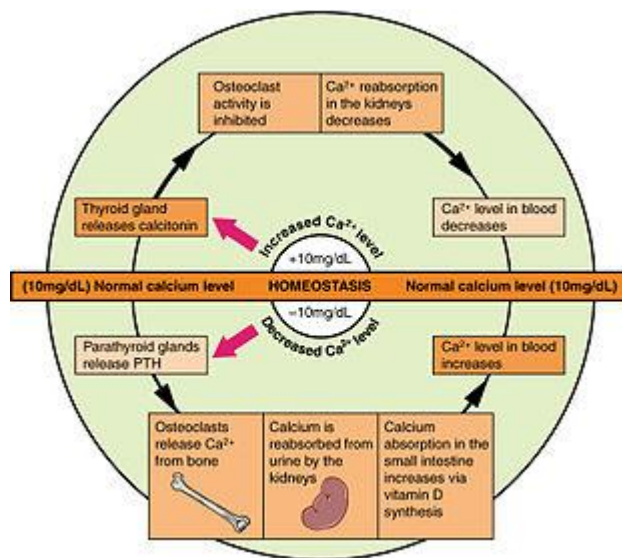
-Baja presión en las arterias, provoca el reflejo opuesto de la constricción de las arteriolas y una aceleración del ritmo cardíaco (llamado [taquicardia](#)). Si la caída en la presión arterial es muy rápido o excesivo, el oblongata de la médula estimula la [médula suprarrenal](#), vía "preganglionic" [los nervios simpáticos](#), que secretan [epinefrina](#) (adrenalina) en la sangre. Esta hormona aumenta la taquicardia y provoca severa [vasoconstricción](#) de las arteriolas a

todos pero el órgano esencial en el cuerpo (especialmente el corazón, pulmones y cerebro). Estas reacciones generalmente corrigen eficazmente la presión arterial baja ([hipotensión](#)).

- 27.1.2.3.8)- Niveles de Calcio.

- [Calcio metabolismo & regulación del metabolismo del calcio](#).

-La concentración de calcio (Ca^{2+}) de plasma ionizado es muy bien controlada por un par de mecanismos homeostáticos. ^[47] el sensor para el primero de ellos se encuentra en las [glándulas paratiroides](#), donde las [principales células](#) sentido el nivel de Ca^{2+} por medio de receptores especializados de calcio en sus membranas. Los sensores para el segundo son las [células parafoliculares](#) de la [glándula tiroides](#). Las principales células paratiroides secretan [hormona paratiroidea](#) (PTH) en respuesta a una caída en el nivel de calcio ionizado plasma; las células parafoliculares de la glándula tiroides secretan [calcitonina](#) en respuesta a un aumento en el nivel de calcio de plasma ionizado.



-Homeostasis del Calcio.

--Los órganos efectores del primer mecanismo homeostático son los [huesos](#), los [riñones](#), a través de una hormona liberan en la sangre por el riñón en respuesta a niveles altos de PTH en la sangre, el [duodeno](#) y el [yeyuno](#). La hormona paratiroidea (en altas concentraciones en la sangre) causa [la resorción del hueso](#), liberando calcio en el plasma. Se trata de una acción muy rápida que puede corregir una amenazadora [hipocalcemia](#) en minutos. Altas concentraciones de PTH causan la excreción de [iones de fosfato](#) a través de la orina. Puesto que los fosfatos se combinan con los iones del calcio para formar sales insolubles, una disminución en el nivel de fosfatos en la sangre, libera iones calcio libre en la piscina de plasma ionizado calcio. PTH tiene una segunda acción en los riñones. Estimula la fabricación y liberación, por los riñones, del [calcitriol](#) en la sangre. Esta hormona [esteroide](#) actúa sobre las células epiteliales del intestino pequeño superior, aumentando su capacidad de absorber el calcio de los contenidos del intestino a la sangre. ^[48]

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-El segundo mecanismo homeostático, con sus sensores en la glándula tiroides, comunicados de calcitonina en la sangre cuando la sangre ionizado calcio se levanta. Esta hormona actúa principalmente en hueso, causando la rápida eliminación de calcio de la sangre y depositarla en forma insoluble, en los huesos.

-Dos mecanismos homeostáticos trabajando a través de la PTH en la una mano y calcitonina en el otro pueden corregir rápidamente cualquier error inminente en el nivel de calcio ionizado plasma por eliminación de calcio de la sangre y la deposita en el esqueleto, o quitando calcio de ella. El [esqueleto](#) actúa como un almacén de calcio extremadamente grande (sobre 1 kg) en comparación con el almacén del calcio del plasma (aproximadamente 180 mg). Reglamento de plazo más largo se produce a través de la pérdida o absorción de calcio en el intestino.

- 27.1.2.3.9)- Concentración de Sodio.

- [Sistema renina-angiotensina](#)

Más información: [sodio en biología](#), [retroalimentación Tubuloglomerular](#) [intercambiador de sodio-calcio](#)

-El mecanismo homeostático que controla la concentración de sodio plasmática es bastante más complejo que la mayoría de los otros mecanismos homeostáticos descritos en esta página.

- El sensor se encuentra en el [aparato yuxtaglomerular](#) de los riñones, que detecta la concentración de sodio del plasma de una manera sorprendentemente indirecta. En vez de medir directamente en la sangre que fluye más allá de las [células yuxtaglomerulares](#), estas células responden a la concentración de sodio en el [líquido tubular renal](#) después de que ya ha sufrido cierta modificación en la [túbulo contorneado proximal](#) y [asa de Henle](#).^[49] estas células también responden a la tasa de flujo sanguíneo a través del aparato yuxtaglomerular, que, en circunstancias normales, es directamente proporcional a la [presión arterial](#), haciendo a este tejido un arterial auxiliar sensor de la presión arterial.

-En respuesta a una disminución de la concentración plasmática de sodio, o a una caída en la presión arterial, las células yuxtaglomerular liberan [renina](#) en la sangre.^{[49] [50] [51]} la renina es una enzima que hiende un [decapéptido](#) (una cadena corta de proteína, 10 aminoácidos de largo) un plasma la [α-2-globulina](#) llamada [angiotensinógeno](#). Este decapeptido es conocido como [angiotensina I](#).^[49] no tiene ninguna actividad biológica conocida. Sin embargo, cuando la sangre circula por los pulmones un capilar pulmonar [endotelial](#) enzima llamada [enzima convertidora de angiotensina](#) (ACE) separa otros dos aminoácidos de angiotensina I para formar un octapéptido denominado [angiotensina II](#). Angiotensina II es una hormona que actúa sobre la [corteza suprarrenal](#), causando la liberación en la sangre de la [hormona esteroidea aldosterona](#). Angiotensina II también actúa sobre el músculo liso en las paredes de las arteriolas que causan estos vasos de pequeño diámetro para constrict, de tal modo restringiendo la salida de sangre del árbol arterial, causando la presión arterial de la sangre a subir. Por lo tanto esto refuerza las medidas descritas anteriormente (bajo el título de "Presión Arterial"), que defienden la presión arterial de la sangre contra los cambios, especialmente [hipotensión](#).

- La angiotensina II estimula [la aldosterona](#), liberado de la [zona glomerulosa](#) de las [glándulas suprarrenales](#), que tiene un efecto en particular en las células epiteliales de los [túbulos distales](#) y [recogiendo conductos](#) de los riñones. Aquí se produce la reabsorción de iones de sodio del [líquido tubular renal](#), a cambio de los iones de potasio que son secretadas desde el plasma de la sangre hacia el líquido tubular a la salida del cuerpo por la orina. ^{[49] [52]} La reabsorción de iones sodio desde el líquido tubular renal detiene más pérdidas de iones de sodio del cuerpo y por lo tanto prevenir el empeoramiento de la [hiponatremia](#). La hiponatremia sólo puede ser *corregido* por el consumo de sal en la dieta. Sin embargo, no es seguro un "hambre de sal" puede ser iniciado por hiponatremia, o por qué mecanismo este podría venir.

- Cuando la concentración plasmática de ion sodio es superior a la normal ([Hipernatremia](#)), la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular se detiene, dejando la producción de angiotensina II y su consiguiente liberación de aldosterona en la sangre. Los riñones responden excretando iones del sodio en la orina, así la normalización de la concentración plasmática de ion sodio. Los niveles de baja de la angiotensina II en la sangre bajan la presión arterial como una inevitable respuesta concomitante.

- La reabsorción de iones sodio desde el líquido tubular como resultado de niveles altos de aldosterona en la sangre no de sí mismo, causa renal tubular agua devolverse a la sangre de los [túbulos distales](#) o [conductos de recogida](#). Esto es porque el sodio es reabsorbido a cambio de potasio y por lo tanto causa sólo un modesto cambio en el [gradiente osmótico](#) entre la sangre y el líquido tubular. Además, el epitelio de la distal enrevesados túbulos y conductos de recogida es impermeable al agua en ausencia de [hormona antidiurética](#) (ADH) en la sangre. La HAD es parte del control del [equilibrio de líquidos](#). Sus niveles en la sangre varían con la [osmolalidad](#) del plasma, que se mide en el [hipotálamo](#) del cerebro. Acción de la aldosterona en los túbulos renales evita la pérdida de sodio hacia el [líquido extracelular](#) (ECF). Así que no hay ningún cambio en la osmolalidad de la ECF y por lo tanto no hay cambio en la concentración de ADH del plasma. Sin embargo, niveles bajos de aldosterona causan una pérdida de iones de sodio de la ECF, que potencialmente podría causar un cambio en la osmolalidad extracelular y por lo tanto de los niveles de ADH en la sangre.

-27.1.2.3. 10)- Concentración de Potasio

- [§ Homeostasis de potasio](#) y el [potasio en biología](#).

-Concentraciones altas de potasio en el plasma causan [despolarización](#) de la [zona glomerulosa](#) de las membranas de las células en la capa externa de la [corteza suprarrenal](#). ^[53] esto causa la liberación de [aldosterona](#) en la sangre.

-La aldosterona actúa sobre los [túbulos distales](#) y [conductos de recogida](#) de los riñones, estimula la excreción de iones de potasio en la orina. ^[49] lo hace, sin embargo, por activación [basolateral Na⁺K⁺ bombas](#) de las células epiteliales tubulares. Estos intercambiadores sodio/potasio bomba tres iones de sodio fuera de la célula hacia el líquido intersticial y dos iones de potasio en la célula desde el líquido intersticial. Esto crea un [gradiente de concentración iónico](#) que produce la reabsorción de iones sodio (Na⁺) desde el líquido tubular a la sangre y secretando iones potasio (K⁺) de la sangre en la orina (lumen del ducto de recolección). ^{[54] [55]}

-- 27.1.2.3.11)- Balance de Líquidos .

:- Osmoregulation y Sed.

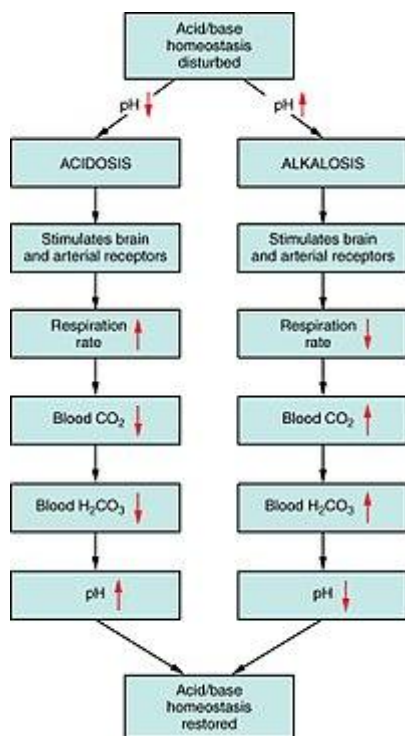
La cantidad total de agua en el cuerpo, necesita poder mantenerse en equilibrio. El Balance de líquido consiste en mantener el volumen de líquido estabilizado y también mantener los niveles de electrolitos en el líquido extracelular estable. El Equilibrio de líquidos se mantiene por el proceso de osmorregulación y comportamiento. La Presión osmótica es detectada por osmorreceptores, en el núcleo preóptica mediana en el hipotálamo. La Medición de la osmolalidad del plasma para dar una indicación del contenido en agua del cuerpo, se basa en el hecho de que las pérdidas de la masa de agua ,por la pérdida inevitable del agua a través de la piel ,que no es totalmente impermeable, y por lo tanto siempre ligeramente húmedo, el vapor de agua en el aire espirado, la sudoración, los vómitos, lo normal de las heces y sobre todo la diarrea, son todos hipotónicos, lo que significa que son menos saladas que la fluidos corporales ; comparar, por ejemplo, el sabor de la saliva con la de lágrimas. Estos últimos tienen casi el mismo contenido en sal que el líquido extracelular, mientras que el primero es hipotónico con respecto al plasma. La Saliva no sabe salada, mientras que las lágrimas son decididamente saladas. Casi todas las pérdidas normales y anormales de agua corporal, por lo tanto causan el líquido extracelular al ser hipertónica. Por el contrario excesiva ingesta de líquidos diluye el líquido extracelular, provocando el hipotálamo registrar condiciones de hiponatremia hipotónica .

-Cuando el hipotálamo detecta un ambiente extracelular hipertónico, provoca la secreción de una hormona antidiurética (ADH) denominada vasopresina , que actúa sobre el órgano efector, que en este caso es el riñón. El efecto de la vasopresina en los túbulos renales es reabsorber el agua de los túbulos distales y conductos de recogida, evitando la provocación de la pérdida de agua a través de la orina. El hipotálamo estimula simultáneamente el cercano centro de la sed que causa un casi irresistible (si es suficientemente grave la hipertonicidad) instan a beber agua. El cese de flujo de la orina impide la hipovolemia y la hipertonicidad empeorando; el beber de agua corrige el defecto.

-- La Hipo-osmolalidad resulta en niveles muy bajos del plasma de ADH. Esto resulta en la inhibición de la reabsorción de agua desde los túbulos renales, causando grandes cantidades de orina muy diluida para ser excretado, así eliminar el exceso de agua en el cuerpo.

- La Pérdida urinaria de agua, cuando el homeostat de agua del cuerpo está intacto, es una compensatoria de agua pérdida, corregir cualquier exceso de agua en el cuerpo. Sin embargo, dado que los riñones no pueden generar agua, el reflejo de la sed es el importante segundo mecanismo efector del cuerpo agua homeostat, corregir cualquier déficit de agua en el cuerpo.

- 27.1.2.3.12)- PH de la Sangre .



-- Ver: [homeostasis de la ácido-base](#) y [desequilibrio ácido-base](#)

-El [pH del plasma](#) puede ser alterado por los cambios respiratorios en la presión parcial de dióxido de carbono; o alterada por los cambios metabólicos en el [ácido carbónico ion bicarbonato](#) relación. El [sistema tampón de bicarbonato](#) regula la proporción de ácido carbónico a bicarbonato igual a 1:20, en que proporción el pH de la sangre es 7.4 (como se explica en la [ecuación de Henderson-Hasselbalch](#)).

-Un cambio en el pH del plasma da un [desequilibrio ácido – base](#). En [la homeostasis ácido-base](#) hay dos mecanismos que pueden ayudar a regular el pH. [Compensación respiratoria](#) un mecanismo del [Centro respiratorio](#), ajusta la [presión parcial de dióxido de carbono](#) cambiando la velocidad y profundidad de la respiración, para llevar el pH a la normalidad.

.La presión parcial de dióxido de carbono también determina la concentración de ácido carbónico, y el sistema tampón de bicarbonato puede también entrar en juego.

. La compensación renal puede ayudar el sistema tampón de bicarbonato. El sensor de la concentración de bicarbonato del plasma no se sabe para algunos. Es muy probable que las células tubulares renales de los túbulos contorneados distales son sensibles al pH del plasma. El metabolismo de estas células produce dióxido de carbono, que rápidamente se convierte en hidrógeno y bicarbonato, a través de la acción de la [anhidrasa carbónica](#). ^[56].

. Las caídas de pH cuando el ECF (cada vez más ácido) las células tubulares renales excretan los iones de hidrógeno en el líquido tubular, para dejar el cuerpo a través de la orina.

. Simultáneamente se secretan iones de bicarbonato en la sangre, que disminuye el ácido carbónico, y por lo tanto eleva el pH del plasma. ^[56]. Lo contrario sucede cuando el pH del plasma se eleva por encima de la normal: los iones bicarbonato se excretan en la orina, y los iones de hidrógeno son liberados en el plasma.

-Cuando los iones de hidrógeno se excretan en la orina y el bicarbonato en la sangre, el último se combinan con el exceso de iones hidrógeno en el plasma, que estimulan los riñones para realizar esta operación.

. La reacción resultante en el plasma es la formación de ácido carbónico, que está en

equilibrio con la presión parcial de dióxido de carbono del plasma. Esto se regula firmemente para asegurar que no hay acumulación excesiva de ácido carbónico o bicarbonato. El efecto general es que los iones de hidrógeno, se pierden en la orina cuando el pH del plasma. El aumento concomitante en el bicarbonato del plasma mops para aumentar los iones de hidrógeno , causados por la caída en el pH del plasma; y el consiguiente exceso de ácido carbónico es desechado en los pulmones como dióxido de carbono.

. Esto restaura la relación normal entre el bicarbonato y la presión parcial de dióxido de carbono y por lo tanto el pH del plasma. Lo contrario sucede cuando un pH alto plasma estimula los riñones que secretan iones de hidrógeno en la sangre, y se excretar bicarbonato en la orina. Los iones de hidrógeno se combinan con los iones de bicarbonato en exceso en el plasma, una vez más formando un exceso de ácido carbónico, que puede ser exhalado como dióxido de carbono en los pulmones, manteniendo la concentración de iones de bicarbonato de plasma, la presión parcial de dióxido de carbono, y por lo tanto, el plasma pH constante.

- 27.1.2.3.13)- Líquido Cefalorraquídeo.

- El Líquido cefalorraquídeo (LCR), permite la regulación de la distribución de sustancias entre las células del cerebro,^[57] y los factores [neuroendocrino](#) , a que pequeños cambios pueden causar problemas o daños al sistema nervioso. Por ejemplo, la alta concentración de [glicina](#) de glicina interrumpe el control de la [temperatura](#) y [la presión arterial](#) , y CSF alto [pH](#), causa [mareos](#) y [síncope](#).^[58] .

- 27.1.2.3.14)- Neurotransmisión .

- Las Neuronas inhibitorias en el [sistema nervioso central](#), juegan un papel homeostático en el equilibrio de la actividad neuronal entre excitación e inhibición. Las Neuronas inhibitorias con [GABA](#), realizan cambios compensadores en las redes neuronales, en prevención de niveles fuera de control de excitación.^[59] Un desequilibrio entre excitación e inhibición, se ve implicado en un número de [desordenes neuropsiquiátricos](#).^[60] .

-27.1.2.3.14.1)- NEUROPSIQUIATRÍA.

- La Neuropsiquiatría es una rama de la [medicina](#) ,que se ocupa de [los trastornos mentales](#) atribuibles a enfermedades del [sistema nervioso](#).

- Había precedido a las disciplinas actuales de la [psiquiatría](#) y [Neurología](#), que tenía formación común,^[1] sin embargo, la psiquiatría y la neurología, han dividido posteriormente sus caminos , y por lo general se han practicado por separado.

- Sin embargo, actualmente la Neuropsiquiatría, se ha convertido en una creciente subespecialidad de la [psiquiatría](#), y está también estrechamente vinculada a los campos de la [Neuropsicología](#) , la [Neurología conductual](#); y las Ciencias Cognitivas.

-Índice.

-27.1.2.3.14.1.1)- [Acercamiento entre la neurología y psiquiatría](#).

-27.1.2.3.14.1.1.1)- [Monismo entre mente/cerebro](#).

-27.1.2.3.14.1.1.2)- [Pluralismo Causal](#).

-27.1.2.3.14.1.1.3)- [Bases Orgánicas](#).

-27.1.2.3.14.1.1.4)- [Mejor Atención al paciente](#).

-27.1.2.3.14.1.1.5)- [Mejor Modelo de gestión](#).

-27.1.2.3.14.1.2)- [Véase También](#).

-27.1.2.3.14.1.3)- [Referencias](#).

-27.1.2.3.14.1.4)- [Acoplamientos Externos](#).

-27.1.2.3.14.1.5)- Enlaces Externos.

-27.1.2.3.14.1.1)- ACERCAMIENTO DE LA NEUROLOGÍA Y LA PSIQUIATRÍA.

-Dada la considerable superposición entre estas subespecialidades, ha habido un resurgimiento de interés y un debate relativo a la neuropsiquiatría, en la última década. ^{[1] [2] [3] [4] [5]}.

- La mayor parte de esta actividad ha abogado por un acercamiento de la neurología y la psiquiatría, formando una especialidad más allá de una subespecialidad de la psiquiatría.

- Por ejemplo, el profesor [Joseph B. Martin](#), ex decano de [Escuela médica de Harvard](#), y un [neurólogo](#) de formación, ha resumido el argumento de la reunión: "la separación de las dos categorías es arbitraria, influenciado a menudo por creencias, más bien que observaciones científicas probadas. El hecho de que el cerebro y la mente son solo uno, hace la separación artificial de todos modos." ^[2]. El autor comparte este criterio.

- Estos puntos y algunos de los otros argumentos principales, se detallarán a continuación.

-27.1.2.3.14.1.1.1)- Monismo entre Mente/Cerebro.

- Los neurólogos se han enfocado objetivamente por [orgánicos](#), considerando la [patología](#), del Sistema nervioso, especialmente del [cerebro](#); mientras que los psiquiatras, han puesto su enfoque a las enfermedades de la [mente](#).

- Esta [antipodal](#) distinción entre cerebro y mente,, considerándolas como dos entidades diferentes, ha caracterizado muchas de las diferencias entre las dos especialidades.

. Sin embargo, se ha argumentado que esta división es ficticia; la evidencia del siglo pasado de la investigación, ha demostrado que nuestra vida mental, tiene sus raíces en el [cerebro](#). ^[2]

. La mente y el cerebro han argumentado, que no permiten ser consideradas como diferentes, sino que son maneras diferentes, de mirar el mismo sistema, según Marr, en 1982.

. Se ha argumentado que el [monismo](#) mente/ cerebro, puede ser útil por varias razones. En primer lugar, rechazando el dualismo, implica que la mentación biológica, proporciona un marco de investigación común, en la que entendimiento y tratamiento de los trastornos mentales pueden avanzar mucho.

. En segundo lugar, disminuye la confusión generalizada, acerca de la legitimidad de la enfermedad mental, por lo que sugiere que todos los trastornos deben tener una huella en el cerebro.

-En suma, una razón para la división entre la [psiquiatría](#) y la [Neurología](#), era la distinción entre la mente, como experiencia de la primera persona y el cerebro. Que esta diferencia se toma, por los partidarios del monismo de la mente/cerebro, para apoyar una fusión entre estas especialidades.

- 27.1.2.3.14.1.1.2)- Pluralismo Causal .

- Una de las razones de la brecha era que la [Neurología](#), tradicionalmente analizaba las causas de los trastornos, desde una perspectiva "interior de piel" : [neuropatología](#) y [genética](#), mientras que la [psiquiatría](#) miraba una forma de " exterior-piel", donde la [causalidad](#) : personal, interpersonal, y cultural). ^[5]

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Esta dicotomía es sostenida, por autores, que han argumentado, que es mejor conceptualizar como dos extremos de un continuo causal. ^[5] Los beneficios de esta posición son: en primer lugar, comprensión de la [etiología](#), que será enriquecida, en particular entre el [cerebro](#) y el [medio ambiente](#). Un ejemplo son [los trastornos alimentarios](#), que se ha encontrado que tienen algunos, donde neuropatología, lo explicca, segun , Becker, en 2004 y Uher en 2005. .Otro ejemplo es la [esquizofrenia](#), de que se puede reducir considerablemente en un ambiente familiar sano, segun Tienari et al., en 2004).

-También se argumenta que esta comprensión aumentada de la etiología, conducirá a mejores estrategias de corrección y rehabilitación, a través de la comprensión de los diferentes niveles en el proceso causal, donde uno puede intervenir. .Puede ser que las intervenciones no-orgánicas, como [la terapia conductual cognitiva](#) (TCC), mejor atenúan trastornos solo o en combinación con drogas, como fue demostrado, en 2006, por Linden ,de cómo [la psicoterapia](#) tiene similitudes neurobiológicas con la [farmacoterapia](#), siendo un ejemplo pertinente de esto y es alentador desde una perspectiva del paciente, como la potencialidad de efectos secundarios perniciosos disminuido, mientras que la autoeficacia se incrementa.

-En suma, el argumento es, que una comprensión de los trastornos mentales ,no sólo debe tener un conocimiento específico de los componentes del cerebro y la genética (interior de piel), sino también el contexto (parte exterior de piel), en la que estas partes operan , segun Koch y Laurent, en 1999).

- Sólo uniéndose la Neurología y la psiquiatría, se argumenta, que con este nexo, se permite reducir el sufrimiento humano.

- 27.1.2.3.14.1.1.3)-- Bases Orgánicas.

- Sabshin en 1990, expresó que la psiquiatría muestra una salida de neuropatología estructural, confiando más en [ideología](#), Un buen ejemplo de esto es [el síndrome de Tourette](#), que Ferenczi , en 1921, aunque nunca había visto a un paciente con el síndrome de Tourette, fue la expresión simbólica de la [masturbación](#), causada por la represión sexual. .Sin embargo, a partir de la eficacia de los fármacos neurolépticos, para atenuar los síntomas: , Shapiro y Wayne, en 1973, sostienen que el síndrome ha ganado apoyo fisiopatológico , tammbién apoyado por, Singer, en 1997 y que se presume por tener una base genética también, basado en su alta herencia,, sostenido por Robertson, en 2000. -- -Esta tendencia sería vista para muchos, hasta ahora tradicionalmente psiquiátricos y trastornos (ver tabla) , que terminan argumentando,, para apoyar la reunión de la [Neurología](#) y la [psiquiatría](#) , porque ambos, se tratan de trastornos del mismo sistema;como Barmaimon en 1984 , 2016 y 2017 (Ver sus libros).

-Enlazan a trastornos o síntomas psiquiátricos tradicionales a estructuras cerebrales y anormalidades genéticas.

- (Esta tabla ofrece algunas bases neurológicas para los síntomas psiquiátricos.)

Síntomas psiquiátricos	Explicación de psycologia	Correlatos neuronales	Fuente
Depresión	Ira se volvió hacia el interior	Dysregulation límbico cortical, desequilibrio de monoamina	Mayberg (1997)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Mania (Trastorno bipolar)	Narcisista	Corteza prefrontal e hipocampo , anterior del cíngulo , amígdala	Barrett et al., (2003), Vawter, liberado y Kleinman (2000)
Esquizofrenia	Narcisista/escapismo	Activación del receptor NMDA en la corteza prefrontal humana	Ross et al (2006)
Visual alucinación	Proyección, fría distante madre causando un ego débil	retinogeniculocalcarine tracto ascendente estructuras modulador del médula oblonga	Mocellin, Walterfang, Velakoulis, (2006)
Auditivo alucinación	Proyección, fría distante madre causando un ego débil	Conectividad funcional frontotemporal	Shergill et al., 2000
Trastorno obsesivo compulsivo	Áspero, crianza de los hijos lleva a conflicto de amor-odio	circuitos frontales subcorticales caudado derecho actividad	Saxena et al (1998), Gamazo- Garran, Soutullo y Ortuno (2002)
Trastorno alimentario	Intento de control de ansiedad interna	Sistema anormal de serotonina , frontal derecho y disfunción del lóbulo temporal , cambios de vías de la dopamina mesolímbica	Kaye et al (2005), Uher y tesoro (2005), Olsen (2011), Slochowier (1987)

- 27.1.2.3.14.1.1.4)- MEJOR ATENCIÓN AL PACIENTE . x

-Además, se argumenta que este nexo, permitirá una más refinada [nosología](#) de la enfermedad mental a emerger, así ayudando a mejorar las estrategias de [corrección](#) y [rehabilitación](#) ; más allá de los actuales.

- También trastornos neurológicos tradicionalmente, como [la enfermedad de Parkinson](#), están siendo reconocidos por su alta incidencia de síntomas psiquiátricos,, tradicionalmente, como [la psicosis](#) y la [depresión](#) , según Lerner y Whitehouse, en 2002. Estos síntomas, que son en gran parte ignorados en [Neurología](#),^[1] pueden ser abordada por la Neuropsiquiatría y llevar a la mejor atención del paciente. En suma, se argumenta que pacientes de departamentos de Neurología y Psiquiatría tradicional, verá su cuidado mejorado tras un reencuentro de las especialidades.

- La aparición ,, la creación y la consolidación de las Ciencias Cognitivas permite en un todo, la unión de la Neurología y la Psiquiatría; donde se puede estudiar conjuntamente al Sistema Nervioso en forma Neuroanatómica Funcional, con sus Sistemas Funcionales de Integración : Vital , Miostático, Promundo y Activación Reticular; con sus productos y sus funciones: los neurotransmisores, las neurohormonas y las neuroenzimas; y además los Pisos Medular, Subcortical y Cortical.

- También las ocho reglas de Interpretación que permitirán un mejor estudio e

interpretación; el Medio Interno, su interpretaciónn, sus alteraciones, su patología,, y sus tratamientos. -

- Así mismo, la Mente, y su producto el Pensamiento; como el ambiente y el aprendizaje influenciarán dando un comportamiento que podrá de acuerdo a determinadas influencias y circunstancias en normal o patológico.

- Este nuevo encare no solo nos permite un mejor entendimiento anatomofuncional, entender mejor sus patologías, obtener mejores diagnósticos, conocer mejor los límites de la vida y la muerte, poder aplicar mejores tratamientos y rehabilitaciones, y que permitirán que no solo comprenda al ser humano, sino a que a todas las influencias educativas, económicas, ambientales, sociales y otras, que determinarán un comportamiento normal o patológica; y la posibilidad de actuar sobre él,, mejorándolo y cambiándolo. Además se incorpora el estudio y el comportamiento de la Cibernética en estas acciones.

- Así al comprender y poder actuar sobre las relaciones entre la mente y el cuerpo; que determinan una conducta y un comportamiento, que comprende aspectos de la Neuropsicología; la Neuromedicina: Neurología, Psicología, y Psiquiatría; la Neurociencias; la Psiconeurolingüística; la Neuroantropología; la Neuroepistemología; las Redes Neuronales Artificiales; las Neurotecnologías; la Inteligencia Artificial; la Psiconeurobiología de la Atracción y el Amor; la Cognición; la Gestión del Conocimiento, la Mente, sus Trastornos, y las feromonas, donde todas están comprendidas dentro de las Ciencias Cognitivas en aspectos normales y patológicos, con sus tratamientos y rehabilitaciones; y su obtención de mejores resultados.

-- Por lo tanto la unión de la Neurología y la Psiquiatría permitirán una mejor atención del paciente, mejorarán al ser humano dentro la sociedad, dando un mejor pronóstico; y dar un mejor modelo de gestión.

- También la Escuela Reflexológica, a la que pertenece el autor, como se describe en su libro Tratado de Neuroanatomía Funcional, donde ha contribuido en esta acción y gestión.

- Además el autor ha participado en la creación de las Ciencias Cognitivas, dentro de la UDELAR de Uruguay, en el 2016; Universidad a la que pertenece actualmente. Ver : Barmaimon en 1984, 2016 y 2017 (Ver sus libros).

- La Ciencia Cognitiva está todavía en un proceso de autodefinición y maduración, dado la complejidad y el carácter abierto del objeto de su estudio, proceso basado en la adopción de fundamentos, cada vez más firmes y completos, que integran los procesos mentales como actividad biológica, con el carácter social del pensamiento y su expresión a través de medios de comunicación, que incluyan a todos; en perspectivas que determinarán la conducta humana. Este estudio experimental, lo más completo posible del razonamiento humano, permitirá el acercamiento de la Ciencia Cognitiva, a perspectivas filosóficas más amplias, al tener en cuenta los distintos aspectos humanos, tanto biológicos, económicos, sociales, educativos, y otros, que intervienen en el pensamiento humano.

. Estos estudios experimentales, han mostrado el suficiente número de evidencias, de que el pensamiento no se produce de cualquier forma, ni es independiente del medio en que vivimos; produciéndose una peculiar relación entre las Ciencias Cognitivas y la Filosofía.

. Aquella intentando establecer principios científicos del pensamiento, que también serían aplicables a la filosofía; y ésta por su parte, proporcionando teorías sobre las que construir las Ciencias Cognitivas, y sus limitaciones. Por lo tanto, quedaría por ver, lo que una podrá proporcionar a la otra, y lo que cada una aportará a la explicación del pensamiento humano.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Pero si se admite, que la razón va más allá de sí misma, se podría considerar la desaparición de la reflexión filosófica, en favor de las explicaciones de las Ciencias Cognitivas.

-El autor, tuvo su interés, después de haber realizado estudios en los campos de la Histología y Embriología humana; desarrollar estudios sobre la Neuroanatomía Funcional Humana, dentro de los marcos señalados por la Escuela Reflexológica, que determinaron nuevas concepciones de la Neurología, de la Psicología Cognitiva, de la Anestesiología, de los Cuidados Intensivos, de la Reanimación, del Envejecimiento, y de la Inteligencia Artificial; que permitieron nuevos métodos, técnicas y conceptos en esas disciplinas señaladas; lo que me ha llevado a aplicarlos en esas disciplinas, y a enseñarlo en mis Cátedras; y a publicar varios libros al respecto; y a considerar que las Ciencias Cognitivas, al realizar el estudio experimental del razonamiento humano, pudo construir teorías filosóficas, pero lo fundamental, fue poder fundamentar los aspectos básicos de la experiencia humana; viendo un nexo entre filosofía y ciencia, nexo faltante entre los estudios de Epistemología tradicionales. Pero lo más importante, es que abre un panorama alentador a los problemas existentes. en el futuro de estas disciplinas.

- VER:

-  - LOS 70 LIBROS PUBLICADOS PROF. Dr. ENRIQUE BARMAIMON:
-  - Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes :
.Tomo I: Presentación, Índice, Prólogo, Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo e Irrigación Sanguínea, Sistematización General, Organización Estructural Anatómica;
.Tomo II: Organización Funcional: Los Sistemas Funcionales de Integración, Organización Anatomofuncional, Reglas para el Estudio e Interpretación del Sistema Nervioso, Medio Interno,; y
..Tomo III: Neurona y Sinapsis, Potenciales Neuronales e Integración Interneuronal, Los Neurotransmisores, Los Conjuntos Neuronales, Envejecimiento, y Los Límites entre la Vida y la Muerte.) .
-Ed. EDUSMP.(1984) .Lima, Perú. B.V.S.
-. Alcance Gratuito , de 70 libros en la Biblioteca Virtual de Salud del S.M.U. que son:. LIBROS PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON. (www.bvssmu@org.uy [libros], [barmaimon]). .(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
-  -Barmaimon Enrique . Envejecimiento. Cambios Anatomofuncionales, Psíquicos, Sociales, Económicos y Ambientales. Urgencias, Comorbilidad, Manejos- Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay. B.V.S.
-  -Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos.(2014)- 4 Tomos:
.Tomo I: Prologo, Introducción, Índice, Historia General de la Ciencia, Historia Cronológica Anestesia, Equipamiento de Anestesia, Ayer y Hoy Anestesiólogo, y su Formación;
. Tomo II: Historia de los Países Sudamericanos: Sociopolítica, Cultural, Educativa y de Salud;
.Tomo III: Historia de los Países Centroamericanos y el Caribe: Sociopolítica, Cultural, Educativa, y de Salud; y
.Tomo IV: Algunos avances anestésico- quirúrgicos, Historia de la Anestesia y la Reanimación Latinoamericana, Historia Anestésica de cada País Sudamericano,

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Anestesia Pediátrica, Anestesia geriátrica, Anestesia Especialidades, Manejo dolor Postoperatorio, Manejo dolor Crónico, Reanimación Cardiopulmonar, Medicina intensiva, Centro Quirúrgico, Anestesia Ambulatoria, Panorama Actual, Bibliografía.(2014). 1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.
-  -Barmaimon Enrique, Koyounian Pedro. Historia del General San Martin. Aspectos de su Salud.(2012). 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay.
 -  - Barmaimon, Enrique. Guaymirán Ríos Bruno. Anécdotas : en Libro Dr. Antonio Turnes.(2013). Varias anécdotas, Reanimación Cardiopulmonar, Plan Nacional de Desastres. 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. B.V.S.
 -  - Barmaimon Enrique.(2015). Historia de las Grandes Guerras y su Influencia sobre la Anestesia y la Reanimación. 3 Tomos:
 - . Tomo I: Grandes Guerras Europeas: Napoleónicas, Primera y Segunda Guerras mundiales, Resucitación Cardiopulmonar, Avances Medicina;
 - .Tomo II: Guerras de Corea y Vietnam, Avances Medicina; y
 - .Tomo III_ Guerras del Golfo, Irak, Afganistán y contra Terrorismo.1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. B.V.S.
 -  - Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.
 -  -Barmaimon, Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos:
 - . Tomo I: Filosofía, Psicología, Neuroanatomía Funcional, Neurociencias, Linguística, Antropología, Inteligencia Artificial;
 - . Tomo II: Cognición, Gestión del Conocimiento, Feromonas, Psiconeurobiología Amor y Sexo, Mente; y
 - .Tomo III: Anexos Ciencias Cognitivas.1ªEd. Virtual, B.V.S. . Montevideo, Uruguay . B.V.S.
 -  -Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos:
 - . Tomo I: Introducción, Algunos Puntos básicos, Canalopatías, Sistemas Autoinmunes, Enfermedades Autoinmunes;
 - . Tomo II: Sistema Nervioso, Sistemas de Integración, Test Psicológicos;y
 - . Tomo III: Patologías, Reserva Cognitiva, Telepatología, Medio Ambiente, Tratamientos, Psicoterapia, Ciberpsicoterapia, Personalidad, Comportamiento, Pensamiento, Sentimiento, Identidad, Sensación, Intuición, Sentimiento, Diagnóstico, Patologías Cognitivas, Patologías Neurológicas, Enzimas, Certeza y Opinión, Inconsciente, Psiconeuroinmunología, Sueño, Memoria, Optimismo, Ansiedad, Posmodernismo.-. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.- (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).
 -  -Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia de la Banda Oriental.(R.O.U.). Historia Política, Social, Educativa, y de Salud. 4 Tomos:
 - .Tomo I:Índice, Introducción; Generalidades; Descripción 4 Principales Próceres: Artigas, Rivera, Lavalleja y Oribe; Presidentes del Uruguay, 2ªParte Siglo XIX, Modernización y Militarismo, Presidentes;
 - .Tomo II: Siglo XX: Primeras Décadas: Club Atlético Peñarol, Club Atlético Nacional, Campeonato Mundial de 1930 y 1950; Presidentes, Colegialismo, Reforma 1966, Presidentes; Dictadura Militar
 - .Tomo III: Gobiernos Democráticos: Sanguinetti, Lacalle.
 - .Tomo IV: Siglo XXI: Generalidades; Tecnología, Educación; Ciencias, Historia Urbana Montevideo del Siglo XX; Gobierno y Política; Salud; Cultura; Presidentes: Batlle, Vázquez; Mujica; Educación Uruguaya; Enseñanza Terciaria; Universidades; Servicios de Salud; Bibliografía.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 1ª Ed. Virtual. BVS.SMU. (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon). (buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
-  - Barmaimon, Enrique.(2016). Trilogía Países Europeos: Historia Socio-política, Cultural, Educativa, y de Salud de República Francesa, Reino de España, y Reino Unido. 4 Tomos:
 - .Tomo I: República Francesa.
 - .Tomo II : Reino de España.
 - .Tomo III: Reino Unido.
 - .Tomo IV: Gastronomía y Mapas de Trilogía.
 - 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
 -  -Barmaimon, Enrique. (2016). Museos del Mundo. Historia y Características. 4 Tomos:
 - .Tomo I: Generalidades, Museos de Arte Más Visitados, Museos de Ciencia, Funcionamiento, Tipología, HISTORIA. FILOSOFÍA DE LA HISTORIA.
 - . Tomo II: Relación de Museos de Arte: del 1 al 10.
 - . Tomo III: Relación de Museos de Arte: del 11 al 20.
 - . Tomo IV: Relación de Museos de Arte: del 21 al 100. y 5 Adicionales.
 - 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
 -  -Barmaimon, Enrique.(2016). Cataratas: Técnicas de Facoemulsificación. 1 Tomo. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
 -  - 2017. - Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Con Tipos de Dietas y Alimentación Según Salud, Enfermedad, y Patología. 2 Tomos:
 - Tomo I: Índice, Introducción, Régimen Alimenticio, Hábitos Alimentarios, Tipo de Dietas, Alimentos, Gastronomía Uruguay y el Mundo, Necesidades Básicas, Dieta Saludable, Animales por Dieta, y Alimentos Comunes y Energía.
 - Tomo II: Índice, Dietista-Nutricionista, Ciencias de la Salud, Nutrición, Trastornos Conducta Alimentaria, Véase También, Referencias, Bibliografía, Currícula Prof. Barmaimon, Enlaces.
 - . 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
 -  - 2017 - Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Con Ciencias de la Salud. 4 Tomos:
 - TOMO I : Índice; Prólogo Dr. Antonio Turnes; Introducción: Técnica, Protocolos, Tecnología, Metodología, Test Estandarizados, Caso Clínico; PARTE I: Generalidades: Ciencias, Filosofía, Atención Primaria de Salud, Ciencias de la Salud, Psicología, Otras Especialidades, Ciencias Sociales; PARTE II: Medicina; PARTE III: Psicología; y Ciencias Sociales.
 - Tomo II : PARTE IV: 38 Especialidades Médicas.
 - Tomo III: PARTE V: 20 Especialidades Psicológicas;
 - Tomo IV: PARTE VI: 12 Especialidades de Ciencias de la Salud; PARTE VII: 9 Especialidades de Ciencias Sociales Relacionadas con Intervención Social; 3 con Ciencias Cognitivas, Biblioteconomía; y 8 con Evolución de Sociedades; PARTE VIII: Bibliografía; PARTE IX: Véase También; PARTE X: Enlaces Externos; y PARTE XI: Currícula Prof. Dr. Enrique Barmaimon;

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

-  - 2017. - Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Calidad de Vida- 2 Tomos:

-TOMO I: Introducción, Calidad de Vida.

-Tomo II: Esperanza de Vida; Educación, Biblioteca Virtual, Educación Virtual, E.Learning, TIC, Blogs, Aprendizaje; P.I.B.; Índice Desarrollo Humano; Indicadores Sociales; PNUD; Crecimiento Económico; Terminología Económica; Desarrollo Económico;

Francmasonería; Bienestar Social, Bibliografía; .Curricula Prof. Dr. Enrique Barmaimon;

- 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

•  - 2017. - Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Biblioteconomía, y Educación Virtual y Biblioteca Virtual- 2 Tomos-

- Tomo I : Introducción; Biblioteconomía; Bibliotecas; Biblioteca Virtual Digital.

-Tomo II: Educación Virtual; E.Learning, Blogs, TICS, Aprendizaje; Evaluación; Curricula Prof. Dr. E. Barmaimon; Bibliografía.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

•  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.(2017)- Libro Enfermedades Vasculares . 3 Tomos:

-Tomo I: Índice; Introducción; Generalidades; Enf. Vasculares; Enf. Arterias: Apoplejía, Trombosis, Coagulación, Conclusiones, Vasos Sanguíneos.

-Tomo II: Enf. Vasculares: Hipertensión Arterial; Enf. Coronarias; Enf. Cerebrovascular; Aneurismas; Aneurisma Aorta; Arterioesclerosis; Arteritis; Hipotensión; Choque Cardiogénico; Claudicación Intermitente; Embolismo; Tromboembolismo Pulmonar; Embolia Cerebral; Estenosis Art. Renal; Isquemia; Infarto; Ateroesclerosis; Atrotrombosis; Enf. Vascular Periférica; Malformación Congénita; Malformación Arteriovenosa; Eritromelalgia; Fístula Arteriovenosa; Gangrena.

-Tomo III: Enf. Venosas: Venas; Insuficiencia Venosa; Insuf. Venosa Mixta; Venas perforantes; Presión Venosa Central; Válvulas Venosas; Circulación Venosa y Linfática; Várices; Várices Esofágicas; Varicocele; Hemorroides; Flebitis; Tromboflebitis Superficial; Trombosis Venosa Profunda; Úlcera Venosa. Hipertensión Pulmonar. Sistema Linfático. Sistema Inmunitario. Bibliografía. Libros Prof. Dr. Enrique Barmaimon. Curricula Prof. Dr. Enrique Barmaimon.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.(2017)- Libro Medicina Perioperatoria . 6 Tomos:

-Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.

-Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestесias, Siglos XIX y XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Acido-Base,.

TomoIV:AnestesiasInhalatorias,Intravenosas,Balanceada,Regionales;Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.

-Tomo V: Anestesias: Gineco-obstétrica, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.

-Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano; Educación En Uruguay; Curricula.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros);

-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.(2017)- Libro Anestesia Locorregional . 6 Tomos:

-Tomo I: Índice; Introducción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.

-Tomo II: Bases Conceptuales; Canales; Canal Iónico: Sodio; Bomba Sodio-Potasio; Canal Calcio; Despolarización; Canalopatías; Inflamación; Sistema Autoinmune; Trastornos; Síndromes Funcionales.

-Tomo III: Ciencias Cognitivas; Historia Ciencias; Organización General Nerviosa; Neuroanatomía; Cambios Anatomofuncionales, Sociales, Nutricionales y Ambientales; Sistemas Integración; Neurotransmisores; Comportamiento; Realimentación.

- Tomo IV: Anestésicos Locales; Tratamiento Del Dolor; Escala analgésica De La O.M.S..

-Tomo V: Vías De Administración Fármacos; Clínica Del Dolor; Analgesia; Anestesia Intradural; Anestesia Epidural; Bloqueos; Acupuntura; Pseudociencias. y

- Tomo VI: Anestesia En Especialidades: Cirugía Plástica y Estética; Oftalmológica; ORL; Odontológica; Traumatológica; Gineco-obstétrica; Urológica; Ambulatoria; Abdominal; Pediátrica; Geriátrica. Curricula. Bibliografía.

-  - Barmaimon, Enrique.(2017)- Libros Anestesia En Urología . 6 Tomos:

- Tomo I: Prólogo; Introducción; Historia, Generalidades; Urología; Anestesiología.

-Tomo II: Coagulación; Émbolos; Sistemas Integración; Canales.

-TOMO III: Bases Cognitivas; Organización Nerviosa; Neurotransmisores; Homeostasis; Conducta; Realimentación; Sistemas Autoinmunes.

-TOMO IV: Sistemas Autoinmunes

-TOMO V: Ciencias Cognitivas.

-Tomo VI: Patologías Cognitivas y Neurológicas, Situaciones Cognitivas, Anestesia En Urología, Curricula; Bibliografía.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

.  - Barmaimon, Enrique.(201)- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

TOMO I: Prólogo; Introducción; Angioedema Hereditario y Adquirido; Embolia Pulmonar; Angioedema; Cambios Anátomo Funcionales, Psíquicos, Sociales, y Ambientales; Neuropsicología Cognitiva; Neurotecnología; Sangre; Características Neuronas.

-TOMO II: Angioedema Infantil, Hereditario, y Adquirido; Trastornos Alérgicos,, Aneurismas; Embolias, Trombosis ,TVP, Coagulación. --

- TOMO III: Sistemas Integración, Plasticidad Neuronal, Canales, Canulopatías, Inflamación.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-TOMO IV: Alergología; Síndrome Autoinmune, Enfermedades Autoinmunes; Endocrinología: Sistema Endócrino, Prostaglandinas, Transducción de Señal, Segundo Mensajero; Hematología; RTU Próstata; Disco, Hernia y Columna Vertebral.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

. [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

- .-BARMAIMON, ENRIQUE: TESIS DE DOCTORADO: Reanimación Cardiovascularrespiratoria Fuera de Sala de Operaciones. UDELAR. Año 1962..

0 0 0 0 0 0 0.

- 27.1.2.3.14.1.1.5)-- MEJOR MODELO DE GESTIÓN .

-Schiffer et al., en2004, sostienen que hayuna buena gestión y razones financieras de acercamiento.

-Evolución de las instituciones :

-Becas "Comportamiento Neurología y neuropsiquiatría" están acreditados por el Consejo Unido de Subspecialties neurológico (UCNS; www.ucns.org), de manera análoga a la acreditación de las residencias de [psiquiatría](#) y [Neurología](#) en los Estados Unidos por el [Board americano de Psiquiatría y Neurología](#) (ABPN).

-La [American Neuropsychiatric Association](#) (ANPA) fue fundada en 1988, y es la sociedad de subespecialidad Médica Americana de psiquiatras. ANPA celebra una reunión anual y ofrece otros foros para la educación, y creación de redes entre subespecialistas en Neurología conductual y neuropsiquiatría, así como los médicos, científicos y educadores en campos profesionales. American psiquiátrico editorial, Inc.publishes el peer-review *revista de Neuropsiquiatría y Neurociencias Clínicas*, que es la revista oficial de ANPA.

- La creacción y la evolución de las Ciencias Cognitivas en la mayyoría de los paises.

-Organizaciones Internacionales:

-La Asociación neuropsiquiátrica internacional fue establecida en 1996. ^[6] INA celebra congresos cada dos años en países de todo el mundo,, y se asocia con asociaciones neuropsiquiátricas regionales alrededor del mundo, a apoyar conferencias regionales neuropsiquiátricas, y facilitar el desarrollo de neuropsiquiatría de los países o regiones donde se llevan a cabo las conferencias. Prof. Roberto Haim Belmaker ^[7] es el actual Presidente de la organización mientras que [El Prof. Ennapadam S Krishnamoorthy](#) ^[8] sirve como Presidente electo con el Dr. Gilberto Brofman como Secretario-Tesorero. ^[9]

-La Asociación británica de Neuropsiquiatría (BNPA) fue fundada en 1987^[10], y es el principal cuerpo académico y profesional para médicos y profesionales aliado a la medicina en el Reino Unido, trabajando en la interfaz de la clínica, y Psiquiatría y Neurociencias cognitivas.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Recientemente, se fundó una nueva sociedad profesional sin fines de lucro, denominada [Foro neuropsiquiátricos \(NPF\)](#) . NPF tiene como objetivo apoyar la comunicación efectiva y colaboración interdisciplinaria, desarrollar planes de educación y proyectos de investigación, organizar seminarios y conferencias neuropsiquiátricos.

- En la UDELAR de Montevideo, Uruguay, en su Claustro Central, en el año 2016, se aprobó la Creación de las Ciencias Cognitivas, carrera tangencial interdisciplinaria, donde participan las Facultades de Ciencias, de Medicina, de Psicología y de Ingeniería.

- 27.1.2.3.14.1.2)- Véase También.

- [American Neuropsychiatric Association](#)
- [Neuropsiquiatría cognitiva](#)
- [Neurología](#)
- [Neuropsicología](#)
- [Psiquiatría](#)
- [Psychoneuroimmunology](#)

-27.1.2.3.14.1.3)- Referencias.

1. [^] [Saltar hasta:](#) ^{un b c} Yudofsky, S.C.; Hales, E.H. (2002). "Neuropsiquiatría y el futuro de la psiquiatría y la neurología". *Diario americano de la psiquiatría*. 159 (8): 1261-1264. [Doi:10.1176/appi.ajp.159.8.1261](#).
2. [^] [Saltar hasta:](#) ^{un b c} Martin, J. B. (2002). "La integración de la neurología, psiquiatría y neurociencia en el siglo XXI". *Diario americano de la psiquiatría*. 159 (5): 695-704. [Doi:10.1176/appi.ajp.159.5.695](#). [PMID 11986119](#).
3. [Saltar ^](#) Berrios, G.E.; Trío, I.S. (2002). "El concepto de Neuropsiquiatría: una descripción histórica". *Diario de la investigación psicosomática*. 53 (2): 629-638. [Doi:10.1016/s0022-3999\(02\)00427-0](#). [PMID 12169337](#).
4. [Saltar ^](#) Precio, B.H.; Adams, R.D.; Coyle, J.T. (2000). "Neurología y psiquiatría: cerrar la gran brecha". *De Neurología*. 54 (1): 8 – 14. [Doi:10.1212/wnl.54.1.8](#). [PMID 10636118](#).
5. [^] [Saltar hasta:](#) ^{un b c} Kendler, K.S. (2005). "Hacia una estructura filosófica para la psiquiatría". *Diario americano de la psiquiatría*. 162 (3): 433-440. [Doi:10.1176/appi.ajp.162.3.433](#). [PMID 15741457](#).
6. [Saltar ^](#) ["Asociación neuropsiquiátrica internacional"](#). Página Web oficial.
7. [Saltar ^](#) ["פרופ של הבית אתר"](#). [haimbelmaker.co.il](#) . Obtenido el 25-01-2017 .
8. [Saltar ^](#) [«Neurokrish - el centro de Neuropsiquiatría»](#).
9. [Saltar ^](#) ["Asociación neuropsiquiátrica internacional"](#). Miembros del Comité.
10. [Saltar ^](#) ["Boletín del colegio a real de psiquiatras" \(PDF\)](#).

11-Arciniegas DB, Kaufer DI; Comité Consultivo Mixto sobre la certificación de la subespecialidad de la Asociación Americana de neuropsiquiátrica; Sociedad para la neurología conductual y cognitivo. Currículo para la formación en comportamiento *Neurociencia, la exploración del cerebro*pp.784,785,786.

12--  - Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes : .Tomo I: Presentación, Índice, Prólogo, Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo e Irrigación Sanguínea, Sistematización General, Organización Estructural Anatómica;
.Tomo II: Organización Funcional: Los Sistemas Funcionales de Integración, Organización Anatomofuncional, Reglas para el Estudio e Interpretación del Sistema Nervioso, Medio Interno;; y

.Tomo III: Neurona y Sinapsis, Potenciales Neuronales e Integración Interneuronal, Los Neurotransmisores, Los Conjuntos Neuronales, Envejecimiento, y Los Límites entre la Vida y la Muerte.) .

-Ed. EDUSMP.(1984) .Lima, Perú. B.V.S.

-. Alcance Gratuito , de 70 libros en la Biblioteca Virtual de Salud del S.M.U. que son:. LIBROS PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON. (www.bvssmu@org.uy [libros], [barmaimon]). .(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

13-  - Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.

-  -Barmaimon, Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos:

. Tomo I: Filosofía, Psicología, Neuroanatomía Funcional, Neurociencias, Lingüística, Antropología, Inteligencia Artificial;

. Tomo II: Cognición, Gestión del Conocimiento, Feromonas, Psiconeurobiología Amor y Sexo, Mente; y

.Tomo III: Anexos Ciencias Cognitivas.

-1ªEd. Virtual, B.V.S. . Montevideo, Uruguay . B.V.S.

14-  -Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos:

. Tomo I: Introducción, Algunos Puntos básicos, Canalopatías, Sistemas Autoinmunes, Enfermedades Autoinmunes;

. Tomo II: Sistema Nervioso, Sistemas de Integración, Test Psicológicos;y

. Tomo III: Patologías, Reserva Cognitiva, Telepatología, Medio Ambiente, Tratamientos, Psicoterapia, Ciberpsicoterapia, Personalidad, Comportamiento, Pensamiento, Sentimiento, Identidad, Sensación, Intuición, Sentimiento, Diagnóstico, Patologías Cognitivas, Patologías Neurológicas, Enzimas, Certeza y Opinión, Inconsciente, Psiconeuroinmunología, Sueño, Memoria, Optimismo, Ansiedad, Posmodernismo.

-. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.- (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).

.15.  - Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación E Autoinmunes. 6 Volúmenes :

.Tomo I: Introducción, Historia Medicina, Generalidades, Características Urológicasa; Anestesiológicas, De Coagulación, T.E. P.; Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo e Irrigación Sanguínea, Sistematización General, Organización Estructural Anatómica;

.Tomo II: Organización Funcional: Los Sistemas Funcionales de Integración, Organización Anatomofuncional, Reglas para el Estudio e Interpretación del Sistema Nervioso, Medio Interno;; y

.Tomo III: Neurona y Sinapsis, Potenciales Neuronales e Integración Interneuronal, Los Neurotransmisores, Los Conjuntos Neuronales, Envejecimiento, y Los Límites entre la Vida y la Muerte.) . -Ed. EDUSMP.(1984) .Lima, Perú. B.V.S..

28. - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

TOMO I: Prólogo; Introducción; Angioedema Hereditario y Adquirido; Embolia Pulmonar; Angioedema; Cambios Anatómo Funcionales, Psíquicos, Sociales, y Ambientales; Neuropsicología Cognitiva; Neurotecnología; Sangre; Características Neuronas.

-TOMO II: Angioedema Infantil, Hereditario, y Adquirido; Trastornos Alérgicos,, Aneurismas; Embolias, Trombosis ,TVP, Coagulación.

--

- TOMO III: Sistemas Integración, Plasticidad Neuronal, Canales, Canulopatías, Inflamación.

-TOMO IV: Alergología; Síndrome Autoinmune, Enfermedades Autoinmunes; Endocrinología: Sistema Endócrino, Prostaglandinas, Transducción de Señal, Segundo Mensajero; Hematología; RTU Próstata; Disco, Hernia y Columna Vertebral.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

. [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

.-16. .  - - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro Anestesia Locorregional . 6 Tomos:

-Tomo I: Índice; Introducción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.

-Tomo II: Bases Conceptuales; Canales; Canal Iónico: Sodio; Bomba Sodio-Potasio; Canal Calcio; Despolarización; Canulopatías; Inflamación; Sistema Autoinmune; Trastornos; Síndromes Funcionales.

-Tomo III: Ciencias Cognitivas; Historia Ciencias; Organización General Nerviosa; Neuroanatomía; Cambios Anatomofuncionales, Sociales, Nutricionales y Ambientales; Sistemas Integración; Neurotransmisores; Comportamiento; Realimentación.

- Tomo IV: Anestésicos Locales; Tratamiento Del Dolor; Escala analgésica De La O.M.S..

-Tomo V: Vías De Administración Fármacos; Clínica Del Dolor; Analgesia; Anestesia Intradural; Anestesia Epidural; Bloqueos; Acupuntura; Pseudociencias. y

- Tomo VI: Anestesia En Especialidades: Cirugía Plástica y Estética; Oftalmológica; ORL; Odontológica; Traumatológica; Gineco-obstétrica; Urológica; Ambulatoria; Abdominal; Pediátrica; Geriátrica. Curricula. Bibliografía.

-17- .  - - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

TOMO I: Prólogo; Introducción; Angioedema Hereditario y Adquirido; Embolia Pulmonar; Angioedema; Cambios Anatómo Funcionales, Psíquicos, Sociales, y Ambientales; Neuropsicología Cognitiva; Neurotecnología; Sangre; Características Neuronas.

-TOMO II: Angioedema Infantil, Hereditario, y Adquirido; Trastornos Alérgicos,, Aneurismas; Embolias, Trombosis ,TVP, Coagulación.

--

- TOMO III: Sistemas Integración, Plasticidad Neuronal, Canales, Canulopatías, Inflamación.

-TOMO IV: Alergología; Síndrome Autoinmune, Enfermedades Autoinmunes; Endocrinología: Sistema Endócrino, Prostaglandinas, Transducción de Señal, Segundo Mensajero; Hematología; RTU Próstata; Disco, Hernia y Columna Vertebral.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

. [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-27.3)- Otras Fuentes Consultadas.

- Neurología y Neuropsiquiatría. J Neuropsiquiatría Clin Neurosci. Invierno 2006; 1:6-
- Barrett, T.B. Hauger, R.L., Kennedy, J.L., Sadovnick, A.D., Remick, R.A. & Keck, P.E, McElroy, S L, Alexander, L., Shaw, S.H. y Kelsoe, J. (2003) evidencia que un

- polimorfismo de un solo nucleótido en el promotor del gene kinase 3 del receptor G proteína asociados con trastorno bipolar" *Psiquiatría Molecular* 8, 546–557.
- Becker, A.E. (2004) televisión, trastornos alimenticios y jóvenes mujeres en Fiji: imagen corporal e identidad de negociación durante el rápido cambio Social. *Cultura, medicina y psiquiatría*, 28(4): 533 – 559.
 - Bell, V., Halligan, P.W., Ellis, H.D. (2006). Explicar delusions: una perspectiva cognitiva. [Tendencias en Ciencias cognitivas](#), 10(5), 219-26.
 - Ferenczi, S. (1921) observaciones psicoanalíticas sobre tic. [Revista internacional de psicoanálisis](#), 2: 1-30.
 - Gamazo-Garran, P., Soutullo, C.A. y Ortuno, f el. (2002) trastorno obsesivo compulsivo trastorno secundario al dysgerminoma del cerebro en un muchacho adolescente: un informe del caso de emisión de positrones. *Diario de niños y adolescentes Psicofarmacología*, 12, 259-263.
 - Verde, M.F. (2001) esquizofrenia reveló: De las neuronas a las interacciones sociales. Nueva York: W.W. Norton.
 - Kaye, W.H., achicador, U.F., Frank, G.K., Wagner, A. & Henry, S.E. (2005). Imágenes cerebrales de la serotonina después de la recuperación de anorexia y bulimia nerviosa. *Fisiología y comportamiento*, 86(1-2), 15-7
 - Koch, C. & Laurent, G. (1999). Complejidad y el sistema nervioso" *ciencia* 284(5411), 96-8.
 - Lerner, A.J. & Whitehouse, P.J. (2002) Aspectos neuropsiquiátricos de las demencias asociadas con disfunción motora. Washington, DC: American Psychiatric (pp 931-937)
 - Linden, D. e. J. (2006). Como psicoterapia cambia el cerebro – la contribución de neuroimaging funcional" *Psiquiatría Molecular* 11, 528-38.
 - Marr, D. (1982). Visión: Un enfoque computacional. San Francisco: Freeman & Co.
 - Mayberg, H.S. (1997). Dysregulation límbico cortical: un modelo propuesto de la depresión. *Diario de la neuropsiquiatría y Neurociencias Clínicas*, 9, 471-481.
 - Mocellin, R., Walterfang, M. & Velakoulis, D. (2006) neuropsiquiatría de alucinaciones visuales complejas. *Australiano y diario de Nueva Zelandia del australiano y diario de Nueva Zelandia de la psiquiatría*, 40, 742-751
 - Rempel-Clover, N.L., Zola, S.M., Squire, L.R. y Amaral, D.G. (1996). Tres casos de soportar el deterioro de la memoria después del daño bilateral se limita a la formación hipocampal" *Journal of Neuroscience* 16, 5233-5255
 - Robertson, M.M. (2000). El síndrome de Tourette, condiciones asociadas y las complejidades del tratamiento" *cerebro* 123(3), 425-462.
 - Ross, C.A., Margolis, R.L., lectura, S.A.J., Pletnikov, M. & Coyle, J.T (2006). Neurobiología de la esquizofrenia" *neurona* 52, 139-153.
 - Sabshin, M. (1990). Puntos de inflexión en el siglo XX la psiquiatría americana" *American Journal of Psychiatry* 147 (10), 1267-1274.
 - Sachdev, P.S. (2005). ¿A dónde Neuropsiquiatría? *Diario de la neuropsiquiatría y Neurociencias Clínicas*, 17, 140-141.
 - Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, T.M. & Baxter, L.R. (1998). Neuroimagen y circuitaría subcortical frontal en el trastorno obsesivo compulsivo. [Diario británico de la psiquiatría](#), 173(35), 26-37.
 - Schiffer, R.B, Bowen, B., Hinderliter, J., Hurst, D.L., Nanson Lajara, W.A. & Packard, R.C. (2004). Neuropsiquiatría: Un modelo de gestión académica de medicina. *Diario de la neuropsiquiatría y Neurociencias Clínicas*, 16, 336-341.
 - Shapiro, A.K., Shapiro, E., Wayne, H. & Clarkin, J. (1973). Factores de orgánica en el síndrome de Gilles de la Tourette. [Diario británico de la psiquiatría](#), 122, 659-664.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S., Murray, R.M. & McGuire, P.K. (2000). Mapeo de las alucinaciones auditivas en esquizofrenia mediante resonancia magnética funcional" *Archives of General Psychiatry* 57, 1033-1038.
- Cantante, H.S. (1997). Neurobiología del síndrome de Tourette. *Clínicas neurológicas*, 15, 357-379.
- Tienari, P., Wynne, L. C., Sorri, A., Lahti, I., Läksy, K., Moring, J., Naarala, M., Nieminen, P. y Wahlberg K. interacción genotipo – ambiente (2004) trastorno del espectro de la esquizofrenia: estudio de seguimiento a largo plazo de niños adoptados finlandeses. [Diario británico de la psiquiatría](#), 184, 216-222.
- Uher, R. & Treasure, J. (2005) cerebro lesiones y trastornos de la alimentación. *Revista de Neurología, Neurocirugía y psiquiatría*, 76, 852-7.
- Vawter, M.P., liberado, W.J. y Kleinman, J.E. (2000). Neuropatología del trastorno bipolar" *Psiquiatría biológica* 48, 486-504.

-27.1.2.3.14.1.4)- Acoplamiento Externos .

- Certificación de la subespecialidad.

- [Comportamiento Neurología y neuropsiquiatría, Consejo Unido para subespecialidades neurológicas, Estados Unidos.](#)

-Revistas .

- [El diario de la neuropsiquiatría y Neurociencias Clínicas.](#)
- [Tratamiento y enfermedades neuropsiquiátricas.](#)
- [Neuropsiquiatría clínica: Revista de la evaluación del tratamiento.](#)
- [Neuropsiquiatría cognitiva.](#)

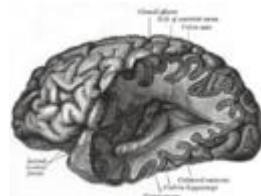
-Organizaciones internacionales/nacionales.

- [Foro neuropsiquiátrico.](#)
- [Foro neuropsiquiátrico - facebook.](#)
- [American Neuropsychiatric Association.](#)
- [La Asociación británica de Neuropsiquiatría.](#)
- [Colegio Real de psiquiatras, grupo de interés especial en neuropsiquiatría \(signo\).](#)
- [Asociación neuropsiquiátrica internacional.](#)
- [Neuropsiquiatría en Nueva Zelanda.](#)
- [Sociedad para la neurología conductual y cognitivo.](#)

-Programas específicos de Neuropsiquiatría.

- [Unidad de Neuropsiquiatría del Royal Melbourne Hospital.](#)
- [Neuropsiquiatría programa, Columbia Británica, Canadá.](#)
- [Programa de Neuropsiquiatría de la Universidad de Pennsylvania.](#)
- [Programa de Neuropsiquiatría de la Universidad de Chicago.](#)
- [Programa de Neuropsiquiatría en Sheppard Pratt, Estados Unidos.](#)

[Neurociencia](#)

<u>Esquema de la neurociencia</u>	
<u>Básico</u> <u>Ciencia</u>	• <u>Comportamiento epigenética</u> • <u>Genética conductual</u> • <u>Neurociencia celular</u> • <u>Neurociencia computacional</u> • <u>Connectomics</u> • <u>Genética de la proyección de imagen</u> • <u>Neurociencia Integrativa</u> • <u>Neurociencia molecular</u> • <u>Ingeniería neural</u> • <u>Neuroanatomía</u> • <u>Neuroquímica</u> • <u>Neuroendocrinología</u> • <u>Neurogenética</u> • <u>Neuroinformática</u> • <u>NeuroMetrics</u> • <u>Neuromorfología</u> • <u>Neurophysics</u> • <u>Neurofisiología</u>
<u>Clínica</u> <u>Neurociencia</u>	 • <u>Neurología conductual</u> • <u>Neurofisiología Clínica</u> • <u>Neurocardiología</u> • <u>Neuroepidemiología</u> • <u>Neurogastroenterology</u> • <u>Neuroinmunología</u> • <u>Cuidado neurointensivo</u> • <u>Neurología</u> • <u>Neurooncology</u> • <u>Neuro-oftalmología</u> • <u>Neuropatología</u> • <u>Neurofarmacología</u> • <u>Neuroprosthetics</u> • <u>Neuropsiquiatría</u> • <u>Neurorradiología</u> • <u>Neurorrehabilitación</u>

	• Neurocirugía • Neurotology • Neurovirology • Neurociencia nutricional • Psiquiatría
Cognitivo Neurociencia	• Neurociencia afectiva • Neurociencia Conductual • Cronobiología • Cognición celular molecular • Control del motor • Neurolingüística • Neuropsicología • Neurología sensorial • Neurociencia social • Neurociencia de sistemas
Interdisciplinario campos	• Neurociencia del consumo • Neurociencia cultural • Neurociencia educativa • Neurología evolutiva • Neuroanthropology • Neurobioengineering • Neurobotics • Neurocriminology • Neuroeconomía • Neuroepistemology • Neuroesthetics • Neuroética • Neuroetología • Neurohistory • Neuroley • Neuromarketing • Neurophenomenology • Neurophilosophy • Neuropolitics

	• Neurorobotics • Neuroteología • Paleoneurobiology
Conceptos	• Interfaz cerebro-computadora • Desarrollo neuronal • Neural network (artificial) • Neural network (biológicas) • Teoría de detección de • Monitorización neurofisiológica intraoperatoria • Neurochip • Neurodegeneración • Trastorno del neurodesarrollo • Neurodiversity • Neurogénesis • Neuroimaging • Sistema del neuroimmune • Neuromanagement • Neuromodulación • Neuroplasticidad • Neurotecnología • Neurotoxina
	•  Libro •  Categoría •  Commons •  Portal •  Wikiproyecto
	Psiquiatría
	• Portal
Subespecialidades	• Psiquiatría de adicción • Psiquiatría biológica

	• Psiquiatría infantil y adolescente • Psiquiatría transcultural • Discapacidad en el desarrollo • Trastornos de la alimentación • Psiquiatría de la emergencia • Psiquiatría Forense • Psiquiatría geriátrica • Psiquiatría de enlace • Psiquiatría militar • Neuropsiquiatría • Medicina paliativa • Para el dolor • Psicoterapia • Medicina de sueño
Organizaciones	• Tablero americano de la psiquiatría y la neurología • American Neuropsychiatric Association • Asociación Americana de Psiquiatría • Campaña contra el abuso psiquiátrico • Sociedad China de Psiquiatría • Psiquiatría democrática • Asociación Europea de Psiquiatría • Iniciativa mundial sobre Psiquiatría • Colegio de psiquiatras de Hong Kong • Asociación psiquiátrica independiente de Rusia • Sociedad psiquiátrica India • Instituto a nacional de Salud Mental • Asociación de Philadelphia • Real Australia y New Zealand College of Psychiatrists • Colegio a real de psiquiatras • Trabajo de Comisión para investigar el uso de la psiquiatría para fines políticos • Asociación Mundial de Psiquiatría • Sociedad taiwanesa de psiquiatría infantil y adolescente
Temas relacionados	• Contra-psiquiatría

Listas de

- [Medicina conductual](#)
 - [Neurociencias Clínicas](#)
 - [Genética de la proyección de imagen](#)
 - [Neuroimaging](#)
 - [Neurofisiología](#)
 - [Filosofía de la psiquiatría](#)
 - [Abuso político de la psiquiatría](#)
 - [Psiquiatra](#)
 - [Epidemiología Psiquiátrica](#)
 - [Genética psiquiátrica](#)
 - [Movimiento psiquiátrico de los sobrevivientes](#)
 - [Medicina psicosomática](#)
 - [Psico-oncología](#)
 - [Psicofarmacología](#)
 - [Psicocirugía](#)
 - [Psicoanálisis](#)
-
- [Esquema del movimiento psiquiátrico de los sobrevivientes](#)
 - [Psiquiatras](#)
 - [Trastornos neurológico](#)
 - [Temas de consejería](#)
 - [Psicoterapias](#)
 - [Medicamentos psiquiátricos](#)
 - [por la condición tratada](#)

-27.1..2.3.14.1.5)- Enlaces Externos.

Obtenido de

"<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Neuropsychiatry&oldid=840122961>"

Categorías:

- [Neuropsiquiatría.](#)
- [Neurología.](#)
- [Especialidades psiquiátricas.](#)
- [Tratamiento del trastorno bipolar.](#)

Categorías ocultas:

- [Artículos de Wikipedia que necesitan estilo edición de junio de 2009](#)
- [Todos los artículos que necesitan edición de estilos](#)

Editar enlaces

- Esta página fue por última vez el 07 de mayo de 2018, en 21:41.

- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual](#); condiciones adicionales pueden aplicar. Al usar este sitio, usted acepta los [Términos de uso](#) y [Política de privacidad](#). Wikipedia® es una marca registrada de la [Wikimedia Foundation, Inc.](#), una organización sin fines de lucro.
- [Política de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Descargos de responsabilidad](#)
- [Póngase en contacto con Wikipedia](#)
- [Desarrolladores de](#)
- [Declaración de galleta](#)
- [Vista móvil](#) .

- 27.1.2.3.15)- SISTEMA NEUROENDOCRINO .

- : [metabolismo](#), [circulación enterohepática](#) y [camino metabólico](#)

- *Vea también:* [Enzima § Reglamento](#)

-El [sistema neuroendocrino](#) es el mecanismo por el cual el hipotálamo mantiene la homeostasis, regulación del [metabolismo](#), reproducción, comer y beber comportamiento, utilización de la energía, osmolaridad y la presión arterial.

-La regulación del metabolismo, se lleva a cabo por [hipotalámico](#) interconexiones a otras glándulas. ^[61] tres [glándulas endocrinas](#) del [eje hipotalámico – hipofisario – gonadal](#) (eje HPG) a menudo trabajan juntos y tienen importantes funciones reguladoras. Dos otros ejes endocrinos reguladoras son el [eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal](#) (eje HPA) y el [eje hipotálamo – hipófisis – tiroides](#) (eje HPT).

-El [hígado](#) también tiene muchas funciones reguladoras del metabolismo. Una función importante es la producción y el control de [los ácidos biliares](#). Demasiado ácido de bilis puede ser tóxico para las células y su síntesis puede ser inhibida por la activación de [FXR](#) un [receptor nuclear](#). ^[4]

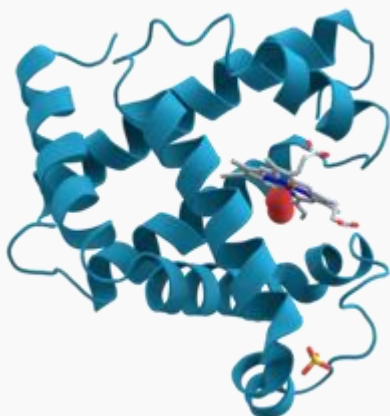
-27.1.2.3.15.7)- METABOLISMO.

- De Wikipedia, la enciclopedia libre.

- . **Ver :** [Metabolismo de la célula](#).

Parte de una serie de

[Bioquímica](#)



Componentes clave

[Biomoléculas](#)

Metabolismo

[Índice](#)

[Esquema](#)

Historia y temas

[Historia](#)

[Bioquímica](#)

[Biología de la célula](#)

[Bioinformática](#)

[Enzimología](#)

[Genética](#)

[Inmunología](#)

[Biología molecular](#)

[Bioquímica de las plantas](#)

[Biología estructural](#)

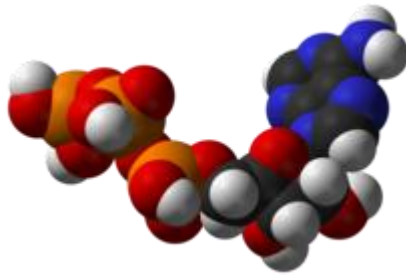
[Ramas de la bioquímica](#)

[Lista de bioquímicos](#)

Glosarios

[Glosario de Biología](#)

[Glosario de química](#)



-Estructura del [trifosfato de adenosina](#) (ATP), un intermediario central en el metabolismo energético

-Metabolismo (del [griego](#): μεταβολή *metabolē*, "cambiar") es el conjunto de la [vida](#)-sostener [las transformaciones químicas](#) en las [células](#) de los [organismos](#). Los tres propósitos principales de metabolismo son la conversión de alimento y combustible a la energía para ejecutar los procesos celulares, la conversión de alimento y combustible a los bloques de edificio para [proteínas](#), [lípidos](#), [ácidos nucleicos](#) y algunos hidratos de carbono de y la eliminación de [desechos nitrogenados](#). Estas [enzima](#)-catalizadas reacciones permiten organismos crecer y reproducirse, mantener sus estructuras y responden a sus ambientes. El metabolismo de la palabra también puede referirse a la suma de todas las reacciones químicas que ocurren en los organismos vivos, incluyendo [la digestión](#) y el transporte de sustancias en y entre diversas células, en el cual caso el conjunto de reacciones dentro de las células se llama metabolismo intermediario o del metabolismo intermedio.

- Metabolismo se divide generalmente en dos categorías: [catabolismo](#), la *ruptura* de la materia orgánica por ejemplo, la descomposición de la glucosa a piruvato por la [respiración celular](#) y el [anabolismo](#), la *construcción* de los componentes de las células como [proteínas](#) y [ácidos nucleicos](#). Por lo general, rompiendo comunicados de [energía](#) y la construcción consumen energía.

-Las reacciones químicas del metabolismo se organizan en [rutas metabólicas](#), en el que un químico se transforma a través de una serie de pasos en otro producto químico, por una secuencia de [enzimas](#). Las enzimas son cruciales para el metabolismo porque permiten organismos unidad deseable reacciones que requieren [energía](#) que no ocurrirán por sí solos, por [acoplamiento](#) les [espontáneas](#) reacciones que liberan energía. Las enzimas actúan como [catalizadores](#) que permiten las reacciones proceder más rápidamente. Las enzimas también permiten la [regulación](#) de vías metabólicas en respuesta a cambios en el entorno [de la célula](#) o a [señales](#) de otras células.

-El sistema metabólico de un organismo particular determina qué sustancias encontrará [nutritivas](#) y [venenosas](#). Por ejemplo, algunas [procariotas](#) utilizan [sulfuro de hidrógeno](#) como nutriente, pero este gas es venenoso para los animales. ^[1] la velocidad del metabolismo, el [metabolismo](#), influye en cuánto alimento un organismo requiere y también afecta a cómo es capaz de conseguir que los alimentos.

- Una característica llamativa del metabolismo es la similitud de las rutas metabólicas básicas y componentes entre especies incluso muy diferentes. ^[2] por ejemplo, el conjunto de [ácidos carboxílicos](#) que son mejor conocidos como los intermedios del [ciclo del ácido cítrico](#) están presentes en todos los organismos conocidos, encontrados en especies tan diversas como la [unicelular](#) bacteria [Escherichia coli](#) y enormes [organismos multicelulares](#) como los

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

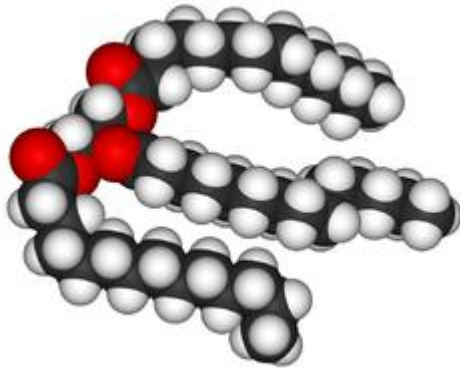
[elefantes](#).^[3] estas semejanzas llamativas en las vías metabólicas son probablemente debido a su temprana aparición en la [historia evolutiva](#) y su retención por su [eficacia](#).^{[4] [5]}.

- Índice.

- 27.1.2.3.15.7)- METABOLISMO.
- 27.1.2.3.15.7.[1](#))- [Productos Bioquímicos Clave](#).
- 27.1.2.3.15.7.[1.1](#))- [Aminoácidos y Proteínas](#).
- 27.1.2.3.15.7.[1.2](#))- [Lípidos](#).
- 27.1.2.3.15.7.[1.3](#))- [Hidratos de Carbono](#).
- 27.1.2.3.15.7.[1.4](#))- [Nucleótidos](#).
- 27.1.2.3.15.7.[1.5](#))- [Coenzimas](#).
- 27.1.2.3.15.7.[1.6](#))- [Minerales y Cofactores](#).
- 27.1.2.3.15.7.[2](#))- [Catabolismo](#).
- 27.1.2.3.15.7.[2.1](#))- [Digestión](#).
- 27.1.2.3.15.7.[2.2](#))- [Energía de Compuestos Orgánicos](#).
- 27.1.2.3.15.7.[3](#))- [Transformaciones de Energía](#).
- 27.1.2.3.15.7.[3.1](#))- [Fosforilación Oxidativa](#).
- 27.1.2.3.15.7.[3.2](#))- [Energía de Compuestos Inorgánicos](#).
- 27.1.2.3.15.7.[3.3](#))- [Energía de la Luz](#).
- 27.1.2.3.15.7.[4](#))- [Anabolismo](#).
- 27.1.2.3.15.7.[4.1](#))- [Fijación de Carbono](#).
- 27.1.2.3.15.7.[4.2](#))- [Carbohidratos y Glycans](#).
- 27.1.2.3.15.7.[4.3](#))- [Ácidos grasos, Isoprenoides y Esteroides](#).
- 27.1.2.3.15.7.[4.4](#))- [Proteínas](#).
- 27.1.2.3.15.7.[4.5](#))- [Salvamento y Síntesis de Nucleótidos](#).
- 27.1.2.3.15.7.[5](#))- [Xenobióticos y Metabolismo Redox](#).
- 27.1.2.3.15.7.[6](#))- [Termodinámica de Organismos Vivos](#).
- 27.1.2.3.15.7.[7](#))- [Regulación y Control](#).
- 27.1.2.3.15.7.[8](#))- [Evolución](#).
- 27.1.2.3.15.7.[9](#))- [Investigación y Manipulación](#).
- 27.1.2.3.15.7.[10](#))- [Historia](#).
- 27.1.2.3.15.7.[11](#))- [Véase También](#).
- 27.1.2.3.15.7.[12](#))- [Referencias](#).
- 27.1.2.3.15.7.[13](#))- [Lectura Adicional](#).
- 27.1.2.3.15.7.[14](#))- [Acoplamiento Externos](#).
- 27.1.2.3.15.7.15)- [Enlaces Externos](#)

- 27.1.2.3.15.7.1)- [Productos Bioquímicos Clave](#).

- Ver: [biomoléculas](#), [bioquímica](#) y [celular \(biología\)](#).



-Estructura de un lípido de [triacilglicerol](#)



- Este es un diagrama que representa un amplio conjunto de rutas metabólicas humanas.

- La mayoría de las estructuras que componen los animales, las plantas y los microbios, se hace de tres clases básicas de [molécula](#): [aminoácidos](#), [carbohidratos](#) y [lípidos](#), que a menudo son llamado [grasas](#). Como estas moléculas son vitales para la vida, las reacciones metabólicas, se centran en la fabricación de estas moléculas, durante la construcción de las células y tejidos, o de romperlas y utilizarlas como fuente de energía, por su digestión. . Estos productos bioquímicos se pueden unir para hacer [polímeros](#) como el [ADN](#) y [las proteínas](#), que son [macromoléculas](#) esenciales de la vida.

Tipo de molécula	Nombre de forma de monómero	Nombre de formas de polímero	Ejemplos de formas de polímero
Los aminoácidos	Los aminoácidos	Proteínas (hecho de polipéptidos)	Proteínas fibrosas y proteínas globulares
Hidratos de carbono	Monosacáridos	Polisacáridos	Almidón , glucógeno y celulosa
Ácidos nucleicos	Nucleótidos	Polinucleótidos	ADN y ARN

- 27.1.2.3.15.7.1.1)- Aminoácidos y Proteínas.

- [Las proteínas](#) están hechas de [aminoácidos](#), arreglado en una cadena lineal ,unida entre sí por [enlaces peptídicos](#). Muchas proteínas son [enzimas](#), que [catalizan](#) las reacciones químicas en el metabolismo.

.Otras proteínas tienen funciones estructurales o mecánicas, como las que forman el [citoesqueleto](#), un sistema de [andamiaje](#), que mantiene la forma celular. ^[6].

. Las proteínas también son importantes en: la [señalización celular](#), la [respuesta inmune](#), la [adhesión celular](#), el [transporte activo](#) a través de membranas, y el [ciclo celular](#). ^[7].

. Los aminoácidos también contribuyen al metabolismo energético celular, al proporcionar una fuente de carbono para la entrada en el ciclo del ácido cítrico ([ciclo del ácido tricarbóxílico](#)), ^[8] sobre todo cuando una fuente primaria de energía, como la [glucosa](#), es escasa, o cuando las células se someten a estrés metabólico. ^[9].

-27.1.2.3.15.7.1.2)- Lípidos.

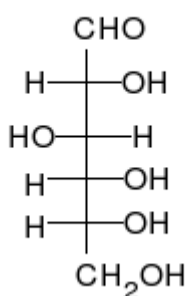
- [Los lípidos](#) son el grupo más diverso de productos bioquímicos. Sus principales usos estructurales son como parte de [las membranas biológicas](#) internas y externas, tales como la [membrana de la célula](#), o como una fuente de energía. ^[7].

. Los lípidos son definidos normalmente como [hidrofóbicos](#) o [anfipáticos](#) que son moléculas biológicas que se disuelven en [solventes orgánicos](#), tales como [benceno](#) o [cloroformo](#). ^[10].

. Las [grasas](#) son un gran grupo de compuestos que contienen [ácidos grasos](#) y [glicerol](#); una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos [ésteres](#), se llama un [triacilgliceride](#). ¹¹.

. Existen varias variaciones de esta estructura básica, incluyendo backbones (espinazos) alternos como la [esfingosina](#) de los [esfingolípidos](#), e [hidrofílico](#) de grupos como [fosfato](#) „como en [los fosfolípidos](#). [Esteroides](#), como el [colesterol](#) que son otra clase importante de lípidos. ^[12].

-27.1.2.3.15.7.1.3)- Hidratos de Carbono.



- [La glucosa](#) puede existir en forma de una cadena lineal y el anillo.

- [Los carbohidratos](#) son [aldehídos](#) o [cetonas](#), con muchos grupos [del oxhidrilo](#) Unido, que pueden existir como cadenas rectas o anillos. Hidratos de carbono son las moléculas biológicas más abundantes, y llenan papeles numerosos, tales como el almacenamiento y transporte de [energía](#) : [almidón](#), [glicógeno](#)); y componentes estructurales : [celulosa](#) en plantas, y quitina en animales. ^[7].

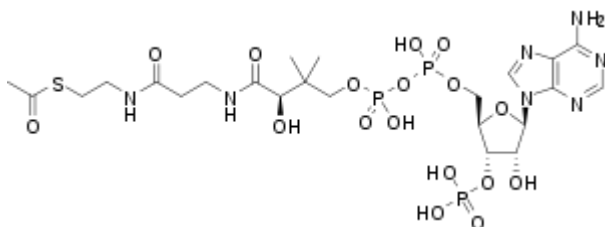
. Las unidades de carbohidratos básicos,, son llamadas [monosacáridos](#) , que incluyen [galactosa](#), [fructosa](#), siendo la más importante : la [glucosa](#).

. Los Monosacáridos se unen en forma de [polisacáridos](#), de maneras casi ilimitadas. ^[13]

-27.1.2.3.15.7.1.4)- Nucleótidos.

- Los dos ácidos nucleicos, DNA y [RNA](#), son polímeros de [nucleótidos](#). Cada nucleótido está compuesto por un fosfato unido a un grupo de azúcar [ribosa](#) o [desoxirribosa](#), que se une a una [base nitrogenada](#).
- . Los ácidos nucleicos son esenciales para el almacenamiento y uso de información genética; y su interpretación a través de los procesos de [transcripción](#) y [biosíntesis de la proteína](#).^[7]
- . Esta información es protegida por mecanismos [de reparación del ADN](#) y se propaga a través de [la replicación del ADN](#).
- . Muchos [virus](#) tienen un [genoma de ARN](#), como el [VIH](#), que utiliza la [transcripción inversa](#), para crear una plantilla de la DNA de su genoma viral de ARN.^[14]
- . EL ARN de [ribozimas](#) como los ribosomas, es similar a las enzimas y puede catabolizar reacciones químicas. Pueden ser [Espliceosomas](#) y [ribosomas](#).
- . Los [nucleósidos](#) se realizan uniendo el [nucleobase](#) a un azúcar [ribosa](#). Estas bases son anillos [heterocíclicos](#), que contienen nitrógeno, clasificado como [purinas](#) o [pirimidinas](#).
- . Los Nucleótidos también actúan como coenzimas en reacciones de transferencia de grupo metabólico.^[15]

- 27.1.2.3.15.7.1.5)- Coenzimas.



-Estructura de la [coenzima acetil – CoA](#). El [grupo acetil](#) de transferible se enlaza al átomo de azufre en el extremo izquierdo.

- Ver: [coenzima](#)

- El Metabolismo implica una amplia gama de reacciones químicas, pero caen más bajo unos pocos tipos básicos de reacciones, que involucran a la transferencia de [grupos funcionales](#) de los átomos, y sus enlaces en las moléculas.^[16] Esta química común, permite a las células utilizar un pequeño conjunto de intermediarios metabólicos, para transportar grupos químicos entre diversas reacciones.^[15]

- Estos intermediarios de transferencia de grupo, se llaman [coenzimas](#). Cada clase de reacciones de transferencia de grupo, se lleva a cabo por una coenzima particular, que es el [sustrato](#), para un conjunto de enzimas que lo producen, y un conjunto de enzimas que lo consumen. Estas coenzimas son por lo tanto, continuamente hechos, consumidos y luego reciclados.^[17]

- Una coenzima central es el [trifosfato de adenosina](#) (ATP), la moneda universal de energía de las células. Este nucleótido se utiliza para transferir energía química entre las distintas reacciones químicas.

. Hay sólo una pequeña cantidad de ATP en las células, pero como es continuamente regenerado, el cuerpo humano puede utilizar su propio peso en ATP por día.^[17] El ATP actúa como un puente entre [catabolismo](#) y [anabolismo](#).

. El Catabolismo descompone las moléculas, y el anabolismo las pone juntos. Las reacciones

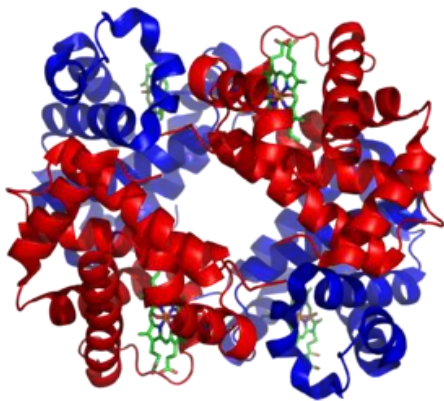
catabólicas generan ATP,, y las reacciones anabólicas la consumen. También sirve como un transportador de grupos fosfato, en las reacciones de [fosforilación](#) .

- Una [vitamina](#) es un compuesto orgánico,, que se necesitan en pequeñas cantidades, que no se puede hacer en las células. En la [nutrición](#) de humana, la mayoría de las vitaminas funcionan como coenzimas, después de la modificación; por ejemplo, todas las vitaminas hidrosolubles, son fosforiladas,, o son acopladas a nucleótidos cuando son utilizados en las células. ^[18].

. La [nicotinamida adenina dinucleótido](#) (NAD^+), es un derivado de la vitamina B_3 ([niacina](#)), es una importante coenzima ,que actúa como un aceptor de hidrógeno.

. Cientos de tipos distintos de [Deshidrogenasas](#), quitan electrones de sus sustratos y [reducen](#) NAD^+ en NADH . Esta forma reducida de la coenzima, es entonces un sustrato para cualquiera de las [reductasas](#), en la célula que necesita reducir sus sustratos. ^[19] .

- La nicotinamida adenina dinucleótido existe en dos formas relacionadas en la célula, NADH y NADPH . La forma de NAD^+/NADH es más importante en reacciones catabólicas, mientras que el $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ se utiliza en reacciones anabólicas.



- Estructura de la [hemoglobina](#). Las subunidades de proteína son en rojo y azul y los grupos [hemo](#) que contiene hierro en verde. De [PDB: 1GZX](#).

-27.1.2.3.15.7.1.6)- Minerales y Cofactores.

- Ver: [Metabolismo Metal](#) y [química de Bioinorgánica](#)

- Los Elementos inorgánicos juegan un papel crítico en el metabolismo; Algunos son abundantes : [sodio](#) y [potasio](#);; mientras que otros funcionan en concentraciones diminutas.

- Cerca de 99% de la masa de los mamíferos, está conformado por los elementos: [carbono](#), [nitrógeno](#), [calcio](#), [sodio](#), [cloro](#), [potasio](#), [hidrógeno](#), [fósforo](#), [oxígeno](#) y [azufre](#). ^[20] .

-[Los compuestos orgánicos](#) : proteínas, lípidos y carbohidratos, contienen la mayoría del carbono y nitrógeno; la mayor parte del oxígeno y el hidrógeno, está presente como el agua. ^[20]

- Los abundantes elementos inorgánicos, actúan como [iónico electrolitos](#). Los iones más importantes son: [sodio](#), [potasio](#), [calcio](#), [magnesio](#), [cloruro](#), [fosfato](#) y el ion orgánico [bicarbonato](#). El mantenimiento de exacto [gradientes de iones](#), a través de [las membranas](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

celulares, mantiene la presión osmótica y el pH.^[21]

- Los iones son también críticos para la función nerviosa y muscular, como potenciales de acción, en estos tejidos son producidos por el intercambio de electrolitos, entre el fluido extracelular y el líquido de la célula, el citosol.^[22]

Los electrolitos entran y salen de las células,, a través de proteínas en la membrana de la célula, llamados canales iónicos. Por ejemplo, la contracción del músculo depende del movimiento del calcio, sodio y potasio, a través de canales iónicos, en la membrana de la célula y túbulos T.^[23]

- Están generalmente presentes como oligoelementos en los organismos, con zinc y hierro; es más abundante de los metales de transición.^[24]^[25] Estos metales son usados en algunas proteínas como cofactores, y son esenciales para la actividad de enzimas, como la catalasa y el portador de oxígeno- proteínas como la hemoglobina.^[26]

- Los cofactores metálicos están limitados firmemente a sitios específicos en las proteínas. - Aunque los cofactores de la enzima, pueden ser modificados durante la catálisis, vuelven siempre a su estado original, por el final de la reacción catalizada. Los micronutrientes metálicos se toman en los organismos por los transportadores específicos,, y se unen a las proteínas de almacenamiento,, como: ferritina o metalotioneína, cuando no están en uso.^[27]^[28]

- 27.1.2.3.15.7.2)- Catabolismo.

- Catabolismo es el conjunto de procesos metabólicos,, que descomponen las moléculas grandes. Estos incluyen romper y oxidar las moléculas de alimentos. El propósito de las reacciones catabólicas, es proporcionar la energía y los componentes necesarios por reacciones anabólicas, para la construcción moléculas.

-- La naturaleza exacta de estas reacciones catabólicas, difiere de organismo a organismo, y los organismos se pueden clasificar basado en sus fuentes de energía y carbono : grupos alimenticios primarios; , como se muestra en la siguiente tabla.

- Las moléculas orgánicas se utilizan como fuente de energía por Organotrófas (o) , mientras que las litótrofas: utilizan sustratos inorgánicos; y las fotótrofas: captura la luz solar como energía química.

- Sin embargo, todas estas formas diferentes del metabolismo, dependen de reacciones redox, que involucran la transferencia de electrones de reducción de las moléculas donantes, como: moléculas orgánicas, agua, amoníaco, sulfuro de hidrógeno o iones ferrosos, a moléculasceptoras como: oxígeno, nitrato o sulfato.^[29]

- En los animales, estas reacciones implican complejas moléculas orgánicas, que se descomponen en moléculas más simples, como el dióxido de carbono y agua.

- En los organismos fotosintéticos, tales como plantas y cianobacterias, estas reacciones de transferencia de electrones, no liberan energía, pero se utilizan como una forma de almacenar energía absorbida de la luz solar.^[30]

Clasificación de organismos basada en su metabolismo				
Fuente de energía	luz del sol	Foto-		- troph
	Moléculas	quimio-		

	preformadas			
Donante del electrón	compuesto orgánico		Organo-	
	compuesto inorgánico		Litho-	
Fuente de carbono	compuesto orgánico			hetero-
	compuesto inorgánico			auto-

- El conjunto más común de reacciones catabólicas en los animales, puede dividirse en tres etapas principales.
- . En la primera etapa: moléculas orgánicas grandes, como [proteínas](#), [polisacáridos](#) o [lípidos](#) , son digeridas en sus componentes más pequeños fuera de las células.
- .En la segunda etapa: estas moléculas más pequeñas ,son tomadas por las células y convertidas a moléculas más pequeñas, generalmente [acetil coenzima A](#) (acetil-CoA), que libera energía.
- . En la tercera etapa, por último, el grupo acetilo, en el CoA es oxidado a agua y dióxido de carbono, en el [ciclo del ácido cítrico](#) y [cadena de transporte del electrón](#), liberando la energía almacenada, reduciendo la coenzima [nicotinamida adenina dinucleótido](#) (NAD⁺) en NADH.

- 27.1.2.3.15.7.2.1)- Digestión.

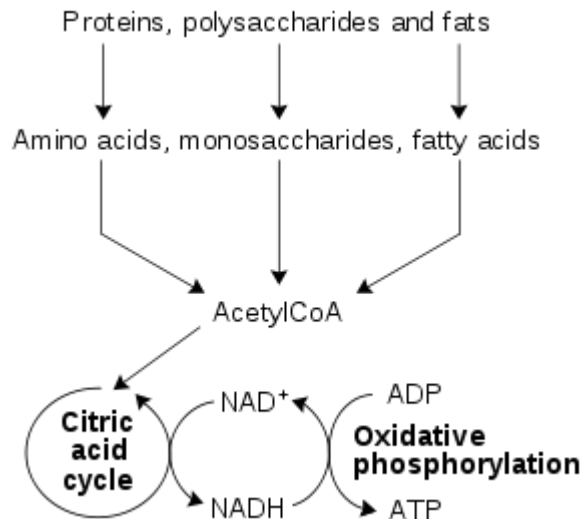
- Ver : [Digestión](#) y [Aparato Gastrointestinal](#).

- Macromoléculas como almidón, celulosa o proteínas, no pueden tomarse rápidamente por las células, y deben estar rotas, en sus unidades más pequeñas, antes de que puedan ser utilizados en el metabolismo de la célula.

- Varias clases comunes de enzimas digieren estos polímeros. Estas [enzimas digestivas](#) son [las proteasas](#) , que digieren las proteínas en aminoácidos, así como [glucósido hidrolasas](#) , para digerir polisacáridos en azúcares simples, conocidos como [monosacáridos](#).

- Los Microbios, simplemente secretan enzimas digestivas en sus alrededores,^{[31][32]} mientras que los animales, sólo secretan estas enzimas, desde células especializadas en sus [entrañas](#), como el: [estómago](#) y [páncreas](#) y [glándulas salivales](#).^[33]

- Los aminoácidos o azúcares liberados por estas enzimas extracelulares, son entonces bombeados en las células por proteínas de [transporte activo](#) .^{[34] [35]}



- Un esquema simplificado del catabolismo de [las proteínas](#), [carbohidratos](#) y [grasas](#)

- 27.1.2.3.15.7.2.2)- Energía de Compuestos Orgánicos.

- Ver: [respiración celular](#), [fermentación \(bioquímica\)](#), [catabolismo de hidratos de carbono](#), [catabolismo de grasas](#) y [catabolismo proteico](#)

- Catabolismo de carbohidratos: Es la descomposición de los carbohidratos en unidades más pequeñas. Hidratos de carbono son tomados generalmente en las células una vez que han sido digeridos en [monosacáridos](#).^[36] Una vez dentro, la principal vía de degradación es la [glucólisis](#), donde azúcares como [glucosa](#) y [fructosa](#), se convierten en [piruvato](#), y se genera un ATP.^[37] El piruvato es un intermediario en varias rutas metabólicas, pero la mayoría es convertida en [acetil-CoA](#), a través de la glucólisis aeróbica (con oxígeno), y alimenta el [ciclo del ácido cítrico](#).

- Aunque algunos más ATP, se genera en el ciclo del ácido cítrico, el producto más importante es el NADH, que se hace de NAD^+ como el acetil-CoA es oxidado. Esta oxidación libera [dióxido de carbono](#), como un producto de desecho.

. En condiciones anaeróbicas, la glucólisis produce [lactato](#), a través de la enzima [lactato deshidrogenasa](#), volver a oxidar NADH a NAD^+ para su reutilización en la glicolisis.

. Una ruta alternativa para la degradación de la glucosa, es la [vía de pentosa fosfato](#), que reduce la coenzima [NADPH](#), y produce azúcares de [pentosa](#) como la [ribosa](#), el componente del azúcar de los ácidos nucleicos .

- Las grasas son catabolisadas por [hidrólisis](#) a ácidos grasos y glicerol. El glicerol entra en la glucólisis, y los ácidos grasos se descomponen por [beta oxidación](#), para liberar acetil-CoA, que entonces se alimenta en el ciclo del ácido cítrico. Los Ácidos grasos liberan más energía sobre la oxidación, que los carbohidratos porque los hidratos de carbono contienen más oxígeno en sus estructuras.

- Los esteroides también se desglosan por algunas bacterias en un proceso similar a la oxidación beta, y este proceso de degradación consiste en la liberación de importantes cantidades de acetil – CoA y propionil-CoA piruvato, todas utilizables por la célula de energía.

- *M. tuberculosis* puede crecer también en los lípidos,, [colesterol](#) como única fuente de

carbono, y genes implicados en la fisiología del uso de colesterol, han sido validados como importantes, durante varias etapas del ciclo de vida de la infección de *M. tuberculosis*.^[38]

- [Los aminoácidos](#) son utilizados para sintetizar proteínas y otras biomoléculas u oxidado a [urea](#) y dióxido de carbono como fuente de energía.^[39] La vía de oxidación comienza con el retiro del grupo amino por una [aminotransferasa](#). El grupo amino es introducido en el [ciclo de la urea](#), dejando un esqueleto de carbono deaminado en forma de un [cetoácido](#). Varios de estos ácidos del keto, son intermediarios en el ciclo del ácido cítrico; por ejemplo, la desaminación del [glutamato](#) forma α -[cetoglutarato](#).^[40] Los [aminoácidos glucogénicos](#) también se puede convertir en glucosa por [gluconeogénesis](#), (siendo discutido más abajo).^[41]

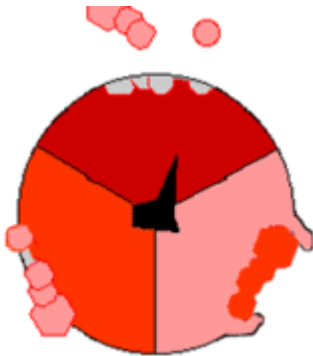
- 27.1.2.3.15.7.3)- Transformaciones de Energía.

- 27.1.2.3.15.7.3.1)- Fosforilación Oxidativa.

-Ver: [Mitocondria](#), [Fosforilación oxidativa](#) y [Chemiosmosis](#)

- En la Fosforilación oxidativa: Los electrones de las moléculas orgánicas en áreas tales como el ciclo ácido protagon,, son transferidos al oxígeno y la energía liberada se utiliza para hacer ATP. Esto se hace en [eucariotas](#), por una serie de proteínas en las membranas de la mitocondria, llamada [cadena de transporte de electrones](#).

.En los [prokariotes](#), estas proteínas se encuentran en la celda [membrana interna](#).^[42] Estas proteínas utilizan la energía liberada de pasar electrones de las moléculas [reducidas](#) como NADH en [oxígeno](#), para bombear [protones](#) a través de una membrana.^[43]



-Mecanismo de la [ATP sintasa](#). ATP se muestra en rojo, ADP y fosfato en rosado y la rotación del tallo subunidad en negro.

- El Bombeo de protones fuera de la mitocondria, crea una [diferencia de la concentración](#) del protón a través de la membrana, y genera un [Gradiente electroquímico](#).^[44] Esta fuerza conduce los protones en la mitocondria, a través de la base de una enzima llamada [sintasa de ATP](#). El flujo de protones hace girar el tallo de la subunidad, haciendo que el [sitio activo](#) del dominio sintasa, que cambian de forma, y fosforilan [difosfato de adenosina](#), convirtiéndose en ATP.^[17]

- 27.1.2.3.15.7.3.2)- Energía de Compuestos Inorgánicos. [

- Ver : [Metabolismo microbiano](#) y [Ciclo del nitrógeno](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- [Quimiolitotrofia](#) es un tipo de metabolismo en [procariotas](#), donde la energía se obtiene de la oxidación de [compuestos inorgánicos](#). Estos organismos pueden utilizar [hidrógeno](#),^[45] reduciendo [sulfuro](#) compuestos (tales como [sulfuro](#), [sulfuro de hidrógeno](#) y [tiosulfato](#)),^[41] [hierro ferroso \(Fe^{II}\)](#)^[46] o [amoníaco](#)^[47], como fuentes de reducción de energía y obtienen energía de la oxidación de estos compuestos, con los receptores de electrones, tales como [oxígeno](#) o [nitrito](#).^[48] .. Estos procesos microbianos son importantes en global [ciclos biogeoquímicos](#), como la: [acetogénesis](#), [nitrificación](#) y [desnitrificación](#), y son críticos para el [del fertilidad del suelo](#).^{[49] [50]}

- 27.1.2.3.15.7.3.3)- Energía de la Luz .

- Ver: [Fototroph](#), [Fotofosforilación](#) y [Cloroplasto](#)

- La energía en luz del sol es capturada por [las plantas](#), [cianobacterias](#), [bacterias púrpuras](#), [bacterias verdes del azufre](#) y algunos [protistas](#). Este proceso es a menudo acoplado a la conversión de dióxido de carbono, en compuestos orgánicos, como parte de la fotosíntesis, que se discute a continuación. Los sistemas de fijación de captura y carbón de energía, sin embargo pueden funcionar por separado en procariotas, como las bacterias púrpura y bacterias verdes del azufre, que puede utilizar luz solar como fuente de energía, mientras se cambia la fijación de carbono, y la fermentación de compuestos orgánicos.^{[51] [52]} .

- En muchos organismos la captura de la energía solar, es similar en principio a la fosforilación oxidativa, ya que implica el almacenamiento de energía como un gradiente de concentración de protones. Esta fuerza motriz de protones entonces unidades de síntesis de ATP.^[47] los electrones necesarios para conducir esta cadena de transporte de electrones, provienen de proteínas de luz-acopio llamadas [centros de reacción fotosintéticos](#) o [rodopsinas](#). Centros de reacción se clasifican en dos tipos dependiendo del tipo de [pigmento fotosintético](#) presente, con la mayoría de las bacterias fotosintética tener sólo un tipo, mientras que las plantas y cianobacterias tienen dos.^[53]

- En plantas, algas y cianobacterias, el [fotosistema II](#) usa energía de la luz para extraer electrones del agua, liberando oxígeno como un producto de desecho. Los electrones luego fluyen para el [complejo de citocromo b6f](#), que usa su energía a los protones de la bomba a través de la membrana del [thylakoid](#) en el [cloroplasto](#).^[30] Estos protones al volver a través de la membrana, que conducen el síntesis del ATP, como antes. Los electrones luego fluyen a través de [fotosistema I](#) y puede bien utilizarse para reducir la coenzima NADP⁺, para su uso en el [ciclo de Calvin](#), que se examina a continuación o reciclado para la generación de ATP adicional.^[54]

- 27.1.2.3.15.7.4)- Anabolismo.

- Ver: [Anabolismo](#)

- Anabolismo es el conjunto de procesos metabólicos constructivos, donde la energía liberada por el catabolismo,, es utilizada para sintetizar moléculas complejas.
- En general, las moléculas complejas que componen las estructuras celulares, se construyen paso a paso,, a partir de precursores pequeños y simples.
- El Anabolismo involucra tres etapas básicas. En primer lugar, la producción de precursores como: [aminoácidos](#), [monosacáridos](#), [isoprenoides](#) y [nucleótidos](#); en segundo lugar, su

activación en formas reactivas, usando energía del ATP; y en tercer lugar, la Asamblea de estos precursores, en moléculas complejas como: [proteínas](#), [polisacáridos](#), [lípidos](#) y [ácidos nucleicos](#).

- Los organismos se diferencian según el número de moléculas construidas en sus células: [Autótrofos](#) como las plantas, que pueden construir las moléculas orgánicas complejas, en células tales como polisacáridos y proteínas a partir de moléculas simples como [dióxido de carbono](#) y agua; [Heterótrofos](#), por el contrario, que requieren una fuente de sustancias más complejas, como: monosacáridos y aminoácidos, para producir estas moléculas complejas. - Los Organismos se pueden clasificar más lejos, por la última fuente de su energía: Fotoautótrofos y Fotoheterótrofos que obtienen energía de la luz, mientras que Quimioautótrofos y quimioheterótrofos, que obtienen energía de reacciones de oxidación inorgánicas.

- 27.1.2.3.15.7.4.1)- Fijación de Carbono.

- Ver: [Fijación de carbono](#), la [Fotosíntesis](#) y la [Quimiosíntesis](#).



- Las células vegetales (delimitadas por paredes púrpura) llenan de cloroplastos (verdes), que son el sitio de la fotosíntesis

- La fotosíntesis es la síntesis de carbohidratos de la luz solar y [dióxido de carbono](#) (CO_2). En plantas, cianobacterias y algas, la fotosíntesis oxigenica divide el agua, con oxígeno como un producto de desecho. Este proceso utiliza el ATP y el NADPH producidos por los [centros de reacción fotosintéticos](#), como se describe anteriormente, para convertir el CO_2 en [glicerato-3-fosfato](#), que luego pueden ser convertidos en glucosa. Esta reacción de fijación del carbono se lleva a cabo por la enzima [RuBisCO](#) como parte de la [Calvin – ciclo de Benson](#).^[55]

- Tres tipos de fotosíntesis ocurren en plantas, [fijación de carbono C3](#), [fijación del carbono C4](#) y [fotosíntesis CAM](#). Éstos se diferencian por la ruta que dióxido de carbono al ciclo de Calvin, con plantas C3 fijación del CO_2 directamente, mientras que la fotosíntesis C4 y CAM incorporan el CO_2 en otros compuestos primero como adaptaciones para tratar con la luz solar intensa y condiciones secas.^[56]

- En fotosintéticos [prokariotes](#), los mecanismos de fijación de carbono son más diversos. - Aquí, dióxido de carbono puede ser fijado por el Calvin – Benson ciclo, un ciclo [invertido de ácido cítrico](#),^[57] o la carboxilación del acetil-CoA.^{[58] [59]} prokariótica [quimioautótrofos](#) también fijar CO_2 a través de Calvin – Benson ciclo, pero uso la energía de compuestos inorgánicos para conducir la reacción.^[60]

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 27.1.2.315.7.4.2)- Carbohidratos y Glycanos.

- Ver : [Gluconeogénesis](#), [Ciclo del glioxilato](#), [Glucogénesis](#) y [Glicosilación](#).

- En el anabolismo de carbohidratos, los ácidos orgánicos simples pueden ser convertidos en [monosacáridos](#) como la [glucosa](#), y luego solía montar [polisacáridos](#) como el [almidón](#).

. La generación de [glucosa](#) de compuestos como el [piruvato](#), [lactato](#), [glicerol](#), [glicerato-3-fosfato](#) y [aminoácidos](#) se denomina [gluconeogénesis](#).

- La Gluconeogénesis convierte piruvato en [glucosa-6-fosfato](#), a través de una serie de productos intermedios, muchos de los cuales son compartidos con la [glucólisis](#).^[37]; sin embargo, esta vía no es simplemente [glicolisis](#) en reversa, como varios pasos son catalizados por enzimas no glicolíticas. Esto es importante , ya que permite la formación y descomposición de la glucosa ,a ser regulado por separado, e impide que ambas vías se ejecutan simultáneamente en un [ciclo fútil](#).^{[61] [62]} .

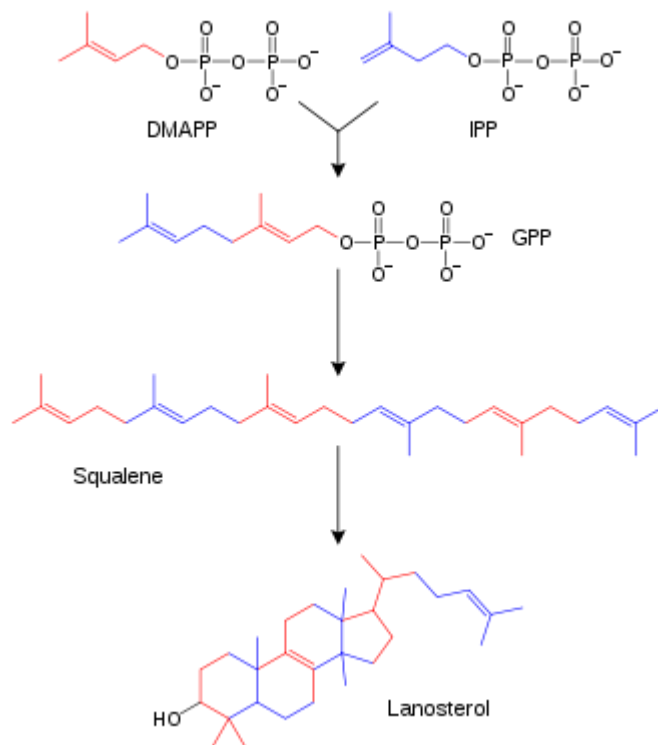
-Aunque la grasa es una forma común de almacenar energía, en los [vertebrados](#) como los humanos, los [ácidos grasos](#) en estas tiendas, no se puede convertir en glucosa, mediante [gluconeogénesis](#), como estos organismos no pueden convertir acetil-CoA en [piruvato](#); - CComo pasa en las plantas, porque en los animales no tienen la maquinaria enzimática necesaria.^[63] Como resultado, después de hambre a largo plazo, los vertebrados necesitan producir [cuerpos cetónicos](#) desde los ácidos grasos,, para reemplazar la glucosa en tejidos como el cerebro, que no puede metabolizar ácidos grasos.^[64]

- En otros organismos como plantas y bacterias, este problema metabólico es solucionado utilizando el [ciclo del glioxilato](#), que pasa por alto la etapa de [descarboxilación](#) en el ciclo del ácido cítrico, y permite la transformación de Acetil-CoA a [oxaloacetato](#), donde puede ser utilizado para la producción de glucosa.^{[63] [65]} .

- Los Polisacáridos y los [glicanos](#), son hechos por la adición secuencial de monosacáridos por Glicosiltransferasa (a) de un donante reactivo de fosfato de azúcar como la [glucosa del difosfato de uridina](#) (UDP-glucosa), a un aceptor de [hidróxido](#) grupo en el polisacárido creciente. Como cualquiera de los grupos [hidroxilo](#) en el anillo del sustrato pueden ser aceptantes, los polisacáridos producidos pueden tener estructuras rectas o ramificadas.^[66] Los polisacáridos producidos pueden tener funciones metabólicas o estructurales propios, o ser transferidos a lípidos y proteínas, por las enzimas llamadas [oligosaccharyltransferases](#).^{[67] [68]}

- 27.1.2.3.15.7.4.3)- Ácidos Grasos, Isoprenoides y Esteroides.

- Ver : [Síntesis de ácidos grasos](#) y [Metabolismo de esteroides](#).



- Versión simplificada de la vía de [síntesis de esteroides](#) intermediarios [pirofosfato del isopentenyl](#) (IPP), [dimetilalil pirofosfato](#) (DMAPP), [pirofosfato de geranilo](#) (GPP) y [escualeno](#) que se muestra . Algunos productos intermedios se omiten para mayor claridad.

--Los ácidos grasos son hechos por la [ácido graso sintasa](#), que polimerice y luego reduzca unidades de acetil-CoA. Las cadenas acilo de los ácidos grasos son extendidas por un ciclo de reacciones que agregue el grupo acilo, reducen a alcohol, [deshidratan](#) a un [alkene](#) del grupo y luego reducir otra vez a un grupo [alcano](#) . Las enzimas de la biosíntesis de ácidos grasos se dividen en dos grupos: de animales y hongos, todas estas reacciones de la sintasa de ácidos grasos se llevan a cabo por un único multifuncional tipo I proteína,^[69] mientras que en [plástidos](#) de plantas y enzimas de las bacterias tipo separado II realizan cada paso en el camino.^{[70] [71]}

- [Terpenos](#) e [isoprenoides](#) : Son una gran clase de lípidos que incluyen los [carotenoides](#) y que forman la clase más grande de [productos naturales](#).^[72] estos compuestos son hechos por la Asamblea y modificación de unidades de [isopreno](#) donadas de los precursores reactivos [pirofosfato del isopentenyl](#) y [pirofosfato del dimethylallyl](#).^[73] Estos precursores pueden hacerse de diferentes maneras. En los animales y archaea, la [vía del mevalonate](#) produce estos compuestos a partir de acetil-CoA,^[74] mientras que en plantas y bacterias la [ruta no mevalonato](#) utiliza el piruvato y [gliceraldehído 3-fosfato](#) como sustratos.^{[73] [75]} una reacción importante que utiliza estas activado donantes de isopreno es la [biosíntesis de esteroides](#). Aquí, las unidades de isopreno se unen para hacer [el escualeno](#) y entonces doblado para arriba y formado en un conjunto de anillos para hacer [lanosterol](#).^[76] Lanosterol se puede entonces convertir en otros esteroides por ejemplo [colesterol](#) y [ergosterol](#).^{[76] [77]}

- 27.1.2.3.15.7.4.4)- Proteínas.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Ver: [Biosíntesis de la proteína](#) y [Síntesis del aminoácido](#).

- Los organismos varían en su capacidad para sintetizar los 20 aminoácidos comunes.
· La Mayoría de las bacterias y las plantas pueden sintetizar todos los veinte, pero los mamíferos pueden sintetizar sólo once aminoácidos no esenciales, por lo que los nueve [aminoácidos esenciales](#), deben ser obtenidos de alimentos. ^[7]
· Algunos simples [parásitos](#), como la bacteria [Mycoplasma pneumoniae](#), carecen de toda síntesis de aminoácidos y sus aminoácidos lo obtienen directamente de sus anfitriones. ^[78]
· los aminoácidos son sintetizados de intermediarios en la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y las pentosas. Nitrógeno es proporcionado por [glutamato](#) y [glutamina](#). Síntesis de aminoácidos depende en la formación del ácido apropiado alfa-keto, que luego es [transaminated](#) para formar un aminoácido. ^[79]

-Los aminoácidos se convierten en proteínas por se unieron en una cadena de [enlaces peptídicos](#). Cada diferente proteína tiene una secuencia única de aminoácidos: éste es su [estructura primaria](#). Así como las letras del alfabeto pueden combinarse para formar una variedad casi infinita de palabras, los aminoácidos pueden vincularse en diferentes secuencias, para formar una gran variedad de proteínas. Las proteínas están hechas de aminoácidos que han sido activados por el accesorio, a una molécula de [ARN de transferencia](#), a través de un enlace [éster](#). Este precursor del aminoacil-tRNA se produce en un [ATP](#)-reacción dependiente, realizada por una [Aminoacil ARNt sintetasa](#). ^[80]
· Este aminoacyl-tRNA es entonces un sustrato para el [ribosoma](#), que se une el aminoácido en la cadena de proteína alarga, utilizando la información de la secuencia de un [ARN mensajero](#). ^[81]

- 27.1.2.3.15.7.4.5)- Salvamento y Síntesis de Nucleótidos.

- Ver: [Salvamento del Nucleotide](#), [Biosíntesis de pirimidina](#) y [purina § metabolismo](#).

- Los Nucleótidos están hechos de aminoácidos, dióxido de carbono y [ácido fórmico](#), en rutas que requieren grandes cantidades de energía metabólica. ^[82] En consecuencia, la mayoría de los organismos tiene sistemas eficientes para salvar los nucleótidos preformados. ^{[82] [83]}
· Las [purinas](#) son sintetizadas como [nucleósidos](#) (bases Unidos a [ribosa](#)). ^[84], ambos [adenina](#) y el [guanine](#), se hacen de lo precursores análogos de los nucleósidos [inosina](#) monofosfato, que es sintetizado usando átomos de los aminoácidos [glicina](#), [glutamina](#), y [ácido aspártico](#), así como [el formato](#) de la [coenzima tetrahidrofolato](#). Las [Pirimidinas](#), por otra parte, se sintetizan a partir de la base [orotate](#), que se forma de glutamina y aspartato. ^[85]

- 27.1.2.3.15.7.5)- Xenobióticos y Metabolismo Redox .

- Ver: [Metabolismo de xenobiótico](#), [Metabolismo de la droga](#), [Metabolismo del Alcohol](#) y [Antioxidante](#).

- Todos los organismos están constantemente expuestos a compuestos que no pueden utilizar como alimentos, y sería perjudiciales si se acumula en las células, como que no tienen ninguna función metabólica. Los potencialmente perjudiciales de los compuestos se denominan [xenobióticos](#). ^[86] Los xenobióticos como las [drogas sintéticas](#), [los venenos naturales](#), y los [antibióticos](#), son desintoxicados por un conjunto de enzimas metabolizadoras de xenobióticos.

- En los seres humanos, éstos incluyen [oxidases de citocromo P450](#),^[87] [UDP-glucuronosyltransferases](#),^[88] y [glutathion S-transferases](#).^[89] Este sistema de enzimas actúa en tres etapas para oxidar: En primer lugar el xenobiótico (fase I) ,y luego conjugar grupos solubles en agua en la molécula (fase II). El xenobiótico modificado solubles en agua entonces se bombea fuera de las células ,y en organismos multicelulares puede ser metabolizada más antes de ser excreta (fase III).

- En [ecología](#), estas reacciones son particularmente importantes en la microbiana [biodegradación](#) de contaminantes, y la [biorremediación](#) de derrames de aceite y tierra contaminadas.^[90]

- Muchas de estas reacciones microbianas, son compartidas con organismos pluricelulares, pero debido a la increíble diversidad de tipos de microbios, que estos organismos son capaces de tratar con un rango mucho más amplio de xenobióticos, que los organismos multicelulares, y puede degradar incluso [contaminantes orgánicos persistentes](#), como los compuestos [organoclorados](#) .^[91]

- Un problema relacionado para [organismos aerobios](#), es [el estrés oxidativo](#).^[92] , procesos como la [fosforilación oxidativa](#), y la formación de [enlaces disulfuro](#), durante el [plegamiento de la proteína](#), producen [especies reactivas de oxígeno](#), como el peróxido de hidrógeno .^[93]

- Estos oxidantes dañinos son eliminados mediante metabolitos [antioxidantes](#), como el [glutathion](#) y las enzimas como [catalasas](#) y [peroxidases](#).^{[94] [95]}

- 27.1.2.3.15.7.6)- Termodinámica de Organismos Vivos.

- Ver: [Termodinámica biológica](#).

- Los Organismos vivientes deben obedecer las [leyes de la termodinámica](#), que describe la transferencia de calor y [trabajo](#). La [segunda ley de la termodinámica](#) establece que en cualquier [sistema cerrado](#), no se puede disminuir la cantidad de [entropía](#) (desorden). . Aunque increíble complejidad de los organismos vivos parece contradecir esta ley, la vida es posible ya que todos los organismos son [sistemas abiertos](#), que intercambian materia y energía con su entorno. Así los sistemas vivos no están en [equilibrio](#), pero en cambio son [sistemas disipativos](#), que mantienen su estado de alta complejidad, causando un aumento más grande en la entropía de su entorno.^[96]

El metabolismo de una célula logra esto por acoplamiento de los [procesos espontáneos](#) del catabolismo ,con los procesos no espontáneos de anabolismo. En [termodinámica](#) términos metabolismo, mantiene orden, creando desorden.^[97]

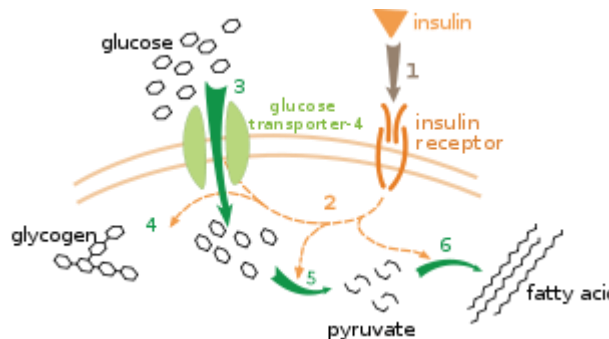
- 27.1.2.3.15.7.7)- Regulación y Control.

- Ver: [Camino metabólico](#), [Análisis de control metabólico](#), [Hormonal](#), [Enzimas reguladoras](#) y [Señalización de la célula](#).

- Como los ambientes de la mayoría de los organismos cambian constantemente, las reacciones del metabolismo deben ser finamente [regulada](#) , para mantener un sistema constante de las condiciones dentro de las células, una condición denominada [homeostasis](#).^{[98] [99]} . La regulación metabólica también permite que los organismos respondan a las señales e interactuar activamente con sus entornos.^[100] . Dos conceptos estrechamente relacionados son importantes para entender cómo son controladas las vías metabólicas. .En primer lugar, la [regulación](#) de una enzima en una vía, es cómo su actividad es aumentada

y disminuida en respuesta a señales.

. En segundo lugar, el *control* ejercido por esta enzima, es el efecto que estos cambios en su actividad tienen en el índice total de la vía (el *flujo* a través de la vía). ^[101] por ejemplo, una enzima puede mostrar grandes cambios en la actividad (*es decir*, está altamente regulada) pero si estos cambios tienen poco efecto sobre el flujo de una vía metabólica, entonces esta enzima no está involucrada en el control de la vía. ^[102]



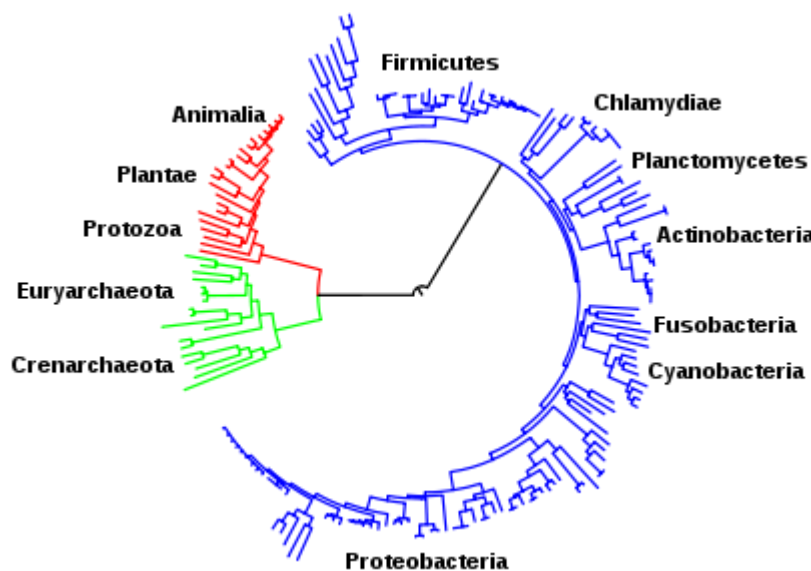
-Efecto de la insulina sobre la captación de glucosa y el metabolismo. Insulina se une a su receptor (1), que a su vez numerosas cascadas de activación de la proteína (2). Estos incluyen: desplazamiento del transportador Glut-4 a la *membrana plasmática* y la afluencia de glucosa (3), síntesis de *glucógeno* (4), la *glucólisis* (5) y síntesis de *ácidos grasos* (6).

-Hay varios niveles de regulación metabólica. En la regulación intrínseca, el camino metabólico uno mismo-regula para responder a los cambios en los niveles de sustratos o productos; por ejemplo, una disminución en la cantidad de producto puede aumentar el *flujo* a través de la vía para compensar. ^[101] Este tipo de regulación a menudo implica *regulación alostérica* de las actividades de múltiples enzimas de la vía. ^[103] El control extrínseco implica una célula en un organismo multicelular, cambiando su metabolismo en respuesta a señales de otras células. Estas señales son generalmente en forma de mensajeros solubles, tales como: *hormonas* y *factores de crecimiento*, y son detectadas por específico *receptores*, en la superficie celular. ^[104] Estas señales son luego transmitidas dentro de la célula por los *sistemas de segundo mensajero*, que a menudo la *fosforilación* de proteínas. ^[105]

- Un ejemplo bien comprendido de control extrínseco es la regulación del metabolismo de la glucosa, por la hormona *insulina*. ^[106] La insulina se produce en respuesta a aumentos en *los niveles de glucosa de la sangre*. Atascamiento de la hormona a los *receptores de la insulina* en las células, entonces activa una cascada de *quinasas de proteínas*, que causan las células a tomar la glucosa, y la convierten en moléculas de almacenamiento de información, tales como ácidos grasos y *glucógeno*. ^[107] El metabolismo del glucógeno es controlado por la actividad de la *fosforilasa*, la enzima que descompone el glicógeno, y *glucógeno sintasa*, la enzima que lo hace. Estas enzimas son reguladas de forma recíproca, con fosforilación inhibe la glucógeno sintasa, sin activar la fosforilasa. La Insulina causa síntesis de glicógeno, activando la *proteína fosfatasa*, y produciendo una disminución en la fosforilación de estas enzimas. ^[108]

- 27.1.2.3..15.7.8)- Evolución.

- Ver: *Evolución Molecular* y *Phylogenetics*.



- Árbol evolutivo que muestra la ascendencia común de los organismos de los tres dominios de la vida. Las bacterias son de color azul, rojo de eucariotas, y arqueas verde. Posiciones relativas de algunos de los phyla incluidos aparecen alrededor del árbol.

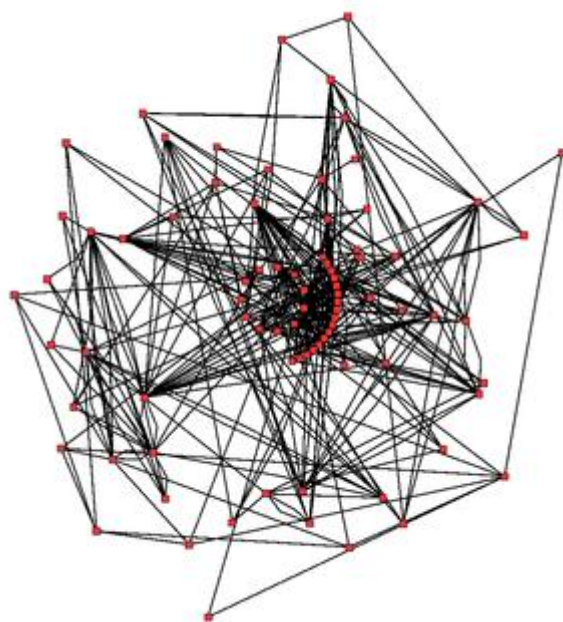
- Las vías centrales del metabolismo descrito anteriormente, como la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico, están presentes en todos los tres dominios de seres vivos, y estaban presentes en el último antepasado común universal.^{[3] [109]} Esta célula universal ancestral era procariota y probablemente un metanógeno, que tuvo extensa aminoácidos, nucleótidos, carbohidratos y metabolismo lipídico.^{[110] [111]} La retención de estas antiguas vías durante la posterior evolución, puede ser el resultado de estas reacciones después de haber sido una solución óptima para sus problemas metabólicos particulares, con rutas como la glucólisis y los ciclos ácidocítricos produciendo sus productos finales, altamente eficientes, y en un número mínimo de pasos.^{[4] [5]} Las primera vías del metabolismo de base enzimática, pueden haber sido partes del metabolismo de nucleótidos de purinas, mientras que vías metabólicas anteriores, formaban parte del antiguo mundo de ARN.^[112]

- Se han propuesto muchos modelos para describir los mecanismos por el cual evolucionan nuevas vías metabólicas. Estos incluyen la adición secuencial de enzimas novedosas a un corto camino ancestral, la duplicación y divergencia de caminos todos, así como el reclutamiento de enzimas preexistentes y su montaje en un camino de reacción nueva. La importancia relativa de estos mecanismos es confusa, pero estudios de genómica han demostrado que las enzimas de una vía son propensas a tener una ascendencia compartida, lo que sugiere que muchas rutas han evolucionado de una manera paso a paso con la novela funciones creadas de pasos existentes en la vía.^[114] Un modelo alternativo proviene de estudios que trazan la evolución de estructuras de proteínas en redes metabólicas, esto ha sugerido, que enzimas pervasivas se reclutan, prestatarios enzimas para llevar a cabo funciones similares en diferentes vías metabólicas : evidente en la base de datos de MANET^[115]. Estos procesos de contratación pueden dar ccomo resultado un mosaico enzimático evolutivo. Una tercera posibilidad es que algunas partes del metabolismo podrían existir como "módulos" que pueden ser reutilizados en diferentes vías y realizan funciones similares en diferentes moléculas.^[117]

--Así, como la evolución de nuevas rutas metabólicas, la evolución también puede causar la pérdida de las funciones metabólicas. Por ejemplo, en algunos [parásitos](#) se pierden los procesos metabólicos que no son esenciales para la supervivencia y preformados aminoácidos, nucleótidos y carbohidratos, en su lugar puede ser rescatados desde el [host](#).^[118] En forma similar el reducido de capacidades metabólicas, se ven en los organismos [endosimbiótica](#).^[119].

- 27.1.2.3.15.7.9)- Investigación y Manipulación.

- Ver: [Métodos de proteína](#), [Proteómica](#), [Metabolómica](#) y [Modelización de la red metabólica](#).



- [Red metabólica](#) del [ciclo del ácido cítrico](#) del [thaliana de Arabidopsis](#). [Enzimas](#) y [metabolitos](#) se muestran como cuadrados rojos y las interacciones entre ellos como líneas negras.

- Clásicamente, el metabolismo es estudiado por un enfoque [reduccionista](#), que se centra en una única vía metabólica. Especialmente valioso es el uso de [trazadores radiactivos](#) en el organismo todo, en tejido y niveles celulares, que definen los caminos a partir de precursores de productos finales, mediante la identificación de productos y productos intermedios radiactivo etiquetados.^[120] Las enzimas que catalizan estas reacciones químicas pueden ser [purificado](#), y su [cinética](#) y las respuestas a [los inhibidores](#) investigaron.

- Es un enfoque paralelo para identificar las pequeñas moléculas en una célula o tejido; el conjunto completo de estas moléculas se llama metaboloma ([a](#)). En general, estos estudios dan una buena vista de la estructura y función de las vías metabólicas simples, pero son inadecuados, cuando se aplican a sistemas más complejos, como el metabolismo de una célula completa.^[121]

- Una idea de la complejidad de las [redes metabólicas](#) de las células que contienen miles de enzimas diferentes está dada por la figura que muestra las interacciones entre sólo 43 proteínas y 40 metabolitos a la derecha: las secuencias de los genomas proporcionan listas de que contenga cualquier cosa hasta 45.000 genes.^[122] Sin embargo, ahora es posible utilizar estos datos genómicos para reconstruir redes completas de reacciones bioquímicas y

producir más [holístico](#)s modelos matemáticos,, que pueden explicar y predecir su comportamiento. ^[123] Estos modelos son especialmente potentes,, cuando se utiliza para integrar los datos vía y metabolitos obtenidos mediante métodos clásicos, con los datos de [expresión génica](#) de [proteómicos](#) y de [microarrays de ADN](#) estudios. ^[124] Usando estas técnicas, un modelo de metabolismo humano ahora se produce, que guiarán la investigación bioquímica y descubrimiento de futuros fármacos. ^[125] Estos modelos son ahora utilizados en [análisis de redes](#), para clasificar las enfermedades humanas en los grupos que comparten comunes proteínas o metabolitos. ^[126] ^[127]

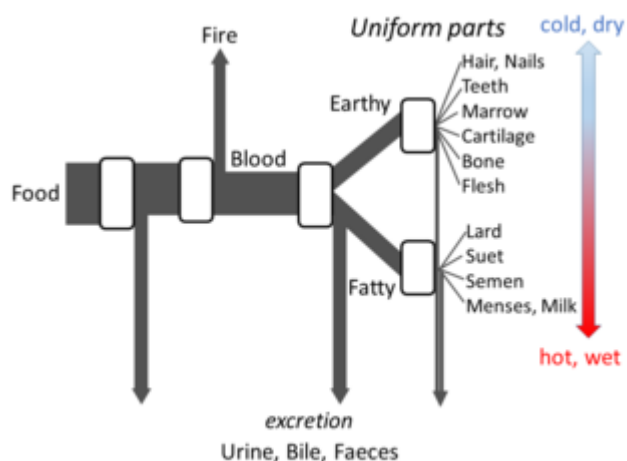
- Redes metabólicas bacterianas son un ejemplo sorprendente de [pajarita](#) ^[128]^[129]^[130]; organización, una arquitectura capaz de introducir una amplia gama de nutrientes, y producir una gran variedad de productos y macromoléculas complejas, utilizando una relativamente pocos intermedios de monedas comunes.

-Un uso tecnológico importante de esta información es [ingeniería metabólica](#). Aquí, organismos como [levaduras](#), plantas o [bacterias](#), se modifican genéticamente para hacerlos más útiles en [biotecnología](#), y ayuda a la producción de [medicamentos](#), como los [antibióticos](#) o productos químicos industriales ,, tales como [1, 3-propanediol](#) y [Ácido shikímico](#). ^[131] Estas modificaciones genéticas generalmente tienen como objetivo reducir la cantidad de energía usada para producir el producto, incrementar los rendimientos, y reducir la producción de desechos. ^[132] .

- 27.1.2.3.15.7.10)- Historia.

- Ver: [Historia de la bioquímica](#) e [Historia de la biología molecular](#).

- El término *metabolismo* se deriva del [griego](#) Μεταβολισμός – "Metabolismos" para "Cambiar" o "derrocar". ^[133]



-- [Metabolismo de Aristóteles](#) como un modelo de flujo abierto

- De [Aristóteles](#): [La piezas de animales](#) establece suficientes detalles de [sus puntos de vista sobre el metabolismo](#) de un modelo de flujo abierto a realizar. Él creyó que en cada etapa del proceso, materiales de los alimentos se transformaron, con el calor siendo lanzado como el [clásico elemento](#) de fuego ,y materiales residuales, se excretan como orina, bilis o heces. ^[134]

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- [Al-Nafis de Ibn](#): metabolismo descrito en su obra AD 1260, titulado [Al-Risalah al-Kamiliyyah fil Siera al-Nabawiyyah](#) (el Tratado de Kamil en la biografía del Profeta), que incluía la siguiente frase: "el cuerpo y sus partes están en un continuo estado de disolución y alimento, por lo que inevitablemente están sufriendo cambio permanente". ^[135]. La historia del estudio científico del metabolismo atraviesa varios siglos, y se ha movido de examinar animales enteros en los primeros estudios, al examen de reacciones metabólicas individuales en bioquímica moderna.

- Los primeros [experimentos](#) controlados en metabolismo humano, fueron publicados por [Santorio Santorio](#) en 1614, en su libro: *Ars de statica medicina*. ^[136], que describió cómo pesaba a sí mismo antes y después de comer, [dormir](#), trabajar, sexo, ayunando, bebiendo y excretando. Él encontró que la mayoría de los alimentos que tomó, fue perdido a través de lo que él llamaba "transpiración insensible".



- [Santorio Santorio](#) en el equilibrio de la romana, de *Ars de statica medicina*, publicado por primera vez 1614

- En estos estudios iniciales, los mecanismos de estos procesos metabólicos no habían sido identificados, y una [fuerza vital](#) fue pensado para animar el tejido vivo. ^[137]

- En el siglo XIX, al estudiar la [fermentación](#) de azúcar a [alcohol](#) por [levadura](#), [Louis Pasteur](#) llegó a la conclusión, que la fermentación fue catalizada por sustancias dentro de las células de levadura llamados "fermentos". Él escribió que "la fermentación alcohólica es un acto correlacionado con la vida y la organización de las células de levadura, no con la muerte o putrefacción de las células". ^[138]. Este descubrimiento, junto con la publicación de [Friedrich Wöhler](#), en 1828, de un papel en la síntesis química de [urea](#), ^[139] y destaca por ser el primer compuesto orgánico preparado a partir de precursores inorgánicos totalmente. Esto probó que los compuestos orgánicos y las reacciones químicas encontradas en las células, no fueron diferentes en principio que cualquier otra parte de la química.

- Fue el descubrimiento de [las enzimas](#), a principios del siglo XX, por [Eduard Buchner](#), que separó el estudio de las reacciones químicas del metabolismo, del estudio biológico de las células- y marcó los inicios de la [bioquímica](#). ^[140]

- La masa del conocimiento bioquímico creció rápidamente a lo largo del siglo XX. Uno de los más prolífico de estos bioquímicos modernos [Hans Krebs](#), quien hizo grandes contribuciones al estudio del metabolismo. ^[141]. Él descubrió el ciclo de la urea, y más adelante, trabajando con [Hans Kornberg](#), el ciclo del ácido cítrico y el glioxilato ciclo. ^[142] ^[65].

- La investigación bioquímica moderna ha sido grandemente ayudada por el desarrollo de

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

nuevas técnicas, por ejemplo [cromatografía](#), [difracción de rayos x](#), [espectroscopia NMR](#), etiquetado radioisotópica de , [microscopia electrónica](#) y simulaciones de [dinámica molecular](#). Estas técnicas han permitido el descubrimiento y el análisis detallado de las muchas moléculas y rutas metabólicas en las células.

- 27.1.2.3.15.7.11)- Véase También.

-  [Portal del metabolismo](#)
-  [Portal de buceo submarino](#)

- [Metabolismo antropogénico.](#)
- [Antimetabolito.](#)
- [Tasa metabólica basal.](#)
- [Calorimetría de](#)
- [Microcalorimetría isotérmica.](#)
- [Error innato del metabolismo.](#)
- [Teoría del mundo de hierro-sulfuro](#), un "metabolismo primero" teoría del [origen de la vida](#)
- [Desorden metabólico.](#)
- [Grupos alimenticios primarios.](#)
- [Respirometría.](#)
- [Metabolismo de corriente.](#)
- [Metabolismo del azufre.](#)
- [Efecto térmico de los alimentos.](#)
- [Metabolismo urbano.](#)
- [Metabolismo del agua.](#)
- [Metabolismo de desbordamiento.](#)

- 27.1.2.3.15.7.12)- Referencias.

1. ^{un b} [Saltar hasta:](#) Friedrich C (1998). "Fisiología y genética de bacterias sulfuro-que oxidan". *Adv Microb Physiol. Avances en fisiología microbiana*. 39: 235 – 89. [Doi:10.1016/S0065-2911 \(08\) 60018-1](#). [ISBN 978-0-12-027739-1](#). [PMID 9328649](#).
2. ^{un b} [Saltar](#) Paso NR (enero de 2001). "[La universalidad de la bioquímica](#)". *Proc. nacional Acad. SCI. Estados Unidos*. 98 (3): 805-8. [Bibcode:2001PNAS... 98,805 P](#). [doi:10.1073/pnas.98.3.805](#). [PMC 33372](#) . [PMID 11158550](#).
3. ^{un b} [Saltar hasta:](#) Smith E, Morowitz H (2004). "[Universalidad en metabolismo intermediario](#)". *Proc Natl Acad Sci USA*. 101 (36): 13168-73. [Bibcode:2004PNAS... 10113168S](#). [doi:10.1073/pnas.0404922101](#). [PMC 516543](#) . [PMID 15340153](#).
4. ^{un b} [Saltar hasta:](#) Ebenhöf O, Heinrich R (2001). "Optimización evolutiva de vías metabólicas. Reconstrucción teórica de la estequiometría de ATP y NADH producción de sistemas". *Bull Math Biol*. 63 (1): 21 – 55. [Doi:10.1006/bulm.2000.0197](#). [PMID 11146883](#).
5. ^{un b} [Saltar hasta:](#) Meléndez-Hevia E, Waddell T, Cascante M (1996). "El rompecabezas del ciclo de ácido cítrico de Krebs: ensamblar las piezas de reacciones químicamente factibles y oportunismo en el diseño de las vías metabólicas durante la evolución". *J Mol Evol*. 43 (3): 293 – 303. [Doi:10.1007/BF02338838](#). [PMID 8703096](#).

6. [Saltar](#) ^ Michie K, Löwe J (2006). "Dinámicas filamentos del citoesqueleto bacteriano". *Annu Rev Biochem.* 75: 467-92.
[Doi:10.1146/annurev.biochem.75.103004.142452](#). [PMID 16756499](#).
7. ^ [Saltar hasta:](#) [un b c d e](#) Nelson, David L.; Michael M. Cox (2005). *Principios de Lehninger de la bioquímica*. Nueva York: W. H. Freeman y company. p. 841. [ISBN 0-7167-4339-6](#).
8. [Saltar](#) ^ Kelleher J, Bryan 3, B, mazo R, Holleran A, Murphy A y G Fiskum (1987). "Análisis del metabolismo de ciclo del ácido tricarboxílico de hepatoma de células por la comparación de ratios de $^{14}\text{CO}_2$ ". *Biochem J.* 246 (3): 633-639.
[Doi:10.1042/bj2460633](#). [PMC 1148327](#) . [PMID 3120698](#).
9. [Saltar](#) ^ Hothersall, J & Ahmed, (2013). "Destino metabólico de la absorción de aminoácidos levadura aumento posterior a derepression de Catabolito". *J aminoácidos.* 2013: e461901. [Doi:10.1155/2013/461901](#). [PMC 3575661](#) . [PMID 23431419](#).
10. [Saltar](#) ^ Fahy E, Subramaniam S, Brown H, vidrio C, Merrill A, Murphy R, Raetz C, Russell D, Y Seyama, Shaw W, Shimizu T, Spener F, van Meer G, VanNieuwenhze M, blanco S, Witztum J, Dennis E (2005). "Un sistema de clasificación integral de lípidos". *Lípido Res de J.* 46 (5): 839 – 61. [Doi:10.1194/jlr.E400004-JLR200](#). [PMID 15722563](#).
11. [Saltar](#) ^ "Nomenclatura de los lípidos". Comisión de IUPAC-IUB de nomenclatura bioquímica (CBN). Obtenido de 2007-03-08 .
12. [Saltar](#) ^ Hegardt F (1999). "Mitocondrial 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa: una enzima control en cetogénesis". *Biochem J.* 338 (Pt 3): 569-82.
[Doi:10.1042/0264-6021:3380569](#). [PMC 1220089](#) . [PMID 10051425](#).
13. [Saltar](#) ^ Raman R, Raguram S, Venkataraman G, Paulson J, Sasisekharan R (2005). "INNAVES: un enfoque de sistemas integrados a las relaciones estructura-función de glycans". *Métodos de Nat.* 2 (11): 817 – 24. [Doi:10.1038/nmeth807](#). [PMID 16278650](#).
14. [Saltar](#) ^ Sierra S, Kupfer B, Kaiser R (2005). "Fundamentos del Virología del VIH-1 y su replicación". *J Clin Virol.* 34 (4): 233-44. [Doi:10.1016/j.jcv.2005.09.004](#). [PMID 16198625](#).
15. ^ [Saltar hasta:](#) [un b](#) Wimmer M, I rosa (1978). "Mecanismos de reacciones de transferencia de grupo enzima-catalizadas". *Annu Rev Biochem.* 47: 1031 – 78.
[Doi:10.1146/annurev.bi.47.070178.005123](#). [PMID 354490](#).
16. [Saltar](#) ^ Mitchell P (1979). "La Novena Conferencia de Sir Hans Krebs. Compartimentación y la comunicación en los sistemas vivos. Conducción de ligand: principio general catalítico en producto químico, osmótico y quimioautótrofos sistemas de reacción ". *Eur J Biochem.* 95 (1): 1 – 20. [Doi:10.1111/j.1432-1033.1979.tb12934.x](#). [PMID 378655](#).
17. ^ [Saltar hasta:](#) [un b c d](#) Dimroth P, von Ballmoos C, Meier T (marzo de 2006). "Catalítico y ciclos mecánicos en F-ATP sintasas: cuarto en la serie de revisión de ciclos". *EMBO Rep.* 7 (3): 276-82. [Doi:10.1038/sj.embor.7400646](#). [PMC 1456893](#) . [PMID 16607397](#).
18. [Saltar](#) ^ Coulston, Ann; Kerner, John; Hattner, JoAnn; Srivastava, Ashini (2006). "Principios de nutrición y nutrición clínica". Escuela de Stanford de la medicina nutrición cursos. LA CUMBRE.
19. [Saltar](#) ^ N de Pollak, Dölle C, Ziegler M (2007). "El poder de reducir: nucleótidos de piridina – moléculas pequeñas con multitud de funciones". *Biochem J.* 402 (2): 205-18. [Doi:10.1042/BJ20061638](#). [PMC 1798440](#) . [PMID 17295611](#).

20. [Saltar hasta:](#) ^{un b} Heymsfield S, Waki M, Kehayias J, Lichtman S, Dilmanian F, Kamen Y, Wang J, Pierson R (1991). "Análisis químico y elemental de los seres humanos in vivo mediante modelos de composición corporal mejorada". *Am J Physiol.* 261 (2 Pt 1): E190-8. [PMID 1872381](#).
21. [Saltar](#) [^] Sychrová H (2004). "[Levadura como organismo modelo para estudiar transporte y homeostasis de cationes de metales alcalinos](#)" (PDF). *Res Physiol.* 53 Suppl 1: S91-8. [PMID 15119939](#).
22. [Saltar](#) [^] Levitan I (1988). "Modulación de canales iónicos de las neuronas y otras células". *Annu Rev Neurosci.* 11: 119-36. [Doi:10.1146/annurev.ne.11.030188.001003](#). [PMID 2452594](#).
23. [Saltar](#) [^] Dulhunty A (2006). "Excitation-contraction coupling from the 1950s into the new millennium". *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33 (9): 763-72. [doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04441.x](#). [PMID 16922804](#).
24. [Saltar](#) [^] Mahan D, Shields R (1998). "[Macro- and micromineral composition of pigs from birth to 145 kilograms of body weight](#)" (PDF). *J Anim Sci.* 76 (2): 506-12. [PMID 9498359](#).
25. [Saltar](#) [^] Husted S, Mikkelsen B, Jensen J, Nielsen N (2004). "Elemental fingerprint analysis of barley (*Hordeum vulgare*) using inductively coupled plasma mass spectrometry, isotope-ratio mass spectrometry, and multivariate statistics". *Anal Bioanal Chem.* 378 (1): 171-82. [doi:10.1007/s00216-003-2219-0](#). [PMID 14551660](#).
26. [Saltar](#) [^] Finney L, O'Halloran T (2003). "Transition metal speciation in the cell: insights from the chemistry of metal ion receptors". *Science.* 300 (5621): 931-6. [Bibcode:2003Sci...300..931F](#). [doi:10.1126/science.1085049](#). [PMID 12738850](#).
27. [Saltar](#) [^] Cousins R, Liuzzi J, Lichten L (2006). "[Mammalian zinc transport, trafficking, and signals](#)". *J Biol Chem.* 281 (34): 24085-9. [doi:10.1074/jbc.R600011200](#). [PMID 16793761](#).
28. [Saltar](#) [^] Dunn L, Y Rahmanto, Richardson D (2007). "Absorción del hierro y el metabolismo en el nuevo milenio". *Biol de la célula de las tendencias.* 17 (2): 93 - 100. [Doi:10.1016/j.tcb.2006.12.003](#). [PMID 17194590](#).
29. [Saltar](#) [^] Nealson K, Conrad P (1999). "[Vida: pasado, presente y futuro](#)". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 354 (1392): 1923 - 39. [Doi:10.1098/rstb.1999.0532](#). [PMC 1692713](#) . [PMID 10670014](#).
30. [Saltar hasta:](#) ^{un b} Nelson N, Ben-SEM A (2004). "La compleja arquitectura de oxygenic fotosíntesis". *Nat Rev Mol Cell Biol.* 5 (12): 971-82. [Doi:10.1038/nrm1525](#). [PMID 15573135](#).
31. [Saltar](#) [^] Häse C, Finkelstein R (diciembre de 1993). "[Bacteriana metaloproteasas que contienen zinc extracelular](#)". *Microbiol Rev.* 57 (4): 823-37. [PMC 372940](#) . [PMID 8302217](#).
32. [Saltar](#) [^] Gupta R, Gupta N, Rath P (2004). "Lipasas bacterianas: un resumen de la producción, purificación y propiedades bioquímicas". *Appl Microbiol Biotechnol.* 64 (6): 763-81. [Doi:10.1007/s00253-004-1568-8](#). [PMID 14966663](#).
33. [Saltar](#) [^] Hoyle T (1997). "El sistema digestivo: vinculando teoría y práctica". *Br J enfermería.* 6 (22): 1285 - 91. [PMID 9470654](#).
34. [Saltar](#) [^] Souba W, Pacitti A (1992). "Cómo obtener los aminoácidos en las células: mecanismos, modelos, menús y mediadores". *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 16 (6): 569 - 78. [Doi:10.1177/0148607192016006569](#). [PMID 1494216](#).
35. [Saltar](#) [^] Barrett M, Walmsley A, Gould G (1999). "Estructura y función de los transportadores de azúcar facilitadora". *Curr Opin Cell Biol.* 11 (4): 496-502. [Doi:10.1016/S0955-0674 \(99\) 80072-6](#). [PMID 10449337](#).

36. [Saltar](#) ^ Campana G, Burant C, Takeda J, Gould G (1993). "Estructura y función de los transportadores de azúcar facilitación mamíferos". *J Biol Chem.* 268 (26): 19161-4. [PMID 8366068](#).
37. [Saltar hasta:](#) ^{un b} S aprobar, Kahn C, C de Bouché, patinadora A (2004). "[El destino celular de glucosa y su importancia en la diabetes tipo 2](#)". *Editorial Rev.* 25 (5): 807-30. [Doi:10.1210/er.2003-0026](#). [PMID 15466941](#).
38. [Saltar](#) ^ Wipperman, Mateo, f el.; Thomas, Suzanne, T.; Sampson, Nicole, S. (2014). "[Rabia de roid patógeno: utilización de colesterol por el Mycobacterium tuberculosis](#)". *Procesar Reverendo Biochem. Análizar Biol.* 49 (4): 269 – 93. [Doi:10.3109/10409238.2014.895700](#). [PMC 4255906](#) . [PMID 24611808](#).
39. [Saltar](#) ^ Sakami W, Harrington H (1963). "Metabolismo del aminoácido". *Annu Rev Biochem.* 32: 355-98. [Doi:10.1146/annurev.bi.32.070163.002035](#). [PMID 14144484](#).
40. [Saltar](#) ^ Brosnan J (2000). "[Glutamato, en la interfase entre el aminoácido y el metabolismo de los carbohidratos](#)". *J Nutr.* 130 (4S Suppl): 988S-90. [PMID 10736367](#).
41. [Saltar](#) ^ Joven V, Ajami A (2001). "[Glutamina: el emperador o su ropa?](#)". *J Nutr.* 131 (9 Suppl): 2449S-59S; discusión 2486S-7S. [PMID 11533293](#).
42. [Saltar](#) ^ Molinos de Hosler J, Ferguson-Miller, S, D (2006). "[Transducción de la energía: transferencia de protones a través de los complejos respiratorios](#)". *Annu Rev Biochem.* 75: 165-87. [Doi:10.1146/annurev.biochem.75.062003.101730](#). [PMC 2659341](#) . [PMID 16756489](#).
43. [Saltar](#) ^ Schultz B, Chan S (2001). "Estructuras y estrategias de bombeo de protones de enzimas respiratorias mitocondriales". *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 30: 23 – 65. [Doi:10.1146/annurev.biophys.30.1.23](#). [PMID 11340051](#).
44. [Saltar](#) ^ R de Capaldi, Aggeler R (2002). "Mecanismo de la F (1) F (0)-tipo ATP sintasa, un motor rotatorio biológico". *Bioquímica Sci de las tendencias.* 27 (3): 154-60. [Doi:10.1016/S0968-0004 \(01\) 02051-5](#). [PMID 11893513](#).
45. [Saltar](#) ^ Friedrich B, Schwartz E (1993). "Biología Molecular de la utilización de hidrógeno en chemolithotrophs aerobios". *Annu Rev Microbiol.* 47: 351-83. [Doi:10.1146/annurev.mi.47.100193.002031](#). [PMID 8257102](#).
46. [Saltar](#) ^ Weber K, Achenbach L, Coates J (2006). "Microorganismos hierro de bombeo: oxidación del hierro microbiana anaerobia y la reducción". *Nat Rev Microbiol.* 4 (10): 752-64. [Doi:10.1038/nrmicro1490](#). [PMID 16980937](#).
47. [Saltar](#) ^ Jetten M, Strous M, van de Pas-Schoonen K, Schalk J, van Dongen U, van de Graaf A, Logemann S, Muyzer G, van Loosdrecht M, Kuenen J (1998). "La oxidación anaerobia de amonio". *FEMS Microbiol Rev.* 22 (5): 421-37. [Doi:10.1111/j.1574-6976.1998.tb00379.x](#). [PMID 9990725](#).
48. [Saltar](#) ^ Simon J (2002). "Enzimología y bioenergética de amonificación de nitrato respiratoria". *FEMS Microbiol Rev.* 26 (3): 285-309. [Doi:10.1111/j.1574-6976.2002.tb00616.x](#). [PMID 12165429](#).
49. [Saltar](#) ^ Conrado R (1996). "[Los microorganismos del suelo como controladores de gases traza atmosféricos \(H2, CO, CH4, OCS, N2O y NO\)](#)". *Microbiol Rev.* 60 (4): 609-40. [PMC 239458](#) . [PMID 8987358](#).
50. [Saltar](#) ^ Barea J, Pozo M, Azcón R, Azcón-Aguilar C (2005). "[Cooperación microbiana en la rizosfera](#)". *J Exp Bot.* 56 (417): 1761-78. [Doi:10.1093/jxb/eri197](#). [PMID 15911555](#).
51. [Saltar](#) ^ van der Meer M, Schouten S, Bateson M, Nübel U, Wieland A, Kühl M, de Leeuw J, Sinninghe Damsté J, D Ward (julio de 2005). "[Diel variaciones en el metabolismo de carbono verde Nonsulfur-como bacterias en tapetes microbianos](#)

- [silíceo alcalino aguas termales del Parque Nacional de Yellowstone](#)». *Appl Environ Microbiol.* 71 (7): 3978 – 86. [Doi:10.1128/AEM.71.7.3978-3986.2005](#). [PMC 1168979](#)  [PMID 16000812](#).
52. [Saltar](#) ^ Tichi M, Tabita F (2001). "[Control interactivo de Rhodobacter capsulatus sistemas Redox equilibrio durante metabolismo Phototrophic](#)". *J Bacteriol.* 183 (21): 6344-54. [Doi:10.1128/JB.183.21.6344-6354.2001](#). [PMC 100130](#)  [PMID 11591679](#).
 53. [Saltar](#) ^ Allen J, Williams J (1998). «Centros de reacción fotosintéticos». *FEBS Lett.* 438 (1 – 2): 5 – 9. [Doi:10.1016/S0014-5793 \(98\) 01245-9](#). [PMID 9821949](#).
 54. [Saltar](#) ^ Munekage Y, Hashimoto M, Miyake C, Tomizawa K, Endo T, Tasaka M, Shikanai T (2004). "Flujo cíclico del electrón alrededor de fotosistema I es esencial para la fotosíntesis". *Naturaleza.* 429 (6991): 579-82. [Bibcode:2004Natur.429...579M](#). [doi:10.1038/nature02598](#). [PMID 15175756](#).
 55. [Saltar](#) ^ Mizioro H, Lorimer G (1983). "Ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa-oxigenasa". *Annu Rev Biochem.* 52: 507-35. [Doi:10.1146/annurev.bi.52.070183.002451](#). [PMID 6351728](#).
 56. [Saltar](#) ^ Dodd A, Borland A Haslam R, Griffiths H, Maxwell K (2002). "[Metabolismo ácido de las crasuláceas: plástico, fantástico](#)". *J Exp Bot.* 53 (369): 569-80. [Doi:10.1093/jexbot/53.369.569](#). [PMID 11886877](#).
 57. [Saltar](#) ^ Hügler M, Wirsén C, Fuchs G, Taylor C, Sievert S (May 2005). "[Evidence for Autotrophic CO₂ Fixation via the Reductive Tricarboxylic Acid Cycle by Members of the \$\epsilon\$ Subdivision of Proteobacteria](#)". *J Bacteriol.* 187 (9): 3020–7. [doi:10.1128/JB.187.9.3020-3027.2005](#). [PMC 1082812](#)  [PMID 15838028](#).
 58. [Saltar](#) ^ Strauss G, Fuchs G (1993). "Enzymes of a novel autotrophic CO₂ fixation pathway in the phototrophic bacterium *Chloroflexus aurantiacus*, the 3-hydroxypropionate cycle". *Eur J Biochem.* 215 (3): 633–43. [doi:10.1111/j.1432-1033.1993.tb18074.x](#). [PMID 8354269](#).
 59. [Saltar](#) ^ Wood H (1991). "[Life with CO or CO₂ and H₂ as a source of carbon and energy](#)". *FASEB J.* 5 (2): 156–63. [PMID 1900793](#).
 60. [Saltar](#) ^ Shively J, van Keulen G, Meijer W (1998). "Something from almost nothing: carbon dioxide fixation in chemoautotrophs". *Annu Rev Microbiol.* 52: 191–230. [doi:10.1146/annurev.micro.52.1.191](#). [PMID 9891798](#).
 61. [Saltar](#) ^ Boiteux A, Hess B (1981). "Design of glycolysis". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 293 (1063): 5–22. [Bibcode:1981RSPTB.293....5B](#). [doi:10.1098/rstb.1981.0056](#). [PMID 6115423](#).
 62. [Saltar](#) ^ Pilkis S, el-Maghrabi M, Claus T (1990). "Fructose-2,6-bisphosphate in control of hepatic gluconeogenesis. From metabolites to molecular genetics". *Diabetes Care.* 13 (6): 582–99. [doi:10.2337/diacare.13.6.582](#). [PMID 2162755](#).
 63. [Saltar hasta:](#) ^{a b} Ensign S (2006). "Revisiting the glyoxylate cycle: alternate pathways for microbial acetate assimilation". *Mol Microbiol.* 61 (2): 274–6. [doi:10.1111/j.1365-2958.2006.05247.x](#). [PMID 16856935](#).
 64. [Saltar](#) ^ Finn P, Dice J (2006). "Proteolytic and lipolytic responses to starvation". *Nutrition.* 22 (7–8): 830–44. [doi:10.1016/j.nut.2006.04.008](#). [PMID 16815497](#).
 65. [Saltar hasta:](#) ^{a b} Kornberg H, Krebs H (1957). "Synthesis of cell constituents from C₂-units by a modified tricarboxylic acid cycle". *Nature.* 179 (4568): 988–91. [Bibcode:1957Natur.179..988K](#). [doi:10.1038/179988a0](#). [PMID 13430766](#).
 66. [Saltar](#) ^ Rademacher T, Parekh R, Dwek R (1988). "Glycobiology". *Annu Rev Biochem.* 57: 785–838. [doi:10.1146/annurev.bi.57.070188.004033](#). [PMID 3052290](#).

67. [Saltar](#) [^] Opdenakker G, Rudd P, Ponting C, Dwek R (1993). "[Concepts and principles of glycobiology](#)". FASEB J. 7 (14): 1330–7. [PMID 8224606](#).
68. [Saltar](#) [^] McConville M, Menon A (2000). "Recent developments in the cell biology and biochemistry of glycosylphosphatidylinositol lipids (review)". Mol Membr Biol. 17 (1): 1–16. [doi:10.1080/096876800294443](#). [PMID 10824734](#).
69. [Saltar](#) [^] Chirala S, Wakil S (2004). "Structure and function of animal fatty acid synthase". Lipids. 39 (11): 1045–53. [doi:10.1007/s11745-004-1329-9](#). [PMID 15726818](#).
70. [Saltar](#) [^] White S, Zheng J, Zhang Y (2005). "The structural biology of type II fatty acid biosynthesis". Annu Rev Biochem. 74: 791–831. [doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133524](#). [PMID 15952903](#).
71. [Saltar](#) [^] Ohlrogge J, Jaworski J (1997). "Regulation of fatty acid synthesis". Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol. 48: 109–136. [doi:10.1146/annurev.arplant.48.1.109](#). [PMID 15012259](#).
72. [Saltar](#) [^] Dubey V, Bhalla R, Luthra R (2003). "[An overview of the non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis in plants](#)" (PDF). J Biosci. 28 (5): 637–46. [doi:10.1007/BF02703339](#). [PMID 14517367](#). Archived from [the original](#) (PDF) on 2007-04-15.
73. [^] [Saltar hasta:](#) ^{un b} Kuzuyama T, Seto H (2003). "Diversidad de la biosíntesis de las unidades de isopreno". Nat Prod Rep. 20 (2): 171-83. [Doi:10.1039/b109860h](#). [PMID 12735695](#).
74. [Saltar](#) [^] Grochowski L, Xu H, blanco R (mayo de 2006). "[Methanococcus Methanocaldococcus utilizan un camino de Mevalonate modificado para la biosíntesis del difosfato del Isopentenyl](#)". J Bacteriol. 188 (9): 3192-8. [Doi:10.1128/JB.188.9.3192-3198.2006](#). [PMC 1447442](#) . [PMID 16621811](#).
75. [Saltar](#) [^] Lichtenthaler H (1999). "El camino 1-Ddeoxy-D-xylulose-5-phosphate de la biosíntesis del isoprenoid en plantas". Annu Rev Physiol planta planta Mol Biol. 50: 47 – 65. [Doi:10.1146/annurev.arplant.50.1.47](#). [PMID 15012203](#).
76. [^] [Saltar hasta:](#) ^{un b} Schroepfer G (1981). "Biosíntesis de esteroles". Annu Rev Biochem. 50: 585-621. [Doi:10.1146/annurev.bi.50.070181.003101](#). [PMID 7023367](#).
77. [Saltar](#) [^] Lías N, B Skaggs, Kirsch D, Bard M (1995). "Clonación de los genes finales en el camino biosintético del ergosterol de Saccharomyces cerevisiae: una revisión". Lípidos. 30 (3): 221 – 6. [Doi:10.1007/BF02537824](#). [PMID 7791529](#).
78. [Saltar](#) [^] Himmelreich R, H de Hilbert, H Plagens, Pirkel E, Li BC, Herrmann R (noviembre de 1996). "[Análisis de la secuencia completa del genoma de la bacteria Mycoplasma pneumoniae](#)". Ácidos Nucleic Res. 24 (22): 4420 – 49. [Doi:10.1093/nar/24.22.4420](#). [PMC 146264](#) . [PMID 8948633](#).
79. [Saltar](#) [^] Guyton, Arthur C.; John E. Hall (2006). Libro de texto de Fisiología Médica. Philadelphia: Elsevier. PP. 855-6. [ISBN 0-7216-0240-1](#).
80. [Saltar](#) [^] Ibba M, Söll D (2001). "[El renacimiento de la síntesis del aminoacil-tRNA](#)". EMBO Rep. 2 (5): 382-7. [Doi:10.1093/embo-reports/kve095](#). [PMC 1083889](#) . [PMID 11375928](#). archivado de [la original](#) en 2011-05-01.
81. [Saltar](#) [^] Lengyel P, Söll D (1969). "[Mecanismo de biosíntesis de la proteína](#)". Bacteriol Rev. 33 (2): 264 – 301. [PMC 378322](#) . [PMID 4896351](#).
82. [^] [Saltar hasta:](#) ^{un b} Rudolph F (1994). "La bioquímica y la fisiología de nucleótidos". J Nutr. 124 (1 Suppl): 124S-127S. [PMID 8283301](#). Zrenner R, Stitt M, U de G6p, Boldt R (2006). "Biosíntesis de pirimidina y purina y degradación en plantas". Annu Rev planta de Biol. 57: 805-36. [Doi:10.1146/annurev.arplant.57.032905.105421](#). [PMID 16669783](#).

83. [Saltar ^](#) Stasolla C, Katahira R, Thorpe T, Ashihara H (2003). "Purina y pirimidina nucleótido metabolismo en plantas más altas". *Planta Physiol de J.* 160 (11): 1271-95. [Doi:10.1078/0176-1617-01169](#). [PMID 14658380](#).
84. [Saltar ^](#) Davies O, Mendes P, K de Smallbone, Malys N (2012). "Caracterización de múltiples substrato-específica (d) ITP / XTPase (d) y modelización de deaminated metabolismo de nucleótidos de purina". *Informes BMB.* 45 (4): 259-64. [Doi:10.5483/BMBRep.2012.45.4.259](#). [PMID 22531138](#).
85. [Saltar ^](#) Smith, J (1995). "Enzimas de síntesis de nucleótidos". *Curr Opin Struct Biol.* 5 (6): 752-7. [Doi:10.1016/0959-440 X \(95\) 80007-7](#). [PMID 8749362](#).
86. [Saltar ^](#) Testa B, Krämer S (2006). "La bioquímica del metabolismo de la droga, una introducción: parte 1. Resumen y principios". *Chem Biodivers.* 3 (10): 1053-101. [Doi:10.1002/cbdv.200690111](#). [PMID 17193224](#).
87. [Saltar ^](#) Danielson P (2002). "La superfamilia del citocromo P450: Bioquímica, evolución y drogas metabolismo en los seres humanos". *Curr Drug Metab.* 3 (6): 561 – 97. [Doi:10.2174/1389200023337054](#). [PMID 12369887](#).
88. [Saltar ^](#) Rey C, Rios G, verde M, Tephly T (2000). "UDP-glucuronosyltransferases". *Curr Drug Metab.* 1 (2): 143 – 61. [Doi:10.2174/1389200003339171](#). [PMID 11465080](#).
89. [Saltar ^](#) Sheehan D: Meade G, Foley V, Dowd C (noviembre de 2001). "[Estructura, función y evolución de glutatión transferasas: implicaciones para la clasificación de mamíferos no miembros de una superfamilia de enzimas antigua](#)". *Biochem J.* 360 (Pt 1): 1 – 16. [Doi:10.1042/0264-6021:3600001](#). [PMC 1222196](#) . [PMID 11695986](#).
90. [Saltar ^](#) Galvão T, Mohn W, de Lorenzo V (2005). "Explorando la piscina de gene de biodegradación y biotransformación microbiana". *Tendencias Biotechnol.* 23 (10): 497-506. [Doi:10.1016/j.tibtech.2005.08.002](#). [PMID 16125262](#).
91. [Saltar ^](#) D de Janssen, Dinkla I, Poelarends G, Terpstra P (2005). "Degradación bacteriana de compuestos xenobióticos: evolución y distribución de las actividades enzimáticas de novela". *Environ Microbiol.* 7 (12): 1868 – 82. [Doi:10.1111/j.1462-2920.2005.00966.x](#). [PMID 16309386](#).
92. [Saltar ^](#) Davies K (1995). "Estrés oxidativo: la paradoja de la vida aeróbica". *Biochem Soc Symp.* 61: 1 – 31. [Doi:10.1042/bss0610001](#). [PMID 8660387](#).
93. [Saltar ^](#) Tu B, Weissman J (2004). "[Oxidativa proteína plegable en eucariotas: mecanismos y consecuencias](#)". *J Cell Biol.* 164 (3): 341-6. [Doi:10.1083/jcb.200311055](#). [PMC 2172237](#) . [PMID 14757749](#).
94. [Saltar ^](#) Sies H (1997). "[Estrés oxidativo: oxidantes y antioxidantes](#)" (PDF). *Exp Physiol.* 82 (2): 291-5. [Doi:10.1113/expphysiol.1997.sp004024](#). [PMID 9129943](#).
95. [Saltar ^](#) Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004). "The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview". *Curr Pharm Des.* 10 (14): 1677–94. [doi:10.2174/1381612043384655](#). [PMID 15134565](#).
96. [Saltar ^](#) von Stockar U, Liu J (1999). "Does microbial life always feed on negative entropy? Thermodynamic analysis of microbial growth". *Biochim Biophys Acta.* 1412 (3): 191–211. [doi:10.1016/S0005-2728\(99\)00065-1](#). [PMID 10482783](#).
97. [Saltar ^](#) Demirel Y, Sandler S (2002). "Thermodynamics and bioenergetics". *Biophys Chem.* 97 (2–3): 87–111. [doi:10.1016/S0301-4622\(02\)00069-8](#). [PMID 12050002](#).
98. [Saltar ^](#) Albert R (2005). "[Scale-free networks in cell biology](#)". *J Cell Sci.* 118 (Pt 21): 4947–57. [arXiv:q-bio/0510054](#) . [doi:10.1242/jcs.02714](#). [PMID 16254242](#).
99. [Saltar ^](#) Brand M (1997). "[Regulation analysis of energy metabolism](#)". *J Exp Biol.* 200 (Pt 2): 193–202. [PMID 9050227](#).

100. [Saltar](#) ^ Soyer O, Salathé M, Bonhoeffer S (2006). "Signal transduction networks: topology, response and biochemical processes". *J Theor Biol.* 238 (2): 416–25. [doi:10.1016/j.jtbi.2005.05.030](#). [PMID 16045939](#).
101. [Saltar hasta:](#) ^a ^b Salter M, Knowles R, Pogson C (1994). "Metabolic control". *Essays Biochem.* 28: 1–12. [PMID 7925313](#).
102. [Saltar](#) ^ Westerhoff H, Groen A, Wanders R (1984). "Las teorías modernas de control metabólico y sus aplicaciones (revisión)". *Representante de Biosci.* 4 (1): 1 – 22. [Doi:10.1007/BF01120819](#). [PMID 6365197](#).
103. [Saltar](#) ^ Cayó D, Thomas S (1995). "[Control fisiológico del flujo metabólico: el requisito para la modulación multisitio](#)". *Biochem J.* 311 (Pt 1): 35 – 9. [PMC 1136115](#) . [PMID 7575476](#).
104. [Saltar](#) ^ Hendrickson W (2005). "Transducción de señales bioquímicas a través de las membranas celulares". *Q Rev Biophys.* 38 (4): 321-30. [Doi:10.1017/S0033583506004136](#). [PMID 16600054](#).
105. [Saltar](#) ^ Cohen, P (2000). "La regulación de la función de la proteína por el phosphorylation multisitio, una actualización de 25 años". *Bioquímica Sci de las tendencias.* 25 (12): 596-601. [Doi:10.1016/S0968-0004 \(00\) 01712-6](#). [PMID 11116185](#).
106. [Saltar](#) ^ Lienhard G, ranura J, James D, Mueckler M (1992). "Cómo las células absorben glucosa". *Sci Am.* 266 (1): 86 – 91. [Doi:10.1038/scientificamerican0192-86](#). [PMID 1734513](#).
107. [Saltar](#) ^ Roach P (2002). "Glucógeno y su metabolismo". *Curr Mol Med.* 2 (2): 101-20. [Doi:10.2174/1566524024605761](#). [PMID 11949930](#).
108. [Saltar](#) ^ Newgard C, Brady M, o ' Doherty R, Saltiel A (2000). "[Organización disposición de glucosa: nuevas funciones del glucógeno a subunidades de la proteína fosfatasa-1](#)" (PDF). *Diabetes.* 49 (12): 1967 – 77. [Doi:10.2337/diabetes.49.12.1967](#). [PMID 11117996](#).
109. [Saltar](#) ^ Romano A, Conway T (1996). "Evolución de caminos metabólicos del carbohidrato". *Microbiología del res.* 147 (6 – 7): 448-55. [Doi:10.1016/0923-2508 \(96\) 83998-2](#). [PMID 9084754](#).
110. [Saltar](#) ^ Koch A (1998). "¿Cómo las bacterias llegaron a ser?". *Adv Microb Physiol. Avances en fisiología microbiana.* 40: 353 – 99. [Doi:10.1016/S0065-2911 \(08\) 60135-6](#). [ISBN 978-0-12-027740-7](#). [PMID 9889982](#).
111. [Saltar](#) ^ Ouzounis C, Kyrpides N (1996). "La aparición de los procesos celulares importantes en la evolución". *FEBS Lett.* 390 (2): 119 – 23. [Doi:10.1016/0014-5793 \(96\) 00631-X](#). [PMID 8706840](#).
112. [Saltar](#) ^ Caetano-Anolles G, Kim HS, Mittenenthal JE (2007). "[El origen de las redes metabólicas modernas deducido de análisis phylogenomic de la arquitectura de la proteína](#)". *Proc Natl Acad Sci USA.* 104 (22): 9358 – 63. [Bibcode:2007PNAS...C 104,9358](#). [doi:10.1073/pnas.0701214104](#). [PMC 1890499](#) . [PMID 17517598](#).
113. [Saltar](#) ^ Schmidt S, efecto Sunyaev S, Bork P, Dandekar T (2003). "Metabolitos: una mano de ayuda para la evolución del camino?". *Bioquímica Sci de las tendencias.* 28 (6): 336-41. [Doi:10.1016/S0968-0004 \(03\) 00114-2](#). [PMID 12826406](#).
114. [Saltar](#) ^ Luz S, Kraulis P (2004). "[Análisis de redes de la evolución de enzimas metabólicas en Escherichia coli](#)". *Bioinformática BMC.* 5: 15. [Doi:10.1186/1471-2105-5-15](#). [PMC 394313](#) . [PMID 15113413](#). Alves R, Chaleil R, Sternberg M (2002). "Evolución de enzimas en el metabolismo: una perspectiva de red". *J Mol Biol.* 320 (4): 751-70. [Doi:10.1016/S0022-2836 \(02\) 00546-6](#). [PMID 12095253](#).

115. [Saltar ^](#) Kim HS, Mittenthal JE, Caetano-Anolles G (2006). "[MANET: evolución del trazado de la arquitectura de la proteína en redes metabólicas](#)". *Bioinformática BMC*. 7: 351. [Doi:10.1186/1471-2105-7-351](#). [PMC 1559654](#) . [PMID 16854231](#).
116. [Saltar ^](#) Teichmann SA, SC Rison, Thornton JM, M Riley, Gough J, Chothia C (2001). "Metabolismo de moléculas pequeñas: un mosaico de la enzima". *Tendencias Biotechnol*. 19 (12): 482-6. [Doi:10.1016/S0167-7799 \(01\) 01813-3](#). [PMID 11711174](#).
117. [Saltar ^](#) Spirin V, Gelfand M, Mironov A, Mirny L (junio de 2006). "[Una red metabólica en el contexto evolutivo: estructura multiescalar y modularidad](#)". *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (23): 8774-9. [Bibcode:2006PNAS... 103.8774S](#). [doi:10.1073/pnas.0510258103](#). [PMC 1482654](#) . [PMID 16731630](#).
118. [Saltar ^](#) Lawrence J (2005). "Temas comunes en las estrategias del genoma del patógeno". *Curr Opin Genet Dev*. 15 (6): 584-8. [Doi:10.1016/j.qde.2005.09.007](#). [PMID 16188434](#). Wernegreen J (2005). "Para mejor o peor: consecuencias genómicas de intracelular mutualismo y el parasitismo". *Curr Opin Genet Dev*. 15 (6): 572-83. [Doi:10.1016/j.qde.2005.09.013](#). [PMID 16230003](#).
119. [Saltar ^](#) Pál C, Papp B, Lercher M, Csermely P, Oliver S, Hurst L (2006). "Azar y necesidad en la evolución de redes metabólicas mínimas". *Naturaleza*. 440 (7084): 667 – 70. [Bibcode:2006Natur.440... 667P](#). [doi:10.1038/nature04568](#). [PMID 16572170](#).
120. [Saltar ^](#) Rennie M (1999). "Una introducción al uso de marcadores en nutrición y metabolismo". *Proc Nutr Soc*. 58 (4): 935 – 44. [Doi:10.1017/S002966519900124X](#). [PMID 10817161](#).
121. [Saltar ^](#) Phair R (1997). "Desarrollo de modelos cinéticos en el mundo no lineal de la biología celular molecular". *Metabolismo*. 46 (12): 1489 – 95. [Doi:10.1016/S0026-0495 \(97\) 90154-2](#). [PMID 9439549](#).
122. [Saltar ^](#) Sterck L Rombauts S, Vandepoele K, Rouzé P, Van de Peer Y (2007). "¿Cuántos genes existen en plantas (... y por qué son allí)?" *Curr Opin Biol de la planta*. 10 (2): 199-203. [Doi:10.1016/j.pbi.2007.01.004](#). [PMID 17289424](#).
123. [Saltar ^](#) Borodina I, Nielsen J (2005). "[A partir de genomas a en células de silico mediante redes metabólicas](#)". *Curr Opin Biotechnol*. 16 (3): 350-5. [Doi:10.1016/j.copbio.2005.04.008](#). [PMID 15961036](#).
124. [Saltar ^](#) Gianchandani E, Brautigan D, Papin J (2006). "Análisis de sistemas caracterizan funciones integradas de redes bioquímicas". *Bioquímica Sci de las tendencias*. 31 (5): 284-91. [Doi:10.1016/j.tibs.2006.03.007](#). [PMID 16616498](#).
125. [Saltar ^](#) Duarte NC, SA Becker, Jamshidi N, et al (febrero de 2007). "[Reconstrucción global de la red metabólica humana basada en genómica y bibliómica](#)". *Proc. nacional Acad. SCI. Estados Unidos*. 104 (6): 1777 – 82. [Bibcode:2007PNAS... 104,1777 D](#). [doi:10.1073/pnas.0610772104](#). [PMC 1794290](#) . [PMID 17267599](#).
126. [Saltar ^](#) Goh KI, ME Cusick, Valle D, niño B, Vidal M, de Barabási (mayo de 2007). "[La red de la enfermedad humana](#)". *Proc. nacional Acad. SCI. Estados Unidos*. 104 (21): 8685-90. [Bibcode:2007PNAS... 104,8685 G](#). [doi:10.1073/pnas.0701361104](#). [PMC 1885563](#) . [PMID 17502601](#).
127. [Saltar ^](#) Lee DS, Parque J, Kay KA, Christakis NA, Oltvai ZN, de Barabási (julio de 2008). "[Las implicaciones de la topología de la red metabólica humana para la comorbilidad de la enfermedad](#)". *Proc. nacional Acad. SCI. Estados Unidos*. 105 (29): 9880-9885. [Bibcode:2008PNAS... 105,9880 L](#). [doi:10.1073/pnas.0802208105](#). [PMC 2481357](#) . [PMID 18599447](#).
128. [Saltar ^](#) Csete M, Doyle J (2004). "Bow ties, metabolism and disease". *Trends Biotechnol*. 22 (9): 446–50. [doi:10.1016/j.tibtech.2004.07.007](#). [PMID 15331224](#).

129. [Saltar ^](#) Ma HW, Zeng AP (2003). "The connectivity structure, giant strong component and centrality of metabolic networks". *Bioinformatics*. 19 (11): 1423–30. [CiteSeerX 10.1.1.605.8964](#)  [doi:10.1093/bioinformatics/btg177](#). [PMID 12874056](#).
130. [Saltar ^](#) Zhao J, Yu H, Luo JH, Cao ZW, Li YX (2006). "Hierarchical modularity of nested bow-ties in metabolic networks". *BMC Bioinformatics*. 7: 386. [doi:10.1186/1471-2105-7-386](#). [PMC 1560398](#)  [PMID 16916470](#).
131. [Saltar ^](#) Thykaer J, Nielsen J (2003). "Metabolic engineering of beta-lactam production". *Metab Eng*. 5 (1): 56–69. [doi:10.1016/S1096-7176\(03\)00003-X](#). [PMID 12749845](#). González-Pajuelo M, Meynial-Salles I, Mendes F, Andrade J, Vasconcelos I, Soucaille P (2005). "Metabolic engineering of *Clostridium acetobutylicum* for the industrial production of 1,3-propanediol from glycerol". *Metab Eng*. 7 (5–6): 329–36. [doi:10.1016/j.ymben.2005.06.001](#). [PMID 16095939](#). Krämer M, Bongaerts J, Bovenberg R, Kremer S, Müller U, Orf S, Wubbolts M, Raeven L (2003). "Metabolic engineering for microbial production of shikimic acid". *Metab Eng*. 5 (4): 277–83. [doi:10.1016/j.ymben.2003.09.001](#). [PMID 14642355](#).
132. [Saltar ^](#) Koffas M, Roberge C, Lee K, Stephanopoulos G (1999). "Metabolic engineering". *Annu Rev Biomed Eng*. 1: 535–57. [doi:10.1146/annurev.bioeng.1.1.535](#). [PMID 11701499](#).
133. [Saltar ^](#) "Metabolism". *The Online Etymology Dictionary*. Retrieved 2007-02-20.
134. [Saltar ^](#) [Leroi, Armand Marie](#) (2014). *The Lagoon: How Aristotle Invented Science*. Bloomsbury. pp. 400–401. [ISBN 978-1-4088-3622-4](#).
135. [Saltar ^](#) Dr. Abu Shadi Al-Roubi (1982), "Ibn Al-Nafis as a philosopher", Symposium on Ibn al-Nafis, Second International Conference on Islamic Medicine: Islamic Medical Organization, Kuwait (cf. Ibn al-Nafis As a Philosopher, Encyclopedia of Islamic World [1])
136. [Saltar ^](#) Eknayan G (1999). "Santorio Sanctorius (1561–1636) – founding father of metabolic balance studies". *Am J Nephrol*. 19 (2): 226–33. [doi:10.1159/000013455](#). [PMID 10213823](#).
137. [Saltar ^](#) Williams, H. S. (1904) [A History of Science: in Five Volumes. Volume IV: Modern Development of the Chemical and Biological Sciences](#) Harper and Brothers (New York) Retrieved on 2007-03-26
138. [Saltar ^](#) Dubos J. (1951). "Louis Pasteur: Free Lance of Science, Gollancz. Quoted in Manchester K. L. (1995) Louis Pasteur (1822–1895)—chance and the prepared mind". *Trends Biotechnol*. 13 (12): 511–515. [doi:10.1016/S0167-7799\(00\)89014-9](#). [PMID 8595136](#).
139. [Saltar ^](#) Kinne-Saffran E, Kinne R (1999). "Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wöhler to Hans A. Krebs". *Am J Nephrol*. 19 (2): 290–4. [doi:10.1159/000013463](#). [PMID 10213830](#).
140. [Saltar ^](#) Eduard Buchner's 1907 [Nobel lecture](#) at <http://nobelprize.org> Accessed 2007-03-20
141. [Saltar ^](#) Kornberg H (2000). "Krebs and his trinity of cycles". *Nat Rev Mol Cell Biol*. 1 (3): 225–8. [doi:10.1038/35043073](#). [PMID 11252898](#).
142. [Saltar ^](#) Krebs HA, Henseleit K (1932). "Untersuchungen über die Harnstoffbildung im tierkörper". *Z. Physiol. Chem*. 210: 33–66. [doi:10.1515/bchm2.1932.210.1-2.33](#). Krebs H, Johnson W (April 1937). "Metabolism of ketonic acids in animal tissues". *Biochem J*. 31 (4): 645–60. [doi:10.1042/bj0310645](#). [PMC 1266984](#)  [PMID 16746382](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

[Library resources](#) about
Metabolism

[Online books](#)
[Resources in your](#)
[library](#)
[Resources in other](#)
[libraries](#)

-- Introducción.

- ROSE, S. and MILEUSNIC, R., *The Chemistry of Life*. (Penguin Press Science, 1999), [ISBN 0-14-027273-9](#)
- SCHNEIDER, E. D. and SAGAN, D., *Into the Cool: Energy Flow, Thermodynamics, and Life*. (University Of Chicago Press, 2005), [ISBN 0-226-73936-8](#)
- LANE, N., *Oxygen: The Molecule that Made the World*. (Oxford University Press, USA, 2004), [ISBN 0-19-860783-0](#)

- Otros.

- PRICE, N. and STEVENS, L., *Fundamentals of Enzymology: Cell and Molecular Biology of Catalytic Proteins*. (Oxford University Press, 1999), [ISBN 0-19-850229-X](#)
- BERG, J. TYMOCZKO, J. and STRYER, L., *Biochemistry*. (W. H. Freeman and Company, 2002), [ISBN 0-7167-4955-6](#)
- COX, M. and NELSON, D. L., *Lehninger Principles of Biochemistry*. (Palgrave Macmillan, 2004), [ISBN 0-7167-4339-6](#)
- [BROCK, T. D.](#) MADIGAN, M. T. MARTINKO, J. and PARKER J., *Brock's Biology of Microorganisms*. (Benjamin Cummings, 2002), [ISBN 0-13-066271-2](#)
- DA SILVA, J.J.R.F. and WILLIAMS, R. J. P., *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*. (Clarendon Press, 1991), [ISBN 0-19-855598-9](#)
- NICHOLLS, D. G. and FERGUSON, S. J., *Bioenergetics*. (Academic Press Inc., 2002), [ISBN 0-12-518121-3](#)

- 27.1.2.3.15.7.14)- Accoplamientos Externos.



Wikiversity tiene aprendizaje recursos sobre el [Tema: Bioquímica](#).



Wikibooks tiene más sobre el tema: [metabolismo](#).

- Información General .

- [La bioquímica del metabolismo](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- [Bioquímica de Sparknotes SAT](#) Resumen de la bioquímica. Nivel de la escuela.
- [MIT biología Hypertextbook](#) Guía de nivel de pregrado de biología molecular.

-Metabolismo humano.

- [Temas de bioquímica médica](#) Guía de rutas metabólicas humanas. Nivel de la escuela.
- <http://themedicalbiochemistrypage.org/> Recurso completo de la página de bioquímica médica] sobre el metabolismo humano.

-Bases de datos.

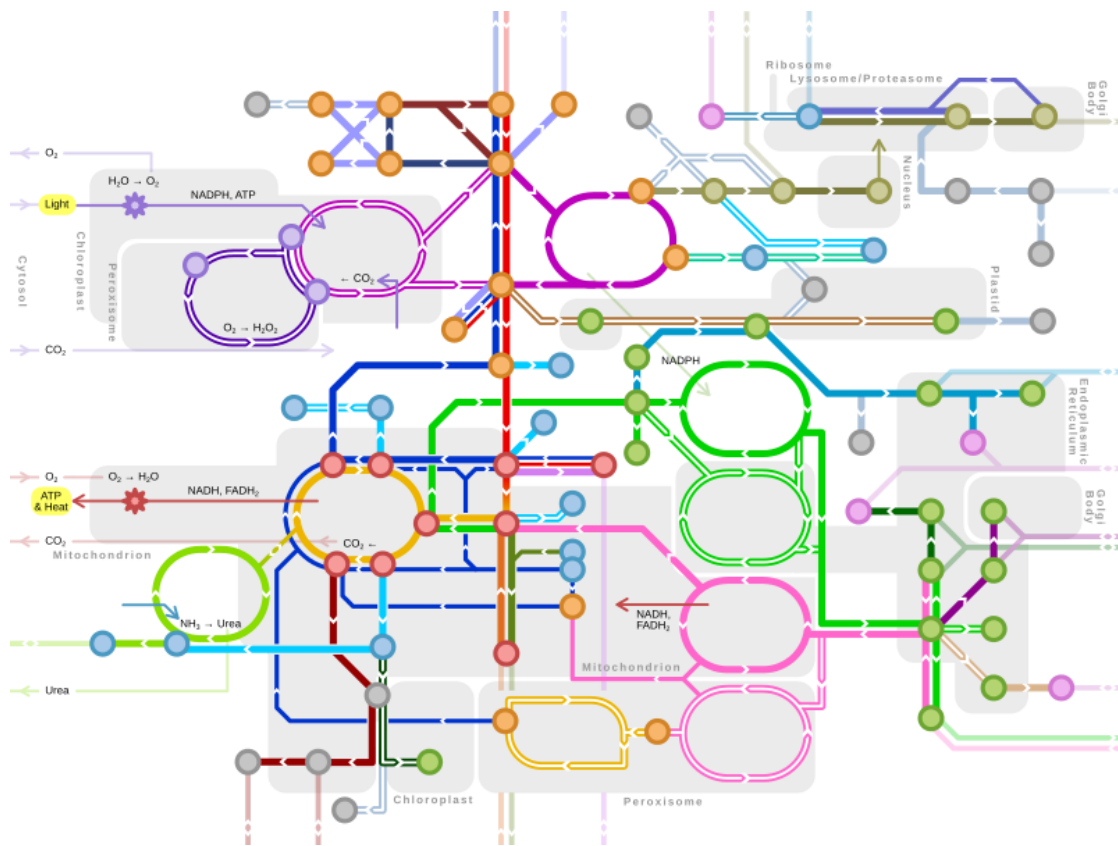
- [Diagrama de flujo de vías metabólicas](#) en [ExPASy](#)
- [Tabla de rutas metabólicas de IUBMB-Nicholson](#)
- [SuperCYP: Base de datos para el metabolismo de drogas citocromo](#)

-Vías metabólicas.

- [Referencia de metabolismo vía](#)
- [Ciclo del nitrógeno y la fijación de nitrógeno](#) en la [Máquina de Wayback](#) (índice de archivo)

- Artículos Relacionados con el Metabolismo

Mapa del Metabolismo



Carbón
Fijación

Foto-
respiración

Pentosa
Fosfato de
Vía

Cítricos
Ciclo de ácido

Glioxilato
Ciclo

Urea
Ciclo

Grasa
Ácido
Síntesis

Grasa
Ácido
Alargamiento

Beta

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Oxidación

Peroxisomal

Beta

Oxidación

Glico-

genolysis

Glico-

Génesis

Glico-

lisis de

Gluconeo-

Génesis

Descarbonización-

oxylation

Fermentación

Keto-

lisis de

Keto-

Génesis

alimentadores a

Gluconeo-

Génesis

Directa / C4 / CAM

Consumo de carbón

Reacción de la luz

Oxidativo

Fosforilación

Del aminoácido

Desaminación

Citrato de

Servicio de transporte

Lipogénesis

Lipolisis

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

[Esteroidogénesis](#)

[Camino MVA](#)

[Vía MEP](#)

[Shikimate](#)

[Vía](#)

[Transcripción y
Replicación](#)

[Traducción](#)

[Proteólisis](#)

[Glycosy-
lation](#)

[Azúcar](#)

[Ácidos](#)

[Doble/Múltiples
Azúcares & Glicanos](#)

[Simple](#)

[Azúcares](#)

[Inositol-P](#)

[Aminos azúcares
& Ácidos siálicos](#)

[Azúcares del nucleotide](#)

[Hexosa-P](#)

[Triosa-P](#)

[Glicerol](#)

[P-glycerates](#)

[Pentosa-P](#)

[Tetrosa-P](#)

[Propionil
-CoA](#)

[Succinato de](#)

[Acetilo](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

[-CoA](#)

[Pentosa-P](#)

[P-glycerates](#)

[Glioxilato](#)

[Fotosistemas](#)

[Piruvato](#)

[Lactato de](#)

[Acetilo](#)

[-CoA](#)

[Citrato de](#)

[Oxalo-](#)
[acetato de](#)

[Malato](#)

[Succinyl](#)

[-CoA](#)

[A-ceto -](#)
[glutarato](#)

[Cetona](#)

[Cuerpos](#)

[Vías respiratorias](#)

[Cadena](#)

[Grupo de serina](#)

[Alanina](#)

[Cadena ramificada](#)

[Los aminoácidos](#)

[Aspartato de](#)

[Grupo](#)

[Homoserina](#)

[Grupo](#)

[& Lisina](#)

[Glutamato](#)

[Grupo](#)

[& Prolina](#)

[Arginina](#)

[Creatina](#)

& [Poliaminas](#)

[Cetogénica](#) &

[Glucogenic](#)

[Los aminoácidos](#)

[Los aminoácidos](#)

[Shikimate](#)

[Aminoácidos aromáticos](#)

[Ácidos](#) & [Histidina](#)

[Ascorbato de](#)

([La vitamina C](#))

[Δ-ALA](#)

[Bilis](#)

[Pigmentos](#)

[Hemes](#)

[Cobalaminas](#)([Vitamina B₁₂](#))

[Varios](#)

[La vitamina B](#)

[Calciferols](#)

([La vitamina D](#))

[Retinoides](#)

([La vitamina A](#))

[Quiñones](#)([Vitamina K](#))

& [Carotenoides](#)([Vitamina E](#))

[Cofactores](#)

[Vitaminas](#)

& [Minerales](#)

[Antioxidantes](#)

[PRPP](#)

[Nucleótidos](#)

[Nucleicos](#)

[Ácidos](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

[Proteínas](#)

[Glicoproteínas](#)
& [Proteoglicanos](#)

[Clorofilas](#)

[MEP](#)

[MVA](#)

[Acetilo](#)
[-CoA](#)

[Policétidos](#)

[Terpenoide](#)
[Espinas dorsales](#)

[Terpenoides](#)
& [Carotenoides](#)(Vitamina A)

[Colesterol](#)

[Ácidos biliares](#)

[Glycero-](#)
[fosfolípidos](#)

[Glicerolípidos](#)

[Acil-CoA](#)

[Grasa](#)
[Ácidos](#)

[Glico-](#)
[esfingolípidos](#)

[Esfingolípidos](#)

[Ceras](#)

[Poliinsaturados](#)
[Ácidos grasos](#)

[Neurotransmisores](#)
& [Hormonas tiroideas](#)

[Esteroides](#)

[Endo-](#)
[cannabinoides](#)

[Eicosanoides.](#)

Metabolismo, catabolismo , anabolismo		
	Respiración aerobia	• Glicolisis → descarboxilación de piruvato → → de ciclo del ácido cítrico fosforilación oxidativa (transporte de electrones cadena + ATP sintasa)
	Respiración anaerobia	• Aceptadores del electrón son distintos de oxígeno
	Fermentación	• Glicolisis → • Nivel de sustrato fosforilación ○ ABE ○ etanol ○ ácido láctico
	Metabolismo de proteínas	• Síntesis de la proteína • Catabolismo
	Metabolismo de los carbohidratos (catabolismo de carbohidratos y anabolismo)	Humano • ⇔ glucólisis gluconeogénesis • Glucogenolisis ⇔ glucogénesis • Pentosas fosfato • Fructolysis • Galactolysis • Glicosilación ○ N-ligados ○ O ligados
		No humanos • Fotosíntesis • Fotosíntesis anoxigénica • Quimiosíntesis • Fijación de carbono • Metabolismo de xilosa • Radiotrophism
	Metabolismo de los lípidos (lipólisis, lipogénesis)	Metabolismo de ácidos • Degradación

		grasos	• de ácidos grasos (Beta oxidación) • Síntesis de ácidos grasos
		Otros	• Del metabolismo esteroideo • Metabolismo de esfingolípidos • Metabolismo de eicosanoides • Cetosis • Atrás transporte de colesterol
	Del aminoácido		• Síntesis del aminoácido • Ciclo de la urea
	Nucleótido metabolismo		• Metabolismo de las purinas • Salvamento del nucleotide • Del metabolismo de pirimidina
	Otros		• Metal metabolismo ◦ metabolismo del hierro • Metabolismo del etanol

Metabolismo: [metabolismo de hidratos de carbono: glucólisis/gluconeogénesisenzimas](#)

- [Hexoquinasa \(HK1HK2, HK3, Glucokinase\)](#) → / ← [glucosa 6-fosfatasa](#)
- [Isomerase de la glucosa](#)
- → [phosphofructokinase 1 \(hígado, músculo, plaquetas\)](#) / [fructosa 1, 6-BISFOSFATASA](#) ←
- [Fructosa bifosfato aldolasa](#) (aldolasa [A](#), [B](#), [C](#))
- [Trioso isomerasa](#)

	• Deshidrogenasa de gliceraldehído 3-fosfato • Fosfoglicerato quinasa • Fosfoglicerato Mutasa • Enolasa • Piruvato quinasa (PKLR, PKM2)
a oxaloacetato :	• Carboxilasa del piruvato • Fosfoenolpiruvato carboxicinas
de lactato (ciclo de Cori):	• Lactato deshidrogenasa
de alanina (ciclo de la alanina):	• Alanina aminotransferasa
de glicerol :	• Glicerol cinasa • Deshidrogenasa de glicerol
• Metabolismo: metabolismo de los carbohidratos • fructosa y galactosaenzimas	
• Metabolismo: metabolismo de los carbohidratos • proteoglicanosenzimas	
Hunter, Hurler	• Iduronato-2-sulfatasa • Iduronidasa
Sanfilippo, Sly	• Sulfamidase heparán • N-acetiltransferasa • Alfa-n-acetylglucosaminidase • Glucuronidasa • N-acetylglucosamine-6-sulfatasa
Morquio/Maroteaux-Lamy	• Arylsulfatase B • Galactosamina-6-sulfatasa • Beta-galactosidasa (GLB1)
Metabolismo: metabolismo de hidratos de carbono · glicoproteínaenzimas	
Metabolismo, metabolismo de los lípidos , glicolípidosenzimas	
A glycosphingolipid	• Glicosidas

	• Sulfotransferasa
	Del gangliósido
	Beta-galactosidasa
	Hexosaminidasa A
	Neuraminidasa
	Glucocerebrosidasa
	De globósido
	Hexosaminidasa B
	Alfa-galactosidasa
	Beta-galactosidasa
	Glucocerebrosidasa
	De esfingomielina
	Esfingomielina fosfodiesterasa
	esfingomielina fosfodiesterasa 1
	De sulfatide
	Arilsulfatasa A
	Galactosilceramidasa
A ceramida	• Ceramidase ○ ACER1 ○ ACER2 ○ ACER3 ○ ASAH1 ○ ASAH2 ○ ASAH2B ○ ASAH2C
A esfingosina	
Otros	• Quinasa de la esfingosina
Metabolismo: metabolismo de lípido - eicosanoides metabolismo enzimas	
Metabolismo: metabolismo de los lípidos / enzimas del metabolismo de ácidos grasos , triglicéridos y ácidos grasos	

	Síntesis de Malonil-CoA	• Lyase del citrato de ATP • Carboxylase del acetilo-CoA
	Síntesis de ácidos grasos/ Ácido graso sintasa	• Beta-ketoacyl-ACP sintasa • B-Ketoacyl reductasa de ACP • 3-hidroxiacyl ACP dehidrogenasa • Enoyl ACP reductasa
	Desaturasas de ácidos grasos	• Estearoil-CoA desaturasa-1
	Glicerol de Triacyl	• Glicerol-3-fosfato deshidrogenasa • Thiokinase
	Transporte de acil	• Carnitine palmitoyltransferase I • Translocase del carnitine-acylcarnitine • Carnitine palmitoyltransferase II
	Beta oxidación	General • Deshidrogenasa de acil CoA (ACADL • ACADM • ACADS • ACADVL • ACADSB) • Enoyl-CoA hydratase • MTP: HADH • HADHA • HADHB • Acetil-CoA C-Aciltransferasa
		No saturada • Isomerase de enoyl CoA • 2.4 Dienoyl-CoA reductasa
		Cadena impar • Carboxilasa de propionil-CoA
		Otros • Deshidrogenasa de hydroxyacyl-coenzimas A
	A acetil-CoA	• Decarboxilasa de Malonyl-CoA

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

	<u>Aldehinos</u>	• <u>Larga cadena de aldehído deshidrogenasa</u>				
Metabolismo: <u>metabolismo del aminoácido</u> - <u>ciclo de la ureaenzimas</u>						
	<u>matriz mitocondrial:</u>	• <u>Sintetasa del fosfato de carbamoyl me</u> • <u>Ornitina transcarbamilasa</u>				
	<u>citosol:</u>	• <u>Argininosuccinato sintetasa</u> • <u>Argininosuccinato liasa</u> • <u>Arginasa</u>				
- <u>Las enzimas</u> implicadas en la <u>neurotransmisión</u> .						
	→ <u>histidinahistamina</u>	<table><tr><td><i>anabolismo:</i></td><td> • <u>Descarboxilasa de histidina</u> </td></tr><tr><td><i>catabolismo:</i></td><td> • <u>La histamina N-metiltransferasa</u> • <u>Oxidasis de diamina</u> </td></tr></table>	<i>anabolismo:</i>	• <u>Descarboxilasa de histidina</u>	<i>catabolismo:</i>	• <u>La histamina N-metiltransferasa</u> • <u>Oxidasis de diamina</u>
	<i>anabolismo:</i>	• <u>Descarboxilasa de histidina</u>				
	<i>catabolismo:</i>	• <u>La histamina N-metiltransferasa</u> • <u>Oxidasis de diamina</u>				
	<u>tirosina</u> → <u>dopamina</u> → <u>epinefrina</u>	<table><tr><td><i>anabolismo:</i></td><td> • <u>Tirosina hidroxilasa</u> • <u>Decarboxylase ácido l-amino aromático</u> • <u>Dopamina beta-hidroxilasa</u> • <u>Feniletanolamina N-metiltransferasa</u> </td></tr><tr><td><i>catabolismo :</i></td><td> • <u>La catecol-O-metiltransferasa</u> • <u>La monoamino oxidasa</u> ○ <u>A</u> ○ <u>B</u> </td></tr></table>	<i>anabolismo:</i>	• <u>Tirosina hidroxilasa</u> • <u>Decarboxylase ácido l-amino aromático</u> • <u>Dopamina beta-hidroxilasa</u> • <u>Feniletanolamina N-metiltransferasa</u>	<i>catabolismo :</i>	• <u>La catecol-O-metiltransferasa</u> • <u>La monoamino oxidasa</u> ○ <u>A</u> ○ <u>B</u>
	<i>anabolismo:</i>	• <u>Tirosina hidroxilasa</u> • <u>Decarboxylase ácido l-amino aromático</u> • <u>Dopamina beta-hidroxilasa</u> • <u>Feniletanolamina N-metiltransferasa</u>				
	<i>catabolismo :</i>	• <u>La catecol-O-metiltransferasa</u> • <u>La monoamino oxidasa</u> ○ <u>A</u> ○ <u>B</u>				
→ <u>glutamatoGABA</u>	<table><tr><td><i>anabolismo:</i></td><td> • <u>Glutamato Descarboxilasa</u> </td></tr><tr><td><i>catabolismo:</i></td><td> • <u>4-aminobutirato</u> </td></tr></table>	<i>anabolismo:</i>	• <u>Glutamato Descarboxilasa</u>	<i>catabolismo:</i>	• <u>4-aminobutirato</u>	
<i>anabolismo:</i>	• <u>Glutamato Descarboxilasa</u>					
<i>catabolismo:</i>	• <u>4-aminobutirato</u>					

		aminotransferasa
	triptófano → serotonina → melatonina	• Triptófano hidroxilasa • Decarboxylase ácido l-amino aromático • Aalkylamine N-acetiltransferasa • Acetilserotonina O-metiltransferasa
	anabolismo:	• Acetiltransferasa de colina
	catabolismo:	• Colinesterasa (Acetilcolinesterasa , butirilcolinesterasa)
Las enzimas implicadas en el metabolismo del HEM y las porfirinas		
	temprano mitocondrial:	• Sintasa de ácido aminolevulínico ○ ALAS1 ○ ALAS2
	citósol:	• Porfobilinógeno sintasa • Desaminasa de porfobilinógeno • Sintetasa de UROPORFIRINÓGENO III • Decarboxilasa UROPORFIRINÓGENO III
	tarde mitocondrial:	• Oxidasa de coproporfirinógeno III • Protoporfirinógeno oxidasa • Ferrochelataza
	bazo:	• Hemooxigenasa • Reductasa de biliverdina
	hígado:	• glucuronosyltransferase ○ UGT1A1
- Metabolismo de vitaminas, coenzimas y cofactores.		
	La vitamina A	• Proteína de unión a retinol
	La vitamina E	• Proteína de transferencia del alfa-tocopherol

	<u>La vitamina D</u>	• <i>hígado</i> (<u>esterol 27-hidroxilasa o CYP27A1</u>) • <i>renal</i> (<u>25-hidroxivitamina D₃ 1-alfa-hidroxilasa o CYP27B1</u>) • <i>degradación</i> (<u>1,25-dihidroxivitamina D₃ 24-hidroxilasa o CYP24A1</u>)
	<u>La vitamina K</u>	• <u>Reductasa epóxido de vitamina K</u>
	<u>Tiamina(B₁)</u>	• <u>TIAMINA B1</u>
	<u>Niacina(B₃)</u>	• <u>Indolamina 2, 3-dioxygenase</u> • <u>Formamidase</u>
	<u>Ácido pantoténico(B₅)</u>	• <u>Pantotenato cinasa</u>
	<u>Ácido fólico(B₉)</u>	• <u>Dihidropteroato sintasa</u> • <u>Dihidrofolato reductasa</u> • <u>Serina hydroxymethyltransferase</u> • <u>Metilenotetrahidrofolato Reductasa</u>
	<u>Vitamina B₁₂</u>	• <u>MMAA</u> • <u>MMAB</u> • <u>MMACHC</u> • <u>MMADHC</u>
	<u>La vitamina C</u>	• <u>L-gulonolactone oxidase</u>
	<u>Riboflavina(B₂)</u>	• <u>Quinasa de riboflavina</u>
	<u>Tetrahydrobiopterina</u>	• <u>GTP cyclohydrolase I</u> • <u>synthase 6-pyruvoyltetrahydropterin</u> • <u>Sepiapterin reductasa</u> • <u>PCBD1</u> • <u>PTS</u> • <u>QDPR</u>
	<u>Cofactor molibdeno</u>	• <u>MOCS1</u> • <u>MOCS2</u> • <u>MOCS3</u>

- [Gephyrin](#)

- Metabolismo: [metabolismo de proteínas](#), [síntesis](#) y catabolismo [enzimas](#).

[Lisina](#)→

- [Sacaropina deshidrogenasa](#)
- [Glutaryl-CoA deshidrogenasa](#)

[Leucina](#)→

- [Aminoácido de cadena ramificada aminotransferasa](#)
- [Cadena ramificada alfa-ceto ácido complejo deshidrogenasa](#)
- [Isovaleryl coenzima A deshidrogenasa](#)
- [Methylcrotonyl-CoA carboxilasa](#)
- [Methylglutaconyl-CoA hydratase](#)
- [3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa](#)

[Triptófano](#)→

- [Indolamina 2, 3-dioxygenase/triptófano 2, 3-dioxygenase](#)
- [Arylformamidase](#)
- [Kynureninase](#)
- [3-hydroxyanthranilate oxidasa](#)
- [Aminocarboxymuconate-semialdehído decarboxilasa](#)
- [Aminomuconate-semialdehído deshidrogenasa](#)

→ de [FENILALANINA](#) [tirosina](#)→

- (véase abajo)

G→[piruvato](#)
De →[citrato](#)

→ de [glicina](#) [serina](#)→

- [Serina hydroxymethyltransferase](#)
- [Deshidratasa de serina](#)
- [glicina](#)→[creatina](#):
[Guanidinoacetate N-methyltransferase](#)
- [Cinasa de la creatina](#)

→ de [alanina](#)

- [Alanina aminotransferasa](#)

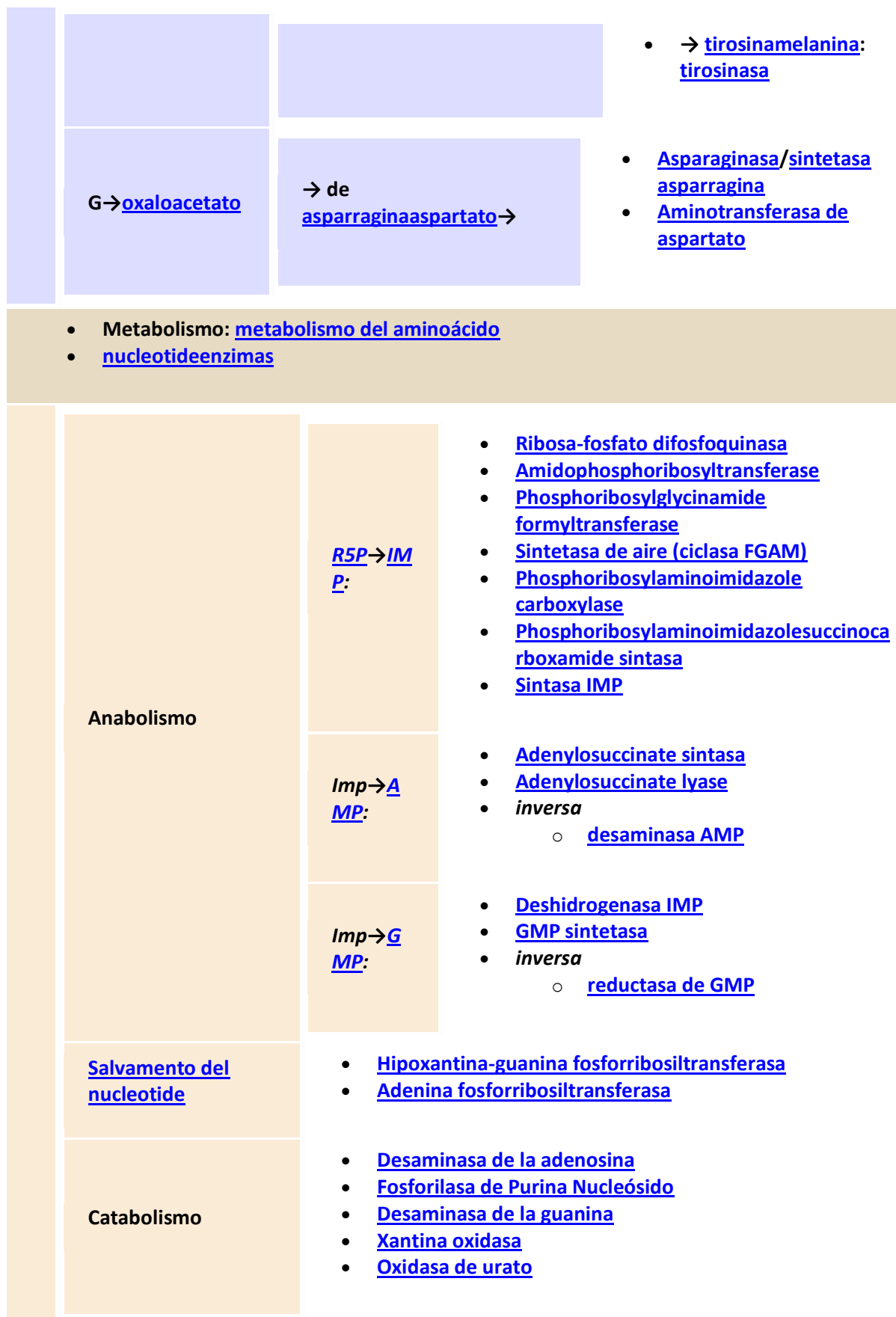
[cisteína](#)→

- [D-cisteína desulphydrase](#)

		treonina →	• Deshidrogenasa de L-treonina
		HISTIDINA →	• Histidina amoniaco-liasa • Urocanate hydratase • Formiminotransferase cyclodeaminase
		prolina →	• Oxidasa de prolina • Pyrroline-5-carboxylate reductase • 1-Pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase/ALDH4A1 • PYCR1
		arginina →	• Ornitina aminotransferasa • Ornitina descarboxilasa • Agmatinase
		→TCA de alfa-cetoglutarato →	• Glutamato deshidrogenasa
		Otros	• cisteína+glutamato→glutati ón: Gamma-glutamilcisteína sintetasa • Glutati ón sintetasa • Gamma-glutamil transpeptidasa • glutamato→glutamina: glutamina sintetasa • Glutaminasa
	G → propionyl-CoA → succinil-CoA	Valina →	• Aminoácido de cadena ramificada aminotransferasa • Cadena ramificada alfa-ceto ácido complejo deshidrogenasa • Enoyl-CoA hydratase • hydrolase de 3 hydroxyisobutyryl-CoA • dehydrogenase de 3 hydroxyisobutyrate • Deshidrogenasa del

			semialdehyde de methylmalonate
		ISOLEUCINA →	• Aminoácido de cadena ramificada aminotransferasa • Cadena ramificada alfa-ceto ácido complejo deshidrogenasa • 3-hidroxi-2-methylbutyryl-CoA deshidrogenasa
		Metionina →	• generación de homocisteína:adenosina metionina • Adenosylhomocysteinase • regeneración de la metionina:metionina sintasa/homocisteína metiltransferasa • Betaina-homocisteína metiltransferasa • conversión a cisteína:cistationina beta sintasa • Cistationina gamma-liasa
		Treonina →	• Aldolasa treonina
		→TCA de Succinil-CoA →	• Propionil-CoA carboxilasa • Metilmalonil CoA epimerasa • Metilmalonil-CoA mutasa
	G→ fumarato	→ de FENILALANINA tirosina→	• Fenilalanina hidroxilasa • Tirosina transaminasa • 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa • 1, 2-dioxygenase del homogentisate • Hidrolasa del fumarylacetoacetate

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-



LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

	Anabolismo	• CAD ○ Carbamoil fosfato sintetasa II ○ aspartato Carbamoiltransferasa ○ Dihydroorotase • Dihydroorotato deshidrogenasa • Orotidine 5'-fosfato descarboxilasa/sintetasa de monofosfato de uridina • Sintetasa CTP
	Catabolismo	• Deshidrogenasa de Dihydropyrimidine • Dihydropyrimidinase/DPYS • Beta-ureidopropionase/UPB1
Metabolismo: metabolismo de lípido - cetonas/colesterol síntesis enzimas/metabolismo esteroide		
	Para HMG-CoA	• Acetiltransferasa de acetil-coenzima A • HMG-CoA sintasa (paso regulado)
	Cetogénesis	• HMG-CoA liasa • 3-hidroxi butirato deshidrogenasa • Thiophorase
	A ácido mevalónico	• HMG-CoA reductasa
	A DMAPP	• Mevalonato quinasa • Phosphomevalonate quinasa • Pyrophosphomevalonate decarboxilasa • Isomerase del difosfato del Isopentenyl delta
	Geranilo-	• Dimethylallyltranstransferase • Pirofosfato de geranilo
	A lanosterol	• Farnesil difosfato farnesyltransferase • Escualeno monooxigenasa • Lanosterol sintasa
	Ruta 7-Dehydrocholesterol	• Lanosterol 14α-demethylase • Esterol-C5-desaturasa-como

		• 7-deshidrocolesterol reductasa
	Camino de Desmosterol	• 24-deshidrocolesterol reductasa
	A pregnenolona	• Escote de cadena lateral de colesterol
	A los corticosteroides	• aldosterona:18-hidroxilasa • cortisol/cortisona:17α-hidroxilasa • 11β-HSD ○ 2 ○ 1 • <i>ambos:</i>3β-HSD ○ 1 ○ 2 • 21-hidroxilasa • 11β-hidroxilasa
	A las hormonas sexuales	A los andrógenos • 17α-hidroxilasa • Lyase 17.20 • 3β-HSD • 17β-HSD • 5α-reductasa ○ 1 ○ 2
		A los estrógenos • Aromatasa • 17β-HSD
	Otros /	• Del metabolismo esteroideo: <i>sulfatase</i> ○ esteroide sulfatasa • sulfotransferasa ○ SULT2A1 - de ○ SULT1A1 • Proteína reguladora aguda steroidogenic • Síntesis total del colesterol • Atrás transporte de colesterol

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Metabolismo: [metabolismo de hidratos de carbono](#) · [pentosas fosfatoenzimas](#)

- Metabolismo - enzimas de la [ruta no mevalonato](#)

- [Ciencia de los alimentos](#).

[Conservación de alimentos](#)

[Inocuidad de los alimentos](#)

Sustitutos de comida

Medio ambiente, fisiología, física y medicina del buceo

[Lesiones
y
trastornos de
la](#)

Presión

Oxígeno

Gases inertes

Dióxido de
carbono

- [Apagón de apnea](#)
- [Hiperoxia](#)
- [Hipoxia \(médica\)](#)
- [Toxicidad del oxígeno](#)
- [Defecto atrial septal](#)
- [Necrosis avascular](#)
- [Enfermedad de descompresión](#)
- [Osteonecrosis Dysbaric](#)
- [Síndrome nervioso de alta presión](#)
- [Narcosis por hidrógeno](#)
- [Counterdiffusion isobárico](#)
- [Narcosis de nitrógeno](#)
- [Taravana](#)
- [Descompresión incontrolada](#)
- [Hipercapnia](#)
- [Hipocapnia](#)

Obtenido de "<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Metabolism&oldid=841532056>"

Categorías:

- [Metabolismo](#)
- [Fisiología de buceo submarino](#)

Categorías ocultas:

- [Maint CS1: utiliza parámetro de autores](#)
- [Artículos con descripción corta](#)
- [Wikipedia páginas protegidas indefinidamente movimiento](#)
- [Artículos que contengan texto en el idioma griego](#)
- [Enlaces de wayback plantilla WebArchive](#)
- [Artículos destacados](#)
- [Artículos de Wikipedia con identificadores de GND](#)

Editar enlaces

- Esta página fue por última vez el 16 de mayo de 2018, en 12:12.
- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual](#); condiciones adicionales pueden aplicar. Al usar este sitio, usted acepta los [Términos de uso](#) y [Política de privacidad](#). Wikipedia® es una marca registrada de la [Wikimedia Foundation, Inc.](#), una organización sin fines de lucro.
- [Política de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Descargos de responsabilidad](#)
- [Póngase en contacto con Wikipedia](#)
- [Desarrolladores de](#)
- [Declaración de galleta](#)
- [Vista móvil](#).

- 27.1.2.3.16)- REGULACIÓN GÉNICA.

- Verr: [Regulación de la expresión génica](#).

- A nivel celular, la homeostasis se lleva a cabo por varios mecanismos, incluyendo la [regulación transcripcional](#) ,que puede [alterar la actividad de genes](#) en respuesta a los cambios.

- 27.1.2.3.17)- Balance de Energía.

- Ver: [Homeostasis de energía](#):



. (Noviembre 2017)

- La cantidad de energía tomada a través de la [nutrición](#) ,tiene que coincidir con la cantidad de energía utilizada. Para lograr la homeostasis de energía, el [apetito](#) es regulado por dos hormonas, la [ghrelina](#) y la [leptina](#). La Ghrelina estimula el hambre y la ingesta de alimentos, y la leptina actúa como señal de saciedad : plenitud.

- 27.1.2.4)- Significación Clínica.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Muchas enfermedades son el resultado de una falla homeostática. Casi cualquier componente homeostático puede funcionar incorrectamente, ya sea como resultado de un [heredo defecto](#), un [error innato del metabolismo](#) o una enfermedad adquirida.
- Algunos mecanismos homeostáticos han incorporado redundancias, que asegura que la vida no está amenazada inmediatamente, si un componente funciona mal; pero a veces un mal funcionamiento homeostático, puede resultar en enfermedad grave, que puede ser fatal si no es tratado.
- Un ejemplo bien conocido de una falla homeostática se muestra en la [diabetes mellitus tipo 1](#). Aquí la [regulación de azúcar en la sangre](#) es incapaz de una función correcta, porque las [células beta](#) de los [islotos pancreáticos](#) son destruidas, y no pueden producir la necesaria [insulina](#). El azúcar en la sangre se eleva en una condición conocida como [hiperglucemia](#).
- El plasma homeostat calcio ionizado puede ser interrumpido, por la producción excesiva de [hormona paratiroidea](#), por un [adenoma](#) de paratiroides, dando por resultado constante, inmutable, el típicamente característico de [hiperparatiroidismo](#), es decir, el alta plasma que había ionizado niveles de Ca^{2+} y la reabsorción de hueso, que puede llevar a fracturas espontáneas. El anormalmente aumento de concentraciones de plasma ionizado de calcio, causa cambios conformacionales en muchas proteínas de la superficie de la célula : canales iónicos y receptores de la hormona o neurotransmisor)^[62], dando lugar a letargo, debilidad muscular, anorexia, estreñimiento y emociones lábiles.^[63]
- El homeostat de agua del cuerpo, puede verse comprometido por la incapacidad para secretar [ADH](#), en respuesta a las pérdidas de agua por el aire espirado, [heces](#) y [sudoración insensible](#). Al recibir una cero señal de ADH de la sangre, los riñones producen grandes volúmenes invariables de una orina muy diluida, que causa deshidratación y muerte, si no se tratan.
- Como se reduce la edad de los organismos, la eficiencia de sus sistemas de control. Las ineficiencias dan como resultado, poco a poco, en un ambiente interno inestable que aumenta el riesgo de la enfermedad, y conduce a los cambios físicos asociados con el envejecimiento.^[5]
- Varias enfermedades [crónicas](#) son mantenidas bajo control, por compensación homeostática, que oculta un problema, compensando para él de otra manera. Sin embargo, los mecanismos compensadores, eventualmente se desgastan o se interrumpen por un nuevo factor de complicación , como la aparición de una infección viral aguda concurrente, que envía al cuerpo ,tambaleándose a través de una nueva cascada de eventos. Dicha descompensación desenmascara la enfermedad subyacente, con empeoramiento de sus síntomas. Ejemplos comunes, incluyen una descompensada: [insuficiencia cardíaca](#), [insuficiencia renal](#), e [insuficiencia hepática](#).
- 27.1.2.5)- Biosfera.
- En la [hipótesis de Gaia](#), [James Lovelock](#)^[64], declaró que toda la masa de materia viviente en la tierra , o cualquier planeta con vida, funciona como un gran homeostático [superorganismo](#) , que modifica activamente su medio ambiente planetario, para producir las condiciones ambientales necesarias para su propia supervivencia.
- En este punto de vista, el planeta entero mantiene varios homeostats , donde una primaria, es la homeostasis de la temperatura. Si este tipo de sistema está presente en la Tierra, está abierto a debate. Sin embargo, algunos relativamente mecanismos homeostáticos simples

son generalmente aceptadas.

. Por ejemplo, se afirma a veces, que cuando aumentan los niveles de dióxido de carbono atmosférico, ciertas plantas pueden ser capaces de crecer mejor, y actuar para eliminar más dióxido de carbono de la atmósfera. Sin embargo, el calentamiento ha exacerbado las sequías, haciendo al agua, como el real [factor limitante](#) en la Tierra.

. Cuando la luz solar es abundante y atmosférica, la temperatura sube; se ha afirmado que el [fitoplancton](#) de las aguas superficiales del océano, actuando como sol global y por lo tanto sensores de calor, puede prosperar y producir más [sulfuro dimethyl](#) (DMS).

. Las moléculas DMS, actúan como [núcleos de condensación de la nube](#), que producen más n de la [radiación solar](#) fuera de la total [radiación solar](#) recibida por un [cuerpo astronómico](#) ,por ejemplo, un [planeta](#) como la [Tierra](#). Es [adimensional](#) y medida en una escala de 0, que corresponde a un cuerpo negro, que absorbe toda la radiación incidente, y esto lleva a bajar la temperatura de la atmósfera. El Albedo de la superficie se define como la proporción de radiación reflejada,, a la radiación recibida por una superficie.

- Sin embargo, el aumento de la temperatura del mar, ha estratificado a los océanos, separando las aguas cálidas y soleadas, de las aguas frías, ricas en nutrientes.

-Así, los nutrientes se han convertido en el factor limitante, y los niveles de plancton,, realmente han caído en los últimos 50 años , no aumentando.

- Los científicos descubren más sobre la tierra, gran número de positivo y negativo de retroalimentación, que se están descubriendo, que, juntos, mantienen una condición metaestable, a veces dentro de una gama muy amplia de condiciones ambientales.

- El [Albedo](#) es un concepto importante dentro la [climatología](#): [efecto invernadero](#).

- 27.1.2.6)- Predictivo.

- Ver: [Homeostasis predictiva](#).

- La Homeostasis predictiva es una respuesta anticipada a un desafío esperado en el futuro, como la estimulación de la secreción de insulina por las hormonas del intestino, que entran en la sangre en respuesta a una comida. ^[33] 1 Esta secreción de insulina se produce antes de que se eleve el nivel de azúcar en la sangre, bajar el nivel de azúcar en la sangre en previsión de una gran afluencia en la sangre de la glucosa resultante de la digestión de los carbohidratos en el intestino. ^[65] . Tales reacciones anticipatorias, son los sistemas de lazo abierto , que se basan, esencialmente, en "conjeturas", y no son uno mismo-corrección. ^[66] .

- Las respuestas anticipatorias siempre requieren un sistema de retroalimentación negativa de lazo cerrado, para corregir los 'brotes exceso' y los 'brotes menores', a que los sistemas de anticipación están propensos.

- El término ha venido ser utilizado en otros campos, por ejemplo:

- 27.1.2.7)- Otros Campos .

.27.1.2.7.1)- Riesgo .

- Ver: [Homeostasis del riesgo](#).

- Un [actuario](#) puede referirse a *homeostasis del riesgo*, donde por ejemplo, gente que tiene frenos antibloqueo, no tiene ningún registro de seguridad mejor que los sin frenos antibloqueo; porque el primero inconscientemente compensa el vehículo más seguro, a través de hábitos de conducción menos seguro. Previo a la innovación de frenos antibloqueo, ciertas maniobras involucrados como menores: patines, evocando miedo y evitación. Ahora el sistema mueve el límite, para tal regeneración, y amplían patrones de comportamiento en el área más no punitivo. También se ha sugerido que las crisis ecológicas, son una instancia de la homeostasis del riesgo, en el que un comportamiento

particular continúa, hasta que se demuestre que es peligroso, o que dramáticas consecuencias ocurren realmente. ^[67].

- 27.1.2.7.2)- Estrés.

- Los Sociólogos y los psicólogos, pueden referirse a la *homeostasis de la tensión*, como la tendencia de una población o de un individuo, a permanecer en un cierto nivel de [estrés](#), que genera a menudo tensiones artificiales, si el nivel "natural" de la tensión no es suficiente. ^[68].

- [Jean-François Lyotard](#), un teórico posmoderno, ha aplicado este término,, a la sociedad de 'centros de poder', que describe en [la condición postmoderna](#), como estar 'regida por un principio de homeostasis;' por ejemplo, el científico jerarquía, que a veces ignora un radical nuevo descubrimiento durante años, porque lo desestabiliza previamente,, a las normas aceptadas.

- 27.1.2.7.3)- Tecnología.

-Mecanismos homeostáticos tecnológicos familiares incluyen:

- Un [termostato](#): que funciona por conmutación de calefactores o acondicionadores de aire, y en respuesta a la salida de un sensor de temperatura.
- [Control de crucero](#) : ajusta el acelerador de un automóvil en respuesta a cambios en la velocidad. ^{[69] [70]}
- Un [piloto automático](#) : opera los mandos de dirección de un avión o barco, en respuesta a la desviación de una brújula preestablecido o ruta. ^[71]
- Sistemas de [control de proceso](#) en una [planta química](#) o una [refinería de petróleo](#): que mantienen niveles fluidos, presión, temperatura, composición química, etc. mediante el control de válvulas, bombas y calentadores.
- El [gobernador centrífugo](#) de un [motor de vapor](#), diseñado por [James Watt](#) en 1788, que reduce la válvula reguladora, en respuesta a aumentos en la velocidad del motor, o abre la válvula, si la velocidad cae por debajo de la tasa preestablecida. ^[72]
^[73].

-27.1.2.8)- Véase También .

- [Apoptosis](#).
- [Autorregulación cerebral](#).
- [Cronobiología](#).
- [Enantiostasis](#).
- [Geophysiology](#).
- [Glicobiología](#).
- [Homeorhesis](#).
- [Hormesis](#).
- [Principio de Le Chatelier](#).
- [Ley de Lenz](#).
- [Ósmosis](#).
- [Proteostasis](#).
- [Senescencia](#).
- [Estado estacionario](#).
- [Biología de sistemas](#).

- 27.1.2.9)- Referencias.

1. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Martin, Elizabeth (2008). *Un diccionario de Biología* (6ª Ed.). Oxford: Oxford University Press. págs. 315-316. [ISBN 978-0-19-920462-5](#).
2. [Jump up](#) ^ Purves, Dale (2011). *Neurociencia* (5. ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer. p. 451. [ISBN 978-0-87893-695-3](#).
3. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Zorea, Aharon (2014). *Esteroides (salud y problemas médicos hoy en día)*. Westport, CT: Greenwood Press. p. 10. [ISBN 978-1440802997](#).
4. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Kalaany, NY; Mangelsdorf, DJ (2006). "LXRS y FXR: el yin y el yang del metabolismo del colesterol y grasa". *Revisión anual de la fisiología*. 68: 159 – 91. [Doi:10.1146/annurev.physiol.68.033104.152158](#). [PMID 16460270](#).
5. ^ [Jump up to:](#) ^{un b c} Marieb EN, Hoehn KN (2009). *Fundamentos de anatomía humana y fisiología* (9ª Ed.). San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings. [ISBN 0321513428](#).
6. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Cañón, W.B. (1932). *la sabiduría del cuerpo*. Nueva York: W. W. Norton. págs. 177-201.
7. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Cannon, W. B. (1926). "regulación fisiológica de Estados normales: algunos postulados tentativos sobre homeostatics biológica". En A. Pettit. *A Charles riquezas amis, ses collègues, ses élèves (en francés)*. París: Les Éditions Médicales. p. 91.
8. [Jump up](#) ^ Riggs, D.S. (1970). *Teoría de control y mecanismos de retroalimentación fisiológica*. Baltimore: Williams & Wilkins.
9. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Hall, John (2011). *Guyton y Hall libro de texto de Fisiología Médica* (12ª ed. ed.). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. págs. 4-9. [ISBN 9781416045748](#).
10. ^ [Jump up to:](#) ^{un b} Milsum, J.H. (1966). *Análisis de sistemas de control biológico*. Nueva York: McGraw-Hill.
11. [Jump up](#) ^ "Homeostasis". [Diccionario Merriam-Webster](#) .
12. [Jump up](#) ^ "Homeostasis". [Dictionary.com](#) íntegro. [Casa al azar](#).
13. ^ [Jump up to:](#) ^{un b c d e f a} Tortora, Gerard J.; Anagnostakos, Nicholas P. (1987). *Principios de anatomía y fisiología* (Quinta Ed.). Nueva York: Harper y fila, editores. págs. 315-316, 475, 657-658. [ISBN 0-06-350729-3](#).
14. [Jump up](#) ^ Swedan, Nadya Gabriele (2001). [Medicina deportiva y rehabilitación de las mujeres](#). Lippincott Williams & Wilkins. p. 149. [ISBN 0-8342-1731-7](#).
15. [Jump up](#) ^ Weschler, Toni (2002). *Hacerse cargo de su fertilidad*. Nueva York: HarperCollins. págs. 52, 316, 361-362. [ISBN 0-06-093764-5](#).
16. [Jump up](#) ^ Kluge, Matthew J. (2015). [Fiebre: su biología, evolución y función de](#). Prensa de la Universidad de Princeton. p. 57. [ISBN 9781400869831](#).
17. [Jump up](#) ^ Garmel, Gus M. (2012). ["Fiebre en adultos"](#). En Mahadevan, S.V.; Garmel, Gus M. *Introducción a la clínica de medicina de urgencias* (2ª ed.). Cambridge: Cambridge University Press. p. 375. [ISBN 0521747767](#).
18. [Jump up](#) ^ West, Bruce J. [donde la medicina salió mal](#). [Doi:10.1142/6175](#).
19. [Jump up](#) ^ Longo, Giuseppe; Montévil, Maël. [Perspectivas sobre los organismos](#). Springer. [Doi:10.1007/978-3-642-35938-5](#).
20. [Jump up](#) ^ Shannon, Claude E.; Weaver, Warren (1963). *La teoría matemática de la comunicación* (4. Print ed.). Urbana: Universidad de la prensa de Illinois. [ISBN 978-0252725487](#).
21. [Jump up](#) ^ Rucker, R. (1987). *Herramientas de la mente: las matemáticas de la información*. Harmondsworth: Libros del pingüino. págs. 25-30.

22. [Jump up](#) ^ Koeslag, Johan H.; Saunders, Peter T.; Wessels, Jabus A. (1999). ["La chromogranins y las hormonas contador-reguladoras: ¿hacen sentido homeostático?"](#). *Diario de la fisiología*. 517 (3): 643-649. [Doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0643s.x](#). [PMC 2269385](#) .
23. [Jump up to:](#) [un b c](#) Williams, Peter L.; Warwick, Roger; Dyson, María; Bannister, Lorenzo H. (1989). *Anatomía de Gray* (37ª Ed.). Edimburgo: Churchill Livingstone. PP. 691-692, 791, 10011-10012. [ISBN 0443 041776](#).
24. [Jump up](#) ^ Tansey, Etain. A.; Johnson, Christopher D (2015). "Avances recientes en la termorregulación". *Los avances en la educación de la fisiología*. 39 (3): 139-148. [Doi:10.1152/advan.00126.2014](#). [ISSN 1043-4046](#). [PMID 26330029](#).
25. [Jump up](#) ^ *Anatomía de Gray: la base anatómica de la práctica clínica*. Standring, Susan, (41ª Ed.). [Philadelphia]. PP. 141, 151-152. [ISBN 9780702068515](#). [OCLC 920806541](#).
26. [Jump up](#) ^ Purves, Dale (2011). *Neurociencia* (5. ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer. p. 458. [ISBN 978-0-87893-695-3](#).
27. [Jump up to:](#) [un b c](#) Campbell, Neil A. (1990). *Biología* (Segunda Ed.). Redwood City, California: El Benjamin/Cummings Publishing Company. PP. 897-898. [ISBN 0-8053-1800-3](#).
28. [Jump up](#) ^ Flouris, AD (enero de 2011). "Arquitectura funcional de la termorregulación conductual". *Diario europeo de la fisiología aplicada*. 111 (1): 1 – 8. [Doi:10.1007/s00421-010-1602-8](#). [PMID 20711785](#).
29. [Jump up](#) ^ Gilroy, Anne M.; MacPherson, Brian R.; Ross, M. Lawrence (2008). *Atlas de anatomía*. Stuttgart: Thieme Medical Publishers. PP. 318, 349. [ISBN 978-1-60406-062-1](#).
30. [Jump up](#) ^ Schmidt-Nielsen K (1981). "Sistemas de contracorriente en animales". *Americano científico*. 244 (5): 118-28. [Doi:10.1038/scientificamerican0581-118](#). [PMID 7233149](#).
31. [Jump up](#) ^ Stuart, I.R. (2011). *Fisiología humana* (12ª Ed.). Nueva York: McGraw-Hill. p. 667.
32. [Jump up](#) ^ Bhagavan, V. N. (2002). *Bioquímica médica* (4ª Ed.). *Prensa académica*. p. 499. [ISBN 978-0-12-095440-7](#).
33. [Jump up to:](#) [un b c](#) Koeslag, Johan H.; Saunders, Peter T.; Terblanche, Elmarie (2003). ["Revisión tónica: una nueva estimación de la sangre glucosa homeostat que explica exhaustivamente el tipo 2 diabetes-síndrome X complejo"](#). *Diario de la fisiología*. 549 (Pt 2): 333 – 346. [Doi:10.1113/jphysiol.2002.037895](#). [PMC 2342944](#) . [PMID 12717005](#).
34. [Jump up](#) ^ Stryer, Lubert (1995). *Bioquímica* (Cuarta Ed.). Nueva York: W.H. Freeman y Company. 164 PP., 773-774. [ISBN 0 7167 2009 4](#).
35. [Jump up](#) ^ Spyer, KM; Gourine, sistema de pesos americano (12 de septiembre de 2009). ["Chemosensory vías en el tronco encefálico controla actividad cardiorespiratoria"](#). *Philosophical Transactions de la Royal Society de Londres. Serie B, ciencias biológicas*. 364 (1529): 2603-10. [Doi:10.1098/rstb.2009.0082](#). [PMC 2865116](#) . [PMID 19651660](#).
36. [Jump up](#) ^ Peacock, Andrew J (17 de octubre de 1998). ["Oxígeno a gran altitud"](#). *British Medical Journal*. 317 (7165): 1063-1066. [Doi:10.1136/bmj.317.7165.1063](#). [PMC 1114067](#) . [PMID 9774298](#).
37. [Jump up](#) ^ Jóvenes, Andrew J; Reeves, John T. (2002). ["Adaptación humana a alta altitud terrestre"](#). *Aspectos médicos de ambientes áspers* (PDF). 2. Instituto de Borden, Washington, DC. [OAI 10.1.1.175.3270](#) . Archivado de [la original](#) (PDF) en 2012-09-16..

38. [Jump up](#) ^ Harris, N Stuart; Nelson, W de Sara (16 de abril de 2008). ["Enfermedad de altitud – síndromes cerebrales"](#). *eMedicine especialidades > Medicina de urgencias > medio ambiente*.
39. [Jump up](#) ^ Alberts, Bruce (2002). *Biología molecular de la célula* (4. ed.). Nueva York [u.a.]: Garland. PP. 1292-1293. [ISBN 0-8153-4072-9](#).
40. [Jump up to: ^{un b}](#) Tortora, Gerard J.; Anagnostakos, Nicholas P. (1987). *Principios de anatomía y fisiología* (Quinta Ed.). Nueva York: Harper y fila, editores. PP. 444-445. [ISBN 0-06-350729-3](#).
41. [Jump up](#) ^ Fisher JW, Koury S, T Ducey, Mendel S (1996). "Producción de eritropoyetina por las células intersticiales de riñones de mono hipóxico". *Revista británica de Hematología*. 95 (1): 27 – 32. [Doi:10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1864.x](#). [PMID 8857934](#).
42. [Jump up](#) ^ Jelkmann W (2007). "Erythropoietin después de un siglo de la investigación: más joven que nunca". *Revista Europea de Hematología*. 78 (3): 183-205. [Doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00818.x](#). [PMID 17253966](#).
43. [Jump up](#) ^ ["Wayback Machine"](#) (PDF).
44. [Jump up](#) ^ Pocock, Gillian; Richards, Christopher D. (2006). *Fisiología humana: la base de la medicina* (3ª Ed.). Oxford: Oxford University Press. p. 4. [ISBN 978-0-19-856878-0](#).
45. [Jump up](#) ^ Tortora, Gerard J.; Anagnostakos, Nicholas P. (1987). *Principios de anatomía y fisiología* (Quinta Ed.). Nueva York: Harper y fila, editores. p. 430. [ISBN 0-06-350729-3](#).
46. [Jump up](#) ^ Pocock, Gillian; Richards, Christopher D. (2006). *Fisiología humana: la base de la medicina* (3ª Ed.). Oxford: Oxford University Press. págs. 299-302. [ISBN 978-0-19-856878-0](#).
47. [Jump up](#) ^ Brini M, Ottolini D, Cali T, Baxarias E (2013). "Capítulo 4. Calcio en la salud y la enfermedad". En Sigel A, Helmut RK. *Interrelaciones entre los iones del Metal esenciales y enfermedades humanas. Iones del metal en Ciencias de la vida*. 13. springer. págs. 81 – 137. [Doi:10.1007/978-94-007-7500-8_4](#).
48. [Jump up](#) ^ Stryer, Lubert (1995). "La vitamina D se deriva de colesterol por la acción de separación de anillo de luz.". En: *Bioquímica* (Cuarta Ed.). Nueva York: W.H. Freeman y Company. p. 707. [ISBN 0 7167 2009 4](#).
49. [Jump up to: ^{un b c d e}](#) Tortora, Gerard J.; Anagnostakos, Nicholas P. (1987). *Principios de anatomía y fisiología* (Quinta Ed.). Nueva York: Harper y fila, editores. PP. 420-421. [ISBN 0-06-350729-3](#).
50. [Jump up](#) ^ ["Artículo JAMA Jan de 2012"](#).
51. [Jump up](#) ^ Williams GH, Dluhy RG (2008). "Capítulo 336: trastornos de la corteza suprarrenal". En Loscalzo J, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Principios de Harrison de la medicina interna*. Nueva York: McGraw-Hill Medical. [ISBN 0-07-146633-9](#).
52. [Jump up](#) ^ Bauer JH, Gauntner WC (marzo de 1979). "Efecto de cloruro de potasio en la actividad de renina plasmática y aldosterona del plasma durante la restricción de sodio en el hombre normal". *Riñón Int*. 15 (3): 286-93. [Doi:10.1038/ki.1979.37](#). [PMID 513492](#).
53. [Jump up](#) ^ C Hu, Rusin CG, Tan Z, Guagliardo NA, PQ de Barrett (junio de 2012). ["Células de Zona glomerulosa de la corteza suprarrenal de ratón son osciladores eléctricos intrínsecas"](#). *J Clin Invest*. 122 (6): 2046-2053. [Doi:10.1172/JCI61996](#). [PMC 3966877](#)  [PMID 22546854](#).

54. [Jump up](#) ^ Palmer, LG; Frindt, G (2000). "Secreción de aldosterona y potasio por el conducto que recoge cortical". *Riñón internacional*. 57 (4): 1324 – 8. [Doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00970.x](#). [PMID 10760062](#).
55. [Jump up](#) ^ Linas SL Peterson LN, Anderson RJ, Aisenbrey GA, Simon p, Berl T (junio de 1979). "Mecanismo de la conservación renal del potasio en la rata". *Riñón internacional*. 15 (6): 601 – 11. [Doi:10.1038/ki.1979.79](#). [PMID 222934](#).
56. [Jump up to: un b](#) Tortora, Gerard J.; Anagnostakos, Nicholas P. (1987). *Principios de anatomía y fisiología* (Quinta Ed.). Nueva York: Harper y fila, editores. PP. 581-582, 675-676. [ISBN 0-06-350729-3](#).
57. [Jump up](#) ^ Sakka, L.; Coll, G.; Chazal, J. (diciembre de 2011). "Anatomía y fisiología de líquido cefalorraquídeo". *Los anales europeos de otorrinolaringología, cabeza y cuello enfermedades*. 128 (6): 309-316. [Doi:10.1016/j.anorl.2011.03.002](#).
58. [Jump up](#) ^ Saladino, Kenneth (2012). *Anatomía y fisiología* (6ª Ed.). McGraw Hill. PP. 519-20.
59. [Jump up](#) ^ Flores, CE; Méndez, P (2014). "[Que forma la inhibición: plasticidad estructural dependiente de la actividad de GABAérgico sinapsis](#)". *Fronteras de la neurociencia celular*. 8: 327. [Doi:10.3389/fncel.2014.00327](#). [PMC 4209871](#) . [PMID 25386117](#).
60. [Jump up](#) ^ Umm, Ji ganó (13 de noviembre de 2017). "Funciones de las células gliales en escultura inhibitorias sinapsis y circuitos neuronales". *Fronteras de la neurociencia Molecular*. 10. [doi:10.3389/fnmol.2017.00381](#).
61. [Jump up](#) ^ Toni, R (2004). "El sistema neuroendocrino: organización y papel homeostático". *Diario de la investigación endocrinológica*. 27 (Suppl 6): 35 – 47. [PMID 15481802](#).
62. [Jump up](#) ^ Armstrong CM, Cota G (Mar de 1999). "[Calcio bloquea canales de Na⁺ y su efecto en la tasa de cierre](#)". *Actas de la Academia a nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*. 96 (7): 4154 – 7. [Bibcode:1999PNAS... 96.4154A](#). [doi:10.1073/pnas.96.7.4154](#). [PMC 22436](#) . [PMID 10097179](#).
63. [Jump up](#) ^ Harrison, T.R. *principios de medicina interna* (tercera Ed.). Nueva York: McGraw-Hill Book Company. 170 PP., 571-579.
64. [Jump up](#) ^ Lovelock, James (1991). *Gaia healing: medicina práctica para el planeta*. Nueva York: Armonía Books. [ISBN 0-517-57848-4](#).
65. [Jump up](#) ^ Boro WF, Boulpaep EL (2009). *Fisiología Médica: un acercamiento celular y molecular* (2 º internacional ed.). Filadelfia: Saunders/Elsevier. [ISBN 9781416031154](#).
66. [Jump up](#) ^ Koeslag, J.H.; Saunders, P.T.; Wessels, J.A. (1997). "Homeostasis de la glucosa con ganancia infinita: más lecciones de la parábola de Daisyworld?". *Diario de la Endocrinología*. 134: 187-192.
67. [Jump up](#) ^ Spencer, Laci (2015). *Flotación: una guía para los tanques de aislamiento, privación sensorial y relajación*. Lulu.com. p. 29. [ISBN 1329173759](#).
68. [Jump up](#) ^ Spencer, Laci (2015-05-29). [Flotación: una guía para la privación sensorial, relajación y aislamiento tanques](#). Lulu.com. [ISBN 9781329173750](#).
69. [Jump up](#) ^ "[Motores americanos de 1966](#)". *Vida del coche*. 12: 46. 1965. Obtenido el 9 de marzo 2015.
70. [Jump up](#) ^ Agradable, Karim (15 de enero de 2001). "[Cómo funcionan los sistemas de Control de crucero](#)". HowStuffWorks. Obtenido el 9 de marzo 2015.
71. [Jump up](#) ^ Harris, Guillermo. "[Cómo funciona el piloto automático](#)". HowStuffWorks.com . Obtenido el 14 de abril 2018.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

72. [Jump up](#) ^ Maxwell, James Clerk (1868). "Sobre los gobernadores". *Procedimientos de la sociedad real de Londres*. 16: 270-283. [Doi:10.1098/rspl.1867.0055](#). [JSTOR 112510](#).
73. [Jump up](#) ^ Bennett, Stuart (1992). *Una historia de la ingeniería de control, 1930-1955*. IET. p. [p. 48](#). [ISBN 978-0-86341-299-8](#).

-27.1.2.10)- Lectura Adicional.

- Banci, Lucía, ed. (2013). "Homeostasis del sodio/del potasio de capítulo 3, capítulo 5 calcio homeostasis, homeostasis capítulo 6 manganeso". *Metalómica y la célula. Iones del metal en Ciencias de la vida*. 12. springer. [Doi:10.1007/978-94-007-5561-1 3](#). [ISBN 978-94-007-5560-4](#). libro electrónico [ISBN 978-94-007-5561-1](#) [ISSN 1559-0836](#) electrónica -[ISSN 1868-0402](#)

-27.1.2.11)- Acoplamientos Externos.

- [Homeostasis](#).
- Walter Bradford Cannon, [Homeostasis](#) (1932).

Subcampos de y científicos involucrados en [cibernética](#)

Subcampos

- [Polycontextuality](#)
- [Cibernética de segundo orden](#)
- [Teoría de las catástrofes](#)
- [Conexionistas](#)
- [Teoría de control](#)
- [Teoría de la decisión](#)
- [Teoría de la información](#)
- [Semiótica](#)
- [Navier](#)
- [Cibernética biológica](#)
- [Biosemiotics](#)
- [Cibernética biomédica](#)
- [Biorrobótica](#)
- [Neurociencia computacional](#)
- [Homeostasis](#)
- [Cibernética de la gerencia](#)
- [Cibernética médica](#)
- [Neurocybernetics](#)
- [Discursos](#)
- [Aparición](#)
- [Inteligencia artificial](#)

[Cyberneticists](#)

- [Maleyka Abbaszadeh](#)
- [Igor Aleksander](#)
- [William Ross Ashby](#)
- [Gregory Bateson](#)
- [Cerveza de Anthony Stafford](#)
- [Natalia Bekhtereva](#)

- [Claude Bernard](#)
- [Ludwig von Bertalanffy](#)
- [Valentin Braitenberg](#)
- [Gordon S. Brown](#)
- [Walter Bradford Cannon](#)
- [Manfred Clynes](#)
- [Heinz von Foerster](#)
- [Charles François](#)
- [Jay Wright Forrester](#)
- [Jacque Fresco](#)
- [Buckminster Fuller](#)
- [Ranulph Glanville](#)
- [Ernst von Glasersfeld](#)
- [Pyotr Grigorenko](#)
- [N. Katherine Hayles](#)
- [Francis Heylighen](#)
- [Erich von Holst](#)
- [Jason Jixuan Hu](#)
- [Cliff Joslyn](#)
- [Estuardo Kauffman](#)
- [Niklas Luhmann](#)

de

- [Alejandro Lerner](#)
- [Sergei P. Kurdyumov](#)
- [Allenna Leonard](#)
- [Warren McCulloch](#)
- [Humberto Maturana](#)
- [Margaret Mead](#)
- [Ulla Mitzdorf](#)
- [Talcott Parsons](#)
- [Gordon Pask](#)
- [Walter Pitts](#)
- [Alfred Radcliffe-Brown](#)
- [Roberto Trappl](#)
- [Valentin Turchin](#)
- [Jakob von Uexküll](#)
- [Francisco Varela](#)
- [Frederic Vester](#)
- [Charles Geoffrey Vickers](#)
- [Estuardo Umpleby](#)
- [John N. Warfield](#)
- [Gris de Guillermo Walter](#)
- [Kevin Warwick](#)
- [Norbert Wiener](#)
- [Jennifer Wilby](#)
- [Anthony Wilden](#)

Desequilibrio electrolítico y el desequilibrio ácido – base (E86-E87, 276)

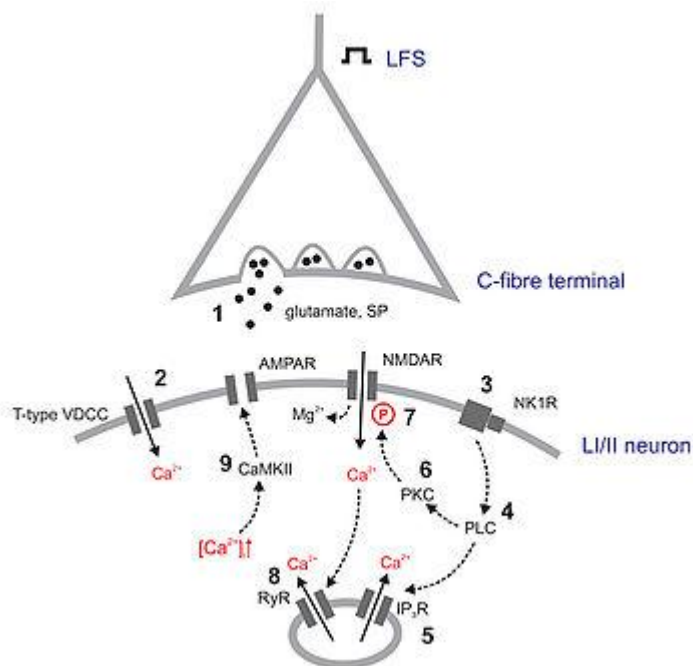
	<u>Sodio</u>	• <u>Hipernatremia</u> • <u>intoxicación por sal</u>
		alta
		• <u>Hipotónica</u> • <u>isotónica</u>
		de <u>bajo</u>
	<u>Potasio</u>	• <u>Alta</u> • <u>Bajo</u>
	<u>Cloruro de</u>	• <u>Alta</u> • <u>Bajo</u>
	<u>Calcio</u>	• <u>Alta</u> • <u>Bajo</u>
	<u>Acidosis</u>	• <u>Metabólica: boquete del anión alta</u> ○ <u>cetoacidosis</u> ○ <u>cetoacidosis diabética</u> ○ <u>cetoacidosis alcohólica</u> ○ <u>láctico</u> • <u>Boquete del anión normal</u> ○ <u>hiperclorémica</u> ○ <u>Renal tubular</u> • <u>Vías respiratorias</u>
	<u>Alcalosis</u>	• <u>Metabólicas</u> ○ <u>Alcalosis de contracción</u> • <u>Vías respiratorias</u>
	<u>Ambos</u>	• <u>Trastorno mixto del equilibrio ácido-base</u>



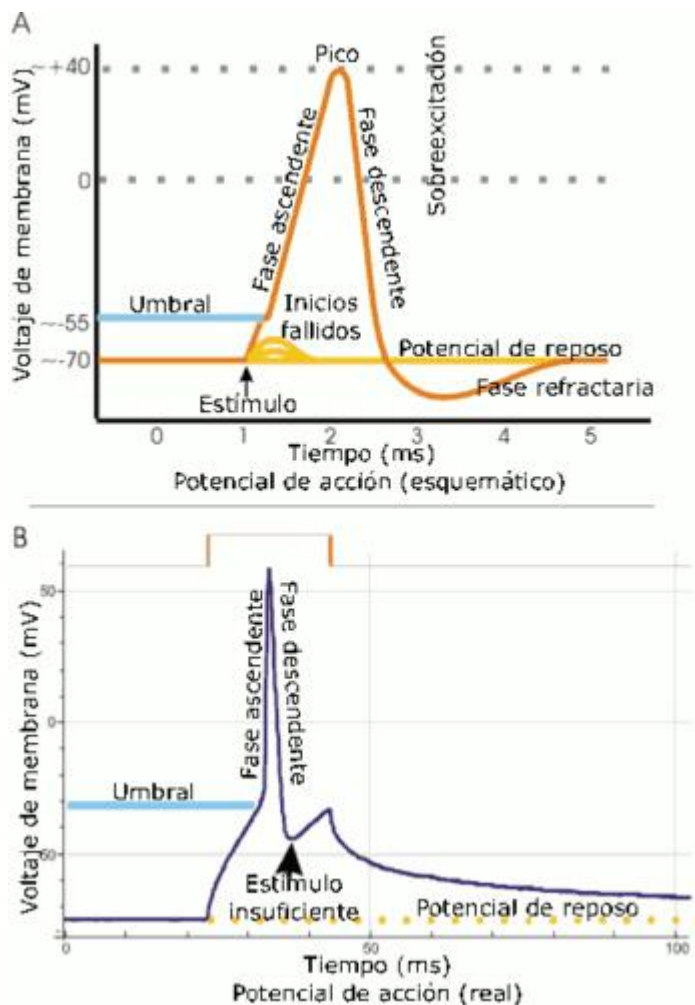
Categorías:

- [Homeostasis](#)
- [Cibernética](#)
- [Fisiología](#)
- [Terminología de la biología](#)
- Esta página fue por última vez el 27 de mayo de 2018, en el 6:19.
- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual](#); condiciones adicionales pueden aplicar. Al usar este sitio, usted acepta los [Términos de uso](#) y [Política de privacidad](#). Wikipedia® es una marca registrada de la [Wikimedia Foundation, Inc.](#), una organización sin fines de lucro.
- [Política de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Descargos de responsabilidad](#)
- [Póngase en contacto con Wikipedia](#)
- [Desarrolladores de](#)
- [Declaración de galleta](#)
- [Vista móvil.](#)

-Sinapsis.



210



- A. Vista esquemática de un potencial de acción ideal, mostrando sus distintas fases.
- B. Registro real de un potencial de acción, normalmente deformado, comparado con el esquema debido a las técnicas [electrofisiológicas](#) utilizadas en la medición.

-Las propiedades electrolíticas de la neurona vienen dadas por la existencia de calcio y sodio en el [líquido cefalorraquídeo](#), solución que envuelve a todo el [sistema nervioso central](#), y que por ende, pone en contacto la parte externa de la célula, con el resto del sistema homeostático.

El potasio se encuentra en el [citoplasma](#), siendo el resultado de la actividad metabólica de la célula. El potasio forma iones positivos; mientras que el calcio y el sodio lo hacen de forma negativa con respecto al potasio.⁸.

Cuando un impulso presináptico alcanza el umbral mínimo de disparo, una gran cantidad de iones de calcio, difunden a través de los canales de la membrana celular presináptica. Esto a su vez, provoca un cambio de potencial entre el interior de la célula y el espacio sináptico, lo cual provoca que las vesículas sinápticas, difundan a la membrana, liberando moléculas en el espacio sináptico, denominadas [neurotransmisores](#).

En la membrana existen ciertas estructuras proteicas, denominadas [canales iónicos](#). La llave es la molécula, que se acopla a ese receptor. Finalmente, la célula postsináptica, recibirá un tipo de información concreta, que le indicará el tipo de tarea metabólica a realizar.

Según los mecanismos disparados por esta acción, pueden producirse cambios metabólicos y estructurales a corto o largo plazo, que modifiquen la fuerza de conexión de las dos neuronas.

-27.1.3.1)- Acción Ionotrópica.

-En rasgos generales, el efecto que se induce en el axón de la neurona, como resultado de la despolarización de la membrana plasmática, se denomina [potencial de acción](#), que recorre todo el axón, hasta llegar a la vesícula presináptica; y la respuesta hiperpolarizante, se denomina [potencial sináptico](#).

-27.1.3.1.1)- Potencial Excitador Postsináptico (PEPS).

- [Potencial excitatorio postsináptico](#)

-El potencial excitador postsináptico ocurre debido a un potencial de acción en la neurona presináptica, la cual libera neurotransmisores en el espacio sináptico. Estos se acoplan a los receptores iónicos, los cuales actúan como canales, modificando el [gradiente electroquímico](#). Entonces el canal permite el paso de iones de sodio, haciendo más positivo el potencial de membrana, lo cual genera un [impulso nervioso](#), que se transmite a lo largo de la célula y del axón.

- El [glutamato](#) es un neurotransmisor, que provoca la apertura de canales glutamatérgicos, los cuales solo permiten el paso de iones de sodio. Por ello, se clasifica al glutamato. como neurotransmisor excitatorio.

-27.1.3.1.2)- Potencial Inhibidor PostSináptico (PIPS).

-Contrariamente a los potenciales de acción, los [potenciales sinápticos](#). son de escasa amplitud y alcanzan tan solo algunos mV..

- El [gaba](#), provoca la apertura de canales de cloruro, y estos se difunden hacia el espacio sináptico, provocando una disminución en el potencial sináptico, y "apagando" la neurona.

-27.1.3.2)- ACCIÓN METABOTRÓPICA.

-En las mismas condiciones iniciales que la interacción ionotrópica, la combinación de ciertos neurotransmisores con estos receptores : receptores metabotrópicos; activan unas enzimas presentes en la membrana, que son responsables de la formación de nuevas moléculas, denominadas [segundos mensajeros](#).

-Dependiendo con cual se combinen, pueden manifestar dos propiedades distintas:⁹

- Pueden modificar la actividad de los receptores ionotrópicos, aumentando el tiempo de apertura de los canales, creados a partir de la interacción ionotrópica.
- Pueden 'movilizar' otros receptores ionotrópicos a una zona concreta de la membrana, aumentando de esa manera la probabilidad de éxito en la [sinapsis](#) neuronal.

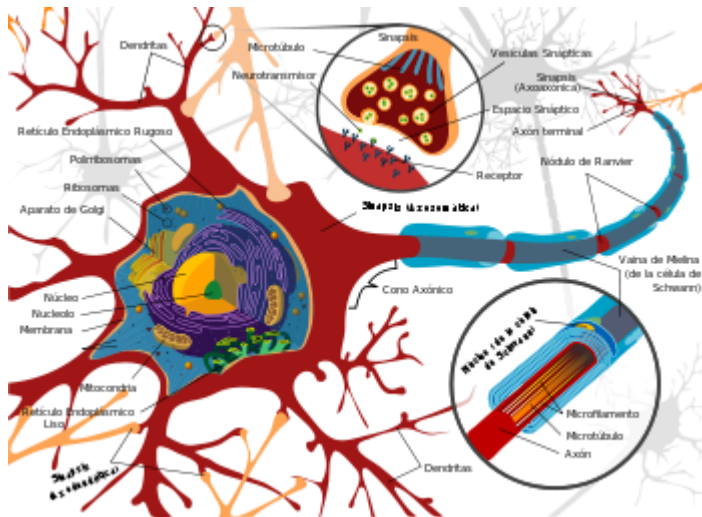
-27.1.3.3)-Neurotransmisión Primaria y Secundaria.

- La neurotransmisión primaria está regulada por los receptores ionotrópicos, que tienen la propiedad de volver a una neurona, más o menos excitable.
- La neurotransmisión secundaria está regulada por los receptores metabotrópicos, que tienen la propiedad de interactuar con los mismos neurotransmisores ya

citados, pero modifican la intensidad del estímulo ,o aumentan las probabilidades de éxito de los neurotransmisores.

-La dinámica de la neurotransmisión primaria y secundaria, da forma a la plasticidad neuronal y sináptica.

-27.1.3.4)- Integración De La Información.



-Disposición base de una neurona motora.

-Es el proceso en cuya virtud las neuronas, gracias a las propiedades intrínsecas a su membrana, se hallan capacitadas para sumar distintas entradas excitadoras e inhibitoras, y elaborar una respuesta en función de ellas.¹⁰

.Una sola neurona puede integrar entre 10.000 y 15.000 conexiones, todas procedentes de otras neuronas y/o [células gliales](#). Si todo el cerebro cuenta con 100.000 millones de neuronas promedio, el promedio de sinapsis existente en un cerebro humano, es de una simple regla de tres, cuyo número deja de tener significado, en la escala humana.¹¹ Un total de: 1.000 billones de sinapsis :100.000 millones de neuronas promedio por 10.000 conexiones), un uno seguido de quince ceros.

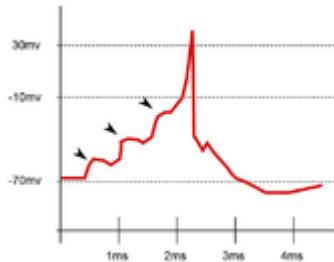
-Según cuanto dure un impulso y cuanto se repita, en ciertos periodos de tiempo, las acciones combinadas de los primeros y segundos mensajeros, tenderán a cambiar la estructura y facilidad de apertura de canales, e inducirán (o no), cambios en el metabolismo y la estructura de la membrana celular. La proximidad entre dendritas y axones, también depende de la frecuencia, con la que la sinápsis se realice.

-Las [sinapsis](#) que forman las dendritas y los [axones](#), no tienen una programación genética predeterminada; de hecho, el nivel de expresión de un gen dado, puede estar determinado por las particularidades de la experiencia.¹² La disposición genética predispone ciertas tendencias a la interconexión.¹³ Se puede decir que la genética, nos predispone para adaptarnos a la dinámica determinista del medio.¹⁴

-Durante la maduración del feto, las células nerviosas experimentan la misma dinámica plástica , basada en la neurotransmisión primaria y secundaria ya descrita; no obstante, al ir madurando aquellas partes de la red, que dependen de factores internos principalmente repetitivos : latidos del corazón, respiración, temperatura del cuerpo, etc.; estas redes

establecen enlaces desde el feto, conectando los órganos según van estimulando la red nerviosa de la cual dependen, haciendo perdurable dicha conexión por estos ciclos.

-27.1.3.4.1)--)- Suma Espacial.



-Resultado de una suma en el tiempo de distintos impulsos sinápticos ionotrópicos.

-Supongamos que, de entre las 10.000 sinapsis posibles, 3.000 están recibiendo señales de excitación, y otras tantas de inhibición. La suma espacial, es el proceso que hace la neurona, al elaborar todas esas señales en un mismo ciclo de proceso, y producir una respuesta, tanto a niveles de potencial de acción, como de metabolización de proteínas, neurotransmisores o cualquier otra molécula capaz de portar información.¹⁵

-27.1.3.4.2)- Suma Temporal.

-Partiendo del mismo supuesto, que en el caso de la suma espacial, tomamos como ejemplo una dendrita, en donde se establece sinapsis con una terminación axónica de una neurona. Dicha neurona produce una ráfaga de estímulos muy seguidos en el tiempo, los cuales la neurona que los recibe, ha de sumarlos en el tiempo, aplicando un proceso mediante el cual la neurona establece un resultado, a ese estímulo.¹⁵

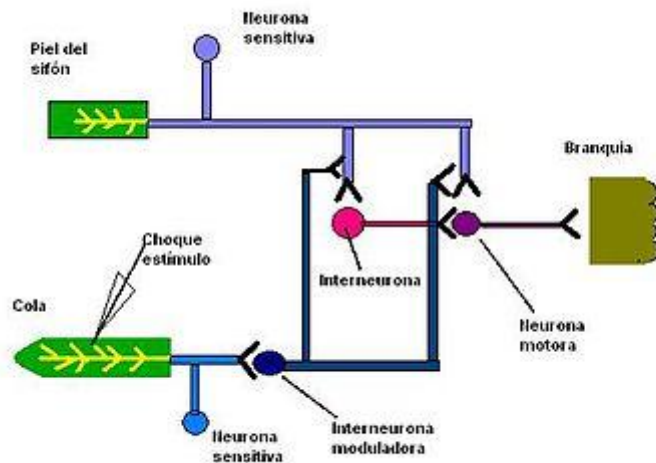
-27.1.4)-Aprendizaje y Memoria.

-Los potenciales sinápticos duran entre milisegundos y segundos : el tiempo suficiente para ejercer un efecto transitorio, sobre la excitabilidad de las células postsinápticas, pero en realidad son efímeros. Si las sinapsis están comprometidas en los cambios de conductas a largo plazo, relacionados con el aprendizaje y la memoria, las neuronas deben demostrar modificaciones en la eficacia sináptica : plasticidad sináptica; que deben durar varios minutos, días o semanas. La eficacia sináptica suele reflejarse en un cambio en la amplitud del potencial postsináptico, en respuesta a un potencial de acción presináptico.¹⁶

-En muchas sinapsis, las amplitudes de los potenciales postsinápticos individuales, no son constantes. La *facilitación sináptica* es un aumento de la amplitud de los potenciales postsinápticos, en respuesta a impulsos presinápticos sucesivos. La disminución de la amplitud de los potenciales postsinápticos en respuesta a impulsos presinápticos sucesivos, se denomina *antifacilitación sináptica* o depresión sináptica. Tanto la facilitación como la antifacilitación sinápticas, se producen como resultado de cambios en la cantidad de neurotransmisor liberado, por cada impulso presináptico.¹⁷

-27.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados.

-27.1.5.1)-Habitación y Sensibilización Sináptica.



-Circuito neural involucrado en la sensibilización.

-El aprendizaje, capacidad de modificar el comportamiento en respuesta a una experiencia; y la memoria, capacidad de almacenar dicha modificación por un período; son los rasgos más sobresalientes de los procesos mentales de los animales superiores. Sin embargo, estas propiedades, están presentes en sistemas nerviosos más simples, como en *Aplysia*, un caracol marino, que retrae la branquia, cuando se le aplica un estímulo en el sifón o en el lóbulo del manto.

La amplitud de esta respuesta disminuye en presencia de una estimulación repetida de baja frecuencia; esto implica que la respuesta se habitúa. Después de un golpe en la cola, la respuesta a la estimulación del sifón, vuelve a aumentar; o sea, se sensibiliza, por el golpe en la cola.¹⁸ Con un acoplamiento repetido de los estímulos en la cola y en el sifón, es posible alterar este comportamiento durante días o semanas, lo que demuestra una forma simple de memoria a largo plazo.

-Kandel y Tauc, mapearon el circuito nervioso del reflejo de retirada de la aleta, y determinaron el locus sináptico de la habituación y de la sensibilización. Entre las neuronas críticas, se incluyen las mecanosensitivas, que inervan la piel del sifón, las motoras que inervan los músculos de la aleta, y las interneuronas, que reciben aferencias de distintas neuronas sensitivas.¹⁹

-La habituación de la respuesta de retirada de la aleta, podría producirse en: 1). las terminaciones nerviosas sensitivas de la piel del sifón, haciéndolas más sensibles al tacto; 2). el músculo de la aleta, haciéndolo menos sensible a la estimulación sináptica por la motoneurona, o 3). la sinapsis entre la neurona sensitiva y la motoneurona.

-La primera posibilidad se descartó obteniendo registros con microelectrodos de la neurona sensitiva, cuando se producía la habituación. Esta neurona seguía produciendo potenciales de acción, en respuesta a la estimulación de la piel.

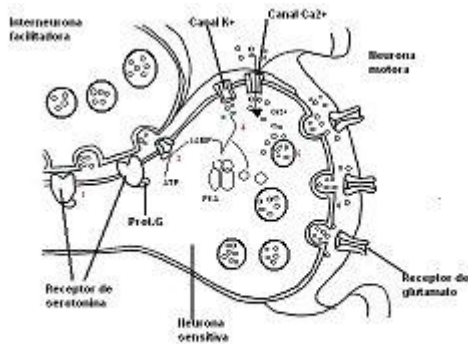
Igualmente se descartó la segunda posibilidad mediante la estimulación eléctrica de la motoneurona, y mostrando que siempre provocaba la misma contracción muscular.

Esto dejaba sólo la tercera posibilidad: la habituación se produce en la sinapsis, que conecta el estímulo sensitivo con la motoneurona.²⁰

En la habituación la transmisión en la sinapsis glutamatérgica, entre las neuronas sensitivas

y motoras está disminuida. Se cree que este debilitamiento en la transmisión sináptica, denominado *depresión sináptica*, es el responsable de disminuir la capacidad de los estímulos sobre el sifón, para evocar contracciones de la aleta durante la habituación. .Más adelante, se demostró que la depresión sináptica, se debe a una reducción en la cantidad de vesículas sinápticas disponibles para la liberación, con una reducción simultánea en la cantidad de glutamato liberado en la neurona sensitiva presináptica. .La sensibilización, por el contrario, modifica la función de este circuito, al reclutar neuronas adicionales. El choque en la cola que evoca la sensibilización, activa neuronas sensitivas que inervan a la cola. Por su parte, estas neuronas sensitivas excitan interneuronas, que liberan serotonina en las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas del sifón. La serotonina aumenta la liberación del transmisor desde las terminaciones neuronales sensitivas del sifón, lo que conduce a un incremento de la excitación sináptica de las neuronas motoras. Esta modulación de la sinapsis neurona sensitiva- neurona motora dura alrededor de una hora, lo que es similar a la duración de la sensibilización a corto plazo de la retirada de la aleta producida por la aplicación de un solo estímulo en la cola. .Así aparentemente la sensibilización a corto plazo, se debe al reclutamiento de los elementos sinápticos adicionales, que modulan la transmisión sináptica en el circuito de retirada de la aleta.

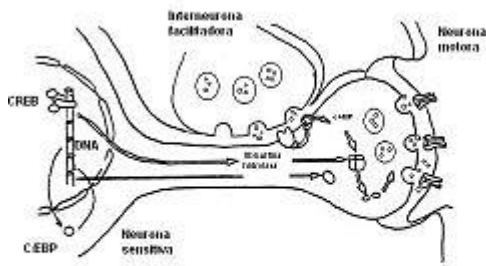
-27.1.5.1.1)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.



-Sensibilización a corto plazo:

- PASO 1: La [serotonina](#) liberada por las interneuronas se une a receptores acoplados a la [proteína G](#), sobre las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas del sifón.
- PASO 2: estimulación de la producción de segundo mensajero ([AMPC](#))
- PASO 3: el AMPc se une a las subunidades reguladoras de la proteína kinasa A ([PKA](#)) y las subunidades catalíticas de la PKA [fosforila](#) a varias proteínas.
- PASO 4: una de estas proteínas es un canal potasio cuya fosforilación hace que se cierre.
- PASO 5: el cierre de los canales de potasio en la terminación axónica, produce una prolongación del potencial de acción presináptico.
- PASO 6: una mayor entrada de calcio a través de canales de calcio regulados por voltaje hace que se libere más cuantos de neurotransmisor.

-27.1.5.1.2)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.



-Sensibilización a Largo Plazo.

-La duración prolongada de esta forma de plasticidad, se debe a cambios en la expresión genética, y por lo tanto de la síntesis proteica. Con un entrenamiento repetido (choques adicionales en la cola), la PKA fosforila y estimula al activador transcripcional [CREB](#), y éste a su vez estimula la síntesis de la [Ubiquitina](#) hidroxilasa, que degrada la subunidad reguladora de la PKA, produciendo un aumento persistente en la cantidad de subunidad catalítica libre, lo que significa que cierta cantidad de PKA, está continuamente activa y no requiere serotonina para activarse..

-El CREB también estimula otra proteína activadora de la transcripción, denominada C/EBP. Ésta estimula la [transcripción](#) de otros genes desconocidos, que producen el agregado de terminaciones sinápticas, lo que genera un aumento prolongado de la cantidad de sinapsis, entre las [neuronas sensitivas](#) y [motoras](#). Estos incrementos estructurales no se observan en la sensibilización a largo plazo, y pueden ser la causa final del cambio prolongado en la fuerza global de las conexiones relevantes del circuito ,que producen un refuerzo prolongado en la respuesta de la retirada de la aleta.²¹.

-27.1.6)- Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados.

-Lo más probable es que todas las sinapsis químicas son capaces de sufrir cambios plásticos. Los mecanismos de la plasticidad sináptica en la sinapsis de los mamíferos, se desarrollan en escalas temporales, que varían desde los milisegundos hasta días, semanas o más. Las formas de plasticidad a corto plazo : duran minutos o menos, se han estudiado con más detalle en las sinapsis musculares periféricas.

-La activación repetida de la [unión neuromuscular](#) desencadena varios cambios que varían en dirección y duración. La *facilitación sináptica*, que es un aumento transitorio de la fuerza sináptica, se desarrolla cuando dos potenciales de acción o más, invaden la terminación presináptica sucesivamente. La facilitación conduce a que se libere más neurotransmisor con cada potencial de acción sucesivo, aumentando progresivamente el potencial de membrana terminal postsináptico. La facilitación es el resultado de la elevación prolongada de calcio en la terminación presináptica. El ingreso de calcio se desarrolla en uno o dos milisegundos ,después del potencial de acción,pero el retorno del calcio, hasta los niveles de reposo ,son mucho más lentos. Por lo tanto, cuando los [potenciales de acción](#) aparecen juntos, tienden a aumentar el calcio dentro de la terminación, y en consecuencia el potencial de acción presináptico ulterior, libera más neurotransmisor. Una descarga de alta frecuencia de potenciales de acción presinápticos : tétanos, puede conducir a una elevación incluso más prolongada de los niveles de calcio presinápticos, lo que produce otra forma de plasticidad

sináptica denominada *potenciación postetánica (PPT)*.

.La PPT se demora en su inicio y en los casos típicos, aumenta la liberación del neurotransmisor, hasta algunos minutos después de que finalizó la sucesión de estímulos. La diferencia de duración distingue la PPT de la facilitación sináptica. También se cree que la PPT surge de procesos dependientes del calcio, que tal vez comprendan la activación de proteínas cinasas presinápticas, que aumentan la capacidad de los iones entrantes de calcio para desencadenar la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática.

-La transmisión sináptica también puede disminuirse luego de la actividad sináptica repetida. Esta *depresión sináptica* se desarrolla cuando se presentan muchos potenciales de acción presinápticos, en rápida sucesión, y depende de la cantidad de neurotransmisor que se liberó. La depresión surge por la depleción progresiva del pool (reserva) de [vesículas sinápticas](#) disponibles para la fusión en esta circunstancia. Durante la depresión sináptica, la fuerza de la sinapsis, declina hasta que este *pool* puede recuperarse mediante los mecanismos involucrados en el reciclado de las vesículas sinápticas.

-27.1.7)-Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados.

-La facilitación, la depresión y la potenciación postetánica, pueden modificar brevemente la transmisión sináptica, pero no pueden proporcionar las bases para las memorias u otras manifestaciones de plasticidad conductual, que persisten durante meses, semanas o años. Algunos patrones de actividad sináptica en el sistema nervioso central, producen un aumento prolongado en la fuerza sináptica, conocido como [potenciación a largo plazo \(PLP\)](#); mientras que otros patrones de actividad, generan una disminución prolongada de la fuerza sináptica, conocida como [depresión a largo plazo \(DLP\)](#).²².

-27.1.7.1)- Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo.

- [Potenciación a largo plazo](#).

-El [hipocampo](#) es un área del encéfalo, especialmente importante para la formación y la recuperación de algunas formas de memoria.

-Una aferencia importante al hipocampo es la [corteza entorrinal](#). Esta corteza manda información al hipocampo, a través de un haz de axones denominado [vía perforante](#); estos axones establecen sinapsis, con neuronas de la [circunvolución dentada](#), que emiten axones: denominados fibras musgosas, que hacen sinapsis con células de CA3. Estas células emiten axones que se ramifican. Una de las ramas deja el hipocampo a través del fórnix; la otra rama, llamada colateral de Schaffer, establece sinapsis con neuronas de CA1. Aunque la PLP se demostró por primera vez en la sinapsis de la vía perforante con las neuronas de la circunvolución dentada, la mayoría de los experimentos sobre el mecanismo de la PLP, se realizan actualmente con las sinapsis de la colateral de Schaffer y las neuronas piramidales de CA1.²³ La estimulación eléctrica de las colaterales de Schaffer genera potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) en las células postsinápticas CA1. Si se estimulan las colaterales de Schaffer, sólo dos o tres veces por minuto, el tamaño de PPSE en las neuronas de CA1 se mantiene constante. Sin embargo, una sucesión breve y de alta frecuencia de estímulos : estimulación tetánica, en los mismos axones produce una potenciación a largo plazo, lo que se observa como un aumento prolongado en la amplitud de los PPSE.

-27.1.7.2)- Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo.

-La transmisión sináptica excitadora en el hipocampo está mediada por receptores de [glutamato](#). La PLP en la vía colateral de Schaffer, requiere la activación del receptor de glutamato tipo NMDA, éste se vuelve funcional cuando el glutamato se une al receptor postsináptico NMDA, y el potencial de membrana de la célula postsináptica, está lo bastante despolarizado por la descarga cooperativa, de varios axones aferentes como para expulsar el Mg^{2+} del canal NMDA, dado que el bloqueo del canal NMDA por el Mg^{2+} es dependiente de voltaje. Sólo cuando el Mg^{2+} se elimina puede entrar Ca^{2+} en la célula postsináptica. La entrada de calcio inicia la facilitación persistente de la transmisión sináptica, activando proteincinasas: la proteincinasa C (PKC), la proteincinasa [Ca²⁺/dependiente de calmodulina](#) (CaMKII), y protincinasa de tirosina fyn.²⁴

-27.1.7.3)- Depresión sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo..

-[Depresión a largo plazo](#).

-Para convertir el reforzamiento sináptico en un mecanismo útil, son necesarios otros procesos, que puedan debilitar de manera selectiva conjuntos específicos de sinapsis. La DPL es uno de estos procesos. A finales de la década de 1970, se observó que se desarrollaba una DPL, en las sinapsis entre las colaterales de Schaffer y las células piramidales CA1. La DLP se desarrolla cuando las colaterales de Schaffer se estimulan a baja frecuencia (1 Hz aproximadamente) durante periodos prolongados (10-15 minutos). Este patrón de actividad disminuye el PPSE durante varias horas, y al igual que la PLP, es específico de las sinapsis activadas.

-La PLP y la DPL, son complementarias ya que la DPL puede borrar el incremento en el tamaño del PPSE, producido por la PLP y por el contrario, esta última puede borrar la disminución en el tamaño de los PPSE debido a la DPL.

-La potenciación y la depresión a largo plazo en las sinapsis colaterales de Schaffer- CA1 tienen varios elementos en común. Ambas necesitan la activación de receptores de glutamato NMDA, y la entrada de calcio en la célula postsináptica. Lo que determina que se produzca una PLP o una DPL es la cantidad de calcio, en la célula postsináptica: pequeños aumentos en el Ca^{2+} desencadenan depresión, mientras que los grandes incrementos conducen a potenciación..

-27.1.7.4)-Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.

-El cerebelo es importante para el aprendizaje motor, porque en él se realizan las correcciones, cuando el resultado de los movimientos no cumple las expectativas. Parece que estas correcciones se realizan por modificaciones de las conexiones sinápticas.

-La DLP en el cerebelo es algo diferente. La corteza cerebelosa consta de dos capas de cuerpos celulares neuronales, la capa de células de Purkinje y la capa de células granulares, separadas de la superficie de la pia madre, por una capa de molecular desprovista prácticamente de cuerpos celulares.²⁵ Las neuronas de Purkinje del cerebro reciben dos tipos de aferencias excitadoras: fibras trepadoras y paralelas. La DLP reduce la fuerza de la transmisión en la sinapsis de las fibras paralelas y de las fibras trepadoras. Esta forma de depresión a largo plazo, ha sido relacionada con el aprendizaje motor que media la coordinación, la adquisición y el almacenamiento de movimientos complejos en el interior del cerebelo.

27.1.8)-Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.

-Estudios teóricos muestran que la PLP y DLP, pueden contribuir a la formación de la [memoria](#), ya que las moléculas que intervienen en la PLP y DLP, también lo hacen en el aprendizaje y la memoria, por ejemplo, ambas formas de plasticidad sináptica, necesitan la activación de receptores de NMDA, para valorar el posible papel de los receptores NMDA del hipocampo en el aprendizaje, los investigadores inyectaron un bloqueante de dichos receptores en el hipocampo de ratas, que estaban siendo entrenadas en un laberinto acuático. A diferencia de los animales normales, estas ratas no lograban aprender las reglas del juego, ni la localización de la plataforma para escapar. Este hallazgo proporcionó la primera prueba de que los procesos dependientes de los receptores NMDA, desempeñan un papel en la memoria. Un nuevo y revolucionario enfoque de la base molecular del aprendizaje, y la memoria fue presentado por [Susumu Tonegawa](#). Éste reconoció que moléculas y comportamiento, debían estar conectados mediante manipulación génica de animales de experimentación. En su primer experimento Tonegawa y Cols. "eliminaron" el gen para una subunidad (alfa) de CaMKII, y observaron deficiencias paralelas en la memoria y la PLP del hipocampo. Desde entonces se han manipulado muchos genes de ratones con la intención de valorar el papel de los mecanismos de la PLP y DLP en el aprendizaje. Aunque los investigadores no se pronuncian, parece que la PLP, la DLP y el aprendizaje tienen muchas necesidades en común.

-El enfoque genético es poderoso, pero tiene limitaciones importantes. La pérdida de una función, como PLP o el aprendizaje, podría ser una consecuencia secundaria de alteraciones del desarrollo causadas, por el crecimiento sin una determinada proteína. Además, como la proteína sed ha perdido en todas las células que normalmente la expresan, puede ser difícil precisar dónde y cómo una molécula contribuye al aprendizaje. Por estas razones, los investigadores han tratado de idear formas de limitar sus manipulaciones genéticas a localizaciones y momentos específicos. En un interesante ejemplo de este enfoque Tonegawa, encontraron una manera de limitar la delección genética de receptores de NMDA a la región CA1, empezando a la edad de tres semanas aproximadamente. Estos animales muestran un llamativo déficit de PLP, DLP y rendimiento en el laberinto acuático, con lo que se revela que los receptores de NMDA de CA1 desempeñan un papel esencial en ese tipo de aprendizaje. Si una activación demasiado escasa de los receptores de NMDA del hipocampo es perjudicial para el aprendizaje y la memoria, los animales tratados con [ingeniería genética](#), para producir demasiados receptores NMDA muestran un aumento de la capacidad para aprender algunas tareas. En conjunto, los estudios farmacológicos y genéticos, muestran que los receptores NMDA del hipocampo, desempeñan un papel esencial no sólo en la modificación sináptica, como PLP y DLP, sino también en el aprendizaje y la memoria.²⁶

-27.2)-Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Morris, R.G.M. et al., "Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity dependents synaptic plasticity in memory", Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, Nº 358, 2003, pp. 773-786.
2. [Volver arriba ↑](#) Kandel, E.R., *Psychotherapy and the single synapse: the impact of psychiatric thought on neurobiological research*, J.Neuropsychiatry Clin. Neurosci, 13: 2, 2001, pp. 290-300.
3. [Volver arriba ↑](#) François Ansermet & Pierre Magistretti: *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Discusiones. pp. 47.

4. [Volver arriba ↑](#) Blake, D.T., Byl, N.N., Mercenich, M., *Representation of the hand in the cerebral cortex*, Behavioral Brain Research, Nº135, 2002, pp. 179-184.
5. [Volver arriba ↑](#) *Mechanisms and genes of cellular suicide*. H Steller Science 10 March 1995 267: 1445-1449 (DOI: 10.1126/science.7878463)
6. [Volver arriba ↑](#) From AIDS to Parasite Infection: *Pathogen-mediated Subversion of Programmed Cell Death as a Mechanism for Immune Dysregulation*. J.-C. Ameisen, J. estaquier y T. Idziorek en Immunological Reviews, vol. 142, pags. 9-51, 1994
7. [Volver arriba ↑](#) *Apoptosis in a Unicellular Eukaryote*, J.-C. Ameisen et al. en Cell Death and Differentiation, vol.2, pags. 185-300, 1995.
8. [Volver arriba ↑](#) Bliss, T.V., Collingridge, G.L., Morris, R. G. M., *Long-term potentiation: enhancing neuroscience for 30 years*, philosophical Transaction of the Royal Society, Nº 1432, 2003
9. [Volver arriba ↑](#) François Ansermet & Pierre Magistretti: *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Discusiones. pp. 35-43.
10. [Volver arriba ↑](#) *Dinamic Signaling between Astrocytes and neurons*. A. Araque, G. Carmignoto, P. G. Haydon en *annual Review of physiology*, vol. 63, pags. 795-813; 2001
11. [Volver arriba ↑](#) Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., *Neuroscience, exploring the brain 2ª ed.*, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
12. [Volver arriba ↑](#) Kandell, E.R., *The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses*, Science, Nº 294, 2001, pp. 1030-1038
13. [Volver arriba ↑](#) Cheung, V.G., Spielman, R. S., *The genetics of variation in gene expression*, Nature Genetics Supplement, Nº 32, 2002, pp. 522-525
14. [Volver arriba ↑](#) François Ansermet & Pierre Magistretti: *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Discusiones. pp. 26.
15. [↑ Salta a: ^a ^b](#) Por citar
16. [Volver arriba ↑](#) Hill, Wyse, Anderson: *Fisiología Animal*. pp.395.
17. [Volver arriba ↑](#) Hill, Wyse, Anderson: *Fisiología animal*. pp.395.
18. [Volver arriba ↑](#) Hill, Wyse, Anderson: *Fisiología animal*. pp.395-396.
19. [Volver arriba ↑](#) Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: *Neurociencia*.pp.641.
20. [Volver arriba ↑](#) Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: *Neurociencia, la exploración del cerebro*pp.766.
21. [Volver arriba ↑](#) Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: *Neurociencia*.pp642-643.
22. [Volver arriba ↑](#) Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: *Neurociencia*.pp647.
23. [Volver arriba ↑](#) Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: *Neurociencia, la exploración del cerebro*pp.777-778
24. [Volver arriba ↑](#) Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: *Neurociencia*.pp654.
25. [Volver arriba ↑](#) Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: *Neurociencia, la exploración del cerebro*pp.772
26. [Volver arriba ↑](#) Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: *Neurociencia, la exploración del cerebro*pp.784,785,786.
27. Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación y Autoinmunes. 6 Volúmenes :

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

.Tomo I: Introducción, Historia Medicina, Generalidades, Características Urológicas; Anestesiológicas, De Coagulación, T.E. P.; Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo e Irrigación Sanguínea, Sistematización General, Organización Estructural Anatómica;

.Tomo II: Organización Funcional: Los Sistemas Funcionales de Integración, Organización Anatomofuncional, Reglas para el Estudio e Interpretación del Sistema Nervioso, Medio Interno;; y

.Tomo III: Neurona y Sinapsis, Potenciales Neuronales e Integración Interneuronal, Los Neurotransmisores, Los Conjuntos Neuronales, Envejecimiento, y Los Límites entre la Vida y la Muerte.) . -Ed. EDUSMP.(1984) .Lima, Perú. B.V.S..

28. - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos. TOMO I: Prólogo; Introducción; Angioedema Hereditario y Adquirido; Embolia Pulmonar; Angioedema; Cambios Anátomo Funcionales, Psíquicos, Sociales, y Ambientales; Neuropsicología Cognitiva; Neurotecnología; Sangre; Características Neuronas. -TOMO II: Angioedema Infantil, Hereditario, y Adquirido; Trastornos Alérgicos,, Aneurismas; Embolias, Trombosis ,TVP, Coagulación. --

- TOMO III: Sistemas Integración, Plasticidad Neuronal, Canales, Canulopatías, Inflamación.

-TOMO IV: Alergología; Síndrome Autoinmune, Enfermedades Autoinmunes; Endocrinología: Sistema Endócrino, Prostaglandinas, Transducción de Señal, Segundo Mensajero; Hematología; RTU Próstata; Disco, Hernia y Columna Vertebral.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

. [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

.29.- - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro Anestesia Locorregional . 6 Tomos:

-Tomo I: Índice; Introducción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.

-Tomo II: Bases Conceptuales; Canales; Canal Iónico: Sodio; Bomba Sodio-Potasio; Canal Calcio; Despolarización; Canulopatías; Inflamación; Sistema Autoinmune; Trastornos; Síndromes Funcionales.

-Tomo III: Ciencias Cognitivas; Historia Ciencias; Organización General Nerviosa; Neuroanatomía; Cambios Anatomofuncionales, Sociales, Nutricionales y Ambientales; Sistemas Integración; Neurotransmisores; Comportamiento; Realimentación.

- Tomo IV: Anestésicos Locales; Tratamiento Del Dolor; Escala analgésica De La O.M.S..

-Tomo V: Vías De Administración Fármacos; Clínica Del Dolor; Analgesia; Anestesia Intradural; Anestesia Epidural; Bloqueos; Acupuntura; Pseudociencias. y

- Tomo VI: Anestesia En Especialidades: Cirugía Plástica y Estética; Oftalmológica; ORL; Odontológica; Traumatológica; Gineco-obstétrica; Urológica; Ambulatoria; Abdominal; Pediátrica; Geriátrica. Curricula. Bibliografía.

.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

TOMO I: Prólogo; Introducción; Angioedema Hereditario y Adquirido; Embolia Pulmonar; Angioedema; Cambios Anátomo Funcionales, Psíquicos, Sociales, y Ambientales; Neuropsicología Cognitiva; Neurotecnología; Sangre; Características Neuronas.

-TOMO II: Angioedema Infantil, Hereditario, y Adquirido; Trastornos Alérgicos,, Aneurismas; Embolias, Trombosis ,TVP, Coagulación. --

- TOMO III: Sistemas Integración, Plasticidad Neuronal, Canales, Canulopatías, Inflamación.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-TOMO IV: Alergología; Síndrome Autoinmune, Enfermedades Autoinmunes;
Endocrinología: Sistema Endócrino, Prostaglandinas, Transducción de Señal, Segundo Mensajero; Hematología; RTU Próstata; Disco, Hernia y Columna Vertebral.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros);
(barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

. [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-27.3)- Otras Fuentes Consultadas.

- Françoise Ansermet & Pierre Magistretti. *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente Discusiones*. Primera edición: 2006 [ISBN 84-935187-0-0](#)
- [Neuroglia e interacción nerviosa](#)

-27.4)- Véase También.

- [Eric Kandel](#);
- [Transducción de señales](#);
- [Receptor de glutamato](#);
- [Rehabilitación Somatosensorial del Dolor](#).

-27.5)- Enlaces Externos. .

Obtenido de

«[https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Plasticidad neuronal&oldid=101496791](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Plasticidad_neuronal&oldid=101496791)»

-[Categorías](#):

- [Daño cerebral](#);
- [Neurociencia](#);
- [Sistema nervioso](#);
- [Wikiproyecto:Biología celular y molecular](#).
- Se editó esta página por última vez el 29 mayo 2018 a las 15:12

0 0 0 0 0 0 0 0

-CAPÍTULO XXVIII)- 28)- CANALES .

-Índice.

-28)- CANALES.

-28.1)- CANAL IÓNICO.

-28.1.1)-Historia.

-28.1.2)- [Descripción Básica.](#)

-28.1.3)- [Mecanismos para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos.](#)

-28.1.3.1)- [Canales Regulados por Voltaje.](#)

-28.1.3.1.1)- [Canales de Sodio \(\$\text{Na}^+\$ \).](#)

-28.1.3.1.2)-Canales de Potasio (K^+)-

-28.1.3.1.3)- [Canales de calcio \(\$\text{Ca}^{2+}\$ \).](#)

-28.1.3.1.4)- [Canales de cloruro \(\$\text{Cl}^-\$ \).](#)

-28.1.3.2)- [Canales Regulados por Ligandos.](#)

-28.1.3.3)- [Canales Mecanosensibles.](#)

-28.1.4)- [Rol Biológico.](#)

-28.1.5)- [Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes para su Función.](#)

-28.1.6)- [Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos \(Canalopatías\).](#)

-28.1.7)- [Método del Patch-clamp.](#)

-28.1.8)- [El Canal Iónico en las Artes Plásticas.](#)

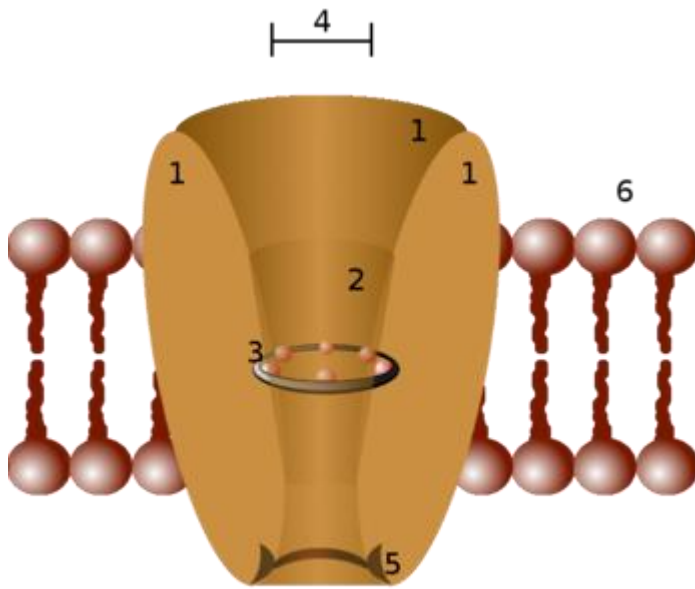
-28.1.9)- [Véase También.](#)

-28.1.10)- [Referencias.](#)

-28.1.11)- [Enlaces externos.](#)

-28.1)- CANAL IÓNICO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



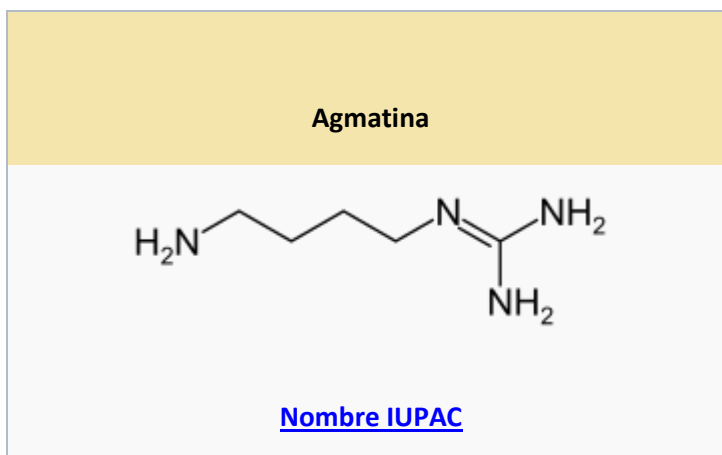
-Diagrama esquemático de un canal iónico. 1 - dominios de canal (normalmente son cuatro por canal), 2 - vestíbulo exterior, 3 - filtro de selectividad, 4 - diámetro del filtro de selectividad, 5 - sitio de [fosforilación](#), 6 - [membrana celular](#).

-Los canales iónicos son [proteínas](#) transmembrana, que contienen poros acuosos que cuando se abren, permiten el paso selectivo de [iones](#) específicos a través de las [membranas celulares](#). Así, los canales iónicos son [proteínas](#), que controlan el paso de iones, y por tanto el [gradiente electroquímico](#), a través de la membrana de toda célula viva. Estos canales actúan como compuertas, que se abren o se cierran, en función de los estímulos externos, aunque algunas sustancias tóxicas pueden desactivar su función natural.

.En los mamíferos, los canales iónicos determinan importantes procesos como: la excitación del nervio y del músculo, la secreción de [hormonas](#) y [neurotransmisores](#), la transducción sensorial, el control del equilibrio hídrico y electrolítico, la regulación de la [presión sanguínea](#), la proliferación celular y los procesos de aprendizaje y memoria.

-28.1.1)- Historia.

-Agmatina:



1-(4-Aminobutil)guanidina¹

General

[Fórmula estructural](#)



[Fórmula molecular](#)

C₅H₁₄N₄

Identificadores

[Número CAS](#)

306-60-5²

[ChEBI](#)

[17431](#)

[ChEMBL](#)

[58343](#)

[ChemSpider](#)

[194](#)

[DrugBank](#)

[08838](#)

[PubChem](#)

[199](#)

[KEGG](#)

[C00179](#)

[SMILES.](#)

[InChI.](#)

Propiedades físicas

[Punto de fusión](#)

102 °C (375 K)

-Tomó más de 100 años encontrar cual era la exacta función de este compuesto químico. El nombre se origina a partir de A- (por [amino-](#)) + g- (por [guanidina](#)) + -ma- (por [ptomaina](#)) + el sufijo -in (alemán)/-ine (inglés)/-ina (español) con la inserción de una -t- aparentemente para mantener la [eufonía](#).⁴ Un año después de su descubrimiento, se encontró que la agmatina podía aumentar el flujo sanguíneo en conejos;⁵ sin embargo, la relevancia fisiológica de estos descubrimientos fueron cuestionadas debido a las altas concentraciones requeridas (en el rango superior de los μM).⁶ En los años 1920, algunos investigadores en la clínica de diabetes de [Oskar Minkowski](#), demostraron que la agmatina podía ejercer efectos hipoglucemiantes leves.⁷ En 1994, se produce el descubrimiento de la síntesis endógena de agmatina en mamíferos.⁸

Metabolic pathway of Arginine and Arginine Derivatives:

- Arginine** is converted to **Ornithine** and **Citrulline**.
- Ornithine** is converted to **Putrescine** and then to **Polyamines**.
- Citrulline** is converted to **Arginine**.
- Arginine** is converted to **Arginine Derivatives**, which are then converted to **Guanido-butyric acid**.
- The **Urea Cycle** involves **Arginine** and **Ornithine**.

227

principalmente en tejidos periféricos, es la oxidación a aldehído de agmatina, catalizada por la enzima [diamina oxidasa](#), el cual luego es convertido por la [aldehído deshidrogenasa](#) en [guanidinobutirato](#) y secretado por los riñones.

-Mecanismos de Acción: Se ha encontrado que la agmatina, ejerce acciones modulatorias directa e indirectamente a nivel de varias dianas moleculares clave en el control celular, de cardinal importancia en la salud y la enfermedad. Se considera que es capaz de ejercer sus acciones modulatorias simultaneamente en diferentes dianas:⁹

- Receptores de neurotransmisores y ionóforos receptores: Nicotínicos, imidazolínicos I1, I2; α 2-adrenérgicos, glutamato, NMDA, serotoninérgicos 5-HT2A y 5HT-3.
- [Canales iónicos](#), entre ellos: canales de potasio sensibles a ATP, canales de calcio dependientes de voltaje y canales iónicos sensores de acidez.
- [Transportadores de membrana](#). Sitios específicos de recaptación de agmatina, transportadores de cationes orgánicos (principalmente del tipo OCT2), transportadores de monoaminas extraneuronales (ENT), transportadores de poliaminas, y sistemas transportadores específicos de agmatina mitocondriales.
- Modulación de la síntesis de [óxido nítrico](#). Se ha reportado que la agmatina produce la inhibición diferencial de todas las formas de la [Óxido nítrico sintasa](#).
- Metabolismo de las [poliaminas](#). La agmatina es precursora de la síntesis de poliaminas, inhibidor competitivo del transportador de poliaminas, inductora de la SSAT (espermidina/espermina acetiltransferasa), e inductora de las [antizimas](#).
- ADP-ribosilación de proteínas. Inhibición de la ADP-ribosilación de la arginina de proteínas.
- [metaloproteasas de matriz](#) (MMPs). Regulación a la baja indirecta de las enzimas MMP2 y MMP9.
- Formación de [productos finales de glicación avanzada](#) (AGE). Produce el bloqueo directo de la formación de AGEs.
- [NADPH oxidasa](#). Activación de la enzima lo que conduce a la producción de H₂O₂.¹⁰

-Consumo Alimentario: La inyección de sulfato de agmatina, puede aumentar la ingesta de comida, con preferencia por carbohidratos, en ratas saciadas, pero no en ratas hambrientas, y sus efectos podrían estar mediados por neuropéptidos.¹¹ Sin embargo la suplementación en el agua para la bebida de las ratas, conduce a una reducción en la ingesta de agua y una ganancia de peso.¹² La alimentación forzada con agmatina durante el desarrollo de las ratas conduce a una reducción en la ganancia de peso.¹³ Muchos alimentos fermentados contienen agmatina.^{14,15}

-Farmacología: La agmatina se encuentra presente en pequeñas cantidades en alimentos de origen animal y vegetal, y la producción microbiana intestinal es una fuente adicional. La agmatina incorporada por vía oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y rápidamente distribuida a través de todo el organismo.¹⁶ La rápida eliminación de la agmatina, ingerida sin metabolizar por vía renal, provoca que la vida media de esta sustancia en sangre sea de aproximadamente dos horas.¹⁷ La agmatina, además, es un neurotransmisor, lo que significa que es una sustancia química, que permite la comunicación entre las células nerviosas en el cerebro.¹⁵

-Investigaciones: Se han sugerido un gran número de aplicaciones médicas potenciales para la agmatina:¹⁸

.Cardiovascular: La agmatina produce reducciones leves en el ritmo cardíaco y en la presión sanguínea, aparentemente activando tanto los sistemas de control central como los periféricos por medio de la modulación de varias de sus dianas moleculares, entre las que se incluyen: varios receptores imidazolínicos, liberación de [norepinefrina](#), y producción de [NO](#).¹⁹.

.Regulación de la glucosa: Los efectos hipoglucemiantes de la agmatina son el resultado de la modulación simultánea de varios mecanismos moleculares involucrados en la regulación sanguínea de la glucosa.⁹.

.Funciones renales: La agmatina ha demostrado aumentar la [tasa de filtración glomerular](#) y ejercer efectos nefroprotectores.²⁰.

.Neurotransmisión: Se ha discutido la función de la agmatina como [neurotransmisor](#) putativo. Se sintetiza en el cerebro, se almacena en [vesículas sinápticas](#), se acumula por recaptación, se libera con la despolarización de membrana, y se inactiva por acción de la [agmatinasa](#). La agmatina se une a sitios específicos en los receptores [α₂-adrenérgicos](#) e [imidazolínicos](#), y bloquea a los [receptores NMDA](#) y a otros canales iónicos catiónicos activados por voltaje. Salvo porque aún no se ha demostrado la existencia de sus propios receptores postsinápticos, la agmatina, de hecho, cumple con los criterios de Henry Dale para un neurotransmisor, y por lo tanto, se lo considera un neuromodulador y cotransmisor. La existencia teórica de sistemas neuronales agmatinérgicos aún no ha sido demostrada, aunque la existencia de tales receptores está implícita debido a su acción prominente en la modulación de los sistemas nerviosos central y periférico.⁹ Las investigaciones centradas en la búsqueda de vías y receptores específicos para la agmatina continúa. Debido a su capacidad para pasar a través de los canales catiónicos abiertos, también se ha utilizado a la agmatina como unidad de medida sustituta para el flujo iónico total hacia el interior de los tejidos nerviosos bajo estimulación.²¹ Cuando el tejido neuronal se incubaba con agmatina y se aplica un estímulo externo, solo las células con canales abiertos incorporan la agmatina, permitiendo la identificación de cuáles son las células sensibles a ese estímulo y el grado en que abren sus canales durante el período de estimulación.

.Modulación opioide: La agmatina sistémica puede potenciar la analgesia opioide, y prevenir la tolerancia crónica a la morfina en ratones de laboratorio.

-El concepto de canal iónico fue propuesto en la década de los 50's por [Alan Hodgkin](#) y [Andrew Huxley](#) en sus estudios clásicos sobre la naturaleza del impulso nervioso en el [axón gigante del calamar](#). En su modelo cuantitativo propusieron que las corrientes de Na^+ y K^+ estaban localizadas en sitios particulares en la membrana a los cuales les llamaron "parches activos". Actualmente sabemos que estos parches activos son los canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje. A partir de entonces y en los últimos 50 años, se ha incrementado enormemente el conocimiento de los canales iónicos a nivel molecular. Un gran avance en el conocimiento de los canales iónicos se dio también con el desarrollo de la técnica del "patch clamp" por [Erwin Neher](#) y [Bert Sakmann](#). Estos dos investigadores usaron un microelectrodo de vidrio con su punta pulida y lo aplicaron a la superficie de una célula, de manera que se pudiera aislar un parche pequeño de membrana. El voltaje a través de este parche se mantuvo estable por un amplificador de retroalimentación y de esta manera pudieron medir las corrientes que fluían a través de los canales presentes en él. Esta técnica que valió el [premio Nobel](#) a sus creadores, revolucionó el estudio de los canales iónicos ya que permitió reducir el "ruido" o interferencia y registrar la actividad de un sólo canal y actualmente cada año se reportan miles de trabajos realizados con esta técnica. Recientemente se realizó un otro gran avance en el estudio de los canales iónicos que le valió el premio Nobel a sus autores. El grupo de [Roderick MacKinnon](#) logró cristalizar por primera vez un canal iónico y estudiarlo con difracción de [rayos X](#) obteniendo imágenes con una resolución de 3.2 Å.

-28.1.2)- Descripción Básica.

-Todas las [células](#) vivas deben adquirir de su alrededor las materias primas para la [biosíntesis](#) y la producción de [energía](#), y deben liberar a su entorno los productos de desecho del [metabolismo](#). Las células promueven intercambios de materia con su entorno y están rodeadas por una [membrana plasmática](#) que separa su interior del exterior. Unos pocos compuestos apolares pueden disolverse en la [bicapa lipídica](#) y cruzar la membrana plasmática sin ningún obstáculo (difusión de partículas liposolubles tales como: [oxígeno](#), [alcohol](#), [ácidos grasos](#), entre otros). Sin embargo, en el caso de compuestos polares (ej. [azúcar](#), [aminoácidos](#), [iones](#), entre otros) es esencial una proteína de membrana para el transporte transmembrana, una vez que la estructura de bicapa lipídica no es fácilmente permeable a este tipo de partículas. El transporte de estas sustancias hacia dentro y fuera de la célula o entre diferentes compartimentos intracelulares se lleva a cabo por proteínas de membrana como bombas, transportadores y canales iónicos. Los canales iónicos están formados por [glicoproteínas](#) y son componentes esenciales en la actividad de todas las células.¹

--Los canales tienen tres propiedades importantes:

- conducen iones;
- reconocen y seleccionan los iones : los canales pueden ser selectivamente permeables a uno o varios iones;
- se abren y cierran en respuesta a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos.

-Los canales iónicos forman poros de membrana, que pueden abrirse y cerrarse. Cuando el canal iónico se abre, forma un poro acuoso que se extiende a través del espesor de la membrana. El flujo de iones a través de un canal debido a diferencias en el [potencial eléctrico](#) o en las concentraciones es pasivo, o sea, no necesita de gasto metabólico energético por parte de la célula. Los iones fluyen pasivamente en favor de su [gradiente electroquímico](#). La energía viene de las fuerzas químicas de [difusión](#), [ósmosis](#) y equilibrio electroquímico. Así, las dos grandes fuerzas que impulsan a los iones moverse son la diferencia de [concentración](#) y el gradiente eléctrico (a ambas se le llaman [fuerza electromotriz](#)). Ya que en la región de mayor concentración la probabilidad de que las partículas choquen entre sí es mayor, la migración de una partícula de esta región a una de menor concentración es termodinámicamente favorecida, se dice que la partícula se mueve en favor de un gradiente químico o de concentración.

-Los canales iónicos pueden ser de dos tipos:

- de filtración : que siempre se mantienen abiertos;
- de compuerta : que abren y se cierran en reacción a algún tipo de estímulo..

-28.1.3)- Mecanismos Para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos.

-En [electrofisiología](#), el término en inglés *gating* suele utilizarse para referirse a la apertura (a través de la activación) y al cierre (a través de la desactivación o inactivación) de los canales iónicos.²

-El nombre *gating* (de *gate*, "puerta", "compuerta") deriva de la idea de que una proteína del canal iónico incluye un poro que es resguardado por una o por varias compuertas, y la(s) compuerta(s) debe(n) estar abierta(s) para que los iones pasen a través del poro. Diversos cambios celulares pueden disparar la activación de la(s) compuerta(s), en función del tipo de

canal iónico de que se trate, entre otros: cambios en el voltaje en la membrana celular ([canales iónicos activados por voltaje](#)), sustancias químicas (fármacos, sustancias adictivas, hormonas) que interactúan con el canal iónico ([canales iónicos activados por ligandos](#)), cambios en la temperatura,³ un estrechamiento o una deformación de la membrana celular, adición de un grupo [fosfato](#) al canal iónico ([fosforilación](#)) e interacción con otras moléculas de la célula (por ejemplo, [proteínas G](#)).⁴ La velocidad a la que ocurre cualquiera de estos procesos de activación/inactivación en respuesta a estos estímulos se conoce con el nombre de [cinética de la activación](#). Algunos fármacos y muchas toxinas actúan como "modificadores de la activación" de los canales iónicos modificando la cinética de las compuertas.

-Algunos canales se abren o cierran aleatoriamente sin importar el valor del potencial membranal y se dice que su *gating* es independiente de voltaje. En contraste, otros canales están normalmente cerrados, pero su probabilidad de apertura puede incrementarse de manera sustancial por cambios ocurridos en el [potencial de membrana](#) (canales iónicos sensibles a voltaje); por interacciones específicas con [ligandos](#) extracelulares o intracelulares (canales activados por ligandos); o por estímulos físicos (mecanorreceptores y canales sensibles al calor).⁵

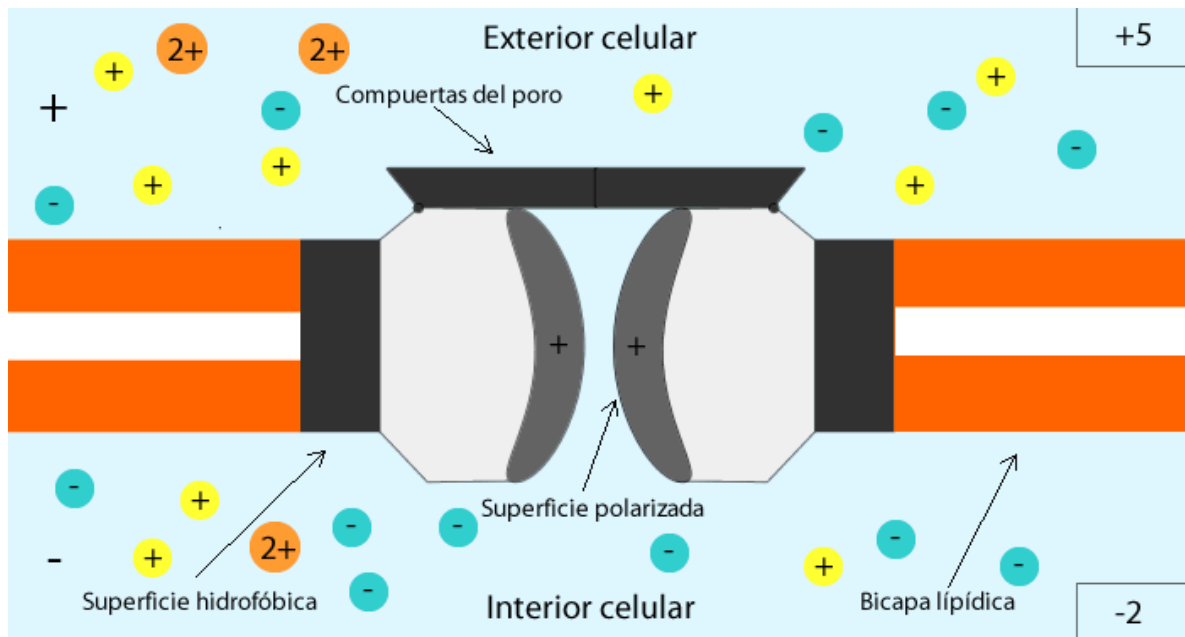
-Cuando los canales iónicos están cerrados (sin posibilidad de conducción), son impermeables a los iones y no conducen la corriente eléctrica. Cuando los canales iónicos están abiertos, sí conducen la corriente eléctrica, y permiten entonces que algunos iones pasen a través de ellos y, por consiguiente, a través de la [membrana plasmática](#) de la [célula](#). Estos flujos de iones generan una corriente eléctrica a través de la membrana. La dirección en que se mueven, tal y como se mencionó anteriormente, está determinada por el [gradiente electroquímico](#) que representa la suma del gradiente químico a través de la [membrana plasmática](#) y el [campo eléctrico](#) que experimenta el ion. La activación es el proceso en el que un canal iónico se transforma y pasa de cualquiera de sus estados de conducción a cualquiera de sus estados de no conducción.

-En la descripción habitual de los canales iónicos activados por voltaje del [potencial de acción](#), se habla de cuatro procesos: activación, desactivación, inactivación y reactivación (también llamada recuperación de la inactivación). En un modelo de canal iónico con dos compuertas (una compuerta de activación y una compuerta de inactivación) en el cual ambas deben estar abiertas para que los iones sean conducidos a través del canal, activación es el proceso de apertura de la compuerta de activación, que ocurre en respuesta al hecho de que el voltaje dentro de la membrana celular (el [potencial de membrana](#)) se vuelve más positivo con respecto al exterior de la célula ([despolarización](#)); desactivación es el proceso opuesto, es decir, el cierre de la compuerta en respuesta al hecho de que el voltaje del interior de la membrana se vuelve más negativo ([repolarización](#)). Inactivación es el cierre de la compuerta de inactivación; al igual que con la activación, la inactivación ocurre en respuesta al hecho de que el voltaje dentro de la membrana se vuelve más positivo, pero a menudo sucede que se retrasa, en comparación con la activación. La recuperación de la inactivación es lo opuesto a la inactivación. Así, tanto la inactivación como la desactivación son procesos que hacen que el canal pierda la capacidad de conducción, pero son procesos diferentes en el sentido de que la inactivación se dispara cuando el interior de la membrana se vuelve más positivo, mientras que la desactivación se dispara cuando el potencial de la membrana se vuelve más negativo.

-Los canales iónicos se pueden clasificar en función del tipo de estímulo para su abertura o cierre en:

- canales activados por voltaje;
- canales activados por ligandos;
- canales mecanosensibles.

-28.1.3.1- Canales Regulados por Voltaje.



Esquema ilustrativo del funcionamiento de un canal iónico regulado por voltaje. El canal se abre ante la diferencia de potencial transmembrana, y es selectivo para cierto tipo de iones debido a que el poro está polarizado y tiene un tamaño similar al del ion.

Los canales iónicos abren en respuesta a cambios en el [potencial eléctrico](#) a través de la membrana plasmática, que tiende a ser una [bicapa lipídica](#). Su principal función es la transmisión de [impulsos eléctricos](#) (generación del [potencial de acción](#)) debido a cambios en la diferencia de [cargas eléctricas](#) derivadas de las concentraciones de aniones y cationes entre ambos lados de la membrana. Las probabilidades de cierre y apertura de los canales iónicos son controladas por un sensor que puede ser eléctrico, químico o mecánico. Los canales activados por voltaje contienen un sensor que incluye varios aminoácidos con carga positiva que se mueven en el [campo eléctrico](#) de la membrana durante la apertura o cierre del canal. El cambio en la diferencia de [potencial eléctrico](#) en ambos lados de la membrana provoca el movimiento del sensor. El movimiento del sensor de voltaje crea un movimiento de cargas (llamado corriente de compuerta) que cambia la [energía libre](#) que modifica la [estructura terciaria](#) del canal abriéndolo o cerrándolo. Algunos de estos canales tienen un estado refractario conocido como inactivación cuyo mecanismo está dado por una subunidad independiente de aquellas responsables de la apertura y cierre.

-28.1.3.1.1)- Canales de Sodio (Na^+).

-La fase de la rápida [despolarización](#) del [potencial de acción](#) de las [células nerviosas](#) y musculares (esqueléticas, lisas y cardíacas) y, en general, de las células excitables, depende de la entrada de Na^+ a través de canales activados por cambios de voltaje. Esta entrada de Na^+ produce una despolarización del potencial de membrana que facilita, a su vez, la apertura de más canales de Na^+ y permite que se alcance el potencial de equilibrio para este

ion en 1-2 mseg. Cuando las células se encuentran en reposo, la probabilidad de apertura de los canales de Na^+ es muy baja, aunque durante la despolarización produzca un dramático aumento de su probabilidad de apertura.⁶

-28.1.3.1.2)- Canales de Potasio (K^+).

Los canales de K^+ constituyen el grupo más heterogéneo de [proteínas](#) estructurales de membrana. En las células excitables, la despolarización celular activa los canales de K^+ y facilita la salida de K^+ de la célula, lo que conduce a la repolarización del potencial de membrana. Además, los canales de K^+ juegan un importante papel en el mantenimiento del [potencial de reposo](#) celular, la frecuencia de disparo de las células automáticas, la liberación de [neurotransmisores](#), la secreción de [insulina](#), la excitabilidad celular, el transporte de [electrolitos](#) por las [células epiteliales](#), la contracción del músculo liso y la regulación del volumen celular. También existen canales de K^+ cuya activación es independiente de cambios del potencial de membrana que determinan el potencial de reposo y regulan la excitabilidad y el volumen extracelular. La mosca del [vinagre](#) (*Drosophila melanogaster*) ha sido la clave que nos ha permitido conocer la topología y la función de los canales K^+ . La identificación del primer canal de K^+ fue la consecuencia del estudio electrofisiológico del mutante *Shaker* de la *D. melanogaster*, denominada así porque presenta movimientos espasmódicos de las extremidades al ser anestesiada con [éter](#). Una función importante de los canales de K^+ es la activación linfocitaria en la respuesta inmune del organismo.

-28.1.3.1.3)-Canales de Calcio (Ca^{2+}).

-En las células en reposo, la concentración intracelular de Ca^{2+} es 20.000 veces menor que su concentración en el medio extracelular; por otro lado, el interior celular es electronegativo (-50 a -60 mV), es decir, que existe un [gradiente electroquímico](#) que favorece la entrada de iones Ca^{2+} en la célula. Sin embargo, en una célula en reposo, la membrana celular es muy poco permeable al Ca^{2+} , por lo que la entrada del mismo a favor de este gradiente es reducida. Ahora bien, durante la activación celular, la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta como consecuencia de la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de la membrana, bien a través de canales voltaje-dependientes. La entrada de Ca^{2+} a través de los canales voltaje-dependientes de la membrana celular participa en la regulación de numerosos procesos biológicos: génesis del [potencial de acción](#) y la duración de éste, acoplamiento excitación-contracción, liberación de [neurotransmisores](#), [hormonas](#) y [factores de crecimiento](#), sinaptogénesis, osteogénesis, procesos de [diferenciación celular](#), [hipertrofia](#) y remodelado, entre otros.

-28.1.3.1.4)- Canales de Cloruro (Cl^-).

Los canales de Cl^- juegan un muy importante papel en la regulación de la excitabilidad celular, el transporte transepitelial y la regulación del volumen y del [pH](#) celulares y pueden ser activados por cambios de voltaje, ligandos endógenos (Ca, AMPc, [proteínas G](#)) y fuerzas físicas (dilatación celular). El primer canal voltaje-dependiente de esta familia, denominado CLC-0, fue clonado del órgano eléctrico de la raya *Torpedo marmorata*. Posteriormente, se han clonado otros 9 canales, codificados por los genes CLCN1-7, CLCNKa y CLCNKb. Los canales CLC-0, CLC-1, CLC-2 y CLC-Ka/b se localizan en la membrana celular, mientras que los restantes canales se encuentran en las membranas de las [mitocondrias](#) y de otros [órganulos](#) celulares. Los canales localizados en la membrana celular estabilizan el potencial de membrana en las células excitables (ej. en el [músculo esquelético](#)) y son responsables del

transporte transepitelial de [agua](#) y [electrolitos](#), mientras que los canales intracelulares pueden contrabalancear la corriente producida por las [bombas de protones](#). La función más importante de los canales de Cl^- en la sinapsis neuronal, es provocar una hiperpolarización por su entrada en la neurona postsináptica pasada su activación, y así interrumpir el impulso nervioso para preparar la neurona postsináptica para el siguiente impulso. Otra función importante de los canales de Cl^- sucede en los glóbulos rojos de la sangre: en los tejidos la entrada de Cl^- en eritrocitos fuerza la salida de bicarbonato de éstos, con lo que entra CO_2 al eritrocito. En los pulmones, la salida de Cl^- del eritrocito fuerza la entrada de bicarbonato de la sangre, con lo que sale CO_2 al torrente sanguíneo pulmonar. Así se transporta más cantidad de CO_2 de los tejidos a los pulmones.

-28.1.3.2)- Canales Regulados por Ligandos.

Los canales iónicos abren en respuesta a la unión de determinados neurotransmisores u otras moléculas. Este mecanismo de abertura es debido a la interacción de una sustancia química (neurotransmisor u hormonas) con una parte del canal llamado receptor, que crea un cambio en la energía libre y cambia la conformación de la proteína abriendo el canal. Los ligandos regulan la apertura de canales de los receptores.² Estos canales son llamados ligando dependientes y son importantes en la transmisión sináptica. Los canales ligando dependientes tienen dos mecanismos de abertura:

- por unión del neurotransmisor al receptor asociado al canal (receptores ionotrópicos, receptores activados directamente);
- por unión del neurotransmisor al receptor que no está asociado al canal. Esto provoca una cascada de eventos enzimáticos, una vez que la activación de [proteínas G](#) promueve la abertura del canal debido a la actuación de enzimas fosforiladoras.

En el caso de los canales activados por ligando, el sensor es una región de la proteína canal que se encuentra expuesta ya sea al exterior o al interior de la membrana, que une con gran afinidad una molécula específica que lleva a la apertura o cierre al canal.

-28.1.3.3)- Canales Mecanosensibles.

Canales iónicos regulados por un impulso mecánico que abren en respuesta a una acción mecánica. Los canales mecanosensibles, como los que se encuentran en los [corpúsculos de Pacini](#), se abren por el estiramiento que sufre la membrana celular ante la aplicación de presión y/o tensión. El mecanismo sensor en esta última clase de canales no es claro aún, sin embargo, se ha propuesto que los [ácidos grasos](#) de la membrana actúan como los agentes sensores mediante la activación de [fosfolipasas](#) unidas a la membrana o bien se ha propuesto que participa el [citoesqueleto](#) que se encuentra inmediatamente por debajo del canal.

-28.1.4)- Rol Biológico.

Los canales iónicos son especialmente importantes en la transmisión del [impulso eléctrico](#) en el sistema nervioso. De hecho, la mayor parte de las [toxinas](#) que algunos organismos han desarrollado para paralizar el sistema nervioso de depredadores o presas (como por ejemplo el veneno producido por [escorpiones](#), [arañas](#), [serpientes](#) y otros) funcionan obstruyendo los canales iónicos. La alta afinidad y especificidad de estas toxinas ha permitido su uso como ligandos para la purificación de las proteínas que constituyen los canales iónicos. Muchos

agentes terapéuticos median sus efectos por la interacción con estas proteínas, como por ejemplo algunos agentes [ansiolítico](#), [antihipertensivo](#), [antiarrítmico](#), etc.

- Los canales iónicos se presentan en una gran variedad de procesos biológicos que requieren cambios rápidos en las células, como en el corazón, esqueleto, contracción del músculo, transporte de iones y nutrientes a través de [epitelios](#), activación de [linfocitos T](#) o liberación de insulina por las células beta del [páncreas](#). Los canales iónicos son un objetivo clave en la búsqueda de nuevos [fármacos](#).

-28.1.5)- Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes Para su Función.

- El transporte de iones a través de estos canales es extremadamente rápido. Más de un millón de iones por segundo puede fluir a través de ellos (10^7 - 10^8 iones/seg.) El flujo es mil veces mayor que la velocidad de transporte de una proteína transportadora, y por eso el transporte iónico es bastante eficiente.

- Elevada selectividad. Los canales iónicos son selectivos de los tipos de iones que permiten que crucen. El tipo de ion que se le permite pasar depende de la configuración electroquímica de las subunidades de la proteína, especialmente del lado inferior del poro: es común que un tipo de canal iónico permita el paso de varios tipos de iones, especialmente si comparten la misma carga (positiva o negativa).

- En algunos casos su apertura y cierre puede encontrarse regulado en respuesta a estímulos específicos.⁸.

-28.1.6)- Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos (Canalopatías).

- La importancia de los canales iónicos en los procesos fisiológicos está clara a partir de los efectos de [mutaciones](#) en proteínas de canales iónicos específicos.⁹ Los defectos genéticos en el canal de Na^+ de compuerta regulada por voltaje de la membrana plasmática del [miocito](#) conducen a enfermedades en las que los músculos periódicamente se paralizan: tal como sucede en la parálisis periódica hipercaliémica; o se vuelven rígidos: como en la paramiotonía congénita.

- La [fibrosis quística](#) es el resultado de una mutación, que modifica un aminoácido en la proteína CFTR, un canal de iones Cl^- ; aquí el proceso defectuoso no es la neurotransmisión, sino la secreción por varias células glandulares exocrinas cuyas actividades están ligadas a los flujos de ion Cl^- .

- Muchas [toxinas](#) presentes en la naturaleza actúan a menudo sobre canales iónicos, y la potencia de estas toxinas, ilustra aún más la importancia del normal funcionamiento de los canales iónicos. La [tetrodotoxina](#) (producida por el [pez globo](#), *Sphaeroides rubripes*) y la saxitoxina (producida por el dinoflagelado marino *Gonyaulax*, causante de las "mareas rojas") actúan uniéndose a los canales de Na^+ de compuerta regulada por voltaje de las [neuronas](#) impidiendo de este modo los potenciales de acción normales. El pez globo es un ingrediente de la exquisitez japonesa fugu, que sólo puede ser preparada por chefs entrenados especialmente para separar tan succulento bocado del veneno mortal.

. Comer [marisco](#) que se haya alimentado de *Gonyaulax*, puede ser también fatal; el marisco no es sensible a la saxitoxina, pero la concentran en sus músculos, que pasan a ser altamente venenosos para organismos más arriba, en la cadena alimentaria.

. El veneno de la serpiente mamba negra contiene [dendrotoxina](#), que interfiere con canales de K^+ de entrada regulada por voltaje.

. La tubocurarina, componente activo del curare , usado como veneno para flechas en el [Amazonas](#); y otras dos toxinas de venenos de serpiente, cobrotoxina y bungarotoxina, bloquean el receptor de [acetilcolina](#) o impiden la abertura de su canal iónico.

- Al bloquear señales desde los nervios a los músculos, todas estas toxinas provocan parálisis y muy posiblemente la muerte.

- En el lado positivo, la extremadamente elevada afinidad de la [bungarotoxina](#) para el receptor de la acetilcolina, ha sido útil experimentalmente: la toxina marcada radioactivamente fue utilizada para cuantificar el receptor durante su purificación.

.En los últimos años se han descrito diversas enfermedades congénitas asociadas a la presencia de mutaciones en los genes, que codifican las subunidades de los canales iónicos: las [canalopatías](#).¹⁰.

- Utilizando técnicas de [biología molecular](#) y de [electrofisiología](#), se han podido clonar y expresar los genes,, que codifican las subunidades de los canales iónicos, y caracterizar las corrientes en los canales nativos o mutados. Hoy sabemos que las mutaciones de los canales Na^+ , Ca^{2+} , K^+ y Cl^- son responsables de cuadros de: [epilepsia](#), [ataxia](#), y degeneración neuronal, entre otros.

-28.1.7)- Método del Patch-clamp.

-[Patch clamp](#).

-- Con esta técnica se pueden medir las corrientes iónicas a través de un canal de membrana individual. Para ello se une un capilar con una punta fina modificada de $1\mu\text{m}$ de diámetro sobre la membrana celular; mediante un ligero vacío se coloca la membrana celular densa en el borde del cristal, y se aísla así un pequeño dominio de la membrana (en inglés *patch*) del medio circundante.

. Por manipulación mecánica se pueden separar los fragmentos de la membrana celular y entonces medirlos individualmente. Un [electrodo](#) en el capilar lleno de tampón es suficiente para conectar el aparato de medida. Si se realiza un potencial definido (en inglés *to clamp*, grapar) se puede medir la corriente de iones a través del dominio de membrana aislado con alta resolución de tiempo (μs). Para ello, las condiciones del lado citosólico (fuera), o del lado extracelular de la membrana (dentro) ,se pueden variar arbitrariamente y medir su influencia sobre la corriente de iones.

.Así se cuantifica la corriente de iones a través de un receptor nicotínico de [acetilcolina](#) en unos 4 pA (10^{-12} amperios), lo que significa un flujo de unos $2-3 \times 10^4$ iones de Na^+ por milisegundo.

-28.1.8)- El Canal Iónico en las Artes Plásticas.



LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- *Nacimiento de una Idea (Birth of an Idea)* (2007) de [Julian Voss-Andreae](#). La escultura fue encargada por [Roderick MacKinnon](#) y representa las coordenadas atómicas de la molécula determinadas por el grupo de MacKinnon en 2001.

-[Roderick MacKinnon](#) le encargó al artista *Nacimiento de una Idea*, una escultura de 1,5 metros de altura inspirada en el canal de potasio KcsA.¹¹ La obra consiste en un objeto de alambre que representa el interior del canal y otro de vidrio soplado que representa, a su vez, la cavidad principal de la estructura del canal.

-28.1.9)- Véase También.

- [Canal de calcio](#);
- [Canal de sodio](#);
- [Receptor nicotínico](#);
- [Dr. Erwin Neher Premio Nobel de Fisiología 1991](#).
- [Dr. Bert Sakmann Premio Nobel de Fisiología 1991](#).
- [Premio Nobel de fisiología y medicina](#).

-28.1.10)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Dos libros de texto que discuten acerca de los canales iónicos son: *Neurociencia* (II edición) Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence. C. Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O. McNamara, S. Mark Williams, editores. Publicado por *Sinauer Associates, Inc.* (2001) [textos en línea](#) y *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects* (VI edición) por George J Siegel, Bernard W Agranoff, R. W Albers, Stephen K Fisher y Michael D Uhler publicado por Lippincott, Williams & Wilkins (1999): [textos en línea](#)
2. [Volver arriba ↑](#) Alberts, Bruce; Bray, Dennis; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith; Watson, James D. (1994). *Molecular biology of the cell*. New York: Garland. pp. 523-547. [ISBN 0-8153-1620-8](#).
3. [Volver arriba ↑](#) Cesare P, Moriondo A, Vellani V, McNaughton PA (1999). Ion channels gated by heat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96(14), Jul, 7658–7663, PMID=10393876, PMC=33597, DOI=10.1073/pnas.96.14.7658, [1].
4. [Volver arriba ↑](#) Hille, B. (2001). *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sunderland, Mass.: Sinauer. [ISBN 0-87893-321-2](#).
5. [Volver arriba ↑](#) * M. Berg, Jeremy; Lubert Stryer (2003). *Bioquímica* (5ª edición). Reverté. [ISBN 10 8429174849](#) |isbn= incorrecto ([ayuda](#)).
6. [Volver arriba ↑](#) * Alfonso Vega Hernández; Ricardo Félix (marzo-abril de 2001). [«Fisiopatología de los canales iónicos sensibles al voltaje»](#) (pdf). p. 96. Consultado el 2009.
7. [Volver arriba ↑](#) * Lozano, J.A; J. D. Galindo Cascales (2000). *Bioquímica y Biología Molecular para ciencias de la Salud* (2ª edición). McGraw Hill. [ISBN 9788448602925](#).
8. [Volver arriba ↑](#) * Werner Muller, Sterl (2008). *Bioquímica, Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida* (1ª edición). Reverté. [ISBN 978 84 291 7393 2](#).
9. [Volver arriba ↑](#) * [«Patología de los canales iónicos: canalopatías»](#) (pdf). pp. 108 =. Consultado el 2009.
10. [Volver arriba ↑](#) * Nelson, D.L.; M.M. Cox (2004). *Lehninger Principios de Bioquímica* (4ª edición). WTT Freeman. [ISBN 0 7167 4339 6](#).
11. [Volver arriba ↑](#) Ball, Philip (marzo de 2008). [«The crucible: Art inspired by science should be more than just a pretty picture»](#). *Chemistry World* 5 (3): 42-43. Consultado el 12 de enero de 2009.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

12. -  -Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos:
 . Tomo I: Introducción, Algunos Puntos básicos, Canalopatías, Sistemas Autoinmunes, Enfermedades Autoinmunes;
 . Tomo II: Sistema Nervioso, Sistemas de Integración, Test Psicológicos;y
 . Tomo III: Patologías, Reserva Cognitiva, Telepatología, Medio Ambiente, Tratamientos, Psicoterapia, Ciberpsicoterapia, Personalidad, Comportamiento, Pensamiento, Sentimiento, Identidad, Sensación, Intuición, Sentimiento, Diagnóstico, Patologías Cognitivas, Patologías Neurológicas, Enzimas, Certeza y Opinión, Inconsciente, Psiconeuroinmunología, Sueño, Memoria, Optimismo, Ansiedad, Posmodernismo.
 . 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.- (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).
13. Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación e Autoinmunes. 6 Volúmenes :
 .Tomo I: Introducción, Historia Medicina, Generalidades, Características Urológicas; Anestesiológicas, De Coagulación, Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo e Irrigación Sanguínea, Sistematización General, Organización Estructural Anatómica;
 .Tomo II: Organización Funcional: Los Sistemas Funcionales de Integración, Organización Anatomofuncional, Reglas para el Estudio e Interpretación del Sistema Nervioso, Medio Interno,; y
 .Tomo III: Neurona y Sinapsis, Potenciales Neuronales e Integración Interneuronal, Los Neurotransmisores, Los Conjuntos Neuronales, Envejecimiento, y Los Límites entre la Vida y la Muerte.) . -Ed. EDUSMP.(1984) .Lima, Perú. B.V.S.
14.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
 TOMO I: Prólogo; Introducción; Angioedema Hereditario y Adquirido; Embolia Pulmonar; Angioedema; Cambios Anátomo Funcionales, Psíquicos, Sociales, y Ambientales; Neuropsicología Cognitiva; Neurotecnología; Sangre; Características Neuronas.
 -TOMO II: Angioedema Infantil, Hereditario, y Adquirido; Trastornos Alérgicos,, Aneurismas; Embolias, Trombosis ,TVP, Coagulación. --
 - TOMO III: Sistemas Integración, Plasticidad Neuronal, Canales, Canulopatías, Inflamación.
 -TOMO IV: Alergología; Síndrome Autoinmune, Enfermedades Autoinmunes; Endocrinología: Sistema Endócrino, Prostaglandinas, Transducción de Señal, Segundo Mensajero; Hematología; RTU Próstata; Disco, Hernia y Columna Vertebral.
 . 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
 . [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
 • [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-28.1.11)- Enlaces Externos.

- [Federación Española de Fibrosis Quística.](#)
- [Propagación del potencial de acción.](#)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Obtenido de «https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canal_iónico&oldid=101944893»

Categorías:

- [Canal iónico](#);
- [Relación celular](#);
- [Neurociencia](#);
- [Electrofisiología](#).
- Se editó esta página por última vez el 28 de junio 2018 a las 12:07.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXIX - 29)- CANAL DE SODIO.

- De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-Los canales de sodio dependientes de potencial son proteínas transmembrana, que permiten el paso de iones sodio, a través de la membrana celular. El transporte de los iones sodio a través de estos canales es pasivo, y solo depende del potencial electroquímico del ion , que no requiere energía en la forma de ATP:

. 1. En células excitables, tales como neuronas y cardiomiocitos, los canales de sodio son responsables de la fase ascendente del potencial de acción (despolarización).

.2. Los canales de sodio dependientes de potencial (voltaje) son una familia de aproximadamente 9 canales, los cuales se abren por cambios en la diferencia de potencial de la membrana plasmática, producidos por estímulos como neurotransmisores .

-Índice:

-29.)- CANAL DE SODIO.

-29.1)- [Genes](#).

-29.2)- [Estructura Proteica](#).

-29.3)- [Apertura \(Gating\)](#).

-29.4)- [Permeabilidad](#).

-29.5)- [Diversidad](#).

-29.6)- [Subunidades Alfa](#).

-29.7)- [Subunidad Beta](#).

-29.8)- [Modulación](#).

-29.9)- [Funciones](#).

-29.10)- [Referencias](#).

-29.1)- Genes.

-Esta familia de canales está compuesta por 9 genes (SCN), que derivan en 9 proteínas distintas : Nav 1.1 – Nav 1.9, y una nueva subfamilia llamada Navx : tabla 1).

.En los humanos, los genes para estas proteínas, se encuentran en distintos cromosomas : 2, 3, 12 y 17, y son regulados de manera diferencial durante el desarrollo.

-29.2)- Estructura Proteica.

-Los canales de sodio están compuestos por una gran subunidad proteica alfa, la que puede asociarse con otras proteínas : subunidades beta.

.La parte central de un canal de sodio es la subunidad alfa; la expresión de ésta, en una célula es suficiente y necesaria, para conducir sodio a través de la membrana.

. La subunidad beta cumple roles de modulación, tanto en la activación como en la conducción de iones a través del canal 4.

. La subunidad alfa posee 4 dominios repetidos, compuestos de 6 segmentos que atraviesan la membrana plasmática : S1-S6.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- En particular, la apertura de estos canales, está determinada por la presencia de varios aminoácidos cargados positivamente : argininas, en el segmento S4, los cuales cumplen la función de “sensar” los cambios en el potencial de membrana.

- Los cambios en el potencial de membrana producen el movimiento de estos motivos aminoácídicos, los cuales transmiten este movimiento al resto de la proteína, permitiendo la apertura del canal.

.Para que se produzca la apertura del canal, los 4 segmentos S4 presentes en los dominios de la proteína, deben estar en la posición activada al mismo tiempo , según W. A Catterall ,1992.

. El poro de conducción del canal se forma entre los segmentos S5 y S6 de cada uno de los dominios de la proteína : loop-P.

. En la región cercana a la porción extracelular, se encuentra el filtro de selectividad; en esta zona el ion es deshidratado y seleccionado para atravesar la membrana plasmática. 1.

. En la región de unión entre los dominios III y IV, se encuentra la “partícula de inactivación”, la cual es un motivo aminoácídico, que inactiva rápidamente el canal, luego de su apertura.6.

-29.3)- Apertura : Gating.

-Los canales de sodio dependientes de potencial, poseen al menos tres estados: desactivado: cerrado, activado :abierto, e inactivado :cerrado.

.En estado normal: los canales se encuentran en estado desactivado, en este estado el canal se encuentra cerrado a la conducción de iones .1.

-Cuando ocurre un cambio en el potencial de membrana, los sensores de potencial en el segmento S4, comienzan a moverse en el campo eléctrico de la membrana plasmática, una vez que los 4 segmentos S4 de cada uno de los dominios, se encuentran en la posición activada, donde el canal se abre .7.

-La apertura del canal es de corta duración : aproximadamente 2-5 milisegundos, y una vez abierto el canal, comienza el proceso de inactivación; el cual consiste en la oclusión del poro en la cara intracelular, producido por la partícula de inactivación : el segmento aminoácídico de unión entre los dominios III y IV.

.En este estado, el canal permanece abierto, pero se encuentra en un estado de no conducción iónica, por lo tanto en términos prácticos está cerrado. 5.

. La remoción de la inactivación ocurre una vez que la membrana se repolariza , y la partícula de inactivación vuelve a su posición original.

.Este proceso permite que el canal vuelva a estar disponible para la conducción iónica, frente a un cambio del potencial de membrana.

-29.4)- Permeabilidad.

- El poro del canal de sodio contiene un filtro de selectividad entre los segmentos S5 y S6, en esta zona se encuentran una serie de aminoácidos cargados negativamente, que cumplen la función de atraer los iones positivos y repeler los iones negativos; a su vez el poro se vuelve más estrecho : 0.2 - 0.3 nm. hacia el interior; en esta zona se encuentra un ácido glutámico (aminoácido), el cual “sensa” el tamaño del ion sodio, y permite el paso de este, por sobre otros iones positivos; también en esta zona ocurre la deshidratación del ion.

.Una vez dentro de esta región, el ion sodio pasa a través del poro, y luego a la salida, este se vuelve a hidratarse, y ocurre el movimiento del ion a través de la célula .8.

-29.5)- Diversidad.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Los canales de sodio dependientes de potencial, se componen generalmente de una subunidad alfa, que es la que forma la unidad conductora, y una o dos subunidades beta, que modulan la actividad y "gating" del canal.
.La presencia de una subunidad alfa en una célula es necesaria y suficiente, para producir un canal funcional. 1.

-29. 6)- Subunidades Alfa.

-La familia de los canales de sodio, tiene 9 miembros conocidos con una identidad > 50 % en las regiones transmembrana y la región del "loop" extracelular.
.Una nomenclatura estandarizada para los canales de sodio se usa actualmente, y es mantenida por la IUPHAR.
.Los canales de sodio dependientes de potencial son llamados Nav, siendo numerados desde 1.1 a 1.9.
.A su vez los genes son llamados SCN, y se denominan desde 1A hasta SCN11A .
.El gen SCN6/7A es parte de la subfamilia Nax y su función es desconocida. (Tabla 1).
.Los canales de sodio se diferencian entre ellos, no solo por su secuencia, sino también por sus cinéticas y perfiles de expresión. 5.

-Tabla 1. Nomenclatura y algunas funciones de los canales de sodio dependientes de potencial (Subunidades alfa):

Proteína	Gen	Perfil de expresion	Canalopatía humana asociada
.Nav1.1	HGNC SCN1A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas y cardiomiocitos	.Epilepsia febril, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, síndrome de Dravet (también conocido como epilepsia febril mioclónica de la infancia), síndrome de Doose (epilepsia mioclónica astática), epilepsia intratable de la niñez con convulsiones tónico clónicas), síndrome de Panayiotopoulos, y migraña familiar hemiplejica (FHM)
.Nav1.2	HGNC SCN2A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas	.Convulsiones febriles hereditarias y epilepsia
.Nav1.3	HGNC SCN3A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas y cardiomiocitos	.No se conocen hasta el momento
.Nav1.4	HGNC SCN4A	.Musculo esquelético	.Parálisis periódica hipercalemicaparamiotónica congénita, y miotonía agravada por potasio
.Nav1.5	HGNC SCN5A	.Cardiomiocito, musculo esquelético no innervado, neuronas centrales	.Síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, y fibrilación ventricular idiopática
.Nav1.6	HGNC SCN8A	.Neuronas centrales, Ganglios de la raíz dorsal, neuronas	.No se conocen hasta el momento

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

		periféricas, corazón, celulas gliales	
.Nav1.7	HGNC SCN9A	.Ganglios de la raíz dorsal, neuronas sympaticas, celulas de Schwann, y celulas neuroendocrinas	.Eritromelalgia, desorden paroxistico de dolor extremo y canalopatía asociada a insensibilidad al dolor
.Nav1.8	HGNC SCN10A	.Ganglios de la raíz dorsal	.No se conocen hasta el momento
.Nav1.9	HGNC SCN11A	.Ganglios de la raíz dorsal	.No se conocen hasta el momento
.Nax	HGNC SCN7A	.Corazón, utero, musculo esquelético, astrocitos, Ganglios de la raíz dorsal	.no se conocen hasta el momento

-29.7)- Subunidad Beta.

-Las subunidades beta del canal de sodio son: glicoproteínas transmembrana, tipo 1 con el N-terminal que es extracelular, y el C-terminal en la cara citoplasmática.

.Como miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, las subunidades beta contienen un loop Ig, en su dominio extracelular.

- Las subunidades beta del canal de sodio, no comparten homología con su contraparte en los canales de potasio y calcio, más bien ellas son homologas, a moléculas de adhesión celular (CAMs).

.-Existen 4 subunidades betas conocidas: SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B 9. Beta 1 y beta 3 interactúan con las subunidades alfa, de manera no covalente; mientras que la beta 2 y beta 4, se asocian con la subunidad alfa mediante puentes disulfuro.

-Tabla 2. Nomenclatura y algunas funciones de las subunidades beta de los canales de sodio dependientes de potencial:

.Proteína	Enlace al Gen	Se une con	Perfil de expresión	Canalopatía humana asociada
.Navβ1	HGNC SCN1B	Nav1.1 to Nav1.7	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, musculo esquelético, corazón, glia	.epilepsia
.Navβ2	HGNC SCN2B	Nav1.1, Nav1.2, Nav1.5 to Nav1.7	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, corazón, glia	.No se conocen
.Navβ3	HGNC	Nav1.1 to	.Neuronas centrales, neuronas	.No se conocen

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

	SCN3B	Nav1.3, Nav1.5	periféricas, glándula adrenal, riñón,	
.Navβ4	HGNC SCN4B	Nav1.1, Nav1.2, Nav1.5	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, musculo esquelético, corazón	.No se conocen

-29.8)- Modulación.

-Los canales de sodio pueden ser modulados por fosforilación/desfosforilación mediada, por diversas quinasas, tales como: ERK1/2, p38, PKA y PKC. En general, estas fosforilaciones cambian la cinética de activación y/o de inactivación del canal. 10-13.

-29.9)- Funciones.

-En general, los canales de sodio dependientes de potencial, tienen un papel muy importante en la generación del potencial de acción; si suficientes canales se abren cuando hay un cambio del potencial de membrana, un pequeño pero significativo flujo de iones sodio, se mueven hacia dentro de la célula : a favor de su gradiente electroquímico, despolarizando la célula. 3,6.

-De esta manera, mientras más canales se encuentren en una región de la célula, más fácil será gatillar, o que sea más excitable, y propagar un potencial de acción. 14.

- Estos canales participan en la fase ascendente del potencial de acción, permiten la despolarización de la neurona y de los miocitos:

- . 1. Los canales de sodio se abren y cierran más rápido, que los canales de potasio; esto produce una entrada de cargas positivas (Na⁺), durante el comienzo del potencial de acción, y una salida (K⁺) hacia el final del potencial de acción.
- . 2. La capacidad de estos canales de encontrarse en un estado cerrado-inactivado, produce el periodo refractario, y es crítico para la propagación del potencial de acción en el axón de las neuronas.
- . 3. Por otra parte, mutaciones en los genes para los canales de sodio, pueden conducir a patologías tales como: la epilepsia, miocardiopatías, arritmias .15-19.

-29.10)- Referencias.

1. Hille, B. Ion Channels of Excitable Membranes. 730 (Sinauer Associates: 2001).
2. Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T. Principles of Neural Science. 1414(McGraw-Hill Medical: 2000).
3. Bean, B.P. The action potential in mammalian central neurons. Nature reviews. Neuroscience 8, 451-65(2007).
4. Catterall, W.A., Goldin, A.L. & Waxman, S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacological Reviews 57, 397-409(2005).
5. Catterall, W. a Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiological reviews 72, S15-48(1992).
6. Carter, B.C. & Bean, B.P. Sodium entry during action potentials of mammalian neurons: incomplete inactivation and reduced metabolic efficiency in fast-spiking neurons. Neuron 64, 898-909(2009).
7. Mackinnon, R. Structural biology. Voltage sensor meets lipid membrane. Science (New York, N.Y.) 306, 1304-5(2004).

8. Daclozier, H. et al. Sodium channel fragments: contributions to voltage sensitivity and ion selectivity. *Bioscience reports* 18, 279-86(1998).
9. Patino, G.A. & Isom, L.L. Electrophysiology and beyond: multiple roles of Na⁺ channel β subunits in development and disease. *Neuroscience letters* 486, 53-9(2010).
10. Rush, A.M. et al. Differential modulation of sodium channel Na(v)1.6 By two members of the fibroblast growth factor homologous factor 2 subfamily. *European Journal Of Neuroscience* 23, 2551-2562(2006).
11. Wittmack, E.K. et al. Voltage-gated sodium channel Nav1.6 Is modulated by p38 mitogen-activated protein kinase. *Journal of Neuroscience* 25, 6621-6630(2005).
12. Rougier, J.-S. et al. Molecular determinants of voltage-gated sodium channel regulation by the Nedd4/Nedd4-like proteins. *American journal of physiology. Cell physiology* 288, C692-701(2005).
13. Gasser, A. et al. Two Nedd4-binding motifs underlie modulation of sodium channel Nav1.6 By p38 MAPK. *Journal of Biological Chemistry* 285, 26149-26161(2010).
14. Foust, A. et al. Action potentials initiate in the axon initial segment and propagate through axon collaterals reliably in cerebellar Purkinje neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30, 6891-902(2010).
15. Kalume, F. et al. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27, 11065-74(2007).
16. Barela, A.J. et al. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26, 2714-23(2006).
17. Vanoye, C.G. et al. Single-channel properties of human Nav1.1 and mechanism of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy. *The Journal of general physiology* 127, 1-14(2006).
18. Fozzard, H. a & Hanck, D. a Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. *Physiological reviews* 76, 887-926(1996).
19. Mantegazza, M. et al. Role of the C-terminal domain in inactivation of brain and cardiac sodium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 15348-53(2001).
20. Barmaimon, Enrique-(1984). *Tratado de Neuroanatomía Funcional*. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres), Lima. Perú. 1984.
21. Barmaimon, Enrique-(2012). *Envejecimiento*. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
22. Barmaimon Enrique. *Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos*. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
23. Barmaimon Enrique. *Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria*. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
24. Barmaimon, Enrique. (2015). *Historia Ciencias Cognitivas*. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, , Montevideo, Uruguay
25. Barmaimon, Enrique. (2016). *Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas*. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Esta página fue modificada por última vez el 15 octubre 2015 a las 20:36.
26. -  - 2017 . - Barmaimon, Enrique. 2017- *Libro Medicina Perioperatoria* . 6 Tomos:
 - Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.
 - Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestesis, Siglos XIX y

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.

-Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Acido-Base,.

TomoIV:Anestesiashalatorias,Intravenosas,Balanceada,Regionales;Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.

-Tomo V: Anestesiashalatorias, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.

-Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano; Educación En Uruguay; Curricula.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

27-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro ANESTESIA LOCALREGIONAL . 6 Tomos:

-- TOMO I: Índice; Introsucción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.

-TOMO II: Bases Conceptuales; Canales Iónicos: Sodio,

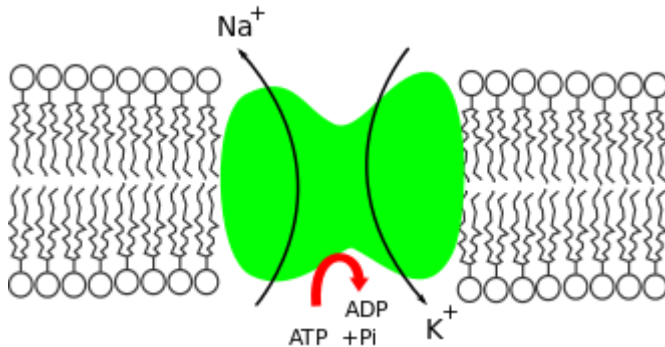
- 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

28- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS)..

0 0 0 0 0 0

-CAPÍTULO XXX)- 30)- BOMBA SODIO- POTASIO.

- (De Wikipedia, la enciclopedia libre)



- Na^+ - K^+ -ATPasa.

- En bioquímica, la bomba sodio-potasio es una proteína integral de membrana , fundamental en la fisiología de las células, que se encuentra en todas nuestras membranas celulares. Su función es el transporte de los iones inorgánicos, más importantes en biología : el sodio y el potasio, entre el medio extracelular y el citoplasma, proceso fundamental en todo el reino animal.

. La bomba expulsa a la matriz extracelular: 3 iones sodio (Na^+) a la vez, que ingresa 2 iones potasio (K^+), por transporte activo (con gasto de ATP), lo que mantiene el gradiente de solutos, y la polaridad eléctrica de la membrana : escaso sodio y abundante potasio intracelulares.

-Índice.

-30)- BOMBA SODIO-POTASIO.

- 30.1)- [Descubrimiento.](#)
- 30.2)- [Funcionamiento y Estructura.](#)
- 30.2.1)- [Estructura Proteica.](#)
- 30.2.2)- [Funcionamiento.](#)
- 30.3)- [Funciones](#)
- 30.3.1)- [Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular.](#)
- 30.3.2)- [Absorción y Reabsorción de Moléculas.](#)
- 30.3.3)- [Potencial Eléctrico de Membrana.](#)
- 30.3.4)- [Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio.](#)
- 30.3.4.1)- [Impulsos Nerviosos.](#)
- 30.3.5)- [Transducción de Señales.](#)
- 30.4)- [Farmacología.](#)
- 30.5)- [Véase También.](#)
- 30.6)- [Notas.](#)
- 30.7)- [Referencias.](#)

-30.1)- Descubrimiento.

- Esta proteína fue descubierta por el danés Jens Skou, en forma casual en 1957.[1] , y por ello recibió el premio Nobel en 1997.

.Desde entonces la investigación ha determinado muchos de los aspectos, tanto de la estructura y funcionamiento de la proteína, como de su función en la fisiología, de tremenda importancia en la medicina.

-30.2)- Funcionamiento y Estructura.

-30.2.1)- Estructura Proteica.-

- La bomba sodio potasio ATP (adenosin trifosfato) , es una proteína transmembrana, que actúa como un transportador de intercambio antiporte : con transferencia simultánea de dos solutos, en diferentes direcciones, que hidroliza ATP : función ATPasa.

.Es una ATPasa de transporte tipo P, es decir, sufre fosforilaciones reversibles, durante el proceso de transporte.

-Está formada por dos subunidades, alfa y beta, que forman un tetrámero integrado en la membrana:

. La subunidad alfa: Está compuesta por diez segmentos transmembrana, y en ella se encuentra el centro de unión del ATP, que se localiza en el lado citosólico de la membrana , teniendo un peso molecular de aproximadamente 100.000 daltons. También, posee dos centros de unión al potasio extracelulares, y tres centros de unión al sodio intracelulares, que se encuentran accesibles para los iones, según si la proteína está fosforilada.

.La subunidad beta: Contiene una sola región helicoidal transmembrana, no pareciendo ser esencial para el transporte, ni para la actividad, aunque podría realizar la función de anclar, el complejo proteico a la membrana lipídica.

-30.2.2)- Funcionamiento.

- El funcionamiento de la bomba electrogénica de Na^+/K^+ (sodio-potasio) , se debe a un cambio de conformación en la proteína, que se produce cuando es fosforilada por el ATP.

.Como el resultado de la catálisis, es el movimiento transmembrana de cationes, y se consume energía en forma de ATP, donde su función se denomina transporte activo.

. La demanda energética es cubierta por la molécula de ATP, que al ser hidrolizada, separa un grupo fosfato, generando ADP, y liberando la energía necesaria para la actividad enzimática.

.En las mitocondrias, el ADP es fosforilado durante el proceso de respiración, generándose un reservorio continuo de ATP, para los procesos celulares que requieren energía.

- En este caso, la energía liberada induce un cambio en la conformación de la proteína, una vez unidos los tres cationes de sodio, a sus lugares de unión intracelular, lo que conlleva su expulsión al exterior de la célula.

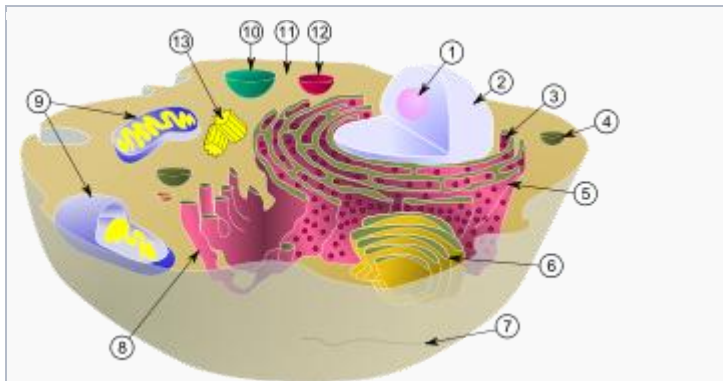
.Esto hace posible la unión de dos iones de potasio en la cara extracelular, que provoca la desfosforilación de la ATP, y la posterior traslocación, para recuperar su estado inicial, liberando los dos iones de potasio en el medio intracelular.

-Los procesos que tienen lugar en el transporte son:

.Unión de tres Na^+ a sus sitios activos;

.Fosforilación de la cara citoplasmática de la bomba, que induce a un cambio de conformación en la proteína. Esta fosforilación se produce por la transferencia del grupo terminal del ATP, a un residuo de ácido aspártico de la proteína;

- .El cambio de conformación hace que el Na^+ sea liberado al exterior;
- .Una vez liberado el Na^+ , se unen dos iones de K^+ , a sus respectivos sitios de unión de la cara extracelular de las proteínas;
- .La proteína se desfosforila produciéndose un cambio conformacional de ésta, lo que produce una transferencia de los iones de K^+ al citosol.



-Dibujo de una célula animal típica:

1. Nucléolo
2. Núcleo celular
3. Ribosoma
4. Vesículas de secreción
5. Retículo endoplasmático rugoso
6. Aparato de Golgi
7. Citoesqueleto
8. Retículo endoplasmático liso
9. Mitocondria
10. Vacuola
11. Citosol
12. Lisosoma
13. Centríolo

- Célula animal (citosol).

-30.3)- Funciones.

-La bomba de sodio-potasio es crucial e imprescindible, para que exista la vida animal, ya que tiene las funciones, que serán expuestas a continuación.

.Por lo que se encuentra en todas las membranas celulares de los animales; estando en mayor medida en las células excitables, como: las células nerviosas y las células musculares, donde la bomba puede llegar a acaparar los dos tercios del total de la energía, en forma de ATP de la célula.

-30.3.1)- Mantenimiento Osmolaridad y Volumen Celular.

-La bomba de Na^+/K^+ juega un papel muy importante en el mantenimiento del volumen celular. Entre el interior y el exterior de la célula, existen diferentes niveles de concentración

de solutos. Como quiera que la bomba extrae de la célula más moléculas de las que introduce, tiende a igualar las concentraciones, y consecuentemente, la presión osmótica.

-Sin la existencia de la bomba, dado que los solutos orgánicos intracelulares, a pesar de contribuir en sí mismos poco a la presión osmótica total, tienen una gran cantidad de solutos inorgánicos asociados; donde la concentración intracelular de estos, que generalmente son iones, es mayor que la extracelular.

.Por ello, se produciría un proceso osmótico, consistente en el paso de agua a través de la membrana plasmática, hacia el interior de la célula, que aumentaría de volumen, y diluiría sus componentes.

.Las consecuencias serían catastróficas, ya que la célula podría llegar a reventar : proceso conocido como lisis.

-30.3.2)- Absorción y Reabsorción De Moléculas.

-El gradiente producido por el Na⁺ impulsa el transporte acoplado activo secundario, de diferentes moléculas al interior de la célula. Lo que quiere decir, que el fuerte gradiente, que impulsa al sodio a entrar en la célula, es aprovechado por proteínas especiales de membrana, para "arrastrar" otros solutos de interés, utilizando la energía que se libera, cuando el sodio se introduce en la célula.

.Ejemplos de este proceso, son: la absorción de nutrientes, en las células de la mucosa intestinal, y en la reabsorción de solutos en el túbulo renal.

-30.3.3)- Potencial Eléctrico de Membrana.

- Esta bomba es una proteína electrogénica, que bombea a tres iones cargados positivamente hacia el exterior de la célula, e introduce dos iones positivos hacia el interior celular.

.Esto supone el establecimiento de una corriente eléctrica neta a través de la membrana celular, lo que contribuye a generar un potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula, ya que el exterior de la célula está cargado positivamente, con respecto al interior de la célula.

- Este efecto electrogénico directo en la célula es mínimo, ya que sólo contribuye a un 10% del total del potencial eléctrico de la membrana celular. No obstante, casi todo el resto del potencial deriva indirectamente de la acción de la bomba de sodio y potasio, y se debe en su mayor parte al potencial de reposo para el potasio.

-Ver : Potencial de membrana.

-30.3.4)- Mantenimiento De Los Gradientes De Sodio y Potasio.

-30.3.4.1)- Impulsos Nerviosos.

-La concentración intracelular de sodio es alrededor de 5 mM, mientras que la extracelular es mucho mayor : 145 mM.

. Sin embargo, las concentraciones intra y extracelulares de potasio, son: 140 mM y 5 mM respectivamente.

.Esto indica que hay un fuerte gradiente electroquímico, que impulsa a las dos sustancias a moverse: el sodio hacia adentro y el potasio hacia afuera de la célula.

- Como la membrana es impermeable a estos solutos, controlando la entrada y salida de estas sustancias principalmente, la célula genera cambios de concentración de iones a ambos

lados de la membrana, y como los iones tienen carga eléctrica, también se modifica el potencial a través suyo.

.Combinando estos dos factores, las células de un organismo son capaces de transmitirse señales eléctricas : véase: potencial de acción; y comunicarse entre ellas, paso fundamental para la evolución del reino animal.

-La bomba de Na^+/K^+ : Contribuye a equilibrar el potencial de membrana, y mantener el potencial de reposo , es decir, las concentraciones constantes a ambos lados, cuando el impulso nervioso ya se ha transmitido.

-Este impulso nervioso, hace que los canales de Na^+ , se abran generando un desequilibrio en la membrana , y despolarizándola, debido a la entrada de sodio a favor de gradiente, que al ser un catión, revierte localmente el estado de electronegatividad del lado interno de la membrana.

. Cuando el impulso ha pasado, los canales de Na^+ se cierran, y se abren los de K^+ , lo que implica la salida de potasio de la célula, restaurando la electronegatividad intracelular.

.Para que el potencial de membrana sea normal, la bomba de Na^+/K^+ funciona manteniendo las concentraciones de los iones constantes: expulsando el sodio que entra, e introduciendo el potasio que sale.

-30.3.5)- Transducción de Señales.

- Recientemente se ha descubierto, que independientemente de su función de transporte iónico, la bomba tiene una función como receptor de señales.

.Así, se ha descrito en miocitos de rata en cultivo, una modificación en el ritmo de crecimiento, tanto celular como mitótico, cuando se añaden al medio, análogos de ouabaína, que actúan sobre la proteína. Este cambio no se debe a la modificación de las concentraciones iónicas, sino a proteínas, señal que actúa en la cascada de las MAP kinasas.

-30.4)- Farmacología.

-La bomba de sodio-potasio encontrada en la células del corazón, es una diana importante para los glucósidos cardíacos , como: digoxina y ouabaína, drogas inotrópicas positivas, ampliamente usadas, en la clínica para incrementar la fuerza de contracción.

-30.5)- Véase También.

.Hormona tiroidea;

.Potencial de acción;

.ATP1A1;

.ATP1A2;

.ATP1A3.

-30.6)- Notas. - Volver arriba ↑ Skou J (1957). «The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves.». *Biochim Biophys Acta* 23 (2): 394–401. doi:10.1016/0006-3002(57)90343-8. PMID 13412736.

-30.7)- Referencias.

-Barmaimon, Enrique-(1984). *Tratado de Neuroanatomía Funcional*. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres),Lima. Perú.1984.

- Barmaimon, Enrique-(2012).*Envejecimiento*. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- .Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- .Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>). -
-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro Medicina Perioperatoria . 6 Tomos:
 - Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.
 - Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestesias, Siglos XIX y XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.
 - Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Acido-Base,.
 - TomoIV:AnestesiasInhalatorias,Intravenosas,Balanceada,Regionales;Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.
 - Tomo V: Anestesias: Gineco-obstétrica, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.
 - Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano; Educación En Uruguay; Curricula.
- . 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro ANESTESIA LOCORREGIONAL . 6 Tomos:
 - TOMO I: Índice; Introsucción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.
 - TOMO II: Bases Conceptuales; Canales Iónicos: Sodio,
- 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 70 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
- B. Alberts y col. Biología Molecular de la Célula, 3ª ed., Editorial Omega, 1998, pp. 34-39, 78, 94.
- A Lehninger. Principios de Bioquímica. 3ª ed., Editorial Omega, 2001, pp. 67-69, 80, 84.
- Guyton y Hall. Fisiología médica. 11º Edición. pp.54.
- Esta página fue modificada por última vez el 5 agosto 2017 a las 13:57.

0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXI -31)- CANAL CALCIO.

- De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-Índice.

-31)- CANAL DE CALCIO.

-31.1)- Generalidades.

-31.2)- Referencias.

-31.3)- Véase También.

-31.4)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.

-31.4.1)- [Antecedentes Históricos.](#)

-31.4.2)- [Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.](#)

-31.4.3)- [Efectos.](#)

-31.4.4)- [Modo de Acción.](#)

-31.4.5)- [Información Adicional.](#)

-31.4.6)- [Referencias.](#)

-31.4.7)- Bibliografía.

-31.4.8)- Véase También.

-31.1)- Generalidades.

-Los canales de calcio son canales iónicos : estructuras macromoleculares transmembrana, provistas de un poro, y situadas en la membrana plasmática de las células, que permiten la entrada de iones Ca^{2+} al citosol : citoplasma, y por tanto, hacen que aumente la concentración intracelular de este ion, produciendo una despolarización, lo que constituye una señal para la activación de muchas funciones celulares.

-El calcio está más concentrado fuera de la célula que dentro, de manera que existe una diferencia de potencial : potencial de acción, a ambos lados de la membrana. Cuando los canales de sodio se abren, el ion Ca^{2+} tiende a entrar pasivamente en la célula, ya que pueden penetrar a través de dichos canales; por tanto las concentraciones de Ca^{2+} , tienden a igualarse a ambos lados de la membrana, produciéndose una despolarización; lo mismo sucede con los canales de sodio.

.La despolarización que producen los canales de calcio, es menos acentuada que la producida por los canales de sodio, porque la concentración intracelular de calcio : 3 mM, no es tan grande como la concentración extracelular de sodio : 145 mM.

-Cuando un impulso nervioso generado por el sistema nervioso central , o un estimulador nervioso periférico, es propagado a la terminación nerviosa, este potencial de acción nervioso, induce un cambio en la permeabilidad de los canales de sodio, iniciándose la despolarización, y permitiendo el influjo de iones de calcio.

-Los iones de calcio promueven la fusión de la membrana de la vesícula sináptica, con la membrana terminal del axón en la neurona, provocando la liberación de la acetilcolina a la hendidura sináptica, por un mecanismo de exocitosis.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Una vez que la acetilcolina entra en la hendidura sináptica, se puede unir a los receptores colinérgicos, cuya unión es muy breve : 1 ms, ya que es rápidamente metabolizada por la enzima acetilcolinesterasa, a colina y acetato. La colina es nuevamente retomada, y reutilizada para nueva síntesis de acetilcolina.

-Los receptores colinérgicos los podemos clasificar como: muscarínicos y nicotínicos:

.Receptores Muscarínicos: Se encuentra los receptores muscarínicos en el corazón (bradicardia), en el músculo liso de tracto gastrointestinal (peristalsis y relajación de esfínteres), en glándulas exocrinas (aumento de secreciones), en bronquios (espasmo bronquial), en tracto urinario, en ojo (contracción del músculo circular del iris), etc.

.La atropina bloquea los efectos muscarínicos de la acetilcolina, pero la intensidad de la respuesta, depende de la dosis. Dosis bajas bloquearán los receptores muscarínicos cardíacos, mientras no lo hace con las respuestas del músculo liso.

.Receptores Nicotínicos: Los receptores nicotínicos se encuentran en los ganglios autónomos simpáticos y parasimpáticos y en la unión neuromuscular. Parece que los receptores nicotínicos de la unión mioneural y de los ganglios, tienen algunas diferencias, y de ahí sus distintas respuestas ante una misma droga.[1].

-31.2) -Referencias.

-Volver arriba ↑ Torales-Ibañez: Bloqueantes de los canales de calcio. Sección III, cap 18. Co

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.

- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

-Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

-Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anestesia Locoregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

.  - Barmaimon, Enrique. 2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-31.3)- Véase También.

.Dihidropiridina;

.Ryanodina.

-Obtenido de

«https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canal_de_calcio&oldid=81148057»

-Categoría: Canal iónico

-Esta página fue modificada por última vez el 2 agosto 2017 a las 08:52.

-31.4)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.

-- De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), también conocidos como antagonistas del calcio, bloqueadores de la entrada de calcio, o bloqueadores del canal lento, son medicamentos que actúan mediante el bloqueo de la corriente de calcio hacia el interior, y afectan particularmente a las células donde la entrada de calcio es relativamente más importante. Sin embargo, las diferencias en la especificidad tisular, significa que no todos los BCC tienen propiedades antiarrítmicas. El principal uso de los BCC es en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión, algunos se utilizan también en arritmias cardíacas.

-31.4.1)- Antecedentes Históricos.

- Historia de la Hipertensión:

-Las investigaciones que Fleckenstein y Godfraind y colaboradores, que realizaron en el decenio de 1960, fueron el punto de partida del concepto de que los fármacos modifican la contracción cardíaca y del músculo liso, al bloquear la penetración del calcio en los miocitos; demostrando que la capacidad de los análogos de difenilpiperazina, cinarizina y lidoflazina, para evitar la contracción del músculo liso en los vasos, inducida por algunos agonistas, podía ser rebasada, si se incrementaba la concentración del calcio en el medio extracelular; para describir a tales agentes, utilizaron el término antagonista del calcio.[1].

-En 1962, Hass y Hartfelder informaron que el verapamilo, un vasodilatador coronario putativo, poseía efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, que no se observaron al utilizar otros vasodilatadores, como la nitroglicerina.

.En 1967, Fleckenstein sugirió que el efecto inotrópico negativo, dependía de la inhibición del acoplamiento entre excitación y contracción, y que el mecanismo comprendía reducción del movimiento de Calcio, hacia los miocitos cardíacos. También se demostró después, que un derivado del verapamilo, el galopamilo, y otros compuestos, como la nifedipina, bloqueaban el movimiento del Ca^{2+} , a través del canal del calcio del miocito en el corazón o canal lento, y con ello alteraron la fase “estable” del potencial de acción del corazón. Más adelante, se ha señalado que fármacos de muy diversas clases químicas, alteran la contracción del músculo cardíaco y de la fibra lisa, al bloquear o “antagonizar” la penetración del calcio, por los canales en la membrana del miocito.

-31.4.2)- Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.

-El calcio puede penetrar a la célula por diferentes canales, donde se han descrito cuatro tipos de canales selectivos para el calcio: L, T, N y P. Los bloqueadores de los canales de calcio, actúan en los canales tipo L o canales lentos, que se localizan en el miocardio, nodo auriculoventricular y células del músculo liso vascular. Producen vasodilatación arteriolar y una reducción en la resistencia vascular periférica.[2].

-31.4.3)- Efectos.

-Las principales acciones de los bloqueadores de los canales de calcio, incluyen la dilatación de las arterias coronarias y periféricas, y arteriolas, con poco o ningún efecto sobre el tono venoso, dando una acción inotrópica negativa, la reducción de la frecuencia cardíaca, y la desaceleración de la conducción auriculoventricular (AV). Sin embargo, los efectos de los fármacos individuales, y por lo tanto sus usos, se modifican por su selectividad de acción, en sitios tisulares diferentes, y por reflejos barorreceptores.[3]

-31.4.4)- Modo de Acción.

- Bloqueo de los canales de Ca^{2+} : Estos fármacos actúan por inhibición de los canales de calcio, dependientes de voltaje de tipo L del músculo liso y del corazón, que son receptores encargados de la dilatación.

.Durante la fase 2 de cada potencial de acción cardíaco: sístole: se abren los canales de calcio L, lo que ocasiona la entrada del calcio extracelular al interior del miocito cardíaco, con la consiguiente movilización de calcio del retículo sarcoplásmico, el incremento en la concentración sistólica de calcio, y la contracción muscular.

-Los principales efectos electrofisiológicos originados por el bloqueo de los canales de calcio cardíacos, ocurren en tejidos con respuesta lenta, el nódulo sinusal y el nodo auriculoventricular.

.Las dihidropiridinas, que suelen usarse en angina e hipertensión, bloquean de preferencia los canales de calcio en el músculo liso vascular; sus efectos electrofisiológicos cardíacos, como aceleración de la frecuencia cardíaca, resultan sobre todo de la activación simpática refleja, secundaria a vasodilatación periférica.

.Únicamente el verapamilo, diltiazem y bepridilo, bloquean los canales de calcio en células cardíacas a las dosis que se utilizan en clínica. Con esos medicamentos, por lo general se torna lenta la frecuencia cardíaca, aunque la hipotensión, si es notoria, puede causar activación simpática refleja y taquicardia. A medida que disminuye la rapidez de conducción por el nodo auriculoventricular, también aumenta el intervalo PR. El bloqueo del nodo auriculoventricular ocurre como resultado de conducción decreciente, así como del incremento de la refractariedad del nodo auriculoventricular.

.Estos últimos efectos constituyen la base de las acciones antiarrítmicas de los bloqueadores de los canales de calcio, en arritmias de reentrada cuyo circuito comprende el nodo auriculoventricular, como la taquicardia de reentrada auriculoventricular.[4].

-Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son muy diferentes entre sí, ya que es una familia de fármacos extensa y heterogénea. Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos, y sus mecanismos de acción. Se clasifican en dihidropiridinas y no dihidropiridinas.

.Los primeros tienen mayor selectividad vascular; y los segundos mayor selectividad miocárdica e inhibición del sistema de conducción, especialmente actúan sobre los nodos sinauricular y auriculoventricular.[5].

-A esta lista de BCC, pertenecen también dos agentes: el bepridilo : un éter de diarilaminopropilamina, que sólo se utiliza para angina resistente, que bloquea los canales de calcio y sodio con efectos inotrópicos negativos, y el mibefradilo; y un derivado de la Bencilimidazoliltetralina, el cual muestra preferencia por los canales de calcio tipo T y selectividad por el músculo liso vascular.

.Ambos fármacos fueron retirados del mercado.

-Independientemente de esta clasificación, la mayoría de los BCC, pueden mostrar, en mayor o menor grado, efectos inotrópicos negativos, por lo que el médico tratante, tomará una actitud prudente en pacientes con disfunción ventricular.[6].

-Las dihidropiridinas de segunda generación, como: amlodipino, felodipino y nicardipino, que poseen mayor selectividad vascular, producen menor efecto inotrópico negativo, que el nifedipino.

.En general, no han podido demostrar efectos beneficiosos en estudios de insuficiencia cardíaca sistólica, debido a estos efectos inotrópicos negativos, o su tendencia a inducir .

-BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

-Los BCC dihidropiridínicos, habitualmente, se pueden asociar a los beta-bloqueadores, y éstos amortiguan el aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto:

Amlodipino

Felodipino

Isradipino

Lacidipino

Lercanidipino

Nicardipino

Nifedipino

Nimodipino

Nisoldipino

Nitrendipino

Nivaldipino

II. Fenilalquilaminas:

Verapamilo

III. Benzotiazepina:

Diltiazem

IV. Bencilimidazoliltetralina:

Mibefradilo

retención de líquidos.[7].

-31.4.5)- Información Adicional.

-El tratamiento de la angina de Prinzmetal: que debe ser tratada como una angina inestable, con la adición de un bloqueador del canal de calcio. El médico tratante hace la selección de un bloqueador del canal de calcio, apropiado para el tratamiento de la angina de pecho estable. Una vez estabilizado, y si el médico lo analiza, el mantenimiento debe incluir un nitrato o un bloqueador de canales de calcio, o ambos; para proteger contra el espasmo adicional.[3].

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Preeclampsia: Para las pacientes con preeclampsia, la terapia antihipertensiva se da para reducir el riesgo de complicaciones en la madre. Antagonistas del calcio tales como nifedipina, son una alternativa, pero nunca como primera elección.[3].

-31.4.6)- Referencias.

-Volver arriba ↑ Godfraind, T.; Salomone, S., Dessy, C., et al. (1992). «Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies.». J. Cardiovasc. Pharmacol. 20: 34–41. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda); |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

-Volver arriba ↑ Aristil Chéry, Pierre Mitchel (2010). Manual De Farmacología Básica Y Clínica (Quinta Edición edición). México: McGraw-Hill. p. 95. ISBN 978-607-15-0306-0.

-↑ Saltar a: a b c C. Sweetman, Sean (2009). Martindale: The Complete Drug Reference (36ª edición). United Kingdom: The Pharmaceutical Press. p. 1154. ISBN 978-0-85369-840-1. Error en la cita: Etiqueta <ref> no válida; el nombre "Martindale:_The_Complete_Drug_Reference" está definido varias veces con contenidos diferentes

-Volver arriba ↑ Goodman Gilman, Alfred; Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker (2006). Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics (11ª edición). México: The McGraw-Hill. p. 914. ISBN 0-07-142280-3. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

-Volver arriba ↑ McVan, B. (1995). Índice de medicamentos. México D.F.: El manual moderno.

-Volver arriba ↑ Sellén Crombet, Joaquín (2008). Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control. Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior. p. 291. ISBN 978-959-16-0935-2 |isbn= incorrecto (ayuda).

-Volver arriba ↑ Opie, L.H. (1992). «Antagonistas de los canales del calcio: uso y eficacia comparativa en la hipertensión arterial y en las arritmias supraventriculares. Indicaciones menores.». Empleo clínico de los fármacos antagonistas de los canales del calcio (Boston: Parke-Davis): 123 – 181.

-31.4.7)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.

-Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

-Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

-Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anestesia Local Regional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

.  - Barmaimon, Enrique. 2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos. - [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-31.4.8)- Véase También.

-Categorías:

-Antihipertensivos;

-Bloqueadores de los canales de calcio;

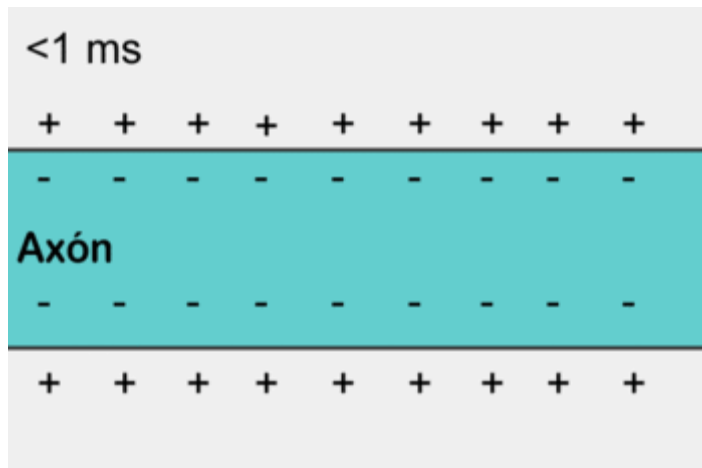
-Esta página fue modificada por última vez el 26 agosto 2017 a la hora 8.32.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXII- 32)- DESPOLARIZACION.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-32.1)- Generalidades.



- Impulso nervioso neuronal unidireccional por el cambio de potencial transmembrana
- La despolarización es una disminución del valor absoluto del potencial de membrana en una neurona.[1]. El potencial de membrana de una neurona en reposo es normalmente negativo en la zona intracelular : -70 mV.
- Este potencial negativo se genera por la presencia en la membrana de bombas sodio/potasio , que extraen de forma activa 3 iones Na^+ (sodio) desde el interior hacia el exterior celular, e introducen 2 iones K^+ (potasio), consumiendo 1 molécula de ATP, canales para el potasio : que permiten el intercambio libre de los iones K^+ , y bombas para Cl^- : que extraen cloruro de forma activa. Como resultado, el exterior celular es más rico en Na^+ y Cl^- que el interior, mientras que los iones K^+ se acumulan en el interior respecto al exterior. El balance neto de cargas es negativo, porque salen 3 iones Na^+ por cada 2 iones K^+ , y también, por la presencia de moléculas con carga negativa en el interior celular como ATP y proteínas.
- Cuando una neurona recibe un estímulo, se abren los canales de sodio presentes en la membrana, y por tanto el Na^+ , entra en la célula a favor del gradiente de concentración, de manera que el potencial de membrana cambia a positivo, mediante el intercambio de iones, produciéndose una despolarización.
- Si la despolarización alcanza un determinado valor umbral, se genera un potencial de acción. El siguiente paso es la apertura de los canales de potasio, y el cierre de los canales de sodio, de manera que se produce la repolarización de la membrana. Este proceso forma parte de la transmisión sináptica.

-32.2)- Referencias.

- Volver arriba ↑ Vander, A.J.; Sherman, J.H.; Luciano, D.S., «Human physiology», 7th ed., <http://orton.catie.ac.cr/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=BIBUN.xis>,
- Esta página fue modificada por última vez el 26 agosto 2017 a las 07:36.

0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXIII) - 33)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.

--De Wikipedia, la enciclopedia libre.

- Índice.

-33)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.

-33.1)- [Vista General](#)-

-33.2)- [Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas](#).

-33.3)- [El Potencial de Reposo de la Membrana Celular](#).

-33.4)- [Fases del Potencial de Acción Cardíaco](#) .

-33.4.1)- [Fase 0](#).

-33.4.2)- [Fase 1](#).

-33.4.3)- [Fase 2](#).

-33.4.4)- [Fase 3](#).

-33.4.5)- [Fase 4](#).

-33.5)- [Automatismo Cardíaco](#) .

-33.5.1)- [Localización de las Células Marcapasos](#).

-33.5.2)- [Canales Iónicos Marcapasos](#).

-33.5.3)- [Variaciones del Automatismo](#).

-33.6)- [Referencias](#).

-33.7)- [Véase También](#).

-33.8)- [Enlaces Externos](#).

-33.1)- Vista General.

--El potencial de acción cardíaco: Es un potencial de acción especializado, que tiene lugar en el corazón, que presenta propiedades únicas necesarias para el funcionamiento del sistema de conducción eléctrica del corazón.[1].

-El potencial de acción (PA) cardíaco, difiere de forma significativa, en diferentes porciones del corazón. Esta diferenciación de PA, genera diferentes características eléctricas de las distintas zonas del corazón.

.Por ejemplo, el tejido conductivo especializado del corazón tiene la capacidad de despolarizarse, sin ninguna influencia externa. Esta propiedad se conoce como el automatismo del músculo cardíaco.

-La actividad eléctrica de los tejidos especializados de conducción, no son aparentes en el electrocardiograma de superficie : ECG o EKG - de la palabra alemana. Esto se debe a la pequeña masa de estos tejidos, en comparación al miocardio.

-Concentraciones iónicas intra- y extracelulares (mmol/L)

Elemento	Ion	Extracelular	Intracelular	Ratio

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Sodio	Na ⁺	135 - 145	10	14:1
Potasio	K ⁺	3.5 - 5.0	155	1:30
Cloruro	Cl ⁻	95 - 110	20 - 30	4:1
Calcio	Ca ²⁺	2	10-4	2 x 104:1
Aunque el contenido intracelular de Ca ²⁺ es alrededor de 2 mM, en su mayoría está unido a moléculas o secuestrado en orgánulos intracelulares (mitocondrias y retículo sarcoplásmico).				

-El músculo cardíaco tiene algunas similitudes con el músculo esquelético, así como importantes propiedades únicas. Como los miocitos esqueléticos y los axones para esta propiedad; un miocito cardíaco dado, tiene un potencial de membrana negativo cuando está en reposo.

-Una diferencia importante es la duración de los PA:

.En un nervio típico, la duración de un PA es de alrededor de 1 milisegundo (ms).

.En células musculares esqueléticas, la duración es aproximadamente 2-5 ms.

.Sin embargo, la duración del PA ventricular es de 200 a 400 ms.

-Estas diferencias se basan en variaciones en la conductancia iónica de cada tipo celular, que son las responsables de los cambios en el potencial de membrana.

-Comparando el músculo esquelético y el cardíaco, una diferencia importante es la manera en la que ambos aumentan la concentración mioplásmica de Ca²⁺ para inducir la contracción:

.Cuando el músculo esquelético es estimulado por axones motores somáticos, un flujo de Na⁺ hacia el interior de la célula, rápidamente despolariza el miocito esquelético y desencadena la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico.

.En miocitos cardíacos, sin embargo, la liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico es inducido por el flujo de Ca²⁺ hacia el interior celular, a través de canales de calcio voltaje-dependientes en el sarcolema. Este fenómeno, se denomina liberación de calcio inducida por calcio, e incrementa la concentración mioplásmica de Ca²⁺ libre, lo que produce la contracción muscular.

-En ambos tipos de músculo, después de un periodo muerto, el periodo refractario absoluto, los canales de potasio se reabren, y el flujo resultante de K⁺ hacia el exterior celular, produce la repolarización hasta el estado de reposo. Los canales de calcio voltaje-dependientes en el sarcolema cardíaco normalmente se activan, debido a un flujo de sodio hacia el interior celular durante la fase "0" del potencial de acción (ver más adelante).

-Debe observarse, que hay importantes diferencias fisiológicas entre las células nodales y las células ventriculares; las diferencias específicas en los canales iónicos y los mecanismos de

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

polarización, generan propiedades únicas de las células del nodo sinusal, sobre todo las despolarizaciones espontáneas : automatismo del músculo cardíaco, necesarias para la actividad de marcapasos del nodo sinusal.

-33.2)- Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas.

-Los canales iónicos son selectivos para diferentes aniones y cationes. Por ejemplo, algunos canales iónicos son selectivos para: iones sodio, potasio, calcio y cloro. Es más, un ion particular puede tener diferentes canales responsables de su movimiento a través de la membrana, como ocurre con el potasio.

-Existen dos tipos de canales iónicos:

.Dependientes de voltaje: Que se abren o cierran, en respuesta a cambios en el potencial de membrana; la mayor parte de los canales iónicos, que participan en el PA cardíaco son de este tipo;

.Canales operados por receptores: Que se abren o cierran, en respuesta a señales químicas, que se detectan por receptores en la membrana celular (el sarcolema). Por ejemplo, la acetilcolina : el neurotransmisor liberado por el nervio vago del sistema parasimpático, que se une a receptores del sarcolema, y produce la apertura de un tipo especial de canales para el potasio (IK, ACh).[1].

-Corrientes Principales Durante el Potencial de Acción Ventricular:

Ion	Corriente	Apertura dep.	Proteína	Gen	Fase / función
Na ⁺	Rápida Na ⁺ : INa	Voltaje	NaV1.5	SCN5A	Fase 0 de los miocitos
Na ⁺	Lenta Na ⁺ (funny): If	Voltaje y receptor			Fase 4 de la corriente marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV
Ca ²⁺	Tipo L (lenta): ICa(L)	Voltaje	CaV1.2	CACNA1C	Entrada lenta, de larga duración; fase 2 miocitos y fases 4-0 de las células del nodo sinusal y nodo AV

**LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-**

Ca ²⁺	Tipo T (transitoria): ICa(T)	Voltaje			Corriente transitoria; contribuye a la fase 4 de la corriente marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV
K ⁺	Inward rectifying: IK1	Voltaje	Kir2.1/2.2/2.3	KCNJ2/KCNJ12/KCNJ4	Mantiene el potencial negativo en la fase 4; se cierra con la despolarización; su descenso contribuye a las corrientes marcapasos
K ⁺	Transient outward: Ito1	Voltaje	KV4.2/4.3	KCND2/KCND3	Contribuye a la fase 1 en los miocitos
K ⁺	Delayed rectifier slow: IKs	Voltaje	KV7.1	KCNQ1	2,3
K ⁺	Delayed rectifier rapid: IKr	Voltaje	KV11.1 (hERG)	KCNH2	Repolarización: fase 3
K ⁺	Sensible a ATP: IK, ATP	Receptor			El ATP lo inhibe; se abre cuando el ATP disminuye
K ⁺	Activado por acetilcolina:	Receptor			Activado por acetilcolina; acoplado a una

	IK, ACh				proteína G
Na ⁺ , Ca ²⁺	INaCa	Voltaje	intercambiador 3Na ⁺ -1Ca ²⁺	NCX1 (SLC8A1)	homeostasis iónica
Na ⁺ , K ⁺	INa,K	Voltaje	3Na ⁺ -2K ⁺ - ATPase	ATP1A	homeostasis iónica
Ca ²⁺	IpCa	Voltaje	transportador de Ca ²⁺ - ATPasa	ATP1B	homeostasis iónica

-Los canales iónicos pueden estar en conformación abierta, cerrada o inactiva.

- . Los iones sólo pueden pasar a través de los canales cuando están en conformación abierta.
- .En los canales dependientes de voltaje, el paso de una conformación a otra está regulado por el potencial de membrana. El caso mejor estudiado es el de los canales rápidos de sodio.
- .Cuando la membrana está en reposo (-90 mV), estos canales están cerrados, impidiendo la entrada de sodio al interior celular.
- .Cuando la membrana se despolariza (+20 mV), el canal pasa a la conformación abierta, y el sodio entra.
- . Durante la fase de repolarización , el canal está en estado inactivo, que tampoco permite la entrada de sodio.
- .Cuando el potencial vuelve a alcanzar el estado de reposo, el canal recupera la conformación cerrada original.

-Cuando están en situación de hipoxia, los miocitos se despolarizan hasta un nivel de reposo menos negativo (a -55 mV), en el que los canales de sodio están en un estado inactivo, lo que altera los PA de los miocitos, ya que las corrientes rápidas de sodio se encuentran bloqueadas.

.Otros canales iónicos también presentan conformaciones abiertas y cerradas, pero los detalles a nivel molecular no se conocen bien aún.[1].

-Los canales de calcio: Existen dos tipos de canales de calcio voltaje-dependientes, y ambos juegan un papel crítico en la fisiología del músculo cardíaco. Estos canales responden de forma diferente a los cambios de voltaje a través de la membrana:

.Los canales de calcio tipo L ('L' por "larga" duración) responden a potenciales más altos, se abren más despacio y permanecen abiertos más tiempo que los de tipo T. Debido a sus propiedades, los canales tipo L son importantes para mantener un PA en los miocitos.

.Los canales tipo L son las dianas de un tipo de drogas denominadas dihidropiridinas, que bloquean las corrientes producidas por estos canales.

.Los canales de calcio tipo T ('T' por "transitorios") son importantes en la iniciación de los PA.

-Por su rápida cinética, los canales de calcio tipo T se encuentran comúnmente en células, que tienen un comportamiento eléctrico rítmico:

.Neuronas implicadas en actividades rítmicas como caminar o respirar;

.Células marcapasos del corazón , en el nodo sinusal y el nodo AV, que controlan los latidos cardíacos.

-33.3)- El Potencial de Reposo de la Membrana Celular.

-El potencial de reposo de la membrana está generado por la diferencia en concentraciones iónicas y conductancias, a través de la membrana celular durante la fase 4 del potencial de acción. El potencial de reposo normal en el miocardio ventricular varía entre -85 a -95 mV. Este potencial está determinado por la permeabilidad selectiva de la membrana celular a varios iones. La membrana es permeable sobre todo al K⁺ y relativamente impermeable al resto de los iones.

El potencial de membrana está por ello, dominado por el potencial de equilibrio del K⁺, siguiendo el gradiente de K⁺ a través de la membrana celular. El potencial de Nernst para el K⁺ a 37 °C, puede calcularse utilizando la ecuación de Nernst:[1]

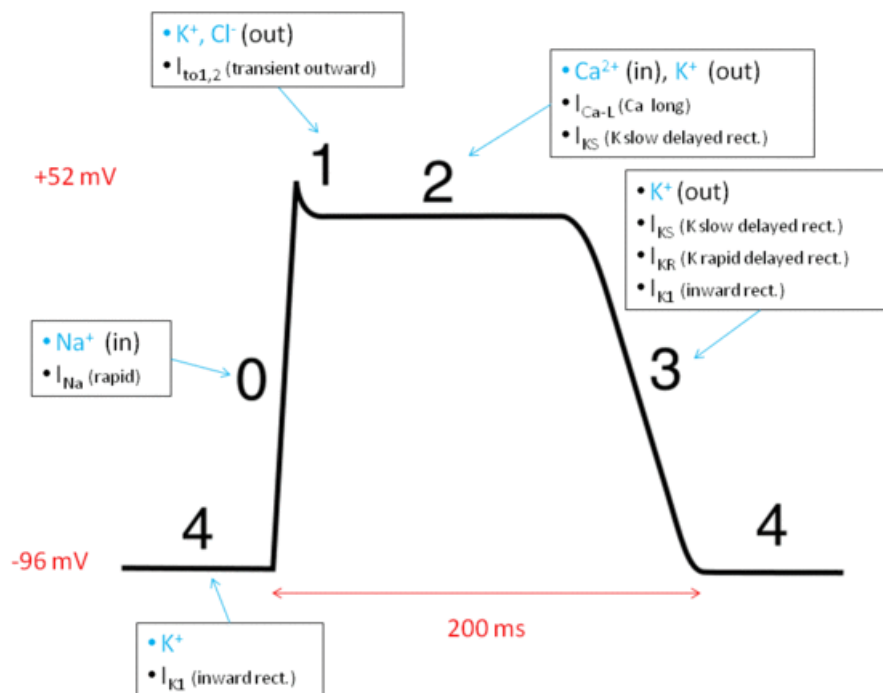
$$E_K = -61 \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = -96mV$$

-El mantenimiento de este gradiente iónico se debe a la acción de diferentes bombas iónicas y mecanismos de intercambio, que incluyen la ATPasa Na⁺-K⁺, el intercambiador Na⁺-Ca²⁺ y el canal de K⁺ denominado "inward rectifier" (rectificador de entrada) IK1.

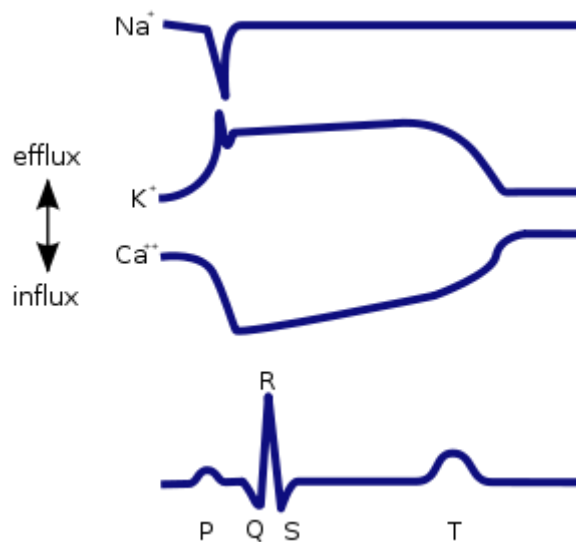
-En el interior celular, el K⁺ es el catión principal, y el fosfato y las bases conjugadas de los ácidos orgánicos son los aniones dominantes.

-En exterior celular, predominan el Na⁺ y el Cl⁻.

-33.4)- Fases del Potencial de Acción Cardíaco.



-El potencial de acción cardíaco tiene cinco fases:



-Corrientes relativas de iones en relación con las fases en el ECG.

-El modelo estándar para comprender el potencial de acción cardíaco es el PA del miocito ventricular y las células de Purkinje.

-El PA tiene 5 fases, numeradas del 0 al 4. La fase 4 es el potencial de reposo de la membrana, y describe el PA cuando la célula no está estimulada.

-Cuando la célula es estimulada eléctricamente, normalmente por una corriente eléctrica procedente de una célula adyacente, empieza una secuencia de acciones, que incluyen la entrada y salida de múltiples cationes y aniones, que conjuntamente producen el potencial de acción celular, propagando la estimulación eléctrica a las células adyacentes. De esta manera, la estimulación eléctrica pasa de una célula, a todas las células que la rodean, alcanzando a todas las células del corazón.

-33.4.1)- Fase 0.

-La fase 0 : Es la fase de despolarización rápida. La pendiente de la fase 0 representa la tasa máxima de despolarización de la célula y se conoce como dV/dt_{max} .

- La despolarización rápida se debe a la apertura de los canales rápidos de Na^+ , lo que genera un rápido incremento de la conductancia de la membrana para el Na^+ (g_{Na^+}), y por ello una rápida entrada de iones Na^+ (I_{Na}) hacia el interior celular. Al mismo tiempo, la g_{K^+} disminuye. Estos dos cambios en la conductancia modifican el potencial de membrana, alejándose del potencial de equilibrio del potasio (-96 mV, como vimos antes) y acercándose al potencial de equilibrio del sodio (+52 mV).

-La habilidad de la célula de abrir los canales rápidos de Na^+ durante la fase 0, está en relación con el potencial de membrana en el momento de la excitación. Si el potencial de membrana está en su línea basal : alrededor de -85 mV, todos los canales rápidos de Na^+ están cerrados, y la excitación los abrirá todos, causando una gran entrada de iones Na^+ . Sin embargo, si el potencial de membrana es menos negativo, lo que ocurre durante la hipoxia, algunos de los canales rápidos de Na^+ , estarán en un estado inactivo, insensibles a la apertura, causando una respuesta menor a la excitación de la membrana celular, y una V_{max} menor.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

. Por esta razón, si el potencial de reposo de la membrana sobreviene demasiado positivo, la célula puede ser no excitable, y la conducción a través del corazón puede retrasarse, incrementando el riesgo de arritmias.

-33.4.2)- Fase 1.

-La fase 1 del PA: Tiene lugar con la inactivación de los canales rápidos de sodio. La corriente transitoria hacia el exterior que causa la pequeña repolarización ("notch") del PA es debida al movimiento de los iones K^+ y Cl^- , dirigidos por las corrientes "transient outward" I_{to1} y I_{to2} , respectivamente. La corriente I_{to1} contribuye particularmente a la depresión de algunos PA de los cardiomiocitos ventriculares.

.Se ha sugerido que el movimiento de iones Cl^- a través de la membrana durante la fase 1, es el resultado del cambio en el potencial de membrana, debido a la salida de los iones K^+ , y no es un factor que contribuya a la despolarización inicial ("notch").

-33.4.3)- Fase 2.

-La fase "plateau" del PA cardíaco se mantiene por un equilibrio entre el movimiento hacia el interior del Ca^{2+} (I_{Ca}) a través de los canales iónicos para el calcio de tipo L, que se abren cuando el potencial de membrana alcanza $-40mV$, y el movimiento hacia el exterior del K^+ , a través de los canales lentos de potasio "slow delayed rectifier", I_{Ks} .

. La corriente debida al intercambiador sodio-calcio ($I_{Na,Ca}$) y la corriente generada por la bomba Na-K ($I_{Na,K}$), también juegan papeles menores durante la fase 2.

-33.4.4)- Fase 3.

-Durante la fase 3 : Es la fase de "repolarización rápida" del PA, los canales voltaje-dependientes para el calcio de tipo L se cierran, mientras que los canales lentos de potasio "slow delayed rectifier" (I_{Ks}) permanecen abiertos.

.Esto asegura una corriente hacia fuera, que corresponde al cambio negativo en el potencial de membrana, que permite que más tipos de canales para el K^+ se abran.

.Estos son principalmente los canales rápidos para el K^+ "rapid delayed rectifier" (I_{Kr}) y los canales de K^+ "inwardly rectifying" (I_{K1}). Esta corriente neta positiva hacia fuera, que es igual a la pérdida de cargas positivas por la célula, causa la repolarización celular.

.Los canales de K^+ "delayed rectifier" se cierran cuando el potencial de membrana recupera un valor de -80 a $-85 mV$, mientras que I_{K1} permanece funcionando a través de la fase 4, contribuyendo a mantener el potencial de membrana de reposo.

-33.4.5)- Fase 4.

-La fase 4: Es el potencial de reposo de la membrana. La célula permanece en este periodo hasta que es activada por un estímulo eléctrico, que proviene normalmente de una célula adyacente. Esta fase del PA es asociada con la diástole de la cámara del corazón.

.Al potencial de reposo de la membrana, la conductancia para el potasio (g_{K^+}) es alta en relación a las conductancias para el sodio (g_{Na^+}) y el calcio ($g_{Ca^{2+}}$). En esta fase, la g_{K^+} se mantiene a través de los canales para el K^+ de tipo "inward rectifying" (I_{K1}). Cuando el potencial de membrana pasa de $-90 mV$ a $-70 mV$ (debido, por ejemplo, al estímulo de una célula adyacente, se inicia la fase siguiente.

-Durante las fases 0, 1, 2 y parte de la 3, la célula es refractaria a la iniciación de un nuevo PA: siendo incapaz de despolarizarse. Este es el denominado periodo refractario efectivo.

. Durante este periodo, la célula no puede iniciar un nuevo PA porque los canales están inactivos. Este es un mecanismo de protección, que limita la frecuencia de los potenciales de acción, que puede generar el corazón. Esto permite al corazón tener el tiempo necesario para llenarse y expulsar la sangre.

.El largo periodo refractario también evita que el corazón realice contracciones sostenidas, de tipo tetánico, como ocurre en el músculo esquelético. Al final del periodo refractario efectivo, hay un periodo refractario relativo, en el cual es necesaria una despolarización por encima del umbral para desencadenar un PA.

.En este caso, como no todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, los PA generados durante el periodo refractario relativo, tienen una pendiente menor y una amplitud menor. Cuando todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, la célula deviene completamente activable, y puede generar un PA normal.

-33.5)- Automatismo Cardíaco.

-En el miocardio, el automatismo es la capacidad de los músculos cardíacos de despolarizarse espontáneamente, es decir, sin estimulación eléctrica externa a partir del sistema nervioso.

.Esta despolarización espontánea se debe a que las membranas plasmáticas de las células cardíacas, tienen una permeabilidad reducida para el K⁺, pero permiten el transporte pasivo de iones calcio, lo que permite que se genere una carga neta. El automatismo se demuestra sobre todo en el nodo sinusal, el denominado "marcapasos del corazón". Anormalidades en el automatismo generan cambios en el ritmo cardíaco.

-33.5.1)- Localización de las Células Marcapasos.

-Las células que pueden realizar una despolarización espontánea más rápidamente, son las células del marcapasos primario del corazón, localizado en el nodo sinusal, que definen el ritmo cardíaco. La actividad eléctrica que se origina en el nodo sinusal se propaga al resto del corazón. La conducción más rápida de la actividad eléctrica, se produce a través del sistema de conducción eléctrica del corazón.

-En el corazón existen otras células con capacidad marcapasos, en el nodo atrioventricular (AV) y en el sistema de conducción ventricular, pero sus tasas de latido son menores, que la tasa del nodo sinusal, por lo que su actividad marcapasos está normalmente suprimida. Si el nodo sinusal se inactiva, o sus potenciales de acción disminuyen por debajo de la tasa de los marcapasos secundarios, la supresión de éstos se elimina, lo que permite que los marcapasos secundarios, se conviertan en el marcapasos del corazón. Cuando esto ocurre, se dice que aparece un marcapasos "ectópico".

-33.5.2)- Canales Iónicos Marcapasos.

-El mecanismo de automatismo del corazón implica los canales denominados canales marcapasos de la familia HCN, activados por hiperpolarización, dependientes de nucleótidos cíclicos: el AMP cíclico (AMPc) que se une directamente a estos canales, y aumenta la probabilidad de que se abran (ver "Funny current").[2].

. Estos canales poco selectivos para cationes, conducen más corriente a medida que el potencial de membrana se hace más negativo, o hiperpolarizado. Conducen tanto iones potasio como sodio. La actividad de estos canales en el nodo sinusal, causa que el potencial de membrana se haga lentamente más positivo (despolarizado), hasta que, en un momento dado, los canales para el calcio se activan y se inicia un PA.

-La dependencia de AMPc de los canales If es una propiedad fisiológica particularmente importante, ya que la activación del sistema simpático, aumenta los niveles de AMPc, produciendo la activación de los canales If a voltajes más positivos. Este mecanismo produce un incremento de la corriente a voltajes diastólicos, y por tanto una aceleración del ritmo cardíaco. La activación del sistema parasimpático, que reduce los niveles de AMPc, disminuye los latidos cardíacos por la acción opuesta, es decir, modificando la activación de los canales If a potenciales más negativos (hiperpolarizados).

-Debido a su importancia en la generación de la actividad marcapasos del corazón y en la modificación de la frecuencia espontánea, los canales f, son dianas naturales de drogas dirigidas a controlar farmacológicamente el ritmo cardíaco.

.Algunos agentes, denominados "agentes reductores de la frecuencia cardíaca" actúan inhibiendo específicamente los canales f.[3]: Ivabradine, es el inhibidor de los canales f más específico y selectivo, y el único comercializado para el tratamiento farmacológico de la angina de pecho estable crónica, con un ritmo sinusal normal e intolerancia a los β -bloqueadores.

-33.5.3)- Variaciones del Automatismo.

-La actividad intrínseca de las células del marcapasos del corazón es la despolarización espontánea a un ritmo regular, generando el latido normal del corazón, que puede variar entre 100 a 110 despolarizaciones por minuto. El latido cardíaco, sin embargo, puede variar entre 60 y 200 latidos por minuto. Estas variaciones se deben sobre todo a la acción del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal:

-En condiciones de reposo, domina la influencia del sistema parasimpático, a través del nervio vago, generando lo que se denomina tono vagal: el ritmo del nodo sinusal se reduce, manteniéndolo alrededor de 70 latidos por minuto : cronotropía negativa.

-El sistema autónomo aumenta el ritmo cardíaco disminuyendo el tono vagal, y simultáneamente aumentando la acción del sistema simpático, sobre el nodo sinusal. Este efecto se denomina cronotropía positiva. El efecto del sistema simpático se realiza a través de la acción del AMPc: el neurotransmisor de los nervios simpáticos : noradrenalina, se une a los receptores β -adrenérgicos en la membrana celular, lo cual activa una cascada de señalización, que produce un aumento en los niveles de AMPc. Esto produce un aumento de la apertura de los canales de calcio tipo L y de los canales f, lo cual genera un aumento de la tasa de despolarización, y por tanto un aumento del ritmo cardíaco : taquicardia.

-El sistema parasimpático libera el neurotransmisor: acetilcolina, que se une a sus receptores y produce una disminución del AMPc y por tanto el efecto contrario : bradicardia.

-Existen otros mecanismos no neuronales, que pueden modificar la actividad marcapasos:

.las catecolaminas circulantes : adrenalina y noradrenalina, producen un aumento de la frecuencia cardíaca, por un mecanismo similar al descrito para el sistema simpático;

.el hipertiroidismo: Produce taquicardia, ya que aumenta el metabolismo celular, aumentando los niveles de ATP, y eso induce un aumento de la actividad de la bomba sodio-potasio, lo que produce una mayor rapidez en la corriente del sodio, y viceversa para el hipotiroidismo;

.la hiperpotasemia: Causa taquicardia, ya que al aumentar la concentración exterior de potasio, disminuye la conductancia al potasio, y aumenta la tasa de despolarización;

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

.la hipoxia celular: Causa una carencia de ATP, que disminuye la actividad de la bomba sodio-potasio, lo que despolariza la membrana, y causa taquicardia, pudiendo abolir la actividad del marcapasos , lo que ocurre en caso de isquemia coronaria.

-Un automatismo anormal implica la despolarización espontánea anormal de las células del corazón. .Típicamente esto causa arritmias : ritmos irregulares en el corazón. Algunas drogas que se utilizan para tratar arritmias, también afectan a la actividad del nodo sinusal:

.Los bloqueadores de los canales de calcio: Generan bradicardia, porque inhiben los canales tipo L, durante la fase 4 y fase 0;

.Drogas que afectan al sistema nervioso autónomo: Como los β -bloqueadores, que afectan la actividad del nodo sinusal;

.La digitalis: Causa bradicardia, ya que aumenta la actividad parasimpática, y bloquea la bomba sodio-potasio, necesaria para la despolarización.

-En casos en los que se produce un bloqueo cardíaco, en el que la actividad del marcapasos primario, no se propaga al resto del corazón, el nodo atrioventricular (AV), tomará el relevo, generando una despolarización espontánea y creando un PA.

-Por razones mal conocidas, a veces células no-marcapasos, pueden realizar despolarizaciones espontáneas, bien durante fase 3 o en fase 4 temprana, generando PA anormales, denominados post-despolarizaciones, que si tienen suficiente magnitud, pueden producir taquicardia:

.Las post-despolarizaciones tempranas : "early afterdepolarizations" ocurren durante la fase 3;

.Las post-despolarizaciones tardías: "late afterdepolarizations", que ocurren en la fase 4 temprana.

-Ambos casos, parecen estar relacionados con un aumento en las concentraciones intracelulares de calcio, como ocurre en la isquemia, en la intoxicación con digitalis, o en la hiperestimulación con catecolaminas.

-33.6)- Referencias.

-↑ Saltar a: a b c d Klabunde, R.E. (2005). «Electrical activity of the heart». Cardiovascular physiology concepts. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-5030-X.

-Volver arriba ↑ DiFrancesco, D. (2006). «Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers». Pharmacological research 53 (5): 399—406. PMID 16638640.

-Volver arriba ↑ Baruscotti, M., Bucchi, A., DiFrancesco, D. (2005). Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. Pharmacology & Therapeutics, 107, 59-79

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres), Lima. Perú. 1984.

- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon, Enrique.(2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- .  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-33.7)- Véase También.

- .Sistema de conducción eléctrica del corazón;
- .Electrocardiograma;
- .Potencial de acción;
- .Agentes antiarrítmicos;
- .Arritmia cardíaca;
- .Nodo sinusal;
- .Potencial de membrana;
- .Potencial de acción ventricular.

-33.8)- Enlaces Externos.

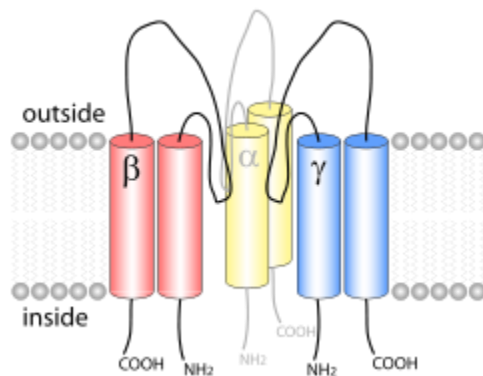
- Animación interactiva ilustrando la generación de un potencial de acción cardíaco.
- Modelos matemáticos interactivos de potenciales de acción cardíacos y otros potenciales de acción genéricos.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXIV - 34)- CANAL DE SODIO EPITELIAL.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-El canal de sodio epitelial , también llamado canal de sodio no neuronal 1 o canal de sodio sensitivo a amilorida, y abreviado ENaC, por sus siglas en inglés, es un canal iónico unido a la membrana celular, que es permeable para el litio, protones y especialmente los iones de sodio. El canal de sodio epitelial es un canal de transporte activo, y uno de los canales iónicos más selectivos en el organismo.



-Representación esquemática de un canal de sodio epitelial (en inglés). Outside: exterior; Inside: interior.

-Índice:

-34)-CANAL DE SODIO EPITELIAL.

-34.1)- [Estructura](#) .

-34.1.1)- [Subunidad \$\delta\$](#) .

-34.2)- [Ubicación y Función](#).

-34.3)- [Genes](#).

-34.4) [Referencias](#).

-34.1)- Estructura.

-El canal de sodio epitelial tiene tres subunidades diferentes: α , β , γ , que forman un tetrámero con 2 unidades α , y una cada una de las subunidades β y γ .

- La estequiometría de estas unidades está aún por ser elucidada, pero es muy probable, que sea una proteína heterotrimérica, tal como el recientemente analizado canal iónico sensible a ácidos, el cual pertenece a la misma familia.[1].

.Cada subunidad consiste en dos hélices transmembranales y un asa extracelular. Los terminales amino y carboxilo, de todos los polipéptidos del canal, están localizadas en el citosol, donde se encuentran inmersos los organelos celulares.

-34.1.1)- Subunidad δ .

-Existe una cuarta subunidad llamada δ , el cual comparte similaridad considerable en la secuencia con la subunidad α , y puede formar un canal iónico funcional, conjuntamente con las subunidades β y γ . Dicho canal δ , β , γ , está ubicado en el: páncreas, testículos y los ovarios. Su función no es conocida.

-34.2)- Ubicación y Función.

-El canal de sodio epitelial se encuentra ubicado en la membrana apical de las células epiteliales polarizadas, en especial del: riñón, pulmón y el colon. Su función está asociada a la absorción renal de sodio, junto con la bomba ATPasa de sodio y potasio. Por sus acciones, juega un papel regulador en la homeostasis de los iones de Na^+ y K^+ en la: sangre, epitelios y en el espacio extracelular.

- La actividad del canal de sodio epitelial en el colon y riñón, es modulada por el mineralocorticoide aldosterona. Puede ser bloqueada por el triamtereno o la amilorida, que son usados en medicina como diuréticos con propiedades ahorradores de potasio.

-El canal de sodio epitelial se puede encontrar también en: los receptores celulares del gusto, donde participa en la percepción del gusto de la sal.

- En roedores, casi el total de la sensación salada es mediada por el canal de sodio epitelial, aunque su papel no es así de significativo, en el gusto de humanos, en quienes se acredita un 20% del gusto a este canal celular. Las subunidades β y γ , están asociadas con el síndrome de Liddle,[2] una condición caracterizada por anomalías en la regulación de la reabsorción de sodio, lo cual lleva a altas concentraciones plasmáticas del ion y a la hipertensión.[3] .

.Por otro lado, una disminución en la actividad del canal puede causar pseudo-hipoaldosteronismo, con pérdidas de sal e hipotensión arterial.[3].

-El canal de sodio epitelial se encuentra en la placenta, específicamente en la cara apical del sincitiotrofoblasto normal. Aunque la función del canal de sodio epitelial en el sincitiotrofoblasto no es clara, se sabe que ciertos cambios en la expresión genética de estas proteínas, durante el transporte de sodio a través de la placenta, puede estar relacionada con la patogenia de la preeclampsia.[3].

-34.3)- Genes.

SCNN1A, SCNN1B, SCNN1C, SCNN1D

-34.4)- Referencias.

-Volver arriba ↑ Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, Gouaux E (2007). «Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH». Nature 449: 316–322.

Volver arriba ↑ Ion Channel Diseases

↑ Salta a: a b c DEL MONACO Silvana ; ASSEF Yanina ; DAMIANO Alicia ; ZOTTA Elsa ; IBARRA Cristina ; KOTSIAS Basilio A. Caracterización del canal epitelial de sodio en sincitiotrofoblasto de placenta humana preecláptica (texto completo en español). Medicina; 2006, vol. 66, no1, pp. 31-35. ISSN 0025-7680.

. Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.

. Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- .Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- .Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- .Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- .Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- .  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-Esta página fue modificada por última vez el 28 agosto 2017 a las 13:33.

0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXV - 35)- CANALOPATÍAS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre..

canalopatías

-Las canalopatías son varios trastornos de la excitabilidad de la membrana muscular, asociadas con mutaciones en los canales de calcio, sodio o potasio y los receptores de acetilcolina. Este grupo de enfermedades ha sido denominado canalopatías.

-Las canalopatías muestran evidencia de convergencia fenotípica; en forma notable la ataxia episódica, que puede ser causada por mutaciones en los canales de calcio o en los canales de potasio.

.Las canalopatías neuronales también muestran divergencia fenotípica; por ejemplo, mutaciones diferentes en el mismo gen del canal de calcio, que se asocia con: migraña, hemipléjica familiar, ataxia episódica o progresiva, coma y epilepsia.

-Índice:

- 35)- CANALOPATÍAS.
- 35.1)- [Manifestaciones Clínicas](#) .
- 35.1.1)- [Tipos](#).
- 35.1.2)- [Canalopatías del Músculo Esquelético](#).
- 35.1.3)- [Canalopatías del Sistema Nervioso Central](#).
- 35.1.4)- [Canalopatías de Sodio](#).
- 35.2)- [Referencias](#).
- 35.3)- [Enlaces Externos](#).

-35.1)- Manifestaciones Clínicas.

-35.1.1)- Tipos.

- Ataxia episódica.
- Eritromelalgia.
- Fibrosis quística.
- Hiperinsulinismo congénito.
- Hipertermia maligna.
- Migraña.
- Migraña hemipléjica familiar.
- Mucopolisidosis tipo IV.
- Miastenia gravis.
- Miotonia congénita.
- Neuromiotonía.
- Paramiotonía congénita.

- Parálisis periódica.
- Parálisis periódica hipercaliémica.[1]
- Parálisis periódica hipocaliémica.
- Retinitis pigmentosa.
- Síndrome de Bartter.
- Síndrome de Brugada.
- Síndrome de Romano-Ward.
- Síndrome del QT corto.
- Síndrome del QT largo.
- Síndrome de Timothy.
- Sordera no-sindromática.
- Síndrome de Dravet.
- Síndrome de Jüberger y Hellman, también llamado EFMR (epilepsia en niñas con retraso mental).

-35.1.2)- Canalopatías del Músculo Esquelético.

-Los primeros trastornos heredados de los canales iónicos, que se identificaron en los humanos, fueron aquellos que afectan al músculo esquelético. La fidelidad y velocidad de la contracción esquelética, depende en forma crítica de la excitabilidad eléctrica de la fibra muscular. La acetilcolina que es liberada en la terminal de la neurona motora, se une al receptor de acetilcolina post-sináptico, y produce una despolarización local, el potencial de la placa terminal. En el músculo sano este potencial sobrepasa el umbral, para generar un potencial de acción.

-35.1.3)- Canalopatías del Sistema Nervioso Central.

-Las canalopatías neuronales usualmente se manifiestan como disfunción neurológica transitoria: convulsiones, migraña hemipléjica, y ataxia episódica. Una excepción notable es la ataxia espinocerebelosa lentamente progresiva, asociada con mutaciones en la subunidad alfa-1.

-35.1.4)- Canalopatías de Sodio.

-El primer canal de sodio que se relacionó con la epilepsia humana, fue la subunidad accesoria B-1, que se codifica en el cromosoma 19.

-35.2)- Referencias.

- Volver arriba ↑ B. Narberhaus, B. Cormand, E. Cuenca-León, M. Ribasés, J. Monells: Parálisis periódica hipercaliémica: presentación de una familia española con la mutación p.Thr704Met en el gen SCN4A. Nefrología 2008; 23(7): 437-435.
- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.
- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique.(2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>). Brain (2002), 125, 1177-1195.

-.Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

-Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos. - [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-Robert S. Kass (2005). "The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease". Journal of Clinical Investigation 115 (8): 1986–9. doi:10.1172/JCI26011. PMID 16075038.

-35.3)- Enlaces Externos.

-Más información.

-Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canalopatía&oldid=77740621>»

-Categoría: Enfermedades genéticas.

- Esta página fue modificada por última vez el 25 junio 2018 a las 12:59.

0 0 0 0 0 0 0 0.

-CAPÍTULO XXXVI -36)- INFLAMACIÓN.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Inflamación en los dedos del pie.

-La inflamación , del latín inflammatio: encender, hacer fuego, es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios.

.La respuesta inflamatoria ocurre solo en tejidos conectivos vascularizados, y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado.

.Se considera por tanto un mecanismo de inmunidad innata, estereotipado, en contraste con la reacción inmune adaptativa, específica para cada tipo de agente infeccioso.[1].

-La inflamación se identifica en medicina con el sufijo -itis. El mayor problema que surge de la inflamación, es que la defensa se dirija tanto hacia los agentes dañinos, como a no dañinos, de manera que provoque una lesión en tejidos u órganos sanos.

-Índice:

-CAPÍTULO XXXVI - 34)- INFLAMACIÓN.

-36)- INFLAMACIÓN.

-36.1)- [Agentes Inflamatorios.](#)

-36.2)- [Evolución histórica.](#)

-36.3)- [Inflamación aguda](#) .

-36.3.1)- [Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo.](#)

-36.3.2)- [Alteración de la Permeabilidad Vascular](#) .

-36.3.2.1)- [Contracción de las Células Endoteliales.](#)

-36.3.2.2)- [Daño Endotelial.](#)

-36.3.2.3)- [Aumento de la Transcitosis.](#)

-36.3.2.4)- [Respuestas de los Vasos Linfáticos.](#)

-36.3.3)- [Modificaciones Leucocitarias.](#)

-36.3.4)- [Mediadores de la Inflamación](#) .

-36.3.4.1)- [Metabolitos del Ácido Araquidónico.](#)

-36.3.4.2)- [Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina.](#)

-36.3.4.3)- [Citoquinas.](#)

- 36.[3.4.4\)- Factor Activador de las Plaquetas.](#)
- 36.[3.4.5\) Óxido Nítrico.](#)
- 36.[3.4.6\)- Radicales Libres de Oxígeno \(RLO\).](#)
- 36.[3.4.7\)- Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos.](#)
- 36.[3.4.8\)- Neuropéptidos.](#)
- 36.[3.4.9\)- Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas.](#)
- 36.[3.5\)- Efectos Generales de la Inflamación.](#)
- 36.[3.6\)- Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.](#)
- 36.[4\)- Inflamación Crónica .](#)
- 36.[4.1\)- Causas .](#)
- 36.[4.1.1\)- Infecciones Persistentes.](#)
- 36.[4.1.2\)- Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune.](#)
- 36.[4.1.3\)- Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos.](#)
- 36.[4.2\)- Características.](#)
- 36.[4.3\)- Células Implicadas en la Inflamación Crónica .](#)
- 36.[4.3.1\)- Macrófagos.](#)
- 36.[4.3.2\)- Linfocitos.](#)
- 36.[4.3.3\)- Células Plasmáticas.](#)
- 36.[4.3.4\)- Eosinófilos.](#)
- 36.[4.3.5\)- Mastocitos.](#)
- 36.[4.3.6\)- Neutrófilos.](#)
- 36.[4.4\)- Inflamación Granulomatosa.](#)
- 36.[5\)- Véase También.](#)
- 36.[6\)- Referencias.](#)

-36.1)- Agentes Inflamatorios.

-Agentes biológicos: Son: bacterias, virus, parásitos, hongos; donde las células de mamíferos disponen de receptores, que captan la presencia de microbios; entre los receptores más importantes, están los receptores de tipo Toll, que detectan la presencia de bacterias, virus y hongos, que desencadenan vías de señalización, que estimulan la producción de diferentes mediadores, que son pequeñas moléculas, que consisten en: lípidos : prostaglandinas, leucotrienos, y tromboxanos; aminoácidos modificados : histamina, serotonina; y pequeñas proteínas : citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas...; que representan información específica, destinada a las células capaces de utilizar esta información, gracias a la presencia de receptores específicos en su membrana plasmática.

.Los mediadores de la inflamación, son de origen plasmático , siendo sintetizados por el hígado o células.[4];

-Agentes o condiciones que producen necrosis de los tejidos afectados: las células necróticas liberan moléculas, que activan la respuesta inflamatoria, como: ácido úrico, ADP, o incluso ADN. Entre estos agentes tenemos:

.Agentes físicos: radiaciones, frío, calor, rayos UV;

.Agentes químicos: venenos, toxinas;

.Traumatismos y cuerpos extraños: que inducen inflamación, porque dañan los tejidos dando necrosis, o aportan microbios, los cuales están en el aire con los cuales pueden causar enfermedades.;

.Alteraciones vasculares: como por ejemplo, las que producen isquemia;

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

.Alteraciones inmunitarias: como por ejemplo, las respuestas de hipersensibilidad o las autoinmunes; en estos casos, es la propia respuesta inmunitaria, la que induce la inflamación, que es la causa principal del daño tisular.

-36.2)- Evolución Histórica.

-En las primeras civilizaciones existieron testimonios de su conocimiento y su curación; los primeros escritos aparecerían en los papiros egipcios, que datan del 3000 a. de C.

-En Grecia y Roma existieron escritos de Celso, que identificaban 4 signos cardinales de la inflamación.

- Posteriormente, Virchow añadió el quinto signo.[2].

-Actualmente se pueden reconocer sus 5 signos cardinales, que son:

.Tumefacción: Aumento del líquido intersticial y formación de edema;

.Rubor: Enrojecimiento, debido principalmente a los fenómenos de aumento de presión por vasodilatación;

.Calor: Aumento de la temperatura de la zona inflamada, que se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de oxígeno;

.Dolor: El dolor aparece como consecuencia de la liberación de sustancias capaces de provocar la activación de los nociceptores, tales como las prostaglandinas. Constituye el primer signo de la tétrada de Celsius. que representan los 4 signos ;

.Pérdida o disminución de la función: Llamado 5º signo de Virchow : función laesa.

- Los elementos que intervienen en la inflamación aguda son: Componentes microvasculares y Componente celular .

-En 1793, el cirujano escocés Hunter, destacó algo, que en la actualidad es considerado obvio: "La inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica, que produce un efecto saludable en el organismo en que tiene lugar".

-El patólogo Julius Cohnheim, fue el primer investigador que utilizó el microscopio para observar vasos sanguíneos inflamados, en membranas finas y translúcidas, como el mesenterio y la lengua de la rana.

.Tras la observación de las alteraciones iniciales del flujo sanguíneo, el edema posterior al incremento de la permeabilidad vascular, y la migración leucocitaria.

.En 1867, demostró que la emigración de los glóbulos blancos es el origen del pus.[3].

.La contribución de Cohnheim fue fundamental para entender todo el proceso inflamatorio.

-El biólogo ruso Metchnikoff, descubrió el proceso de la fagocitosis, al observar la ingestión de espinas de rosas, por los amebocitos de las larvas de estrellas de mar, y de bacterias por leucocitos de mamífero , en 1882; donde la conclusión de este investigador, fue que el objeto de la inflamación, era el de hacer llegar las células con capacidad fagocitaria, a la zona de lesión, para que fagocitaran a los agentes infecciosos.

.No obstante, al poco tiempo quedó claro, que tanto los factores celulares : fagocitos, como los factores séricos : anticuerpos, eran imprescindibles para la defensa frente a microorganismos; y como reconocimiento por ello: Elie Metchnikoff y Paul Ehrlich , quién desarrolló la teoría humoral, compartieron el premio Nobel de Medicina en 1908.

-A estos nombres, se debe añadir el de Sir Thomas Lewis, quien, mediante experimentos sencillos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableció el concepto de que diversas sustancias químicas, inducidas localmente por el estímulo de una lesión, como la histamina; son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación.

.Este concepto fundamental constituyó la base de los importantes descubrimientos de los

mediadores químicos de la inflamación, y de la posibilidad de utilizar fármacos antiinflamatorios.

-Lewis llamó a los mediadores químicos de la inflamación "H1", y definió la triple respuesta ante la agresión que consistía en:

.Eritema central;

.Hinchazón; y

.Eritema periférico.

-Dependiendo de las características temporales de la inflamación, se definió dos tipos de respuesta: inflamación aguda e inflamación crónica.

-36.3)- Inflamación Aguda.

-La fase aguda de la inflamación es sinónimo de reacción inmune innata. En la inflamación aguda distinguimos tres puntos clave: cambios hemodinámicos; alteración de la permeabilidad vascular; y modificaciones leucocitarias.[4].

-Estímulos de la inflamación aguda: Las reacciones de inflamación aguda están desencadenadas por diversos estímulos:

.Traumatismos : romo o penetrante;

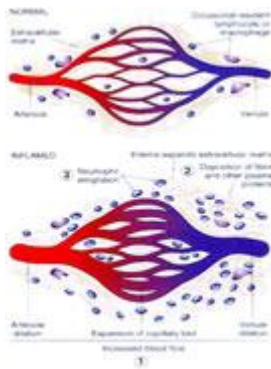
.Agentes físicos y químicos : lesión térmica, lesiones por congelación, irradiación, agentes químicos o ambientales;

.Necrosis tisular: Se sabe que varias moléculas liberadas por las células necróticas, inducen la inflamación; entre ellas se encuentran el ácido úrico, un metabolito de la purina; la adenosina trifosfato, la reserva normal de energía; una proteína ligadora de ADN de función desconocida, que se llama HMGB-1; e incluso el ADN liberado hacia el citoplasma, y que no se encuentra secuestrado dentro del núcleo, como sucede en condiciones normales.

.La hipoxia, que con frecuencia es la base de las lesiones celulares, también induce por sí misma la respuesta inflamatoria. Esta respuesta viene mediada en gran parte por la proteína llamada HIF-1alfa : factor inducido por la hipoxia-1alfa, que se produce por las células privadas de oxígeno, y que activa la transcripción de muchos genes implicados en la inflamación, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incrementa la permeabilidad vascular.

.Cuerpos extraños : astillas, suciedad, suturas, que inducen típicamente una inflamación, porque provocan lesiones tisulares traumáticas o porque contienen microbios.

.Reacciones inmunitarias: Llamadas también reacciones de hipersensibilidad, que son reacciones en las que el sistema inmunitario, que en condiciones normales debería ser protector, produce lesiones en los tejidos del individuo : lesión autoinmune. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse frente a autoantígenos , también llamados proteínas del MHC, el complejo mayor de histocompatibilidad; lo que determina las enfermedades autoinmunitarias, o pueden ser reacciones excesivas, frente a sustancias ambientales o microbios.



-Respuesta vascular en la inflamación.

-36.3.1)- Cambios Hemodinámicos En Calibre y en Flujo.

-Después de un periodo inconstante y transitorio de vasoconstricción arteriolar, se produce vasodilatación e hiperemia activa , con aumento de flujo sanguíneo en la zona de la lesión, que causa enrojecimiento y aumento de la temperatura.

.Después se produce un periodo de hiperemia pasiva, en la que disminuye el flujo por un aumento de la permeabilidad microvascular, con extravasación de líquido y aumento de la viscosidad sanguínea en los vasos de menor calibre, que es lo que se denomina estasis : parálisis total del flujo.

.A medida que evoluciona la estasis, se produce la orientación periférica : marginación de los leucocitos, que se adhieren al endotelio, atraviesan la pared vascular. y se dirigen al intersticio.

-Paso por paso , solo de manera didáctica, ya que estos eventos ocurren superponiéndose, se observa lo siguiente:

- .1- Vasodilatación arteriolar y capilar: Que provoca la apertura de capilares y venulas; inducida por la acción de diferentes mediadores sobre el músculo liso vascular, principalmente histamina y óxido nítrico;
- .2- Aumento de la velocidad del flujo sanguíneo : Hiperemia por las arteriolas: Que es la causa de la aparición de eritema (rojez), en el sitio de la inflamación;
- .3- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura: Salida de un exudado inflamatorio hacia los tejidos extravasculares, y aparición de edema inflamatorio;
- .4- Acumulación anormal y excesiva de sangre: La salida de líquido, provoca un aumento de la viscosidad de la sangre, lo cual aumenta la concentración de los glóbulos rojos : con congestión venosa;
- .5- Disminución de la velocidad de la sangre en pequeños vasos : Estasis sanguínea;
- .6- Acumulación periférica de los leucocitos: Marginación y pavimentación leucocitaria;
- .7- Al mismo tiempo, las células endoteliales son activadas por los mediadores de la inflamación: Expresando moléculas en sus membranas, que favorecen la adhesión de los leucocitos, fundamentalmente los polimorfonucleares neutrófilos (PMN);
- .8- Paso de leucocitos : PMN en primer lugar, seguidos por los macrófagos, desde los vasos al intersticio: migración celular, con formación del infiltrado inflamatorio, que se denomina Diapédesis.

-Asimismo, durante la fase de reparación, que sigue a la inflamación aguda, y durante la inflamación crónica, se produce un fenómeno de proliferación de vasos sanguíneos, denominado angiogénesis.

-Modificaciones en el flujo y el calibre de los vasos : Constituye uno de los tres componentes inflamatorios de la respuesta inflamatoria. Se inician inmediatamente tras la lesión, y su velocidad de desarrollo depende de la gravedad de la misma:

- .1º. Vasoconstricción transitoria: Se produce inmediatamente tras la lesión, como mecanismo reflejo al estimularse las fibras nerviosas simpáticas del músculo liso, lo cual ocurre en vasos grandes , porque los pequeños no presentan miocitos lisos. Posteriormente aumenta ante la secreción de tromboxano A (TXA2) y serotonina de las plaquetas.
- .2º. Aparece vasodilatación con aumento del flujo, por apertura de esfínteres precapilares: Este proceso explica el calor y el enrojecimiento. La vasodilatación está inducida por la acción de varios mediadores, especialmente histamina y ácido nítrico, sobre el músculo liso vascular.
- .3º. La disminución de la velocidad de la circulación y el aumento de la viscosidad de la sangre: Se debe al incremento de la permeabilidad vascular y al de la concentración local de los eritrocitos. Todos estos cambios se manifiestan, por la presencia de pequeños vasos dilatados llenos de eritrocitos, un proceso denominado estasis. El aumento de la permeabilidad es la causa del edema.
- .4º. A medida que se desarrolla el estasis: Los leucocitos , principalmente neutrófilos, empiezan a separarse de la sangre en movimiento, y a acumularse en la superficie endotelial vascular, un proceso denominado marginación. Tras adherirse a las células endoteliales, se deslizan entre ellas y atraviesan la pared vascular, y migran hacia los tejidos intersticiales.

-Los fenómenos locales vasculares que tienen lugar en la inflamación, pueden ilustrarse con la llamada triple respuesta de Lewis , 1927, que permite demostrar la importancia de la liberación de sustancias químicas en el foco inflamatorio, y su papel en el desarrollo de la inflamación:

- .1. La reacción inicial es inmediata y se caracteriza por la aparición de una zona roja mate, debida probablemente a la liberación de histamina, por los mastocitos tisulares, que produce una vasodilatación inmediata; que dura de 0 a 5 minutos.
- .2. La fase precoz dura de 3 a 10 minutos, donde se produce una vasodilatación periférica, que se traduce en un halo rojo intenso : eritema. Probablemente depende de una vasodilatación de origen neurógeno reflejo, ya que desaparece si se seccionan los nervios de la zona. En la inflamación aguda de los tejidos, no es importante la contribución de los nervios, ya que pueden producirse inflamaciones en tejidos denervados.
- .3. La fase tardía dura de 1/2 a 4 horas, y regresa en menos de 6 horas. En esta fase aparece una tumefacción con palidez. Microscópicamente hay: exudación y salida de líquidos. Esta fase se debe a la liberación de los mediadores químicos tardíos de la inflamación. Algunas noxas como la luz ultravioleta o las toxinas bacterianas, producen sólo la fase tardía, que por otro lado puede cronificarse.

-36.3.2)- Alteración de la Permeabilidad Vascular.

-En condiciones normales, el endotelio no permite la salida de proteínas, y el intercambio se produce por pinocitosis. Durante la inflamación, se alteran las bases morfológicas del endotelio, por acción de los mediadores químicos, produciéndose una alteración de las uniones celulares y las cargas negativas de la membrana basal.

.Majno y Palade, vieron aperturas entre las células, que no se encontraban rotas; generalmente, este efecto se produce en las vénulas, pero si es muy intenso, alcanza a los capilares, y se produce extravasación por rotura.

-La salida de líquidos, proteínas y células, a partir de la sangre se denomina: exudación. Es importante distinguir los siguientes conceptos:[4]:

- .Un exudado: Es un líquido extracelular que contiene alta concentración de proteínas y restos celulares, muy denso; donde su presencia implica una reacción inflamatoria;
- .Un transudado: Sin embargo, es un fluido con bajo contenido en proteínas, que contiene sobre todo albúmina; siendo un ultrafiltrado del plasma, debido a la existencia de una diferencia de presión osmótica o hidrostática, a través de la pared de un vaso, sin aumento de la permeabilidad vascular ni proceso inflamatorio;
- .Un edema: Es un exceso de líquido en el tejido intersticial, que puede ser un exudado o un transudado; y
- .El pus: Es el aumento de la un exudado purulento, un exudado inflamatorio rico en leucocitos, sobre todo PMN, restos de células muertas y, en muchos casos, microbios.

-Aumento de la permeabilidad vascular : que da lugar a la salida de un líquido rico en proteínas hacia el intersticio.

.El intercambio normal de líquido depende de la ley de Starling y de la presencia de un endotelio intacto. .La ley de Starling señala que el equilibrio normal de los líquidos, está regulado por dos fuerzas opuestas: la presión hidrostática, que hace que el líquido se dirija hacia el exterior de la circulación, y la presión coloidosmótica del plasma, que es la presión osmótica debida a las proteínas plasmáticas, que aparece entre el compartimento vascular e intersticial, también denominada presión oncótica, que hace que el líquido se dirija hacia los capilares.

-En la inflamación, se produce un incremento de la presión hidrostática, debido a la vasodilatación, así como una disminución de la presión osmótica, debido a la pérdida de líquido con elevado contenido en proteínas, a través del endotelio permeable, y hacia el intersticio, lo que da lugar a una pérdida neta de líquido y a la aparición de edema.

-Existen seis mecanismos para explicar el incremento de la permeabilidad endotelial:

.1.Contracción de las células endoteliales en las vénulas: Que da lugar a la formación de uniones intercelulares ensanchadas. Se produce inmediatamente tras la inyección del mediador, y dura muy poco tiempo : 15 - 30 minutos; por consiguiente, se denomina respuesta transitoria inmediata. Se trata de un proceso reversible. Esta contracción se activa por la histamina, la bradiquinina, los leucotrienos, el neuropéptido sustancia P y muchos otros mediadores químicos.

.2.La retracción endotelial: Es otro mecanismo reversible, debido a la reorganización de las uniones y del citoesqueleto, que también produce un ensanchamiento de las uniones interendoteliales. Esto ocasiona una respuesta inmediata mantenida, que es algo retardada, que puede durar más tiempo : 4h-6h-24h, y está inducida por citocinas mediadoras, como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

.3.Lesión endotelial directa: Que causa necrosis y desprendimiento de las células endoteliales. Está producida por lesiones necrotizantes graves, y afecta a todos los niveles de la microcirculación, incluyendo vénulas, capilares y arteriolas. La lesión suele dar lugar a un rozamiento inmediato y mantenido. Esta reacción se conoce como respuesta sostenida inmediata, con duración de días.

.4.Lesión endotelial mediada por leucocitos: Debida a la agregación, adhesión y migración de los leucocitos a través del endotelio. Estos leucocitos liberan metabolitos tóxicos del oxígeno y enzimas proteolíticas, que a su vez, dan lugar a la lesión o desprendimiento de las células endoteliales, con incremento de la permeabilidad. En la mayor parte de los casos, la fuga empieza poco después de la agresión, y persiste durante varias horas, hasta que los vasos dañados sufren trombosis o reparación. Esta reacción también será una respuesta sostenida inmediata.

.5.Incremento de la transcitosi s : Es el transporte de macromoléculas desde un espacio extracelular, a otro a través del citoplasma de una célula, por medio de una vesícula endocítica, a través del citoplasma endotelial. El aumento del transporte de líquidos y proteínas, puede realizarse a través de canales que corresponden a vesículas no revestidas y vacuolas interconectadas, que se llaman orgánulos vesiculo vacuolares, muchos de los cuales se localizan cerca de las uniones intercelulares. Algunos factores, como VEGF, parecen fomentar la fuga vascular, en parte porque aumentan el número e incluso el tamaño de estos canales.

.6.Filtración o derrame a través de los capilares en regeneración: durante la fase de curación de la herida.

-El aumento de la permeabilidad vascular se genera por varios mecanismos, que pueden producirse simultáneamente.[4].

-36.3.2.1)- Contracción de las Células Endoteliales.

-Es el mecanismo más común, desencadenado por diferentes mediadores, como: la histamina, la bradiquinina, los leucotrienos y la sustancia P, entre otros.

.Estas sustancias provocan la contracción brusca, por fosforilacion oxidativa, de los filamentos de actina y miosina de las células endoteliales, que se retraen, de forma que los espacios interendoteliales aumentan. Después el citoesqueleto, se reorganiza para mantener la contracción durante más tiempo. Las sustancias inflamatorias deben disolver la membrana basal de estas aperturas.

-36.3.2.2)- Daño Endotelial.

-La necrosis de las células endoteliales provoca su separación de la pared del vaso, creando de esta forma una apertura en el mismo. Puede producirse en heridas severas, como quemaduras, o por la acción tóxica de microbios, que afectan directamente el endotelio. Los PMN que se adhieren a las células endoteliales también pueden dañarlas. En este caso, la pérdida de líquido continúa hasta que se forma un trombo o se repara el daño.

-36.3.2.3)- Aumento de la Transcitosi s.

-El transporte de fluidos y proteínas a través de las propias células endoteliales , y no entre ellas, puede realizarse mediante canales, que se forman a partir de vacuolas y vesículas no recubiertas interconectadas, denominado orgánulo vesiculovacuolar. Parece que VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que estimula el número y el tamaño de estos canales.

-36.3.2.4)- Respuestas De Los Vasos Linfáticos.

-En condiciones normales, el sistema linfático filtra y controla las pequeñas cantidades de líquido extravascular, que se ha perdido en los capilares. Durante la inflamación, la cantidad de líquido extracelular aumenta, y el sistema linfático participa en la eliminación del edema. Asimismo, en este caso una mayor cantidad de leucocitos, restos celulares y microbios pasa a la linfa. Como ocurre con los vasos sanguíneos, los linfáticos también proliferan en los procesos inflamatorios, para atender al incremento de la demanda. Puede ocurrir que los vasos linfáticos se inflamen de forma secundaria : linfangitis, o que se inflamen los ganglios : linfadenitis, a causa de la hiperplasia de los folículos linfoides, y al mayor número de linfocitos y macrófagos.

-36.3.3)- Modificaciones Leucocitarias.

-Los leucocitos fagocitan a los patógenos, destruyen a las bacterias y a los microorganismos, y degradan el tejido necrótico, pero también pueden prolongar la lesión tisular, al liberar: enzimas, mediadores químicos, y especies reactivas del oxígeno (ERO, o también ROS, por sus siglas en inglés); también denominados radicales libres de oxígeno (RLO).

.Los dos grupos de leucocitos más importantes en un proceso de inflamación, son los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y los macrófagos.[4].

-El tejido conjuntivo contiene macrófagos y mastocitos, que son células centinelas capaces de reconocer la presencia de microbios, células muertas o cuerpos extraños.

.Los macrófagos son los elementos principales en el inicio del proceso de inflamación, ya que poseen receptores específicos capaces de reconocer microbios y células muertas.

.Cuando reconocen estos elementos, los macrófagos producen las citoquinas IL-1 y TNF- α , que desencadenan la inflamación propiamente dicha, actuando sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos cercanos, sobre todo de las vénulas post-capilares, para permitir la migración transendotelial de los leucocitos.

-Los mastocitos reaccionan al estrés físico que se detecta en los tejidos: calor, frío, presión, y producen los mediadores serotonina e histamina, que son potentes agentes vasoactivos, que actúan sobre la contracción y la permeabilidad de los vasos, tanto arteriales como venosos.

-Como consecuencia de la activación de macrófagos y mastocitos, se produce la liberación de los mediadores químicos de la inflamación. Estos mediadores inducen vasodilatación en la zona afectada, lo que provoca la salida de líquido de la sangre hacia los tejidos, generando un edema. Por esta razón, la viscosidad de la sangre aumenta, debido al aumento de concentración de los glóbulos rojos, lo que provoca un descenso en el flujo sanguíneo: estasis.

.En estas condiciones hemodinámicas, los leucocitos se redistribuyen en posición periférica, en un fenómeno denominado marginación. A continuación, los leucocitos ruedan sobre la superficie del endotelio, estableciendo contactos transitorios con las células endoteliales, soltándose y volviéndose a unir.

.Finalmente, los leucocitos se adhieren firmemente al endotelio, antes de iniciar la migración, a través de los capilares, (ver "Diapédesis" de los neutrófilos, para un detalle molecular completo).

-Los leucocitos que han atravesado los capilares se dirigen hacia la zona afectada por un proceso de quimiotaxis. Una vez allí, fagocitan los microbios y los destruyen, generando la producción de pus. El pus será eliminado hacia el exterior, si la lesión está en contacto con el exterior, o generará un absceso, si la zona donde se ha formado el pus está en el interior de un órgano.

-Una vez eliminado el pus, bien de manera natural o por intervención quirúrgica en caso de absceso, los macrófagos y los linfocitos, proceden a la reparación del tejido dañado por la inflamación aguda. El daño tisular está producido generalmente por los PMN (polimorfonucleares), que son muy numerosos y liberan enzimas hidrolíticas y radicales libres, que dañan los tejidos.

- La reparación se produce gracias a los macrófagos, que estimulan a los fibroblastos a sintetizar colágeno, y a las células endoteliales a generar nuevos vasos, mediante la secreción de factores de crecimiento. Sin embargo, la reparación es siempre incompleta, ya

que no se recupera la estructura original: las glándulas y los pelos de la zona no se regeneran.

-La naturaleza de los leucocitos infiltrados varia según el momento de la respuesta inflamatoria y el tipo de estímulo. En la mayor parte de los casos de inflamación aguda, los neutrófilos (PMN) predominan durante las primeras 6-24h, y luego son reemplazados por monocitos en 24-48h. La rápida aparición de los PMN se debe a que son más abundantes en la sangre, responden más rápido a las quimioquinas, y se adhieren más fuertemente a las moléculas de adhesión, que aparecen en las células endoteliales activadas, como las selectinas E y P.

. Sin embargo, después de entrar en los tejidos, los PMN tienen una vida media corta: sufren apoptosis y desaparecen después de 24-48 h. Los monocitos responden más despacio, pero no solo sobreviven en los tejidos, sino que además proliferan y dan lugar a los macrófagos, de manera que se convierten en la población dominante, en las reacciones inflamatorias crónicas.

-Así mismo, en algunos casos las poblaciones de leucocitos pueden variar: por ejemplo, en infecciones por *Pseudomonas*, los neutrófilos se reclutan de forma continua durante varios días, y en infecciones virales, los linfocitos son los primeros en llegar.

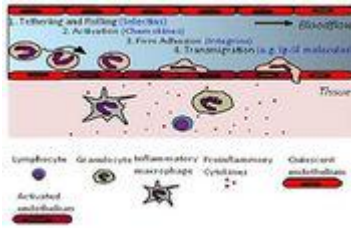
-Procesos celulares: extravasación y fagocitosis de leucocitos : Una función de la inflamación es la llegada de los leucocitos al lugar de la lesión. La secuencia de acontecimientos en la extravasación es la siguiente:

.En la luz del vaso se produce marginación, rodamiento y adhesión;
.Transmigración a través del endotelio; y
Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

-Marginación y Rodamiento : En la sangre que fluye con normalidad dentro de las vénulas, los eritrocitos se limitan a una columna central, y los leucocitos se localizan en la periferia. En la inflamación, el flujo se retrasa, reduciéndose las fuerzas de cizallamiento de la pared, y más leucocitos se localizan en la periferia. Este proceso de redistribución, es conocido como marginación. Posteriormente, los leucocitos se adhieren de forma transitoria al endotelio, rodando sobre la pared endotelial.

.Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por las selectinas. Existen 3 tipos de selectinas: una expresada por los leucocitos (L-selectina); otra por el endotelio (E-selectina); y una en plaquetas y endotelio (P-selectina).

. En 1 ó 2 h. , en respuesta al TNF e IL-1, las células endoteliales expresan E-selectina y los ligandos para la L-selectina. Otros mediadores, como histamina, trombina y el factor activador de plaquetas (PAF), estimulan la redistribución de la P-selectina, desde sus depósitos intracelulares normales en los cuerpos de Weibel-Palade, en el citoplasma de las células endoteliales, a la superficie celular. Los leucocitos expresan L-selectina en las puntas de las microvellosidades, y expresan ligandos para E y P-selectinas, todas las cuales se ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales, mediante interacciones de baja afinidad, produciéndose ese rodamiento, gracias a que la sangre fluye.



-Adhesión y Transmigración. Diapédesis.:

.Adhesión y transmigración : Las adherencias vienen dadas por unas proteínas de la superficie del leucocito, las integrinas TNF e IL-1 , que son citocinas liberadas por los macrófagos tisulares, mastocitos y células endoteliales, en respuesta a un microbio, que inducen la expresión endotelial de ligandos para integrinas o moléculas de adherencia de las células vasculares - 1 (VCAM-1), y la molécula de adhesión intercelular -1 (ICAM-1).

. Los ligandos de integrinas del endotelio, al unirse a las integrinas de los leucocitos, favorecen una adhesión firme, los leucocitos dejan de rodar y su citoesqueleto se reorganiza.

.La transmigración o diapédesis es la migración de los leucocitos a través del endotelio de las vénulas postcapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales, hacia el foco de la lesión o de la infección. Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, mediante la secreción de colagenasas y acceden al tejido extravascular, pudiéndose adherir a la matriz extracelular, mediante la unión de integrinas y CD44 a las proteínas de la matriz.

.Las moléculas que intervienen en la adhesión de los neutrófilos son las P-selectinas principalmente, y las E-selectinas. Las P-selectinas son las moléculas de adhesión celular, que se encuentran en la membrana de los gránulos endoteliales intracitoplasmáticos, también llamados cuerpos de Weibel-Palade, cuya redistribución está mediada por estamina o trombina. Además las P-selectinas son las responsables de la interacción entre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 y VCAM) con las integrinas.

-Quimiotaxis y Activación leucocitaria :

.Quimiotaxis: migración de los leucocitos hacia los sitios de infección o lesión a lo largo de un gradiente químico.

.Los leucocitos adheridos emigran a través de las uniones interendoteliales, atraviesan la membrana basal y se dirigen hacia la zona donde actúa el agente lesivo, siguiendo un gradiente químico de agentes quimiotácticos.

.La quimiotaxis supone la fijación de agentes quimiotácticos a receptores específicos, situados sobre los leucocitos y la producción de segundos mensajeros.

.Tanto sustancias exógenas como endógenas, pueden ser quimiotácticas para los leucocitos, como son: productos bacterianos : sobre todo péptidos con terminales N-formilmetionina, citocinas : especialmente los de la familia quimiocina , componentes del sistema del complemento : sobre todo C5a, productos de la vía metabólica de la lipooxigenasa de ácido araquidónico : sobre todo leucotrienos B4 :

-Activación leucocitaria: Los microbios, productos de células necróticas, complejos antígeno-anticuerpo y citocinas, incluyendo los factores quimiotácticos, inducen varias respuestas en los leucocitos, que son parte de las funciones de defensa de los mismos : neutrófilos y monocitos/macrófagos, y están comprendidos en la denominación de activación del leucocito. .La activación es el resultado de varias vías de señales que se desencadenan en

los leucocitos, dando lugar al aumento intracelular de calcio y activación de enzimas, tales como proteincinasa-C y fosfolipasa-A2.

-Las respuestas funcionales inducidas por la activación del leucocito incluyen las siguientes:

.Producción de metabolitos del ácido araquidónico de los fosfolípidos, como resultado de la activación de la fosfolipasa-A2, por el aumento de calcio intracelular y otras señales.

.Desgranulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo.

.Secreción de citocinas que amplifican y regulan las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados son la principal fuente de citocinas implicadas en la inflamación, pero las mastocitos y otros leucocitos también pueden contribuir.

.Modulación de moléculas de adhesión al leucocito: Las diferentes citocinas producen aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión y un aumento de la avidéz de las integrinas del leucocito, permitiendo la adhesión firme de los neutrófilos activados al endotelio.

-Los leucocitos expresan varios receptores de superficie implicados en su activación.

Destacan los siguientes:

.Receptores tipo toll: Activan leucocitos en respuesta a diferentes tipos de componentes microbianos.

.Receptores de proteína G transmembrana: Reconocen microbios y algunos mediadores que se producen en respuesta a infecciones y lesión tisular.

.Receptores para citoquinas: Los expresan los fagocitos que se producen durante la respuesta inmunitaria. Una de las citocinas más importantes es el interferón gamma, que se secreta por las células natural killer, durante la respuesta inmunitaria, y por los linfocitos T activados por antígeno durante la respuesta inmunitaria adaptativa. El interferón gamma es la citocina activadora de macrófagos más importante.

.Receptores para opsoninas: Favorecen la fagocitosis de microbios revestidos con diversas proteínas, y suministran señales para activar a los fagocitos. Este proceso de revestimiento de una partícula, por ejemplo un microbio, para transformarla en diana para su fagocitosis, se denomina opsonización, y las sustancias que hacen esto son opsoninas.

-En la mayor parte de las formas de inflamación aguda, predominan los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24h, y se sustituyen por monocitos a las 24-48h. La aparición temprana de los neutrófilos se debe a que son más abundantes en sangre, responden con más rapidez a las quimiocinas, y se ligan de forma más firme a las moléculas de adherencia. Los neutrófilos sufren apoptosis, y desaparecen en 24-48h. Los monocitos no sólo sobreviven más tiempo, sino que proliferan dentro de los tejidos, y se convierten de este modo, en la población dominante de las inflamaciones crónicas.

-Fagocitosis : La fagocitosis evoluciona a través de tres pasos:

.1.Reconocimiento y fijación de la partícula que va a ser ingerida por el leucocito: Muchos microorganismos aparecen recubiertos por factores específicos, denominados opsoninas, que incrementan la eficacia de la fagocitosis, debido a que son reconocidos por receptores situados en los leucocitos. Esas opsoninas son: el fragmento C3b del complemento y la fracción constante de las inmunoglobulinas (Fc).

.2.Englobamiento de la partícula fagocitada por los pseudópodos del leucocito: Con formación posterior de una vacuola fagocitaria o fagosoma. Luego, las vacuolas se fusionan con los lisosomas, formando el fagolisosoma.

.3.Destrucción y degradación de las bacterias: La fagocitosis estimula un incremento del consumo de oxígeno, con producción de metabolitos reactivos del oxígeno. Esta destrucción también se puede producir por vías independientes del Oxígeno, aumentando la

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

permeabilidad de la membrana : proteína bactericida de aumento de permeabilidad, lisozima, lactoferrina, proteína básica mayor y defensinas. La degradación se producirá por enzimas lisosomales.

-La eficiencia de la fagocitosis aumenta mucho cuando los microbios se opsonizan, con unas proteínas específicas llamadas opsoninas, para las cuales se expresan receptores de alta afinidad en los fagocitos. .Las principales opsoninas so: anticuerpos IgG, el producto de degradación del complemento C3b y algunas lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manosa, todas las cuales se reconocen por receptores específicos de los leucocitos.

-Atrapamiento: Cuando una partícula se liga a los receptores de los fagocitos, unas prolongaciones del citoplasma(pseudópodos), fluyen alrededor de la misma y la membrana plasmática se separa, para formar la vesícula(fagosoma), que engloba a la partícula. El fagosoma se fusiona luego con un gránulo lisosómico, con la consiguiente liberación de los contenidos del gránulo, hacia el fagolisosoma. Durante este proceso, el fagocito libera también el contenido de los gránulos hacia el espacio extracelular.

-El proceso de fagocitosis es complejo e implica la integración de muchas señales iniciadas por un receptor, para conseguir el remodelamiento de la membrana, y cambios en el citoesqueleto. La fagocitosis depende de la polimerización de los filamentos de actina; por lo tanto, no resulta sorprendente que muchas de las señales que activan la fagocitosis, sean las mismas implicadas en la quimiotaxis. Por el contrario, la pinocitosis en medio líquido y la endocitosis mediada por receptor de partículas pequeñas, implica la internalización en vesículas y hendiduras revestidas por clatrina, y no dependen del citoesqueleto de actina.

-Destrucción y Degradación: El paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas, es su destrucción y degradación dentro de los neutrófilos y macrófagos, que es más eficiente tras la activación de los fagocitos.

. La destrucción de los microbios se consigue sobre todo, gracias a las especies reactivas de oxígeno (ERO, llamadas también intermediarios reactivos del oxígeno) y las especies reactivas del nitrógeno, que derivan principalmente del óxido nítrico (NO). La generación de ERO, se debe al rápido ensamblaje y activación de una oxidasa multicompetente (NADPH oxidasa, llamada también fagocito oxidasa), que oxida NADPH (nicotinamida adenina dinucleótico fosfato reducido) y, durante este proceso, reduce el oxígeno a anión superóxido.

-En los neutrófilos, esta rápida reacción oxidativa, se activa por señales activadoras, acompañando a la fagocitosis y se llama estallido respiratorio. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas. En los neutrófilos en reposo, los distintos componentes de la enzima, se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma.

-En respuesta a los estímulos activadores, los componentes citosólicos de la proteína se traslocan a la membrana del fagosoma, donde se ensamblan y dan lugar al complejo enzimático funcional. Por tanto, las ERO se producen dentro del lisosoma, donde las sustancias ingeridas se segregan, y los propios orgánulos (organelos) celulares, quedan protegidos de los nuevos efectos dañinos de la ERO.

-Entonces, el superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno (H₂O₂), sobre todo mediante dismutación espontánea. El peróxido de hidrógeno no consigue destruir los microbios de forma eficiente por sí solo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos, contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO), que en presencia de haluros como

el cloro, convierte el peróxido de hidrógeno en hipoclorito. Este último, es un potente antimicrobiano, que destruye los microbios mediante halogenización, proceso donde el haluro se une en forma covalente a los elementos celulares, o mediante oxidación de las proteínas y los lípidos (peroxidación lipídica).

. El sistema peróxido de hidrógeno - mieloperoxidasa – haluro, es el sistema bactericida más eficiente de los neutrófilos. El peróxido de hidrógeno se convierte también a este radical hidroxilo, otro potente agente destructivo.

-El óxido nítrico, producido a partir de la arginina, por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), participa también en la destrucción de los microbios. El óxido nítrico reacciona con el superóxido, para generar el radical libre peroxinitrilo, muy reactivo. Estos radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, atacan y destruyen, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de los microbios, igual que las macromoléculas del anfitrión.

. Las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno comparten algunas acciones, como se demuestra al observar que los ratones defectuosos, que carecen de la fagocito oxidasa o de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), sólo muestran una leve susceptibilidad a las infecciones, mientras que los ratones que carecen de ambas, fallecen con rapidez, por las infecciones diseminadas causadas por bacterias comensales, habitualmente no lesivas.

-Liberación de productos leucocitarios y lesión tisular, inducida por leucocitos: La destrucción microbiana se puede conseguir también por acción de otras sustancias de los gránulos de los leucocitos. Los gránulos de los neutrófilos contienen muchas enzimas, como la elastasa, que contribuyen a la destrucción microbiana. El contenido de otros gránulos microbicidas incluye: defensinas: que son péptidos de los gránulos ricos en arginina catiónica, que resultan tóxicos para los microbios; catelicidinas: que son proteína antimicrobiana presente en los neutrófilos y otras células; lisozima: que hidroliza el enlace entre ácido murámico-N-acetilglucosamina, presente en la cubierta de glucopéptidos de todas las bacterias; lactoferrina: una proteína quelante de hierro, de los gránulos específicos; la proteína básica mayor: que es una proteína catiónica de los eosinófilos, con una actividad bactericida limitada, pero que resulta citotóxica para muchos parásitos; y la proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad, que se liga a la endotoxina bacteriana, y se considera importante en la defensa frente a algunas bacterias gram negativas.

-Defectos en la función leucocitaria : Estos interfieren con la inflamación, y aumentan la susceptibilidad frente a las infecciones. Son defectos genéticos y adquiridos, como el déficit en el número de células circulantes : neutrocitopenia. Se han identificado déficit genéticos clínicos, en la mayor parte de las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular hasta la actividad microbicida, siendo los siguientes:

.Defectos en la adhesión leucocitaria: como los déficit de adhesión leucocitaria de tipo I y de tipo II.

.Defectos en la fagocitosis: como el síndrome de Chédiak - Higashi, el cual, es una enfermedad autosómica recesiva, en la que se produce un tráfico intracelular desordenado de los organelos que altera la desgranulación de los lisosomas en los fagosomas.

.Defectos en la actividad microbicida: En la enfermedad granulomatosa crónica, existen defectos hereditarios en la NADPH-oxidasa. También, se han descrito los defectos hereditarios de la MPO, donde estos pacientes tienen a manifestar mayor frecuencia en infecciones micóticas, particularmente por *Cándida albicans*.

.Deficiencias adquiridas: a nivel clínico: la causa más frecuente de defectos en los leucocitos, es la supresión de la médula ósea en radioterapia o leucemias.

--Otras causas que pueden desencadenar un defecto en la función leucocitaria son:
Avitaminosis C. Hipoproteinemias, y Diabetes Mellitus.

-36.3.4)- Mediadores Químicos De La Inflamación.

-Estos mediadores son pequeñas moléculas que consisten en lípidos : prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano; aminoácidos modificados : histamina, serotonina; y pequeñas proteínas : citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas..., que representan información específica, destinada a las células capaces de utilizar esta información, gracias a la presencia de receptores específicos en su membrana plasmática. Los mediadores de la inflamación son de origen plasmático , que son sintetizados por el hígado o celular.[4].

. Los primeros están en el plasma en forma de precursores, que deben activarse, y los segundos que derivan de las células, están secuestrados en gránulos, que necesitan segregarse, como la histamina en gránulos de mastocitos, o que son sintetizados de nuevo en respuesta a estímulos : prostaglandinas o citocinas. Las fuentes celulares más importantes son las: plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos, y en menor medida, las células mesenquimales y epitelios.

-La producción de mediadores activos está desencadenada por productos microbianos o proteínas de complemento, cinina o sistema de coagulación, que también deben ser activados por microbios o tejidos dañados.

.La mayor parte de ellos, llevan a cabo su actividad biológica al unirse a receptores específicos, situados en las células diana, aunque algunos poseen actividad enzimática directa, como por ejemplo las proteasas, y otros que facilitan las lesiones de tipo oxidativo, como por ejemplo los metabolitos del oxígeno.

.Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores, lo que representa un mecanismo de amplificación. Una vez activados y liberados, la mayoría de los mediadores, tienen una vida muy corta y desaparecen rápidamente, o bien son inactivados por enzimas, o sufren la acción de inhibidores.

. La mayor parte de ellos puede causar efectos potencialmente nocivos.

-36.3.4.1)- Metabolitos del Ácido Araquidónico.

-El ácido araquidónico (AA) es un derivado del ácido graso esencial: ácido linoleico, con muchos enlaces dobles, que se encuentra normalmente esterificado, en forma de fosfolípido en las membranas celulares. .El AA se libera por acción de las fosfolipasas celulares, a partir de cualquier célula activada : plaquetas, estresadas o a punto de morir por necrosis. Una vez liberado, el AA, puede metabolizarse por dos vías:

.Las ciclooxigenasas : la forma constitutiva COX-1 y la inducible COX-2, generan intermediarios, que después de ser procesados por enzimas específicas, producen: las prostaglandinas : PGD2 producido por mastocitos; PGE2 por macrófagos y células endoteliales, entre otros; y los tromboxanos :TXA2, el principal metabolito del AA generado por las plaquetas. El endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa, pero posee una prostaciclina sintetasa, y por tanto genera prostaciclina : PGI2); y

.Las lipooxigenasas: generan intermediarios de los leucotrienos y las lipoxinas.

-Los derivados del ácido araquidónico , también denominados eicosanoides, sirven como señales intra o extracelulares, en una gran variedad de procesos biológicos, entre ellos: la inflamación y la hemostasis; donde sus efectos principales son:

.Prostaglandinas (PGD2, PGE2): vasodilatación, dolor y fiebre;

.Prostaciclina (PGI₂): vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria;
.Tromboxano (TXA₂): vasoconstricción y activación de la agregación plaquetaria;
.Leucotrieno LTB₄: es quimiotáctico y activador de los neutrófilos; los otros leucotrienos son vasoconstrictores, inducen el broncoespasmo y aumentan la permeabilidad vascular, siendo mucho más potentes que la histamina; y
.Lipoxinas: vasodilatación, inhibición de la adhesión de los PMN; estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación, por lo que intervienen en la detención de la inflamación; a diferencia del resto de los derivados del AA, que necesitan de dos tipos celulares para ser sintetizados: los neutrófilos producen intermediarios de la síntesis, que son convertidos en lipoxinas, por plaquetas al interactuar con los neutrófilos.

-Las prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas, que son productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, influyen en procesos biológicos, tales como la inflamación y la hemostasia. Se consideran hormonas de corto alcance, que actúan localmente, en el lugar donde se generan, y después se degradan espontáneamente, con rapidez, o son destruidas por enzimas.

.Los eicosanoides, metabolitos del ácido araquidónico, son sintetizados a partir de este ácido, por la acción de dos clases de enzimas: las ciclooxigenasas, que generan prostaglandinas y tromboxanos; y las lipooxigenasas, que dan lugar a leucotrienos y lipoxinas.

-Las prostaglandinas inflamatorias y los leucotrienos son los siguientes:

.La Prostaglandina I₂ y prostaglandina E₂: que causan vasodilatación;

.La prostaglandina E₂: que es hiperalgésica debido a que hace que la piel, sea hipersensible a los estímulos dolorosos;

.Tromboxano A₂: que causa vasoconstricción;

Leucotrienos C₄, D₄ y E₄: que incrementan la permeabilidad vascular y producen vasoconstricción;

Leucotrieno B₄: que es un potente agente quimiotáctico; y

.Lipoxinas: que son reguladores endógenos negativos de la acción de los leucotrienos.

-El ácido araquidónico (AA) deriva del ácido linoico: Los metabolitos del AA (eicosanoides) se sintetizan por el sistema de enzimas ciclooxigenasas: prostaglandinas y tromboxanos, y lipooxigenasas: leucotrienos y lipoxinas.

.Los eicosanoides se unen a los Receptores ligados a la proteína G, en muchos tipos celulares, y pueden mediar los pasos de la inflamación. Pueden estar en exudados, y su síntesis aumenta en los sitios de inflamación.

-36.3.4.2)- Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina.

-Histamina y Serotonina: Son las dos principales aminas vasoactivas, llamadas así, por su importante acción sobre los vasos.

.Se almacenan ya preformados en gránulos, dentro de las células que los producen, por lo que son los mediadores precoces de la inflamación. El principal productor de histamina son los mastocitos, aunque también se produce por los basófilos y las plaquetas. En el caso de los mastocitos, la histamina se libera cuando estas células producen desgranulación, en respuesta a diferentes tipos de estímulos:

.Daño físico, como traumatismo, frío o calor;

.Unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas;

.Unión de elementos del sistema del complemento, denominados anafilotoxinas: sobre todo C_{3a}, C_{5a};

- .Proteínas que inducen la liberación de histamina derivadas de leucocitos;
- .Neuropéptidos : por ejemplo, la sustancia P : undecapéptido, relacionado con la percepción del dolor, que actúa como neuromodulador y neurotransmisor. y
- . Citoquinas : IL-1, IL-8.
- La histamina dilata las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Es el principal mediador del aumento transitorio inmediato de la permeabilidad vascular, produciendo espacios interendoteliales en las vénulas, que favorecen la salida del exudado plasmático. Este efecto, se realiza a través de receptores H1 , presentes en las células endoteliales.
- La serotonina es otro mediador preformado, que produce efectos similares. Está presente en las plaquetas y en ciertas células neuroendocrinas, por ejemplo en el tracto gastrointestinal.
- .La liberación de serotonina e histamina, se activa cuando las plaquetas se agregan en contacto con el colágeno, la trombina, ADP y complejos antígeno-anticuerpo. (ver Hemostasis : hemostasia).

- Están entre los primeros mediadores que son liberados durante la inflamación. Se detectan en los mastocitos, los basófilos y las plaquetas, y producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su liberación a partir de los mastocitos, está producida por:
 - .Agentes físicos;
 - .Reacciones inmunológicas en las que se produce la unión de anticuerpos IgE a los mastocitos.
 - .Fragmentos C3a y C5a del complemento;
 - .Neuropéptidos;
 - .Citocinas (Citoquinas) : IL-1 e IL-8; y
 - .Factores de liberación de histamina derivados de los leucocitos .
- Su liberación a partir de las plaquetas se estimula por el contacto de éstas con: colágeno, trombina, adenosina difosfato (ADP) y complejos antígeno- anticuerpo, y también a través del factor activador de plaquetas (PAF).
- 36.3.4.3)- Citoquinas: Citocinas.

- Las citoquinas son pequeñas proteínas, entre 5 y 20 kD, que permiten el intercambio de información entre las diferentes células durante el proceso de inflamación, de la hematopoyesis y de las respuestas inmunes. Los factores de crecimiento que utilizan las células epiteliales para estimular su renovación, son asimismo citoquinas.
- . Se pueden considerar como hormonas, con un radio de acción limitado, a excepción de IL-1 y TNF- α , que funcionan como verdaderas hormonas, transmitiendo información a través de todo el organismo.
- .Las citoquinas liberadas por los macrófagos, durante la inflamación van a afectar a : las células endoteliales; los PMN ,durante la fase aguda; y después los fibroblastos; y de nuevo las células endoteliales, durante la fase de reparación.

- La información emitida por una citoquina solo será recibida por aquellas células, que presenten receptores específicos para esa citoquina. Los mensajes de las citoquinas son múltiples; los principales son:
 - .La proliferación : factores de crecimiento;
 - .La diferenciación;
 - .La migración (quimioquinas);
 - .La apoptosis (familia TNF); y
 - .La acción pro-inflamatoria (IL-1 y TNF- α).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-Algunos mensajes muy importantes, como la estimulación de los linfocitos T, son emitidos por muchas citoquinas. Esta redundancia asegura la transmisión de la información.

- Son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos activados, que modulan la función de otros tipos celulares. Comprenden: los factores estimulantes de colonias, que dirigen el crecimiento de las células precursoras inmaduras de la médula ósea; muchos de los factores de crecimiento clásicos; las interleucinas y las quimiocinas, que estimulan la adherencia de los leucocitos y dirigen su movimiento : quimiotaxis.

-Sus propiedades generales son las siguientes:

.Las citoquinas son producidas durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria , y la secreción de estos mediadores es transitoria y está fuertemente regulada;

.Muchos tipos celulares producen citoquinas;

.Las proteínas son pleiotrópicas, porque pueden actuar sobre diferentes tipos celulares;

.Los efectos de las citoquinas son redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citoquinas;

.Las citoquinas son multifuncionales en el sentido de que una citoquina individual, puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas; y

.Las citoquinas llevan a cabo sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana.

- Se agrupan en cinco grupos en función de sus acciones o células diana:

.1.Citoquinas que regulan las funciones de los linfocitos: Tales como activación, crecimiento y diferenciación : IL-2, que estimula la proliferación y factor transformador del crecimiento beta , que inhibe el crecimiento de los linfocitos;

.2.Citoquinas involucradas en la inmunidad innata: Es decir, en la respuesta primaria a los estímulos nocivos. Incluyen las dos citoquinas inflamatorias principales, TNF e IL-1;

.3.Citoquinas que activan a las células inflamatorias , especialmente a los macrófagos, durante las respuestas de inmunidad celular: Tales como el interferón gamma (IFN-gamma) e IL-12;

.4.Quimioquinas: Con actividad quimiotáctica para diversos leucocitos; y

.5.Citoquinas que estimulan la hematopoyesis: Tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e IL-3.

-36.3.4.4)- Factor Activador de las Plaquetas.

-El Factor Activador de las Plaquetas (PAF): Es otro mediador derivado de los fosfolípidos, encontrándose en : plaquetas, mastocitos, basófilos, PMN, monocitos, macrófagos y células endoteliales. Sus acciones principales son:

.Agregación de las plaquetas;

.Vasoconstricción y broncoconstricción;

.Adhesión leucocitaria al endotelio;

.Quimiotaxis;

.Degranulación y estallido oxidativo; y

.Activación de la síntesis de eicosanoides.

-El PAF es un mediador bioactivo que causa, mediante su unión a un "Receptor" acoplado a la proteína G: agregación y liberación plaquetaria, broncoconstricción, vasodilatación , aumento de la permeabilidad vascular, incremento de la adhesión leucocitaria y quimiotaxis leucocitaria.

-36.3.4.5)- Óxido Nítrico.

-El óxido nítrico (NO) es un gas producido en algunas neuronas del cerebro, en macrófagos, y en células endoteliales. Actúa de forma paracrina : acción y local, sobre las células diana, a través de la inducción de GMPc, que inicia una serie de sucesos intracelulares, que provocan la relajación del músculo liso : vasodilatación. La vida media in vivo del NO, es muy corta, por lo que solo actúa sobre las células muy próximas al lugar de producción.

-El NO se sintetiza a partir de L-arginina por la enzima NO-sintasa (NOS). Hay tres tipos de NOS: endotelial (eNOS); neuronal (nNOS); e inducible (iNOS).

. Los dos primeros son constitutivos, se expresan a niveles bajos y pueden activarse rápidamente, aumentando los niveles de calcio intracelular. Sin embargo, la iNOS se activa solamente, cuando los macrófagos y otras células son activados por citoquinas (como IFN- γ) o productos microbianos.

.También es conocido como factor de relajación derivado del endotelio, causando: vasodilatación, inhibe la agregación y adhesión plaquetarias, y puede actuar como radical libre, con citotoxicidad para ciertos microorganismos, células tumorales y para las células de otros tejidos.

- El óxido nítrico se sintetiza a partir de la arginina, el oxígeno molecular, el NADPH y otros cofactores, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa.

-El NO desempeña un papel importante en los componentes vasculares y celulares de las respuestas inflamatorias. Su producción es un mecanismo compensatorio endógeno, que reduce las respuestas inflamatorias.

-El NO y sus derivados son microbicidas, y así el NO también es un mediador de la defensa del huésped contra la infección.

-36.3.4.6)- Radicales Libres de Oxígeno (RLO).

-Los radicales libres de oxígeno son un tipo de especies reactivas del oxígeno (ERO, o también ROS, por sus siglas en inglés). Estos radicales pueden liberarse al medio extracelular, por los leucocitos; después de que hayan sido activados por la presencia de: microbios, quimioquinas, complejos inmunes, o después de la fagocitosis.

.Su producción depende de la activación del sistema NADPH oxidasa. Las principales especies producidas intracelularmente son el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno H_2O_2 y el radical hidroxilo ($*OH$).

- El anión superóxido puede combinarse con el óxido nítrico para formar especies reactivas del nitrógeno. Estas sustancias atacan todos los materiales biológicos : ADN, proteínas, lípidos..., bien arrancando electrones, arrancando átomos de hidrógeno, o adicionándose sobre los enlaces dobles: reaccionando como potentes oxidantes. La consecuencia es, por tanto, la alteración y la posterior pérdida de función de las moléculas afectadas.

-Los radicales libres derivados del oxígeno son metabolitos, que son liberados al medio extracelular por los leucocitos, tras la exposición a agentes quimiotácticos, inmunocomplejos o estimulación fagocitaria.

.La liberación de niveles bajos puede aumentar la expresión de quimioquinas (quimiocinas), citoquinas y moléculas de adhesión de leucocito al endotelio, amplificando la cascada que suscita la respuesta inflamatoria. A niveles superiores, su efecto es dañino para el huésped.

- Están implicados en las siguientes respuestas:

- .Daño celular endotelial con el resultante aumento de la permeabilidad vascular;
- . Inactivación de antiproteasas; y
- . Agresión a otros tipos celulares : células parenquimatosas, hematíes;

-Las fibras nerviosas que segregan neuropéptidos, son especialmente abundantes en el pulmón y el aparato digestivo.

-La liberación extracelular de éstas potentes sustancias a bajas concentraciones activan quimioquinas, citoquinas y moléculas de adhesión leucocitaria endotelial, amplificando la respuesta inflamatoria.

- Están implicados en las siguientes respuestas inflamatorias:

- .Daño de las células endoteliales, que consecuentemente produce un aumento de la permeabilidad vascular; cuando los PMN se adhieren al endotelio, si se activan, pueden no solo liberar estos productos, sino inducir la producción de ERO en el endotelio;
- .Daño a otras células, como glóbulos rojos o células del parénquima; e
- .Inactivación de antiproteasas, como la α 1-antitripsina, lo cual provoca un incremento de la destrucción tisular; esto ocurre, por ejemplo, en el enfisema pulmonar.

- Quimioquinas (Quimiocinas) : Son una superfamilia de proteínas pequeñas, que actúan, como activadores y factores quimiotácticos para tipos específicos de leucocitos. Son expresadas por una amplia gama de tipos celulares.

-Citoquinas (Citocinas) : Son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos activados, que modulan la función de otros tipos celulares. Comprenden los factores estimulantes de colonias, que dirigen el crecimiento de las células precursoras inmaduras de la médula ósea, muchos de los factores de crecimiento clásicos, las interleucinas y las quimiocinas, que estimulan la adherencia de los leucocitos y dirigen su movimiento : quimiotaxis. Sus propiedades generales son las siguientes:

- .Las citoquinas son producidas durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria , y la secreción de estos mediadores es transitoria y está fuertemente regulada;
- .Muchos tipos celulares producen citoquinas;
- .Las proteínas son pleiotrópicas porque pueden actuar sobre diferentes tipos celulares;
- .Los efectos de las citoquinas son redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citoquinas;
- .Las citoquinas son multifuncionales en el sentido de que una citoquina individual puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas; y
- .Las citoquinas llevan a cabo sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana.

-El plasma, los fluidos tisulares y las células poseen mecanismos antioxidantes para protegerse de los radicales libres de oxígeno. Entre estos se encuentran:

- .La enzima superóxido dismutasa: que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno;
- .La enzima catalasa: que detoxifica el peróxido de hidrógeno;
- .La glutatión peroxidasa: otro potente detoxificador del H₂O₂;
- .El ácido úrico,[5]: un potente antioxidante presente en el plasma en una concentración mucho mayor que el ascorbato (vitamina C);
- .La proteína ceruloplasmina: la principal transportadora de cobre en el suero; y
- .La fracción plasmática libre de hierro: de la proteína transferrina.

-Además existen compuestos de origen alimentario con capacidad antioxidante, que también intervienen en la neutralización de ERO:

.El α -tocoferol (vitamina E): liposoluble, con capacidad de protección de las membranas celulares;

.Los carotenoides (como el β -caroteno) y los polifenoles : como el ácido cafeico y la quercetina; y

.El ascorbato (vitamina C): hidrosoluble, capaz de regenerar los demás antioxidantes, como el glutatión o el α -tocoferol.

-Por ello, el efecto negativo de los ERO: Se observa si se produce un desequilibrio debido a una producción exagerada de estas sustancias, o por una disminución de los sistemas de defensa, enzimáticos y no enzimáticos.

-36.3.4.7)- Constituyentes de Los Lisosomas de Los Leucocitos.

-Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosomiales, necesarios para la digestión de los materiales fagocitados. Si estos compuestos se vierten al exterior, pueden amplificar la respuesta inflamatoria, ya que tienen un efecto destructor sobre los tejidos : elastasas, colagenasas, proteasas.....

-Para contrarrestar su efecto, existen antiproteasas en el suero, fundamentalmente la α 1-antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa. Otra antiproteasa importante es la α 2-macroglobulina.

-36.3.4.8)- Neuropéptidos.

-Los neuropéptidos son sustancias segregadas por los nervios sensoriales y varios tipos de leucocitos, que juegan un papel en la propagación de la respuesta inflamatoria.

.Entre ellos, se encuentran la sustancia P y la neurocinina A, pertenecientes a la familia de los taquininos y producidos en el SNC y periférico.

.Los pulmones y el tracto gastrointestinal son ricos en fibras nerviosas que contienen sustancia P. Esta tiene muchas funciones: transmisión de las señales dolorosas, regulación de la presión sanguínea, estimulación de la secreción de las células endocrinas, y aumento de la permeabilidad vascular.

-36.3.4.9)- Mediadores Derivados De Proteínas Plasmáticas.

-Una gran variedad de fenómenos en la respuesta inflamatoria están mediados por proteínas plasmáticas, que pertenecen a tres sistemas interrelacionados:

.1).El Sistema del Complemento: Las proteínas de este sistema están presentes en el plasma en forma inactiva, que cuando se activan se convierten en enzimas proteolíticas, que degradan otras proteínas del complemento, formando una cascada; los elementos que participan en el proceso inflamatorio son C3a, C5a y en menor medida C4a, denominadas anafilotoxinas, que estimulan la liberación de histamina por los mastocitos, y por lo tanto producen vasodilatación; el C5a además tiene capacidad quimiotáctica, y activa la lipooxigenasa, generando leucotrienos.

. Es un mecanismo de defensa del huésped, frente a los agentes microbianos, que finaliza con ensamblaje del complejo de ataque de membrana (MAC), y la lisis del agente causante.

.Durante el proceso, se generan componentes del complemento, que dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización.

.La activación del complemento se produce a través de dos mecanismos generales:

.1.1).La vía clásica, iniciada por complejos antígeno - anticuerpo;

.1.2).La vía alternativa, activada por endotoxinas, polisacáridos complejos y globulinas agregadas.

.Los componentes del complemento que presentan actividad inflamatoria son:

.C3a: que incrementa la permeabilidad vascular;

.C5a: que incrementa la permeabilidad vascular y presenta un elevado poder quimiotáctico para la mayor parte de los leucocitos;

.C3b, C3bi, u opsoninas: que son importantes en la fagocitosis. La proteína c3b también se encarga de la eliminación de los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, uniéndose al anticuerpo del complejo. Esta función es de gran utilidad para eliminar de la circulación inmunocomplejos de tamaño medio, porque los de tamaño pequeño son eliminados por la orina, y los de tamaño grande son fagocitados; y

.C5b-9, o MAC (Membrane attack complex): que produce lisis celular y estimula el metabolismo del ácido araquidónico, y la producción de metabolitos reactivos del oxígeno, por parte de los leucocitos.

.2).La coagulación: La inflamación aumenta la producción de algunos factores de la coagulación, y convierte al endotelio en trombogénico; en contrapartida, la trombina promueve la inflamación mediante la activación de receptores denominados PAR (protease-activated receptors), que activan diferentes respuestas: movilización de selectina-P, producción de quimioquinas y citoquinas, expresión de receptores para integrinas en el endotelio, inducción de la COX-2 y producción de prostaglandinas, producción de NO y PAF, y cambios en la forma endotelial.

.Como la coagulación y la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, la interferencia con la coagulación, puede ser una estrategia terapéutica en algunas patologías para reducir la inflamación;

.El sistema de la coagulación se divide en dos sistemas relacionados entre sí, denominados vía intrínseca y vía extrínseca, que confluyen para activar un mecanismo hemostático primario. La coagulación es el proceso, por el cual, la sangre pierde su liquidez, tornándose similar a un gel y luego a una forma sólida.

.La vía intrínseca consiste en proenzimas plasmáticas, que son activadas por el factor de Hageman (factor XIIa), dando lugar a la activación de la trombina, la fragmentación del fibrinógeno y la generación de un coágulo de fibrina. Durante este proceso, se forman fibrinopéptidos, que inducen la permeabilidad vascular, y que son quimiotácticos para los leucocitos. La trombina presenta propiedades inflamatorias, dando lugar a un aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio.

.Al mismo tiempo que el factor XIIa está induciendo la coagulación, también puede activar el sistema fibrinolítico, que da lugar a la aparición de plasmina, que degrada la fibrina, causando de esta manera una solubilización del coágulo.

-La plasmina puede contribuir a la inflamación a través de varios mecanismos:

.Fragmenta el C3;

.Da lugar a la formación de productos de degradación de la fibrina, que puede incrementar la permeabilidad vascular; y

.Activa el factor de Hageman, amplificando la respuesta.

.3).las quininas (cininas): Son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas, denominadas quinínógenos, por la acción de enzimas específicas denominadas calicreínas; el sistema de quininas está íntimamente ligado a la coagulación: la forma activa del factor XII, FXIIa, que convierte la precalicreína del plasma en calicreína, que corta una proteína del plasma de alto peso molecular, para generar : bradiquinina.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

. La bradiquinina aumenta la permeabilidad vascular, y causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos y dolor, efectos similares a los de la histamina.

.Por otro lado, la calicreína tiene efecto quimiotáctico, convierte C5 del sistema del complemento en C5a (también quimiotáctico), que convierte el plasminógeno en plasmina, para degradar el coágulo secundario.

.El sistema de las quininas genera péptidos vasoactivos, a partir de proteínas plasmáticas, denominadas cininógenos, mediante proteasas específicas denominadas calicreínas, dando lugar, a la producción de bradisinina, que sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos, como la temperatura y el tacto.

-De estos tres sistemas, probablemente los mediadores de la inflamación más importantes in vivo, son: bradiquinina, C3a, C5a y trombina.

-Resumen de los mediadores químicos de la inflamación aguda: La regulación de la vasodilatación se debe fundamentalmente a las prostaglandinas PGI₂ y TXA₂ y al NO, mientras que el aumento de la permeabilidad vascular parece mediado por la vía de: la histamina, las anafilotoxinas (C3a y C5a), las quininas, PAF y los leucotrienos C, D, y E.

. La quimiotaxis depende en gran medida de C5a, LTB₄ y quimioquinas. Las citoquinas y las prostaglandinas, también participan activamente en la activación de los leucocitos y el endotelio, así como en la producción de las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda.

.Por último, la lesión hística puede atribuirse en gran medida a los efectos del NO, los radicales libres derivados del oxígeno y las enzimas lisosómicas de los leucocitos.

-Papel de los mediadores en las diferentes reacciones de la inflamación:

Papel en la inflamación	Mediadores
	Prostaglandinas
-Vasodilatación	Óxido nítrico
	Histamina
	Histamina y Serotonina
	C3a y C5a (mediado por vasoaminas)
	Bradiquinina
-Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
	Factor activador de las plaquetas (PAF)
	Sustancia P
	TNF, IL-1
-Quimiotaxis, reclutamiento de leucocitos y activación	Quimioquinas
	C3a, C5a

	Leucotrieno B4
	Productos bacterianos, como péptidos N-formilmetil
-Fiebre	TNF, IL-1
	Prostaglandinas
	Prostaglandinas
-Dolor	Bradiquinina
	Sustancia P
	Enzimas lisosomiales de los leucocitos
-Daño tisular	Especies reactivas del oxígeno.

-36.3.5)- Efectos Generales De La Inflamación.

-Funciones de la Fiebre:

.Establecer una temperatura corporal no adecuada para el desarrollo de bacterias y virus: como estos microorganismos están adaptados para vivir a una temperatura de 37º.-Las citoquinas IL-1 y TNF- α producidas por los macrófagos funcionan como "hormonas" de la inflamación, y actúan sobre el conjunto del organismo, para movilizar todos los recursos disponibles para luchar contra el agente infeccioso.

. En particular, su acción sobre el centro de la fiebre, permite elevar la temperatura, lo que compromete la supervivencia bacteriana. Su acción sobre el hígado permite aumentar la síntesis de las proteínas de fase aguda, que son también antibacterianas : sistema del complemento, y proteína C reactiva. La movilización de los PMN a partir de la médula ósea y su activación, son efectos decisivos, así como la activación de los fibroblastos durante la fase reparadora.

-Efectos Sistémicos de la Inflamación : Las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda, constituyen una gama de respuestas endocrinas, autónomas y conductuales como las siguientes:

.Endocrinas y Metabólicas: Secreción de proteínas de fase aguda por el hígado.

.Autónomas: Una redirección del flujo sanguíneo desde el lecho cutáneo hasta los lechos vasculares profundos, con objeto de minimizar las pérdidas de calor a través de la piel , incrementar la frecuencia del pulso y la presión arterial, y disminuir la sudación .

.Conductuales: tiritona, escalofríos, anorexia, somnolencia y malestar.

-Otras manifestaciones importantes son las siguientes:

.Fiebre : La fiebre es un aumento de la temperatura corporal, por encima de lo que se considera normal , más de 37ºC. La fiebre actúa como respuesta adaptativa, que ayuda al cuerpo a combatir los organismos que causan enfermedades, y surge en respuesta a unas sustancias llamadas pirógenos, que se derivan de bacterias o virus, que invaden el cuerpo, o que son producidas por las propias células.

.El termostato del cuerpo humano es el hipotálamo , una región del cerebro. La IL-1 y el TNF

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

interactúan con los receptores vasculares en los centros termorreguladores del hipotálamo, induciendo la producción local de prostaglandina E₂, que da lugar a estimulación nerviosa simpática, vasoconstricción de los vasos cutáneos y fiebre.

. Elevando dicha temperatura el organismo consigue inhibir su crecimiento.

. Crear una temperatura más adecuada para el desarrollo de anticuerpos: Los glóbulos blancos aumentan al aumentar la fiebre.

. Aumentar el bombeo sanguíneo a la zona infectada, con lo que se produce un aporte mayor de glóbulos blancos (leucocitos), que tendrán como función eliminar los microorganismos.

. En las infecciones este aumento de la temperatura corporal, se relaciona normalmente con la activación del sistema inmune, haciendo que nuestro cuerpo dificulte la replicación, tanto de los virus como de las bacterias sensibles a la temperatura, y proporcionándole de este modo cierta ventaja.

. **Leucocitosis** : Aumento del número de leucocitos en la sangre, más de 10.000/mm³ .

. **Neutrofilia** : Aumento del número de neutrófilos en la sangre, más del 70% respecto a los valores normales.

Eosinofilia : Aumento del número de eosinófilos en la sangre, más del 4% respecto a los valores normales.

- **Patrones morfológicos en la inflamación aguda** : Las respuestas inflamatorias presentan características, que indican su posible causa y que dan lugar a patrones morfológicos característicos:

. **La inflamación serosa**: Cursa con un ligero incremento de la permeabilidad vascular, caracterizándose por la acumulación de líquido con muchas proteínas, que cuando ocurre en las cavidades peritoneal, pleural o pericárdica, se denomina derrame, pero que también puede aparecer en cualquier otra localización; por ejemplo , las ampollas cutáneas por quemaduras.

. **La inflamación fibrinosa**: Se produce cuando la lesión da lugar a un incremento más marcado de la permeabilidad vascular, donde el exudado contiene grandes cantidades de fibrinógeno, que es convertido en fibrina, debido a la activación del sistema de la coagulación.

. **La inflamación supurativa o purulenta**: Se caracteriza por la producción de un exudado purulento o pus, constituido por leucocitos y células necróticas. Un absceso es una colección localizada de tejido inflamatorio purulento, que se acompaña de necrosis por licuefacción. El empiema se define como un acúmulo purulento en una cavidad, mientras que un flemón, se refiere al acúmulo en un tejido blando.

- **Las úlceras** son erosiones locales de superficies epiteliales, por la alteración del tejido necrótico inflamado.

- **Evolución de la inflamación aguda** : El proceso de la inflamación aguda se puede alterar, por la naturaleza e intensidad de la lesión, por la localización y el tejido afectado, y por la respuesta del huésped, aunque generalmente el proceso tiene alguna de las siguientes cuatro formas de evolución:

- **Resolución completa**: Con regeneración de las células originales y restablecimiento a la normalidad de la zona en la que se produjo la inflamación aguda. En estos casos, la destrucción tisular ha sido escasa, y las células del tejido afectado, tienen la capacidad de regenerarse. Este proceso implica, una recuperación de la permeabilidad vascular normal, así

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

como la eliminación del infiltrado leucocitario, y de agentes extraños, que habían provocado el proceso inflamatorio.

-Formación de absceso: Especialmente en las infecciones producidas por microorganismos piógenos.

-Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis) y cicatrización: Ocurre cuando ha habido una gran destrucción tisular, cuando los tejidos sobre los que se ha producido la inflamación no tienen la capacidad de regenerarse, o cuando existe un abundante exudado de fibrina.

-Evolución hacia inflamación crónica: Debido a la persistencia del agente causante de la inflamación, o por alguna interferencia en el proceso de resolución normal, que no permita que se produzca una resolución completa.

-Factores que modifican la reacción inflamatoria : Es imposible determinar con frecuencia la causa de la inflamación a partir del estudio morfológico. La reacción inflamatoria se altera dependiendo del agente causal y de la capacidad de respuesta del huésped:

.Factores relacionados con el agente causal : El agente causal de la inflamación origina una reacción más o menos grave, dependiendo de: la cantidad, penetrancia, resistencia a la neutralización, potencial patógeno, duración y persistencia.

.Factores relacionados con el huésped : La capacidad de reacción varía de un sujeto a otro, dependiendo entre otros de:

.Edad: Las inflamaciones son más graves en niños y en ancianos.

.Estado de nutrición: Las deficiencias nutricionales producen hipoproteinemias.

.Trastornos hematológicos: Muchas enfermedades hematológicas, especialmente las que afectan al número y calidad de las células de la sangre, modifican la reacción inflamatoria.

.Alteraciones de la inmunidad: Todas las alteraciones de la reacción inmunológica, se relacionan con un agravamiento y aumento de la incidencia de las inflamaciones.

.Enfermedades generales subyacentes: Favorecen la aparición de inflamaciones y el retraso en su curación. Por ejemplo, algunas enfermedades crónicas como la: diabetes, amiloidosis, o cualquier tipo de enfermedad sistémica.

.Riego sanguíneo: El desarrollo y curación de una reacción inflamatoria requiere de la presencia de vasos, que contengan una buena perfusión del foco. La ausencia de vasos o la isquemia del foco, facilitan la necrosis y destrucción de la zona inflamada, además de la cronicación del proceso.

-36.3.6)- Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.

-Estructura química: Se trata de un éster de acetil-CoA y colina con fórmula química :

$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$

$(\text{CH}_3)_3$.

-Metabolismo: La acetilcolina es sintetizada a partir de Colina y Acetil CoA, derivados del metabolismo de la glucosa, a través de la enzima Colina acetiltransferasa. Cuando se une a los muchos receptores nicotínicos de la placa motora de las fibras musculares, causa potenciales excitatorios postsinápticos, que derivan en la generación de un potencial de acción en la fibra muscular, con su correspondiente contracción.

.La acetilcolina tiene su uso también en el cerebro, donde tiende a causar acciones excitatorias. Las glándulas que reciben impulsos de la parte parasimpática del sistema nervioso autónomo, se estimulan de la misma forma. Por eso un incremento de acetilcolina,

causa una reducción de la frecuencia cardíaca y un incremento de la producción de saliva. Además posee efectos importantes, que median la función sexual eréctil, en la micción, con : contracción del músculo detrusor vesical, relajación del trigono y del esfínter ureteral interno; así como efectos broncoconstrictores en los pulmones, que se acompañan de un incremento de la secreción de surfactante.

.Puesto que este potente proceso de defensa puede producir daños importantes en los tejidos del huésped, es importante mantenerlo bajo un estricto control.

.En parte, la inflamación desaparece simplemente porque los mediadores se producen en estallidos rápidos, solo mientras persiste el estímulo, tienen vidas medias cortas, y son degradados tras su liberación.

.Los neutrófilos también tienen una vida media corta, y mueren por apoptosis, unas pocas horas después de dejar la sangre. Además, durante el desarrollo del proceso inflamatorio, se disparan una serie de señales de STOP, que sirven para terminar la reacción de forma activa:[4]:

.Cambio en el tipo de metabolitos producidos a partir del ácido araquidónico, cambiando los leucotrienos pro-inflamatorios, por las lipoxinas antiinflamatorias;

.Los macrófagos y otras células, liberan citoquinas antiinflamatorias, como: TGF- β e IL-10; y

.Producción de mediadores lipídicos antiinflamatorios , como: resolvinas y protectinas, derivados de ácidos grasos poliinsaturados; generación de impulsos nerviosos : descargas colinérgicas, que inhiben la producción de TFN, por los macrófagos.

- La acetilcolina (ACh o ACo) es un neurotransmisor que fue aislado y caracterizado farmacológicamente por Henry Hallett Dale, en 1914; después confirmado como un neurotransmisor , siendo el primero en ser identificado por Otto Loewi; que por su trabajo recibió en 1936, el premio Nobel en Fisiología y Medicina.

.En el cerebro de los mamíferos, la información entre las neuronas, se transmite a través de sustancias químicas denominadas neurotransmisores, que se liberan en las sinapsis, como respuesta a un estímulo específico.

. El neurotransmisor secretado actúa en sitios de receptores especializados y altamente selectivos, que se localizan en la célula postsináptica, lo que provoca cambios en el metabolismo de ésta, modificando su actividad celular. La función de la acetilcolina, al igual que otros neurotransmisores, es mediar en la actividad sináptica del sistema nervioso.

-Ubicación: La acetilcolina está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, particularmente implicada en los circuitos de: la memoria, la recompensa ("reward"), los circuitos extrapiramidales y en el sistema nervioso periférico, en el sistema nervioso autónomo : en la sinapsis en los ganglios autónomos, las células cromafines de la médula suprarrenal, todas las terminaciones parasimpáticas, y también en la inervación simpática de las glándulas sudoríparas.

-Síntesis: La acetilcolina se sintetiza en las neuronas, mediante la enzima colinacetiltransferasa también llamada colinoacetilasa, a partir de colina y acetil-CoA en la hendidura sináptica. Los compuestos orgánicos de mercurio tienen gran afinidad por los grupos sulfhídricos, por lo que se les atribuye el efecto de disfunción de la enzima colina acetiltransferasa. Esta inhibición puede producir deficiencia de acetilcolina, contribuyendo a una sintomatología de disfunciones motoras.

-Eliminación: Normalmente, la acetilcolina se elimina rápidamente una vez realizada su función; esto lo realiza la enzima acetilcolinesterasa, que transforma la acetilcolina en colina y acetato. La enzima posee dos isoformas: una ubicada en la hendidura sináptica (AChE), y

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

otra sérica, sintetizada principalmente en el hígado, denominada Acetilcolinesterasa Sérica (BACHé). Ésta última es la responsable de impedir el uso terapéutico de la acetilcolina, por degradarla rápidamente, cuando se administra en forma intravenosa.

-Efectos por inhibición: La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa provoca efectos devastadores en los agentes nerviosos, con el resultado de una estimulación continua de los músculos, glándulas y el sistema nervioso central. Ciertos insecticidas, deben su efectividad a la inhibición de esta enzima en los insectos. .Por otra parte, desde que se asoció una reducción de acetilcolina con la enfermedad de Alzheimer, se están usando algunos fármacos, que inhiben esta enzima para el tratamiento de esta enfermedad.

-Agonistas y Antagonistas: La botulina actúa evitando la liberación de acetilcolina, la nicotina, al igual que la muscarina, es una sustancia colinérgica, que actúa incrementando la actividad de ciertos receptores de acetilcolina; por el contrario, la atropina y la escopolamina, actúan bloqueando dichos receptores, por lo que la atropina y la escopolamina son agentes anticolinérgicos. La histamina actúa disminuyendo la acción de la acetilcolina, entonces tomando antihistamínicos, estamos reduciendo su acción, con lo que mejoraría algunas enfermedades como las distonías, que se caracterizan por una contracción continua de los músculos.

-Propiedades: Debido a lo difuso de sus acciones y su rápida hidrólisis por la acetilcolinesterasa, la acetilcolina no tiene virtualmente ninguna aplicación terapéutica. .Farmacológicamente, la acetilcolina tiene diversos efectos en ciertos órganos y sistemas del cuerpo:

.Sistema Cardiovascular: vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca por efecto cronotrópico negativo, disminución de la velocidad de conducción del nodo sinoauricular y auriculoventricular, y una disminución en la fuerza de contracción cardíaca, por efecto inotrópico negativo. Es importante remarcar que los vasos sanguíneos carecen de inervación parasimpática, por lo que los efectos vasodilatadores causados por acetilcolina, no se observan fisiológicamente, sino ante la administración exógena del neurotransmisor.

.Tracto Gastrointestinal: Aumenta la motilidad, secreción glandular y el peristaltismo gastrointestinal. Estos efectos, son exacerbados por agonistas directos o indirectos colinérgicos, particularmente muscarínicos, que pueden derivar en efectos como: náusea, vómito y diarrea.

.Sistema Pulmonar: Provoca broncoconstricción y aumenta la secreción de agente surfactante.

.Vesical: Favorece la micción, mediante tres procesos: contracción de músculo detrusor, relajación del trigono vesical y del esfínter ureteral interno.

.En el ojo: produce la contracción del músculo circular del iris, generando miosis. Además, permite que se dé el reflejo de acomodación, por relajación de las fibras de la zónula, al contraerse el músculo ciliar. Adicionalmente, este efecto permite aumentar el drenaje de humor acuoso de los conductos de Schlemm; y

.En la piel: aumenta la secreción de la glándulas sudoríparas, que al aumentar la secreción de sudor, favorecen la disipación de calor, siendo este efecto de particular interés clínico en niños, donde representa uno de los principales mecanismos de mantenimiento de la temperatura.

.Enfermedades Relacionadas:

.La miastenia gravis, que es una enfermedad autoinmune, caracterizada por debilidad muscular y fatiga. Ocurre cuando el cuerpo produce de forma inapropiada anticuerpos, contra los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular, y de este modo inhibe la

transmisión de señales de la acetilcolina. Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa , por ejemplo: neostigmina o fisostigmina, son efectivos para el tratamiento de esta afección. .La distonía es una enfermedad caracterizada por una contracción muscular permanente; que puede estar provocada por un exceso de acetilcolina a nivel muscular. La toxina botulínica es un anticolinérgico inyectable. Los antihistamínicos inhiben la histamina, con lo que se produce una disminución de la acción de la acetilcolina.

- Resumen de los efectos de la inflamación y sus mediadores principales :

.Vasodilatación : Prostaglandinas y óxido nítrico;

.Aumento de la permeabilidad vascular : Aminas vasoactivas : histamina y serotonina; C3a y C5a (por inducción de la liberación de aminas vasoactivas; Bradiquinina.; Leucotrienos C4, D4, E4; Factor activador de las plaquetas;

.Quimiotaxis, activación leucocítica : C5a ; Leucotrieno B4 ; Productos bacterianos

;Quimioquinas (p.ej., interleucina 8, IL-8) ;

.Fiebre : IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) ; Prostaglandinas E2.

.Dolor :Prostaglandinas ; Bradiquinina .

.Lesión hística :Enzimas lisosómicas de neutrófilos y macrófagos; Metabolitos de oxígeno; y

.Óxido nítrico .

-36.4)- Inflamación Crónica.

- Cuando la inflamación se mantiene durante un tiempo prolongado ,semanas o meses, se habla de inflamación crónica, en la que coexisten el daño tisular y los intentos de reparación, en diversas combinaciones.[4] .

. Puede producirse por mantenimiento de la inflamación aguda , si no se resuelve la causa, o bien empezar de manera progresiva y poco evidente, sin las manifestaciones de la inflamación aguda. Este segundo caso, es el responsable del daño tisular de algunas de las enfermedades humanas más invalidantes, como: la artritis reumatoide, la aterosclerosis, la tuberculosis o la fibrosis pulmonar. Además, es importante en el desarrollo del cáncer, y en enfermedades que anteriormente se consideraban exclusivamente degenerativas, como el Alzheimer.

-En caso de no resolución, se drenan también las bacterias, y se extiende la infección por vía linfática: linfangitis : inflamación de los vasos linfáticos, y linfadenitis : inflamación de los ganglios linfáticos.

-36.4.1)- Causas.

-Entre las causas de la inflamación crónica se pueden distinguir:

-36.4.1.1)- Infecciones Persistentes.

-En el caso de microbios difíciles de erradicar, como: micobacterias, ciertos hongos, virus y parásitos; que pueden dar lugar a la formación de granulomas.

-36.4.1.2)- Enfermedades Mediadas Por el Sistema Inmune.

-En algunas enfermedades en las que la respuesta inmunitaria, se produce de manera exagerada o inapropiada, en relación al agente desencadenante, donde la inflamación crónica juega un papel importante en el aspecto patológico de las mismas. En estos casos, como la respuesta inmune está sobredimensionada, no produce beneficio, sino daño. Por ejemplo:

.En las Enfermedades Autoinmunes: El sistema inmune de un individuo, produce anticuerpos contra sus propios tejidos, provocando una reacción inmune continua, que

resulta en inflamación crónica y daño de los tejidos; es el caso de: la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple;

.En otros casos: Se produce una respuesta inmune exagerada frente a microbios, como en la enfermedad de Crohn, en la que se produce una reacción frente a las bacterias intestinales;

.En las reacciones alérgicas: Se produce una respuesta desproporcionada a agentes ambientales comunes, como en el asma bronquial;

.En este tipo de enfermedades, se suelen producir brotes repetidos de inflamación, por lo que se pueden observar características mixtas de la inflamación aguda y crónica.

-36.4.1.3)- Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos.

-Dichos agentes pueden ser:

.Exógenos: Como el polvo de sílice, un material inerte y no degradable, que inhalado por periodos prolongados, puede producir la enfermedad inflamatoria de los pulmones, conocida como silicosis;

.Endógenos: La acumulación de lípidos endógenos tóxicos (véase también LDL) en los vasos sanguíneos, produce una inflamación crónica de los mismos, causando aterosclerosis.

-36.4.2)- Características.

-Mientras que la inflamación aguda se caracteriza por la aparición de cambios vasculares, edema e infiltración de neutrófilos, la inflamación crónica presenta las siguientes características distintivas:

.Infiltración con células mononucleares: macrófagos, linfocitos y células plasmáticas;

.Destrucción de tejidos: debido a la persistencia del agente o de las células inflamatorias;

.Intentos de reconstrucción: reemplazando el tejido dañado con tejido conectivo, con proliferación de vasos (angiogénesis) y, sobre todo, fibrosis.

-Además de los infiltrados celulares, en la inflamación crónica es muy importante el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) y linfáticos, estimulado por factores de crecimiento como VEGF, producidos por macrófagos y células endoteliales.

-36.4.3)- Células Implicadas En La Inflamación Crónica.

-36.4.3.1)- Macrófagos.

- Los macrófagos son el tipo celular dominante en la inflamación crónica, siendo uno de los componentes del sistema fagocítico mononuclear, también denominado sistema retículo-endotelial, que está formado por células originadas en la médula ósea. Los macrófagos son células residentes en los tejidos, que se originan a partir de los monocitos del plasma. Sin embargo, mientras que los monocitos tienen una vida media corta de 1 día, los macrófagos tisulares sobreviven durante meses o años. Según el tejido en el que se encuentran, los macrófagos tisulares, reciben nombres diferentes: por ejemplo, los histiocitos del tejido conjuntivo, las células de Kupffer del hígado, las células de Langerhans de la epidermis, los osteoclastos del tejido óseo, la microglía del SNC, o los macrófagos alveolares del pulmón.

- Los macrófagos tisulares son células centinela, conjuntamente con los mastocitos, ya que presentan receptores específicos, capaces de detectar agentes infecciosos, como los receptores de tipo Toll. La unión de estos receptores a sus ligandos, produce la activación de los macrófagos, proceso que puede inducirse además por la presencia de citoquinas, como el interferón- γ (IFN- γ), una molécula segregada por los linfocitos T activados, y por las células NK.

-Los productos de los macrófagos activados, eliminan microbios e inician el proceso de reparación tisular, siendo los responsables de la mayor parte de los daños tisulares en la inflamación crónica. Entre estos productos, podemos destacar las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno, así como: las enzimas lisosomales, las citoquinas, los factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación. Algunos de estos productos, como los radicales libres, son tóxicos, y destruyen tanto los microbios como los tejidos; otros atraen otros tipos celulares o inducen la producción de colágeno, por parte de los fibroblastos, o la

angiogénesis. De hecho, podrían existir dos poblaciones diferentes de macrófagos activados, en función del tipo de activación que hayan sufrido:

.Activación por microbios o IFN- γ con : producción de sustancias inflamatorias, dañinas para los tejidos: ROS y RNS; proteasas; citoquinas; factores de coagulación; y metabolitos del ácido araquidónico;

.Activación por IL-4 y otras citoquinas con : producción de sustancias mediadoras de la reparación tisular: factores de crecimiento; citoquinas fibrogénicas; factores angiogénicos como FGF....

-La artillería destructiva a disposición de los macrófagos, los convierte en unos eficaces combatientes en la lucha contra la invasión por agentes patógenos, pero se convierte en un arma temible de doble filo, cuando se dirige hacia los propios tejidos. Por ello, la destrucción de tejidos es un elemento característico de la inflamación crónica, ya que a diferencia de la inflamación aguda, en la que los macrófagos desaparecen, cuando se elimina la causa : muriendo o entrando en las vías linfáticas; en la inflamación crónica los macrófagos, se acumulan, aumentando los daños colaterales.

-36.4.3.2)- Linfocitos.

- Los linfocitos son células que se movilizan en la [respuesta específica](#) del sistema inmune, activándose con el objetivo de producir [anticuerpos](#) y células capaces de identificar y destruir el microbio patógeno. Los macrófagos segregan citoquinas :sobre todo [TNF](#) e [IL-1](#) y [quimioquinas](#) capaces de reclutar leucocitos a partir de la sangre y movilizarlos hacia la zona afectada. Las interacciones entre linfocitos y macrófagos son bidireccionales, ya que los macrófagos reclutan y activan linfocitos, y estos a su vez segregan citoquinas : sobre todo IFN- γ , con una potente capacidad de activar macrófagos. De manera que una vez que los linfocitos entran en acción, la inflamación tiende a agravarse, convirtiéndose en crónica y severa.

-36.4.3.3)- Células Plasmáticas.

-Las células plasmáticas se diferencian a partir de los linfocitos B activados. Su función consiste en la producción de grandes cantidades de anticuerpos dirigidos contra el microbio patógeno, o en ocasiones contra antígenos endógenos , en las enfermedades autoinmunes. .En algunos pacientes con inflamación crónica, como la artritis reumatoide, por ejemplo, las células plasmáticas, linfocitos y células presentadoras de antígenos, se acumulan en nódulos similares a los ganglios linfáticos, que contienen incluso centros germinales bien definidos. .Estos nódulos se denominan órganos linfoides terciarios.

-36.4.3.4)- Eosinófilos.

-Los eosinófilos son abundantes en reacciones inflamatorias mediadas por IgE y en infecciones por parásitos. .Estos leucocitos tienen gránulos que contienen la proteína básica principal, una proteína catiónica muy básica, que es tóxica tanto para los parásitos, como para los tejidos. Tienen por ello, un papel importante en la destrucción de tejidos en reacciones inmunes, como las alergias.

-36.4.3.5)- Mastocitos.

-Los mastocitos, como los macrófagos, son células centinelas ampliamente distribuidas por los tejidos, que reaccionan al estrés físico : calor, frío, presión, y participan tanto en la inflamación aguda como en la crónica. En sus membranas, tienen receptores para IgE, que en reacciones de hipersensibilidad inmediata, estimulan la degranulación, liberando mediadores como: histamina y prostaglandinas. Este tipo de reacción ocurre en las reacciones alérgicas, pudiendo llegar a producir un choque anafiláctico. En la inflamación crónica, como presentan una gran variedad de mediadores, pueden promover o limitar la inflamación, en función de las circunstancias.

-36.4.3.6)- Neutrófilos.

-Aunque los neutrófilos (PMN) son característicos de la inflamación aguda, en muchos casos de inflamación crónica, puede detectarse la presencia de PMN durante meses, bien debido a la persistencia de la infección o de mediadores producidos por los linfocitos. Esto ocurre por ejemplo en la osteomielitis : infección bacteriana crónica del hueso, o en el daño crónico de los pulmones, inducido por el humo del tabaco y otros irritantes.

-36.4.4)- Inflamación Granulomatosa.

- Es un patrón característico de inflamación crónica, que solo se encuentra en algunos casos bien definidos de inflamación crónica. Un granuloma es un intento celular de aislar un cuerpo extraño, que no puede ser fagocitado. Normalmente se produce una fuerte activación de linfocitos T, que induce a su vez, a la activación intensa de los macrófagos.

.Como resultado de esta activación, se producen los granulomas, que son focos de inflamación crónica, en los que el agente patógeno está en el centro, rodeado por macrófagos transformados en células pseudo-epiteliales, rodeados por leucocitos mononucleares, sobre todo linfocitos, y en ocasiones células plasmáticas.

.El prototipo de enfermedad granulomatosa es la tuberculosis, pero los granulomas pueden identificarse en otras enfermedades, como la: sífilis, vasculitis, sarcoidosis, lepra o la enfermedad de Crohn.

.Se pueden detectar dos tipos fundamentales de granulomas:

.Por cuerpo extraño: generados por materiales externos relativamente inertes, como el talco : asociado con el abuso intravenoso de drogas; suturas u otros materiales que no se fagocitan fácilmente; frecuentemente debido al uso de prótesis; material quirúrgico; sílice; berilio...;

.Inmunitario: inducido por una variedad de agentes capaces de inducir una respuesta inmune, mediada por células, cuando el agente patógeno es difícilmente degradable.

-El granuloma puede ir asociado a:

.Necrosis.

.Caseosa: producida por micobacterias.

.Abscesificada: en la enfermedad por arañazo de gato, infecciones por bartonella...

.Fibrosis: que limita perfectamente el granuloma, como ocurre en la sarcoidosis.

.Linfocitos y células plasmáticas: rodeándolo.

-Otros granulomas: no individuales, sino fusionados : tuberculosis o brucelosis.

-Cuando existe mucha fibrosis, se diferencia perfectamente el granuloma y se denomina sarcoidosis: enfermedad que afecta principalmente al pulmón, ganglios linfáticos, piel, conjuntiva, riñón...

-Otras veces se puede formar un espacio con gas; también pueden aparecer cristales de ácido úrico, que se depositan formando el granuloma : gota. Y en la tuberculosis, el granuloma se caracteriza por necrosis caseosa central, sin inclusiones y sin fibrosis, lo que lo diferencia de la sarcoidosis.

-Sin embargo, hay tantas presentaciones atípicas de granulomas, que siempre es necesario identificar el agente patógeno, por otros métodos: tinciones específicas, cultivos celulares, técnicas moleculares : como la técnica de Reacción en cadena de la polimerasa o PCR, o estudios serológicos.

-36.5)- Véase También.

-Antiinflamatorio;

-Antiinflamatorio no esteroideo;

-Tumor.

-36.6)- Referencias.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Volver arriba ↑ Abbas, A.B.; Lichtman A.H. (2009). «Ch.2 Innate Immunity». Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system (3rd edición). Saunders (Elsevier). ISBN 978-1-4160-4688-2. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Goldsby Richard, Inmunología, 5.ª edición, Editorial Mc Graw Hill, Capítulo I pág. 7.
- Volver arriba ↑ Cohnheim, Julius. Ueber Entzündung und Eiterung. 1867
- ↑ Saltar a: a b c d e f g Kumar, MBBS, MD, FRCPATH, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Ch.2 Acute and chronic inflammation». En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición). ISBN 978-1-4160-3121-5. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ «Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis», Proc Natl Acad Sci USA 78: 6858–6862, 1981, <http://www.pnas.org/content/78/11/6858.full.pdf+html>.
- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.
- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>). I
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- .  - Barmaimon, Enrique. 2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

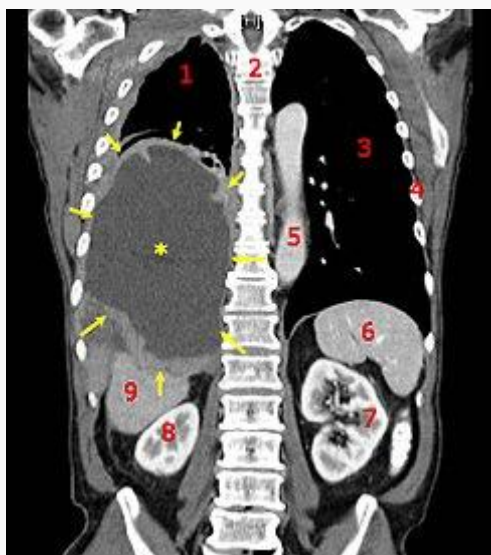
-Esta página fue modificada por última vez el 31 abril 2018 a las 13:59.

0 0 0 0 0 0 0 0 .

-CAPÍTULO XXXVII - 37)- CÁNCER (NEOPLASIAS)- .

- De Wikipedia, la enciclopedia libre.

Cáncer



Un [TAC](#) coronal mostrando un [cáncer en pleura](#).

Leyenda: → tumor ←, ★ [derrame pleural](#) central,
1 & 3 pulmones, 2 columna vertebral, 4 costillas, 5 [aorta](#),
6 [bazo](#), 7 & 8 riñones, 9 hígado.

Clasificación y recursos externos

[Especialidad](#)

[Oncología](#)

[CIE-10](#)

[C00—C97](#)

[CIE-9](#)

[140—239](#)

[CIAP-2](#)

[A79](#)

[DiseasesDB](#)

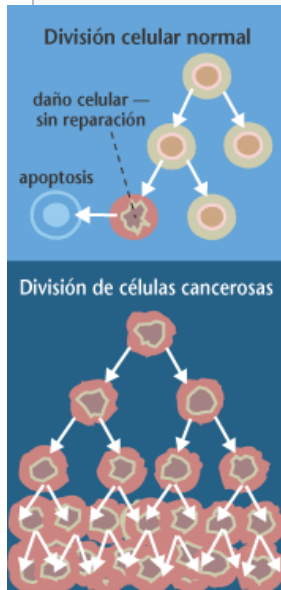
[28843](#)

[MedlinePlus](#)

[001289](#)

[MeSH](#)

[D009369](#)



-Esquema en el que se representa la división de las células normales, el fenómeno de la [apoptosis](#) o muerte celular programada, y la división de las células cancerosas, las cuales escapan a la apoptosis.

-Cáncer es el nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas, en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las [células](#) del cuerpo.¹

.Según la definición de [Rupert Allan Willis](#), un patólogo australiano, una [neoplasia](#) es una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede del de los tejidos normales y no está coordinado con estos, y que persiste del mismo modo excesivo, aún después de finalizar el estímulo que le dio origen. A esta definición, se puede añadir que la masa anormal carece de finalidad, hace presa del huésped, y es prácticamente autónoma.² Puede comenzar de manera localizada y diseminarse a otros [tejidos](#) circundantes.³

.En general conduce a la [muerte](#) del paciente,, si este no recibe tratamiento adecuado. Se conocen más de cien tipos diferentes de cáncer.⁴

.Los más comunes son: [de piel](#), [de pulmón](#), [de mama](#) y [colorrectal](#).⁵

- El cáncer se menciona en documentos históricos muy antiguos, entre ellos papiros egipcios del año 1600 a. C., que hacen una descripción de la enfermedad.

.Se cree que el médico [Hipócrates](#) fue el primero en utilizar el término *carcinos*.⁶ El uso por Hipócrates del término [carcinos](#) ('relativo al cangrejo') se debe a que relacionó el crecimiento anormal con el cuerpo del cangrejo. El término *cáncer* proviene de la palabra griega *karkinoma*, equivalente al latino *cáncer*.⁷

- El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: la proliferación de un grupo de células, denominado tumor o neoplasia, y la capacidad invasiva que les permite colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, proceso conocido como [metástasis](#).⁸

- La malignidad del cáncer es variable, según la agresividad de sus células y demás características biológicas de cada tipo tumoral. En general, el comportamiento de las células cancerosas, se caracteriza por carecer del control reproductivo que requiere su función original, perdiendo sus características primitivas, y adquiriendo otras que no les corresponden, como la capacidad de invadir de forma progresiva, y por distintas vías a órganos próximos : metástasis, con crecimiento y división más allá de los límites normales del órgano, diseminándose por el organismo, fundamentalmente a través del [sistema linfático](#) o el [sistema circulatorio](#), y ocasionando el crecimiento de nuevos [tumores](#), en otras partes del cuerpo alejadas de la localización original.⁹

-Las diferencias entre tumores benignos y malignos, consisten en que los primeros son de crecimiento lento, no se propagan a otros tejidos, y rara vez [recidivan](#) tras ser extirpados; mientras que los segundos, son de crecimiento rápido, se propagan a otros tejidos, recidivan con frecuencia tras ser extirpados, y provocan la muerte en un periodo variable de tiempo, si no se realiza tratamiento.¹⁰

-Los tumores malignos tienen repercusiones graves, puesto que estas células consumen los [nutrientes](#), que necesitan otros órganos. Estas masas cancerosas cada vez mayores consumen nutrientes y energía. Mientras crece un tumor, este crea vasos sanguíneos ([angiogénesis](#)), para alimentarse, ya que requiere energía, de modo que "mata de hambre" a los órganos que lo rodean.¹¹

-Los tumores benignos pueden recurrir localmente en ciertos casos, pero no suelen dar metástasis a distancia ,ni matar al portador, con algunas excepciones. Las células normales al entrar en contacto con las células vecinas, inhiben su multiplicación, pero las células malignas no tienen este freno. La mayoría de los cánceres forman tumores sólidos, pero algunos no, por ejemplo la [leucemia](#).¹²

-El cáncer puede afectar a personas de todas las edades, incluso a fetos, pero el riesgo de sufrir los más comunes, se incrementa con la edad. El cáncer causa cerca del 13 % de todas las muertes. De acuerdo con la [Sociedad Americana Contra el Cáncer](#), 7,6 millones de personas murieron por esta enfermedad en el mundo durante el año [2007](#).¹³

- El proceso por el cual se produce el cáncer : [carcinogénesis](#), es causado por anormalidades en el material [genético](#) de las células. Estas anormalidades pueden ser provocadas por distintos agentes [carcinógenos](#), como: la [radiación ionizante](#), [ultravioleta](#), productos químicos procedentes de la industria, del humo del [tabaco](#), y de la contaminación en general; o de agentes infecciosos, como: el [virus del papiloma humano](#) o el [virus de la hepatitis B](#).⁹

. Otras anormalidades genéticas cancerígenas son adquiridas durante la [replicación](#) normal del [ADN](#), al no corregirse los errores que se producen durante dicho proceso, o bien son [heredadas](#), y por consiguiente, se presentan en todas las células desde el nacimiento, y originan una mayor probabilidad de que se presente la enfermedad.

-Existen complejas interacciones entre el material genético y los carcinógenos, un motivo por el que algunos individuos desarrollan cáncer después de la exposición a carcinógenos, y otros no.

-Nuevos aspectos de la [genética](#) del cáncer, como la [metilación](#) del ADN y los [microARNs](#), están siendo estudiados, como importantes factores a tener en cuenta por su implicación.¹⁴

- Las anormalidades genéticas encontradas en las células cancerosas pueden consistir en una [mutación](#) puntual, [translocación](#), amplificación, [delección](#), y ganancia o pérdida de un [cromosoma](#) completo. Existen genes que son más susceptibles a sufrir mutaciones que desencadenen cáncer. Esos genes, cuando están en su estado normal, se llaman

[protooncogenes](#), y cuando están mutados se llaman [oncogenes](#).¹⁵.

.Lo que esos genes codifican suelen ser receptores de factores de crecimiento, de manera que la mutación genética hace que los receptores producidos estén permanentemente activados, o bien codifican los factores de crecimiento en sí, y la mutación puede hacer que se produzcan factores de crecimiento en exceso y sin control.¹⁵.

- Medidas para prevenir muchos tipos de cáncer incluyen no fumar, mantener un peso saludable, no excederse en el consumo de alcohol, una alimentación equilibrada: abundantes verduras y frutas, granos integrales en lugar de refinados, baja cantidad de carnes procesadas y rojas, vacunar contra determinadas enfermedades infecciosas, y evitar exposiciones excesivas a la luz solar.¹⁶¹⁷.

-La inflamación crónica y ciertas [enfermedades autoinmunes](#), se asocian con la aparición de malignidad.¹⁸. Entre ellas, la [enfermedad celíaca](#) no diagnosticada o no tratada, es la que tiene las asociaciones más fuertes y más extensas; se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar todo tipo de cánceres, siendo la probabilidad de desarrollar cánceres gastrointestinales un 60 % superior a la de la población general.¹⁸¹⁹. La [dieta sin gluten](#) estricta tiene un papel protector y es la única opción para prevenir contra ciertos raros tipos de cáncer en celíacos, muy agresivos.¹⁸¹⁹²⁰

- El tratamiento del cáncer debe ser multidisciplinario, pues exige la cooperación entre distintos profesionales. Se fundamenta principalmente en tres pilares: [cirugía](#), [quimioterapia](#) y [radioterapia](#). Otras posibilidades de tratamiento incluyen la [hormonoterapia](#), la [inmunoterapia](#), nuevas [dianas terapéuticas](#) no citotóxicas, y el [trasplante de médula](#).

-Índice.

-37)- CÁNCER.

-37.1)-[Clasificación](#)

-37.1.1)- [Nomenclatura](#).

-37.1.2)- [Conceptos Semejantes](#).

-37.2)- [Epidemiología](#).

-37.3)- [Etiología](#).

-37.3.1)- [Productos químicos](#).

-37.3.2)- [Factores Dietéticos y Ejercicio](#).

-37.3.3)- [Infección](#).

-37.3.4)- [Radiación](#).

-37.3.5)- [Genética](#).

-37.3.6)- [Agentes físicos](#).

-37.3.7)- [Hormonas](#).

-37.3.8)- [Autoinmunidad e Inflamación](#).

-37.3.9)- [Permeabilidad Intestinal Aumentada](#).

-37.4)- [Patogenia](#).

-37.4.1)- [Mecanismos supresores de tumores](#).

-37.4.2)- [Morfología y Crecimiento Tumoral](#).

-37.4.3)- [Genética](#).

-37.5)- [Diagnóstico](#).

-37.5.1)- [Biomarcadores](#).

-37.5.2)- [Gradación y Estadificación](#)

-37.6)-[Tratamiento](#).

-37.6.1)- [Cirugía](#).

-37.6.2)- [Radioterapia](#).

- 37.6.3)- [Quimioterapia](#).
- 37.6.4)- [Inmunoterapia o Terapia Biológica](#).
- 37.6.5)- [Hormonoterapia](#).
- 37.6.6)- [Trasplante de médula ósea](#).
- 37.6.7)- [Terapia génica](#).
- 37.6.8)- [Aspectos Psicológicos](#).
- 37.6.9)- [Cuidados Paliativos](#).
- 37.7)- [Pronóstico](#).
- 37.8)- [Profilaxis](#).
- 37.8.1)- [Screening](#).
- 37.9)- [El cáncer en el Mundo Animal](#) .
- 37.10)- [Tumores en el Mundo Vegetal](#).
- 37.11)- [Terminología](#).
- 37.12)- [Véase También](#).
- 37.13)- [Referencias](#).
- 37.14)- [Enlaces Externos](#).

-37.1)- Clasificación.

- El cáncer se clasifica según el tejido a partir del cual las células cancerosas se originan. El diagnóstico está, en gran medida, influenciado por el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad. Frecuentemente, en estados iniciales, los síntomas pueden ser interpretados como procedentes de otras patologías. Aunque las primeras manifestaciones de la enfermedad provienen de síntomas, análisis de sangre o [radiografías](#), el diagnóstico definitivo requiere un examen [histológico](#) con microscopio. La clasificación histológica tras la [biopsia](#) de la lesión, sirve para determinar el tratamiento más adecuado.²¹

-Una vez detectado, se trata con la combinación apropiada de [cirugía](#), [quimioterapia](#) y [radioterapia](#), dependiendo del tipo, localización y etapa o estado en el que se encuentre. En los últimos años se ha producido un significativo progreso en el desarrollo de medicamentos, que actúan específicamente en anormalidades moleculares de ciertos tumores, y minimizan el daño a las células normales. No obstante, a pesar de las mejoras continuas de las tasas de curación, algunas formas de cáncer, continúan presentando mal pronóstico.²²

37.1.1) -

Nomenclatura.

	<i>Benigno</i>	<i>Maligno (cáncer)</i>
<i>Tejido</i>		
Piel	Papiloma	Carcinoma espinocelular Carcinoma basocelular
<i>Tejido glandular</i>	<i>Adenoma</i>	Adenocarcinoma

	<i>Cistoadenoma</i>	<u>Cistoadenocarcinoma</u>
<u>Melanocitos</u>	<i>Nevus</i>	<u>Melanoma</u>
<i>Tejido fibroso</i>	<i>Fibroma</i>	<u>Fibrosarcoma</u>
<u>Tejido adiposo</u>	<i>Lipoma</i>	<u>Liposarcoma</u>
<u>Cartílago</u>	<i>Condroma</i>	<u>Condrosarcoma</u>
<u>Hueso</u>	<i>Osteoma</i>	<u>Osteosarcoma</u>
<u>Músculo liso</u>	<i>Leiomioma</i>	<u>Leiomiomasarcoma</u>
<u>Músculo estriado</u>	<i>Rabdomioma</i>	<u>Rabdomiosarcoma</u>
<i>Endotelio</i> <u>vasos sanguíneos</u>	<i>Hemangioma</i>	<u>Hemangiosarcoma</u>
<i>Endotelio</i> <u>vasos linfáticos</u>	<i>Linfangioma</i>	<u>Linfangiosarcoma</u>
<u>Células precursoras de la sangre y afines</u>		<u>Leucemia, Linfoma</u> <u>Mieloma múltiple</u>

-Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos en su estructura: Las células proliferantes que forman el tumor propiamente dicho y constituyen el [parénquima](#), y su [estroma](#) de sostén, constituido por [tejido conectivo](#) y [vasos sanguíneos](#), este último está formado por tejidos no tumorales cuya formación ha sido inducida por el propio tumor. La nomenclatura oncológica se basa en el componente parenquimatoso. Se usan dos criterios de clasificación: el tejido del que derivan y su carácter benigno o maligno. -El 90 % de los tumores son generados por células epiteliales, denominándose carcinomas. Los sarcomas derivados de células del tejido conectivo o muscular. Las leucemias, linfomas, y mielomas, originados por células de la sangre, y los neuroblastomas y gliomas, que derivan de células del sistema nervioso.⁸

- Tumores benignos: su nombre acaba en el sufijo *oma*. Dependiendo del tejido del que procedan, pueden ser: [fibroma](#) (tejido conjuntivo fibroso), [mixoma](#) (tejido conjuntivo laxo), [lipoma](#) (tejido adiposo), [condroma](#) (tejido cartilaginoso), etc. Algunos de los tumores benignos derivados de tejido epitelial terminan con el sufijo "[adenoma](#)" porque el tejido epitelial de origen forma glándulas.
- Tumores malignos o cáncer: su nombre suele acabar en el sufijo sarcoma o carcinoma, pero muchos de ellos, como el [melanoma](#), [seminoma](#), [mesotelioma](#) y [linfoma](#), son de carácter maligno a pesar de que su nombre tiene una terminación similar a la de los tumores benignos (sufijo oma).
 - [Carcinomas](#). Las neoplasias malignas de origen [epitelial](#) se denominan carcinomas, vocablo derivado del latín *carcinōma* y éste a su vez del griego καρκίνωμα,²³ y representan el 80 % del los tumores malignos; por ejemplo:

[carcinoma epidermoide](#) o escamoso, [carcinoma basocelular](#), [adenocarcinoma](#), [cistoadenocarcinoma](#), [coriocarcinoma](#), [carcinoma de pene](#), [carcinoma de pulmón](#), [carcinoma de colon](#), [carcinoma de mama](#), etc.¹².

- [Sarcomas](#). Los cánceres que derivan de los [tejidos mesenquimatosos](#) o [mesodermo](#) se denominan sarcomas (del griego *sarcos*, "carnoso"); por ejemplo: [liposarcoma](#), [condrosarcoma](#), [osteosarcoma](#).¹²
- [Gliomas](#). Los tumores que proceden del [tejido nervioso](#) son los gliomas, realmente no se trata de un tumor derivado de células nerviosas, sino de uno de los tipos celulares encargados de su sostén, las [células gliales](#). Algunas de las variedades de gliomas son el [glioblastoma](#), [oligodendroglioma](#) y [ependimoma](#).¹²
- [Leucemias](#) y [linfomas](#). Son cánceres hematológicos derivados del tejido mieloide o linfoide, respectivamente.¹²

-37.1.2)- Conceptos Semejantes.

- Neoplasia. El término [neoplasia](#) significa de acuerdo a sus raíces etimológicas: "tejido de nueva formación". Neoplasia se aplica generalmente a los tumores malignos (proliferaciones de células con comportamiento rebelde), por lo que en el lenguaje médico se utiliza habitualmente como sinónimo de cáncer. Sin embargo el término puede emplearse de manera genérica, donde significará simplemente tumor, tanto benigno como maligno.²⁴
- Tumor. Inicialmente, el término [tumor](#), se aplicó a la tumefacción, hinchazón, "bulto" o aumento localizado de tamaño, en un [órgano](#) o tejido. Incluso, el concepto aún se aplica cuando se dice que los cuatro signos cardinales de la [inflamación](#) son "tumor, dolor, calor y rubor". Con el transcurso del tiempo se olvidó el sentido no neoplásico de la palabra tumor y en la actualidad el término es el equivalente o sinónimo de neoplasia; y por lo tanto, se dice que hay tumores benignos y malignos.²⁴ Aunque la palabra no suele usarse, el término cancro, igualmente derivado del latín *cancer*, -*cri*, también es sinónimo de tumor o cáncer.²⁵ Ésta es la palabra común en italiano o en el portugués de Portugal.
- Cáncer. La palabra cáncer deriva del latín, y como la derivada del griego *karkinos* (καρκίνος), significa 'cangrejo'. El nombre proviene de que algunas formas de cáncer avanzan adoptando una forma abigarrada, con ramificaciones que se adhieren al tejido sano, con la obstinación y forma similar a la de un cangrejo marino. Se considera a veces sinónimo de los términos neoplasia y tumor; sin embargo, el cáncer siempre es una neoplasia o tumor maligno.²⁴
- Oncología. El término [oncología](#) proviene del griego "onkos", tumor. Es la parte de la medicina que estudia los tumores o neoplasias, sobre todo malignos.²⁴

-37.2)- Epidemiología.

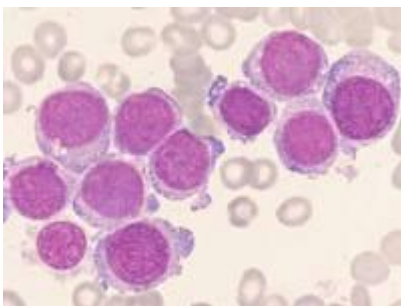
Cánceres en varones de Estados Unidos ²⁶	
Cáncer de pulmón	31 %
	10 %
Cáncer de colon y recto	8 %

- Frecuencia: el cáncer es la segunda causa de muerte. Las muertes por cáncer están aumentando. Se estima que a lo largo del [siglo XXI](#) el cáncer será la principal causa de [muerte](#) en los países desarrollados. A pesar de esto, se ha producido un aumento en la supervivencia media de los pacientes diagnosticados de cáncer.²⁷

Cánceres en mujeres de Estados Unidos ²⁶	
Cáncer de pulmón	26 %
Cáncer de mama	15 %
Cáncer de colon y recto	9 %
Cáncer de páncreas	6 %
Cáncer de estómago	6 %
Leucemia	4 %

- Tipo: la frecuencia relativa de cada tipo de cáncer varía según el sexo y la región geográfica. El cáncer de pulmón es el más frecuente en el mundo para el total de los dos sexos especialmente en los varones, mientras que en las mujeres es el de mama.²⁸ En Estados Unidos, excluyendo el [cáncer de piel](#), los más frecuentes en varones son el de pulmón, próstata y colorrectal, mientras que en mujeres el primero es el de pulmón, seguido por el cáncer de mama y el colorrectal.²⁶ En Europa, en varones, el cáncer de próstata es el más frecuente, seguido del cáncer de pulmón y el de colon y recto. En mujeres, el más frecuente es el cáncer de mama, seguido del colorrectal y el de pulmón.²⁹
- Para conocer los casos nuevos de cáncer que se diagnostican en una población a lo largo de un periodo de tiempo, se utilizan los denominados registros poblacionales de cáncer, los cuales se ocupan de recoger de una forma sistemática, continuada y estandarizada la información necesaria para obtener datos de incidencia de cáncer y estudiar su distribución por edad, sexo, características tumorales, así como su evolución a lo largo del tiempo.³⁰

- 37..3)- Etiología.



-Células causantes de [Leucemia](#)

- No se debe pensar en el cáncer como una enfermedad de causa única, sino más bien como el resultado final de una interacción de múltiples [factores de riesgo](#). La gran mayoría de los cánceres, aproximadamente el 90-95 % de los casos, tiene como causa factores ambientales. El 5-10 % restante se debe a factores genéticos.³¹

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-La expresión "factores ambientales" se refiere no solo a la contaminación, sino a cualquier causa que no se hereda genéticamente, como el estilo de vida, los factores económicos y de comportamiento.³²

-Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales riesgos conductuales y dietéticos: [índice de masa corporal](#) alto, baja ingesta de frutas y verduras, [falta de actividad física](#), [consumo de tabaco](#) y consumo de [alcohol](#). El consumo de tabaco es la causa de alrededor del 20 % de las muertes por cáncer. Ciertas [infecciones virales](#) (como la [hepatitis B](#), la [hepatitis C](#) y el [virus del papiloma humano](#)) son responsables de hasta el 20% de las muertes por cáncer en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo.³³

-Con excepción de las transmisiones raras que ocurren en los embarazos y solo unos casos marginales en donantes de órganos, el cáncer en general no es una enfermedad transmisible.³⁴

- 37.3.1)- Productos Químicos.

-La exposición a determinadas sustancias se ha relacionado con tipos específicos de cáncer. Estas sustancias se denominan [carcinógenos](#).

-El [consumo de tabaco](#) causa el 90 % del [cáncer de pulmón](#).³⁵ También produce cánceres en la cabeza y cuello, [cáncer de laringe](#), de [esófago](#), de [vejiga](#), de [estómago](#), de [riñón](#) y de [páncreas](#).³⁶ El humo del tabaco contiene más de cincuenta carcinógenos conocidos, incluyendo [nitrosaminas](#) e [hidrocarburos aromáticos policíclicos](#).³⁷ El tabaco es responsable de aproximadamente un tercio de todas las muertes por cáncer en el mundo desarrollado³⁸ y una de cada cinco en todo el mundo.³⁷

-En Europa occidental, el 10 % de los cánceres en los hombres y el 3 % de los cánceres en las mujeres se atribuyen a la exposición al alcohol, especialmente el [cáncer de hígado](#) y del [tracto digestivo](#).³⁹

-Se cree que el cáncer relacionado con la exposición a sustancias en el trabajo puede representar entre el 2-20 % de todos los casos.⁴⁰ Cada año, al menos 200 000 personas mueren en todo el mundo de cáncer relacionado con sus lugares de trabajo. Millones de trabajadores corren el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, como el de [pulmón](#) y el [mesotelioma](#) por la inhalación de humo de tabaco o las fibras de [amianto](#), o [leucemia](#) por la exposición al [benceno](#).⁴¹

- 37.3.2)-- Factores Dietéticos y Ejercicio.

- Ciertos factores dietéticos, la [inactividad física](#) y la [obesidad](#) están relacionados con hasta 30-35 % de las muertes por cáncer.³¹⁴² Se cree que la inactividad puede contribuir al riesgo de desarrollar cáncer, no solo a través de su efecto sobre el peso corporal, sino también por los efectos negativos sobre el [sistema endocrino](#) y el [sistema inmunológico](#).⁴²

- 37.3.3)- Infección.

-En todo el mundo, aproximadamente el 18 % de las muertes por cáncer están relacionadas con enfermedades infecciosas. Esta proporción varía en diferentes regiones del mundo, con el máximo en África (25 %) y menos del 10 % en el mundo desarrollado.³¹

- Los virus que pueden causar cáncer se denominan [oncovirus](#). Estos incluyen el [virus del papiloma humano](#) ([cáncer cervical](#)), el [virus de Epstein-Barr](#) (enfermedad linfoproliferativa de tipo B y [carcinoma de nasofaringe o cavum](#)), el [human herpesvirus 8](#) ([sarcoma de Kaposi](#)), los virus de la [hepatitis B](#) y la [hepatitis C](#) ([carcinoma hepatocelular](#)) y el [virus linfotrópico de células T humanas](#) (leucemias de células T). Ciertas infecciones bacterianas también pueden aumentar el riesgo de cáncer, como se ve en el [cáncer de estómago](#) inducido por [Helicobacter pylori](#).⁴³ Las infecciones [parasitarias](#) fuertemente asociados con el cáncer incluyen [Schistosoma haematobium](#) ([cáncer de vejiga](#)) y los trematodos hepáticos [Opisthorchis viverrini](#) y [Clonorchis sinensis](#) ([cáncer de las vías biliares](#)).⁴⁴

- 37.3.4)- Radiación.



- El [melanoma](#) es un tumor maligno de la piel cuya aparición se ve favorecida por exposiciones prolongadas sin protección a la radiación solar.

-Hasta un 10 % de los cánceres invasivos están relacionados con la exposición a radiación, incluyendo tanto la [radiación ionizante](#) y la [radiación no ionizante](#).³¹ La gran mayoría de los cánceres no invasivos son cánceres de piel no melanoma, causados por la [radiación ultravioleta](#) no ionizante, principalmente de la luz solar. Las fuentes de radiación ionizante incluyen [imágenes médicas](#) y el gas [radón](#).

- La radiación ionizante no es un [mutágeno](#) particularmente fuerte. Es una fuente más potente de riesgo de desarrollar cáncer cuando se combina con otros agentes cancerígenos, como por ejemplo la combinación de la exposición al gas radón más el consumo de tabaco. Los niños y adolescentes tienen el doble de probabilidades de desarrollar leucemia inducida por la radiación que los adultos. La exposición a la radiación durante la gestación tiene un efecto diez veces más potente.⁴⁵ El uso médico de la radiación ionizante es una pequeña, pero creciente, fuente de cánceres inducidos por la radiación. Se puede utilizar para tratar otros tipos de cáncer, pero esto puede, en algunos casos, inducir una segunda forma de cáncer.⁴⁵ También se utiliza en algunos tipos de [imágenes médicas](#), con fines diagnósticos.⁴⁶

-La exposición prolongada a la [radiación ultravioleta](#) del sol puede provocar [melanomas](#) y otros tumores malignos de piel. Las evidencias demuestran que la radiación ultravioleta, especialmente UVB, es la causa de la mayoría de los cánceres de piel no melanoma, que son las formas más comunes de cáncer en el mundo.⁴⁷

-- La radiación no ionizante de radiofrecuencia procedente de los [teléfonos móviles](#), la [transmisión de energía eléctrica](#) y otras fuentes similares, se ha descrito como un posible carcinógeno por la [Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer](#) (International Agency for Research on Cancer, IARC).⁴⁸ Sin embargo, los estudios no han encontrado una relación consistente entre la radiación de los teléfonos móviles y el riesgo de cáncer.⁴⁹

- 37.3.5)- Genética.

- Las alteraciones genéticas que provocan el cáncer consisten en mutaciones que inactivan [genes](#) cuya función es limitar la [división celular](#) y eliminar células muertas o defectuosas. En otras ocasiones, las mutaciones potencian la acción de genes que favorecen el movimiento y la multiplicación de las células afectadas.²⁶

- Una única mutación en el material genético celular no es capaz de transformar una célula sana en cancerosa; por el contrario, se requieren múltiples mutaciones, las cuales pueden producirse por la acción de agentes cancerígenos externos como la [radiactividad](#), o ser debidas a errores internos en la replicación y corrección del ADN. Estas mutaciones deben provocar alguna alteración en la secuencia de [protooncogenes](#) y [genes supresores de tumores](#), los cuales son los encargados de regular el ciclo celular y la muerte celular programada ([apoptosis](#)).²⁶ Una pequeña subpoblación de las células que componen el tumor está formada por las [células madre del cáncer](#), las cuales juegan un papel crucial en la iniciación, persistencia y diseminación de la enfermedad, así como en la resistencia a la acción de los fármacos que se emplean como tratamiento. Las células madres del cáncer son clave para entender la génesis de un tumor maligno.⁵⁰

- La gran mayoría de los cánceres no son hereditarios. Sin embargo, algunas personas tienen un riesgo muy alto de padecer cáncer a lo largo de su vida, por presentar en su material genético ciertos genes heredados que hacen más probable la aparición de la enfermedad, por ejemplo familias que presentan mutaciones en los genes [BRCA1](#) y [BRCA2](#), tienen alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama.⁵¹..

- Por otra parte, algunas enfermedades hereditarias predisponen a la aparición de diferentes tipos de cáncer:⁵²

- [Síndrome de Lynch](#). Predisposición familiar al cáncer de colon, cáncer de recto y otros tumores malignos.⁵³
- [Poliposis adenomatosa familiar](#). Presentan predisposición a presentar cáncer de colon.⁵⁴
- [Neoplasia endocrina múltiple](#). Aparecen frecuentemente tumores de las glándulas endocrinas, como [insulinoma](#), [feocromocitoma](#) o [cáncer de tiroides](#).⁵⁵
- [Síndrome de Peutz-Jeghers](#). Los afectados presentan riesgo aumentado de cáncer gástrico e intestinal.⁵⁶
- [Síndrome de Gorlin](#). Predisposición a la aparición de cáncer de piel de tipo [carcinoma basocelular](#).⁵⁷
- [Neurofibromatosis](#). Pueden presentar [glioma](#), [meduloblastoma](#), [neurinoma](#) y otros tumores.

- Menos del 0,3 % de la población es portadora de una mutación genética que tenga un gran efecto sobre el riesgo de cáncer y estos causan menos del 3-10 % de todos los cánceres.⁴⁹

-37.3.6)- Agentes Físicos.

- Algunas sustancias causan cáncer principalmente a través de su efecto físico, en vez de químico, sobre las células. Un ejemplo destacado es la exposición al [amianto](#) (fibras minerales de origen natural que son una importante causa de [mesotelioma](#)).
- . Otras sustancias en esta categoría, incluyendo tanto las de origen natural y como las fibras sintéticas similares al amianto, son la [wollastonita](#), la [atapulgita](#), la [lana de vidrio](#) y la [lana de roca](#), las cuales se cree que tienen efectos similares.
- . Materiales con partículas no fibrosas que causan cáncer incluyen el polvo metálico de [cobalto](#) y [níquel](#), y la [sílice cristalina](#) ([cuarzo](#), [cristobalita](#) y [tridimita](#)).
- . Por lo general, los carcinógenos físicos deben entrar en el cuerpo (por ejemplo, a través de la inhalación de pequeñas partículas) y requieren años de exposición para llegar a desarrollar cáncer.⁵⁸

-37.3.7)- Hormonas.

- Algunas hormonas juegan un papel en el desarrollo del cáncer, mediante la promoción de la proliferación celular.⁵⁹ Los [factores de crecimiento insulínico](#) desempeñan un papel clave en la proliferación de células cancerosas, la diferenciación celular y la [apoptosis](#), lo que sugiere la posible participación en la [carcinogénesis](#).⁶⁰
- Las hormonas son agentes importantes en los cánceres relacionados con el sexo, como el [cáncer de mama](#), de [endometrio](#), de [próstata](#), de [ovario](#) y de [testículo](#), y también en el [cáncer de tiroides](#) y el [cáncer de hueso](#). Por ejemplo, las hijas de mujeres con cáncer de mama tienen niveles significativamente más altos de [estrógenos](#) y [progesterona](#) en comparación a las hijas de las mujeres sin cáncer de mama. Estos niveles hormonales más altos pueden explicar por qué estas mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama, incluso en ausencia de factores genéticos. Del mismo modo, los hombres de ascendencia africana tienen niveles significativamente más altos de [testosterona](#) que los hombres de ascendencia europea, con un nivel correspondientemente mucho más alto de cáncer de próstata. Los hombres de ascendencia asiática, que presentan los niveles más bajos de testosterona, tienen los niveles más bajos de cáncer de próstata.⁵⁹
- Las personas obesas tienen mayores niveles de algunas hormonas asociadas con el cáncer y una mayor tasa de esos tipos de cáncer. Las mujeres que toman terapia de reemplazo hormonal tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres relacionados con las hormonas. Por otro lado, las personas que hacen más ejercicio que la media tienen menores niveles de estas hormonas, y menor riesgo de cáncer. El [osteosarcoma](#) puede ser provocado por la [hormona del crecimiento](#).⁵⁹

-37.3.8)- Autoinmunidad e Inflamación.

- La evidencia demuestra que la inflamación crónica y la [autoinmunidad](#) se asocian con el desarrollo de malignidad. Además, los pacientes con un tumor maligno primario pueden desarrollar [enfermedades autoinmunes](#).¹⁸
- De estas relaciones observadas, la [enfermedad celíaca](#) tiene las asociaciones más fuertes y más extensas, y se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar todo tipo de cánceres.¹⁸¹⁹ Los más frecuentes son los relacionadas con [linfomas no Hodgkin](#) de [células B](#) o [T](#), bien sean intestinales o de otros órganos. La probabilidad de desarrollar cánceres gastrointestinales es un 60 % superior al de la población general.¹⁹ El riesgo es mayor en las

personas con [enfermedad celíaca sin diagnosticar](#) y disminuye tiempo después del diagnóstico,¹⁹ probablemente debido a la adopción de la [dieta sin gluten](#) estricta, que parece tener un papel protector contra el desarrollo de cánceres en los celíacos,¹⁸¹⁹ y es la única opción para prevenir contra ciertos raros tipos de cáncer, muy agresivos.²⁰ No obstante, el frecuente retraso en el diagnóstico de la enfermedad celíaca aumenta la probabilidad de desarrollar malignidad.¹⁹ El efecto protector de la dieta sin gluten es especialmente eficaz cuando se inicia durante el primer año de vida.²⁰

- Otras condiciones que demuestran extensas asociaciones con el cáncer, principalmente [neoplasias](#) del intestino, incluyen la [enfermedad de Crohn](#) y la [colitis ulcerosa](#), agrupadas bajo la denominación de [enfermedad inflamatoria intestinal](#). Otras enfermedades autoinmunes como la [artritis reumatoide](#) y el [lupus eritematoso sistémico](#), que afectan a múltiples [órganos](#) y [sistemas](#), tienen asociaciones significativas tanto con el desarrollo de tipos focales de cáncer en todo el cuerpo como con neoplasias linfoproliferativas y hematológicas.¹⁸

- A diferencia de la mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, la [esclerosis múltiple](#) se asocia inversamente con el desarrollo del cáncer en la mayoría de los sistemas y órganos.¹⁸

-37.3.9)- Permeabilidad Intestinal Aumentada.

- Una función muy importante del [tracto gastrointestinal](#) es su capacidad para regular el tráfico de macromoléculas procedentes del medio ambiente, a través de un mecanismo de barrera protectora. Junto con el [tejido linfoide asociado](#) al intestino y la red neuroendocrina, la barrera epitelial intestinal, con sus uniones estrechas intercelulares, controla el equilibrio entre la tolerancia y la [inmunidad](#) a los [antígenos](#) ambientales.⁶¹

- La [zonulina](#) es el único modulador fisiológico de las uniones estrechas intercelulares bien conocido actualmente; está implicada en el tráfico de macromoléculas y, por tanto, en el balance tolerancia/respuesta inmune.⁶¹ La función principal de la zonulina es regular el flujo de moléculas entre el [intestino](#) y el [torrente sanguíneo](#), aflojando las uniones estrechas intercelulares, para permitir el paso de nutrientes y bloqueando el paso de macromoléculas: fragmentos de nutrientes incompletamente digeridos, y microorganismos del intestino proximal.⁶² Cuando hay una sobreproducción de zonulina, se abren las uniones estrechas de la pared intestinal (aumenta la [permeabilidad intestinal](#)), el intestino pierde su capacidad de barrera protectora y pasan al torrente sanguíneo macromoléculas que no deberían pasar, lo que puede ocasionar (tanto en el intestino como en otros órganos) reacciones [autoinmunes](#), [inflamatorias](#) y [trastornos neoplásicos](#), en personas con predisposición genética.⁶¹

- Los dos factores más potentes que desencadenan la liberación de zonulina y provocan aumento de la permeabilidad intestinal son ciertas [bacterias](#) intestinales y la [gliadina](#) (proteína que forma parte del [gluten](#)),⁶¹ independientemente de la predisposición genética, es decir, tanto en [celíacos](#) como en no celíacos.⁶³⁶⁴ Otras posibles causas son la prematuridad, la exposición a la [radiación](#) y la [quimioterapia](#).⁶¹

- Una revisión sistemática de la literatura reveló que la molécula precursora de [haptoglobina](#) (HP) 2 (identificada como zonulina, por lo que los dos términos se pueden utilizar indistintamente), representa un biomarcador de varias condiciones patológicas, incluyendo [enfermedades autoinmunes](#), cáncer y enfermedades del [sistema nervioso](#). Un dato

interesante es que los genes relacionados con estas tres clases de enfermedades se han mapeado en el [cromosoma 16](#).⁶¹

- Los principales cánceres cuya relación con la zonulina ha sido probada o se sospecha, son:⁶¹

- [Glioma](#) (cáncer de [cerebro](#) o de [médula espinal](#)).
- [Cáncer de mama](#).
- [Adenocarcinoma de pulmón](#).
- [Cáncer de ovario](#).
- [Cáncer de páncreas](#).
- [Carcinoma oral de células escamosas](#).
- [Carcinoma hepatocelular](#) con infección por el virus de la [hepatitis C](#).

- En general, se acepta que la interacción entre los factores ambientales y los genes de susceptibilidad específicos es la responsable de la aparición de [enfermedades autoinmunes](#), cánceres, [infecciones](#) y [alergias](#). Menos del 10 % de aquellas personas con una mayor susceptibilidad genética desarrollan la enfermedad, lo que sugiere la participación de un fuerte desencadenante ambiental, que afecta también al progreso y pronóstico de la enfermedad. En la mayoría de los casos, el aumento de la [permeabilidad intestinal](#) aparece antes que la enfermedad y desencadena el proceso multiorgánico que provoca el desarrollo de enfermedades sistémicas, como el cáncer.⁶¹

- El descubrimiento del papel de la permeabilidad intestinal en el desarrollo de estas enfermedades desbarata las teorías tradicionales y sugiere que estos procesos pueden ser detenidos si se impide la interacción entre los [genes](#) y los factores ambientales desencadenantes, a través del restablecimiento de la función de la barrera intestinal dependiente de la zonulina.⁶¹

-37.4)- Patogenia.

-37.4.1)- Mecanismos Supresores de Tumores.

- La transformación maligna de las células normales consiste en la adquisición progresiva de una serie de cambios genéticos específicos que se producen desobedeciendo los fuertes mecanismos antitumorales que existen en todas las células normales. Estos mecanismos incluyen:

- La regulación de la [transducción de señales](#). Se estima que más del 20 % de los genes incluidos en el genoma humano codifican proteínas encargadas de la transducción de señales. La acumulación de mutaciones que alteran estos sistemas, principalmente los que controlan los procesos de división y multiplicación celular, tiene una gran importancia en la aparición del cáncer.⁶⁵
- La [apoptosis](#). La muerte celular programada o apoptosis, es una forma de muerte celular que está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. La apoptosis tiene una función muy importante en los organismos, pues hace posible la destrucción de las células dañadas genéticamente, evitando la aparición de enfermedades como el cáncer.⁶⁶
- La [reparación del ADN](#). Es un conjunto de procesos mediante los cuales una célula identifica y corrige los daños producidos en las [moléculas](#) de [ADN](#) que codifican el [genoma](#), evitando la aparición de mutaciones.⁶⁷

- Una causa de fallo en la función supresora de tumores es la formación de [aductos](#) en el ADN, uniones entre el material genético y alguno de los componentes químicos presentes en el tabaco y otras sustancias o [carcinógenos](#), lo cual implica errores en el proceso de replicación y transcripción, que concluirá con la formación de mutaciones en genes supresores de tumores como [P53](#).⁶⁸

- 37.4.2)- Morfología y Crecimiento Tumoral.

- Las células tumorales tienen una morfología alterada que depende de la diferenciación y de la [anaplasia](#).

. La [diferenciación celular](#) de un tumor es el grado en el que las células cancerosas se asemejan a las células no cancerosas de las que proceden, tanto morfológica como funcionalmente.

. Las células sanas que constituyen el organismo están muy diferenciadas, lo que les permite realizar funciones específicas.⁶⁹ .

Generalmente, los tumores benignos son bien diferenciados y los tipos de cáncer varían desde los muy diferenciados hasta los indiferenciados. Un grado de diferenciación bajo indica que las células tumorales son muy diferentes a lo que deberían ser para desarrollar las funciones habituales en el organismo. La [anaplasia](#) es la ausencia de diferenciación que conlleva a una falta de especialización o de función celular. Cuanto más indiferenciado sea un cáncer, mayor es su malignidad y más alta es su velocidad de crecimiento.

- El crecimiento del cáncer es descontrolado y acelerado por un proceso de [división celular](#) continuo. Además las células tumorales son capaces de infiltrar o penetrar en los tejidos normales e invadirlos, destruyendo las células normales del órgano afectado que pierde su función. También viajan a través de los vasos sanguíneos o linfáticos a otras partes del organismo, produciendo tumores hijos o [metástasis](#). Las principales características de los tumores malignos son las siguientes:

- [Angiogénesis](#): es la capacidad de formar nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes por medio de la secreción de ciertas sustancias, como el factor de crecimiento del endotelio vascular ([VEGF](#)), responsables de la formación de extensas redes de capilares y vasos sanguíneos nuevos. Los nuevos vasos son indispensables para la nutrición de las células tumorales y de las metástasis y le permite al parénquima tumoral tener un gran aporte de oxígeno y nutrientes, lo cual favorecerá su crecimiento y proliferación a mayor velocidad y distancia. Esta capacidad se encuentra generalmente ausente en neoplasias benignas.⁷⁰
- Pérdida de [adherencia celular](#): las células tumorales para poder diseminarse deben ser capaces de romper su unión con la estructura del tejido en el que se originan. En el cáncer la adhesión entre células se reduce por la pérdida de las [moléculas de adhesión celular](#) (MAC), las cuales son [proteínas](#) localizadas en la superficie de la [membrana celular](#), que están implicadas en la unión con otras células o con la matriz extracelular.⁷¹
- [Proteólisis](#): las células tumorales producen enzimas proteolíticas ([proteasas](#)) que degradan la matriz extracelular y favorecen la expansión y diseminación del tumor.⁷²
- Movilidad: es la migración de las células malignas, algunas de las cuales abandonan el tumor primario, viajan a un sitio alejado del organismo por medio del [sistema circulatorio](#) o linfático y se establecen como un tumor secundario de las mismas características que el primitivo (metástasis).⁷³

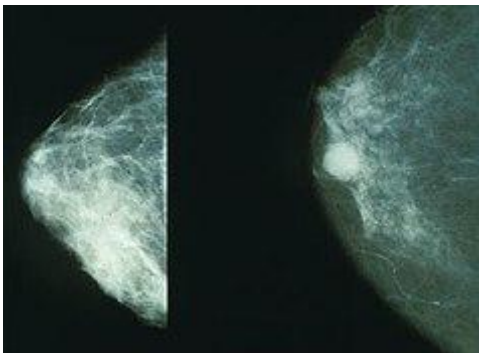
- [Metástasis](#). En general, lo que diferencia un tumor maligno de otro benigno, es la capacidad que poseen sus células de lograr una trasvasación exitosa (o metastatizar), que se define como la capacidad que posee una célula tumoral de infiltrarse al torrente sanguíneo o linfático, mediante la ruptura de moléculas de adhesión celular que sujetan a las células a la membrana basal, con posterior destrucción de esta última. Esta característica se adquiere luego de sucesivas alteraciones en el material [genético](#) celular. Los órganos en los que se producen metástasis con más frecuencia son [huesos](#), [pulmones](#), [hígado](#) y [cerebro](#). No obstante, distintos tipos de cáncer tienen preferencias individuales para propagarse a determinados órganos.⁷¹

-37.4.3)- Genética.

-- El cáncer es una [enfermedad genética](#) producida por la [mutación](#) en determinados genes que pueden ser de tres tipos:

- [Oncogenes](#): son genes mutados que promueven la división celular, procedentes de otros llamados *protooncogenes* (los cuales tienen una función normal), encargados de la regulación del crecimiento celular. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante. Suelen ser receptores de membrana (hormonas y otros factores). Hay más de 100 [oncogenes](#) descritos.⁷⁴
- [Genes supresores tumorales](#): son los encargados de detener la división celular y de provocar la [apoptosis](#). Cuando se mutan estos genes la célula se divide sin control. Suelen ser factores de control transcripcional y traduccional. Cuando pierden su función normal (por [delección](#), [translocación](#), mutación puntual) se originan tumores.
- Genes de reparación del [ADN](#): cuando el sistema de reparación es defectuoso como resultado de una mutación adquirida o heredada, la tasa de acumulación de mutaciones en el [genoma](#) se eleva a medida que se producen divisiones celulares. Según el grado en que estas mutaciones afecten a oncogenes y genes supresores tumorales, aumentará la probabilidad de padecer neoplasias malignas.

- 37.5)- Diagnóstico.



- Mamografía de una mama normal a la izquierda y de [cáncer de mama](#) a la derecha

- Para el diagnóstico del cáncer, el primer paso es una [historia clínica](#) realizada por el médico, para determinar si existe algún síntoma sospechoso en el paciente. Los síntomas pueden ser muy variados, dependiendo del órgano afectado, por ejemplo [esputos](#) con sangre en el [cáncer de pulmón](#), hemorragia en las heces en el [cáncer de colon](#), dificultad para orinar en el [cáncer de próstata](#) o la aparición de un nódulo palpable en el [cáncer de mama](#). El segundo

paso consiste generalmente en realizar una prueba complementaria, para confirmar la sospecha, puede consistir en [radiografía](#) de pulmón, de mama (mamografía), [endoscopia](#) u otros estudios como [análisis de sangre](#), [ecografías](#), [resonancia magnética nuclear](#) o [tomografía axial computerizada](#). Para llegar al diagnóstico de certeza, suele ser necesario tomar una muestra del tumor ([biopsia](#)), para realizar un estudio histológico del tejido. También se realizan algunos estudios especiales moleculares o genéticos, algunos de los cuales se citan a continuación.⁹⁷⁵

- 37.5.1)- Biomarcadores.

- Son moléculas que se encuentran en la [sangre](#) o en los tejidos tumorales, y no se expresan habitualmente en una célula normal. Su presencia sirve como indicador de la existencia de un proceso patológico, o bien indica si existe riesgo de desarrollarlo, o informa del [pronóstico](#) y la respuesta a una terapia concreta.⁷⁶ Se pueden estudiar marcadores proteómicos (proteínas), genómicos, cromosómicos o anomalías génicas en oncogenes o genes supresores de tumores. Algunos de los marcadores más estudiados son:⁷⁷

- [HER2](#): es un gen que codifica una proteína llamada receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Esta proteína es un receptor esencial para el crecimiento y división de las células normales, pero se sobreexpresa en diversos tumores, por ejemplo el 25 % de los cánceres de mama son de tipo HER2 positivo, por lo que producen un exceso de la proteína HER2 y tienden a ser más agresivos y presentan tasas más altas de recaídas.⁷⁸⁷⁹
- [Genes Ras](#): codifican para proteínas que forman parte de la cascada de fosforilación desde la [tirosina quinasa](#) hasta la [quinasa mitogénica](#). Las mutaciones en K-Ras (12p12) son las más comunes en los cánceres humanos. Se encuentran en los codones 12, 13, 22 y 61 del gen y codifican la región que se une a [GTP](#), dejando la proteína activa permanentemente (se activan con la unión de GTP). Dichas mutaciones se pueden analizar mediante [polimorfismo de conformación de cadena simple](#) (SSCP), secuenciación directa, [pirosecuenciación](#), [biochips](#).⁸⁰
- Fusión EWS/FLI: la fusión de estos dos genes está presente en el 85 % de los casos de [Sarcoma de Ewing](#). Este tumor es un cáncer agresivo que afecta principalmente al hueso y está causado por una [translocación](#) entre los cromosomas 11 y 22, la cual fusiona el gen EWS del [cromosoma 22](#) con el gen FLI1 del [cromosoma 11](#). La [proteína de fusión](#) resultante se puede detectar por [inmunohistoquímica](#), también se puede estudiar la mutación mediante [RT-PCR](#).⁸¹
- [TP53](#): el gen supresor de tumores TP53, conocido como *el guardián del genoma*, está situado en el cromosoma 17 humano. Se encuentra mutado en más del 50 % de todos los tipos de cáncer y codifica una proteína cuya deficiencia provoca inestabilidad genómica y la acumulación de mutaciones que ocasionan la aceleración en el desarrollo de los tumores malignos.⁸²
- [Gen ATM](#) (11q22): codifica para una fosfatidil inositol quinasa implicada en la reparación de daños en el [ADN](#) y control del ciclo celular. Mutaciones en este gen causan la [Ataxia-Telangiectasia](#) y predisponen a sufrir cáncer. También provoca inmunodeficiencias: [leucemias](#) y [linfomas](#). Las mutaciones se pueden detectar mediante secuenciación completa del gen, SSCP o mediante un test funcional (se irradia un cultivo celular, se añade colchicina y se analizan los cariotipos para calcular las anomalías por célula).⁸³

- **Pérdida de heterocigosidad**: pérdida en el tumor de la copia correcta del gen supresor tumoral. Se estudia mediante la amplificación de **marcadores** ligados a los alelos de interés.⁸⁴⁸⁵

- 37.5.2)- Gradación y Estadificación.



-El **melanoma** de **iris**, como el que se observa en la imagen, es un tumor maligno que puede diseminarse fácilmente y producir metástasis en otros órganos

- La gradación es un sistema que emplea para clasificar las células cancerosas en cuanto a su diferencia de las células normales observadas al microscopio. El grado **histológico**, también llamado grado de **diferenciación**, se refiere a la semejanza que tengan las células del tumor con las células normales del mismo tipo de tejido. Las células bien diferenciadas o de grado 1 se parecen a las células normales, por ello tienden a multiplicarse lentamente y el cáncer es menos agresivo, por contra las células indiferenciadas o de grado 4, tienden a multiplicarse y extenderse con más rapidez, por lo que se encuentran en cánceres que se comportan con más agresividad.⁸⁶

- Grado:

- GX No es posible asignar un grado (Grado indeterminado).
- G1 Bien diferenciado (Grado bajo).
- G2 Moderadamente diferenciado (Grado intermedio).
- G3 Poco diferenciado (Grado intermedio-alto).
- G4 Indiferenciado (Grado alto).

- La estadificación se utiliza para describir la gravedad del cáncer basándose en la extensión del tumor original y si el cáncer se ha diseminado en el cuerpo. El sistema más empleado es el *TNM* (Tumor, *Node* (nódulo, ganglio) y Metástasis) que valora la enfermedad local (tamaño tumoral), regional (número de ganglios afectados) y diseminación a distancia (presencia de metástasis).⁸⁷

-- Tamaño del tumor

- TX El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos) se considera como tal al cáncer que no ha franqueado la **membrana basal**)
- T1, T2, T3, T4 Tamaño y/o extensión del tumor primario.

-- **Ganglios linfáticos** regionales:

- NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos).
- N1, N2, N3 Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación).

- Metástasis:

- MX No es posible evaluar una metástasis distante.
- M0 No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo).
- M1 Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo).

- Elementos comunes de los sistemas de estadificación:

- Sitio del tumor primario.
- Tamaño y número de tumores.
- Complicación de ganglios linfáticos (diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos).
- Tipo de célula y grado del tumor (qué tanto se parecen las células cancerosas al tejido normal).
- Presencia o ausencia de metástasis.

-37.6)- Tratamiento.

- El tratamiento del cáncer se fundamenta en tres pilares: [cirugía](#), [quimioterapia](#) y [radioterapia](#). Otras posibilidades de tratamiento incluyen la [hormonoterapia](#), [inmunoterapia](#), nuevas [dianas terapéuticas](#) no citotóxicas y el [trasplante de médula](#). El tratamiento debe ser multidisciplinario en todos los casos, pues exige la cooperación entre distintos profesionales: médico de familia, [cirujano](#), [radioterapeuta](#), [oncólogo](#), [dermatólogo](#), [neumólogo](#), [ginecólogo](#), [imagenólogo](#), [gastroenterólogo](#), etc.

- La elección del tratamiento más adecuado puede consultarse con el médico si es que existe más de una opción disponible. Si las decisiones sobre el tratamiento son complejas, el paciente podrá solicitar una segunda opinión, y en algunas ocasiones puede participar en un estudio o investigación que se esté realizando en el hospital o sector sanitario donde recibe atención, tales estudios, llamados [ensayos clínicos](#), se diseñan para mejorar las terapias contra cáncer. La respuesta al tratamiento puede ser completa, si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad, o parcial, si existe una disminución significativa de todas las lesiones mensurables. En el plan de tratamiento hay que definir si la intención es curativa o paliativa. Dada la incapacidad actual de la ciencia para curar los tipos de cáncer más agresivos en estados avanzados de evolución, en algunas ocasiones es preferible renunciar a la intención curativa y aplicar un tratamiento paliativo que proporcione el menor grado posible de malestar y conduzca a una muerte digna. En todo momento el apoyo emocional cobra una importancia primordial.

- 37.6.1)- [Cirugía](#).

- La extirpación del tumor en el quirófano por un cirujano, continúa siendo la base fundamental del tratamiento del cáncer. La cirugía puede ser curativa, cuando se extirpa el tumor en su totalidad, o paliativa, cuando su objetivo es evitar complicaciones inmediatas,

intentando por ejemplo evitar el efecto compresivo del tumor maligno sobre un órgano cercano.²¹

-37.6.2)- Radioterapia.

- Ver: [Radioterapia](#)

- Consiste en la utilización de [radiaciones ionizantes](#) para destruir las células malignas y hacer desaparecer el tumor o disminuir su tamaño. Aunque el efecto de la radiación provoca también daño en las células normales, estas tienden a recuperarse y continuar con su función.²¹

- 37.6.3)- Quimioterapia.

-- Ver: [Quimioterapia](#)

- Consiste en la utilización de una serie de medicamentos que se llaman [citostáticos](#), son sustancias que tienen la capacidad de inhibir la evolución de los tumores malignos restringiendo ciertos mecanismos bioquímicos específicos de la multiplicación de sus células dificultando el proceso de división. Estos medicamentos constituyen un grupo heterogéneo de diversas sustancias que se utilizan de forma preferente, aunque no exclusiva, en el tratamiento del cáncer. Algunas de las más empleadas son la [ciclofosfamida](#), el [5-fluorouracilo](#) y el [metotrexato](#).⁸⁸

- Es importante evaluar y comparar la calidad de vida y el estado emocional, (ansiedad y - depresión) de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia.⁸⁹ Para ello se puede utilizar la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) validada en población española de pacientes con cáncer.⁹⁰

- 37.6.4)- [Inmunoterapia](#) o terapia biológica.

- Consiste en la utilización de diversas moléculas, entre ellas [citocinas](#) y [anticuerpos monoclonales](#) como el [bevacizumab](#), [cetuximab](#) y [trastuzumab](#), diseñados mediante técnicas de ingeniería genética, que de alguna forma intentan destruir las células cancerosas empleando la capacidad del sistema inmunitario para hacer diana en procesos celulares disfuncionales concretos. El mecanismo de acción de estas sustancias es más específico que el de la quimioterapia y se pretende de esta forma minimizar el daño a las células normales, sin embargo esta terapia no ha alcanzado el desarrollo de la quimioterapia.⁹¹

-37.6.5)- [Hormonoterapia](#).

--Ésta se basa en la utilización de medicamentos que interfieren con la producción de [hormonas](#) o en su acción (castración química), con el objetivo de disminuir la velocidad de crecimiento de algunos tipos de cáncer que afectan a tejidos hormonodependientes, como el cáncer de [mama](#), [endometrio](#) y [ovarios](#) en la mujer, o el de [próstata](#) en el varón. Entre los fármacos que pertenecen a este grupo se encuentran los antiestrógenos como el [tamoxifeno](#), los inhibidores de la aromatasa como el [letrosol](#), y los antiandrógenos, como el [acetato de ciproterona](#), y la bicalutamida; la [Goserelina](#) o Zoladex también tiene un efecto antihormonal mediante la facilitación de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas. También se considera terapia hormonal la utilización de la cirugía para

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

eliminar los órganos productores de hormonas, por ejemplo extirpación de [ovarios](#) en el cáncer de mama (castración quirúrgica).⁹¹

- 37.6.6)- [Trasplante de médula ósea](#).

- Se aplica principalmente al tratamiento de algunas formas de [leucemia](#) y [linfoma](#).⁹²

- 37.6.7)- [Terapia Génica](#).

- Utiliza [virus](#) para introducir genes al ADN de las células cancerosas para convertirlas en células no cancerosas. La terapia génica aún se encuentra en fase de experimentación, y uno de los grandes problemas de la terapia génica, radica en la ausencia de sistemas portadores adecuados, que lleven los genes exactamente a las células diana.⁹³

- 37.6.8)- [Aspectos Psicológicos](#).

-Una vez establecido el diagnóstico, es importante tener en cuenta los aspectos psicológicos, algunas reacciones al estrés, como consumo de alcohol, tabaco u otras drogas o unas estrategias psicológicas deficientes para afrontar los problemas, pueden perjudicar considerablemente la evolución de la enfermedad. Las líneas de tratamiento psicológico en los pacientes con cáncer se basan en la información al paciente, preparación a la hospitalización y a los efectos secundarios del tratamiento. Es importante asimismo tener en cuenta las relaciones familiares y la adaptación del individuo a los hándicaps que le provoca la enfermedad.⁹⁴ Para ello se puede utilizar la Escala de Apoyo Social Percibido (E.A.S.P. Rodríguez-Marín et al., 1989) para pacientes oncológicos.⁹⁵ También sería conveniente valorar el afrontamiento y las creencias de control sobre todo en la etapa de seguimiento.⁹⁶

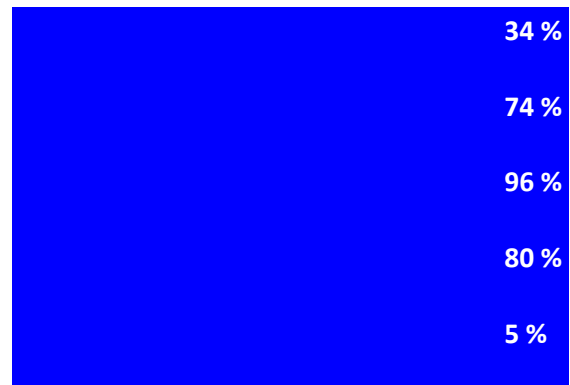
- 37.6.9)- [Cuidados Paliativos](#).

- Es la atención que se les da a los pacientes con objeto de mejorar su [calidad de vida](#). La meta no es la curación, sino tratar los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos, derivados. Uno de los aspectos más importantes, aunque no el único, consiste en el tratamiento del [dolor](#).⁹⁷

- 37.7)- Pronóstico.

Supervivencia media a los 5 años ()	
Cáncer de colon y recto ⁹⁸	53 %
	10 %
	85 %
	79 %

-Las posibilidades de supervivencia una vez realizado el diagnóstico, dependen primordialmente de lo temprano que se haya descubierto la enfermedad y del tipo de cáncer, pues algunos son más agresivos que otros. Las estadísticas de supervivencia se realizan generalmente en porcentaje de pacientes vivos 5 años después del momento del diagnóstico.¹⁰⁰ Excluyendo los carcinomas de piel que se curan casi en el 100 % de los casos, con las técnicas terapéuticas actuales, el cáncer es curable en aproximadamente el 50 % de los pacientes. Los principales factores que influyen en el pronóstico son:



- La localización del tumor primario.¹⁰⁰
- El tipo histológico con su grado de diferenciación celular, sus características biológicas y citogenéticas.¹⁰⁰
- La extensión de la enfermedad.¹⁰⁰
- La edad del paciente.¹⁰⁰
- El estado funcional o la reserva fisiológica del paciente.¹⁰⁰

- 37.8)- Profilaxis.



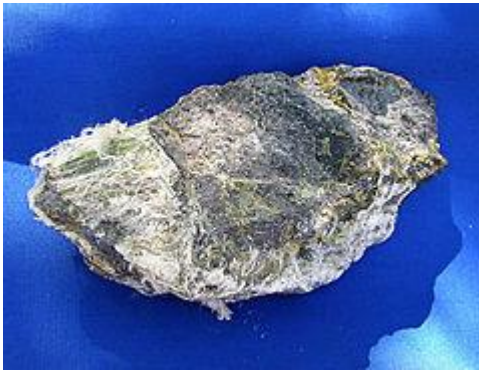
- El efecto perjudicial del tabaco puede afectar a los fumadores activos, y a quienes se exponen al humo (fumadores pasivos).

- Existen diferentes medidas preventivas relacionadas con los hábitos de vida, alimentación y otros factores, que son capaces de disminuir la probabilidad de aparición de cáncer.

- Las principales son:¹⁰¹

- Dejar de fumar: El consumo de tabaco en todas sus formas (cigarrillo, puro, tabaco de pipa) constituye el principal factor de riesgo en la aparición de cáncer de pulmón y hace más probable que surjan otros tumores malignos, entre ellos el cáncer de laringe, cáncer de lengua, cáncer de vejiga y cáncer de riñón. El efecto perjudicial del tabaco afecta no solo a los fumadores activos, sino también a aquellos que se exponen al humo –fumadores pasivos–.⁹

- **[Dieta](#)** saludable: en tal sentido se recomienda que sea variada, con la suficiente cantidad de nutrientes y rica en fruta fresca, verduras y productos confeccionados con harina integral, como [pan integral](#).¹⁰²
 - **Fibra.** El escaso consumo de fibras vegetales favorece la aparición de [cáncer de colon](#), por ello es recomendable una dieta que contenga fibras naturales comestibles, como la celulosa presente en la fruta fresca y la celulosa presente en los panes y harinas integrales, o en el arroz integral.⁹
 - **[Aceite de oliva](#).** Aunque el aceite de oliva disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto agudo de miocardio por ser rico en ácidos grasos monoinsaturados, no tiene ningún efecto preventivo conocido sobre la aparición de cáncer.¹⁰³
 - **[Micotoxinas](#).** Resultan nocivos los alimentos contaminados por micotoxinas (por ejemplo [aflatoxinas](#)), por favorecer la aparición de cáncer de hígado.¹⁰⁴
 - Se desaconseja el consumo asiduo de bebidas alcohólicas, pues incrementa el riesgo de aparición de distintos tipos de cáncer, incluyendo [cáncer de laringe](#), [cáncer de esófago](#) y [cáncer de mama](#).¹⁰³
- Evitar la exposición prolongada al sol, o a otras fuentes de [radiación ultravioleta](#), como las lámparas empleadas habitualmente en los salones de bronceado, Estudios epidemiológicos han demostrado una relación causal entre la exposición prolongada a la radiación solar y la aparición de [cáncer de piel](#). Para una persona de tez clara en latitudes subtropicales, como ocurre en gran parte de Argentina, los países mediterráneos, México y el sur de Estados Unidos, al nivel del mar, el tiempo de exposición directo diario recomendable sería de 30 minutos. Después de este plazo se hace necesario el uso de protectores contra la radiación ultravioleta. Las poblaciones de tez más pigmentadas tienen mayor resistencia al efecto de la radiaciones ultravioletas pero aun así conviene evitar el exceso de exposición.¹⁰⁵
- **Ejercicio físico.** El ejercicio físico moderado o intenso, practicado de forma regular, disminuye la probabilidad de aparición de determinados tipos de cáncer, incluyendo [cáncer de mama](#), [cáncer de colon](#), [cáncer de endometrio](#) y [cáncer de próstata](#).¹⁰³
- **[Helicobacter pylori](#)** es una [bacteria](#) que se encuentra con mucha frecuencia en el [aparato digestivo](#), hasta el punto de que puede afectar al 50 % de la población, está implicada en la génesis de la [úlcera péptica](#) y tiene la capacidad de transformar las células gástricas epiteliales y favorecer la aparición de [cáncer de estómago](#).¹⁰⁶
- **[Piel](#).** Es recomendable observar el aspecto de la piel periódicamente, sobre todo las manchas o protuberancias nuevas, o aquellas que hayan variado de tamaño, forma o color, las cuales deben ser evaluadas por un médico, con objeto de realizar un diagnóstico temprano del [cáncer de piel](#). Deben prestar especial atención las personas de tez clara, o aquellas que se expongan de forma habitual durante largos periodos a [radiación solar](#) sin protección.¹⁰⁷



- El [amianto](#) es un mineral cancerígeno que tiene muchas aplicaciones.

- Evitar la exposición a agentes cancerígenos, muchos de ellos se emplean en determinados procesos industriales. Algunas de las sustancias consideradas como cancerígenos en la actividad laboral incluyen: [amianto](#), [arsénico](#), [benceno](#), [berilio](#), [cadmio](#), [cobalto](#), [dibromuro de etileno](#), gases de motores diésel, [fibra de vidrio](#), [formaldehído](#), polvo de madera, [radón](#), sílice cristalina y [cloruro de vinilo](#).¹⁰⁸
- Las prácticas [sexuales](#) deben ser seguras, algunas [enfermedades de transmisión sexual](#) pueden aumentar la probabilidad de que aparezcan ciertos tipos de cáncer, por ejemplo la [hepatitis C](#) y la [hepatitis B](#), el virus de [papiloma](#) genital, o el [VIH](#), los enfermos con [sida](#) tiene predisposición al [sarcoma de Kaposi](#), [linfoma](#) y [cáncer de cuello de útero](#).¹⁰⁹
- [Vacunación](#): Las [vacunas](#) para algunos [virus](#), pueden prevenir determinados tipos de cáncer. Por ejemplo la vacunación universal contra la [hepatitis B](#), puede reducir la incidencia de [hepatocarcinoma](#). Existe una vacuna recientemente aprobada contra el [virus del papiloma humano](#) para evitar la aparición del [cáncer de cuello de útero](#).¹¹⁰

- 37.8.1)- *Screening*.

- El [screening](#) consiste en detectar signos de una enfermedad en personas sanas que aparentemente no muestran ninguna manifestación de ella, con la finalidad de tratarla en fases precoces, cuando es más probable lograr la curación. En el campo de la [oncología](#) se ha demostrado que es útil realizar *screening* para la detección precoz del [cáncer de mama](#), [cáncer de cérvix](#) y [cáncer colorrectal](#). Sin embargo actualmente no se recomienda para otros tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón y el cáncer de páncreas, pues no se ha logrado mejorar la supervivencia de los pacientes.¹¹¹

- Cáncer de cuello de útero. Se recomienda realizar la [Prueba de Papanicolaou](#) o citología de cérvix, a todas las mujeres a partir de los 25 años, o a los tres años de inicio de las relaciones sexuales. Se aconseja repetir la prueba al año, y si los dos primeros resultados son negativos realizarla cada tres años hasta los 65.¹¹²
- Cáncer de mama. El *screening* se realiza mediante [mamografías](#). Generalmente cada dos años entre los 50 y 70 aproximadamente. En algunas circunstancias especiales, como trastornos genéticos que aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, las pruebas pueden realizarse a edades más tempranas y con mayor frecuencia.¹¹³ Existen discrepancias en la comunidad científica sobre la utilidad del *screening* del cáncer de mama mediante mamografía. Una revisión Cochrane del año

2011, llegó a la conclusión de que con las técnicas actuales de *screening*, no existen diferencias claras en la tasa de supervivencia.¹¹⁴

- Cáncer de colon. Aunque no existe un consenso generalizado, se aconseja realizar el *screening* a personas de más de 50 años, aquellos que presenten [colitis ulcerosa](#), [enfermedad de Crohn](#) u otra enfermedad que haga más probable la aparición del cáncer, así como a los familiares directos de pacientes ya diagnosticados. Se lleva a cabo mediante la prueba de sangre oculta en heces, y si esta es positiva se practica [colonoscopia](#). En ocasiones se realiza directamente la colonoscopia.¹¹⁵
- Cáncer de estómago. El cribado del cáncer de estómago mediante la realización de [gastroscopia](#) no se ha demostrado de utilidad aplicado a la población general. Sin embargo si puede ser útil en determinados grupos de riesgo, como familiares de primer grado de pacientes afectados, o en países donde existe alta incidencia de este tumor, como Japón.¹¹⁶

- 37.9)- El cáncer en el Mundo Animal.



- Los perros de raza bóxer son propensos a desarrollar cáncer, por lo que se recomienda mantenerlos alejados de ambientes contaminados por humo de tabaco.¹¹⁷

- Los animales pueden desarrollar cáncer de la misma forma que los humanos, si bien en cada especie se presenta la enfermedad con unas características propias. La base del tratamiento veterinario es similar a la que se realiza en humanos: cirugía, quimioterapia y radioterapia. No es infrecuente que se plantee la posibilidad de amputación de una extremidad para salvar la vida del animal, en los linfomas sin embargo la única opción terapéutica es la quimioterapia.

- [Gato](#). En el gato, los tumores malignos más frecuentes son las leucemias y linfomas, los cánceres de piel y los tumores mamarios, estos últimos son más habituales en razas de pelo corto y [gato siamés](#). Las gatas que han sido [castradas](#) tienen una probabilidad muy baja de desarrollar cáncer mamario si se las compara con los animales intactos. Los gatos de color blanco son más propensos al cáncer de piel por lo que se recomienda a sus amos que los protejan contra luz del sol. La alta incidencia de linfomas en el gato está en gran parte facilitada por la infección por el [virus de la leucemia felina](#) y el [virus de la inmunodeficiencia felina](#), que son virus oncogénicos. Las manifestaciones de los linfomas son muy variadas, pero frecuentemente se producen linfomas intestinales que provocan náuseas, vómitos, heces con sangre y pérdida de peso progresiva en el animal.¹¹⁸ En estudios rigurosos

se ha demostrado que la incidencia de cáncer de boca en gatos que viven en ambientes contaminados por humo de tabaco es más alta que la que presentan los animales que viven en hogares donde no se fuma.¹¹⁹

- **Perro.** En el perro el cáncer más frecuente es el de mama, seguido por el de piel. Otros tipos habituales son los de [aparato digestivo](#) y aparato genital en machos. La edad media de aparición son los nueve años, aunque pueden ocurrir a cualquier edad. En general los animales de razas puras son más propensos que los mestizos, determinadas razas están predispuestas a la aparición de ciertos tumores por motivos genéticos, el [bóxer](#) por ejemplo es afectado frecuentemente por cáncer de piel, el [fox terrier](#) por tumores testiculares, mientras que el [dogo](#), [rottweiler](#), [mastín](#) y otros perros de gran tamaño por tumores óseos.¹²⁰ Un tipo de cáncer específico de los perros es el [tumor venéreo transmisible](#) que afecta al área genital y es transmisible durante la cópula.¹²¹
- **Demonio de Tasmania:** En esta especie animal, se presenta un tipo particular de cáncer que se caracteriza por ser [contagioso](#); las células cancerígenas pueden transmitirse de un individuo a otro a través de heridas o lesiones por mordedura. Este cáncer produce la [enfermedad de tumores faciales del demonio de Tasmania](#), la cual afecta tanto a hembras como a machos de esta especie (*Sarcophilus harrisii*).¹²²

- 37.10)- Tumores en el Mundo Vegetal.

- Los vegetales presentan a veces tumoraciones que pueden perjudicar su desarrollo y se conocen como [agallas](#) o fitomas. Están causados por larvas de insectos, [nemátodos](#), hongos o por determinadas bacterias como [agrobacterium tumefaciens](#).¹²³¹²⁴

- 37.11)- Terminología.

Cáncer	
Tipos de cáncer	Cáncer cerebral • Cáncer de colon • Cáncer de corazón • Cáncer de esófago • Cáncer de estómago • Cáncer de hígado • Cáncer de labio • Cáncer de laringe • Cáncer de lengua • Cáncer de mama • Cáncer de pene • Cáncer de ovario • Cáncer de páncreas • Cáncer de piel • Cáncer de próstata • Cáncer de pulmón • Cáncer de riñón • Cáncer de testículo • Cáncer de tiroides • Cáncer de útero • Cáncer de cuello de útero • Cáncer de vagina • Cáncer de vejiga • Cáncer de vesícula • Cáncer óseo • Cáncer rinofaríngeo
Clasificación	Carcinoma (carcinoma epidermoide , carcinoma basocelular , adenocarcinoma) • Sarcoma (angiosarcoma , liposarcoma , osteosarcoma , leiomiomasarcoma , rabdomyosarcoma , sarcoma de Kaposi , sarcoma de Ewing) • Apudoma (insulinoma , gastrinoma , feocromocitoma) • Tumor de células germinales (germinoma , coriocarcinoma , teratoma), • Glioma (glioblastoma , oligodendroglioma , ependimoma) • Leucemia • Linfoma •

	Mieloma múltiple
Cáncer hereditario	Síndrome de Lynch • Neoplasia endocrina múltiple • Poliposis adenomatosa familiar • Retinoblastoma • Síndrome de Li-Fraumeni • Síndrome de Turcot • Síndrome de von Hippel-Lindau • Xerodermia pigmentosa
Fisiopatología	Célula madre cancerosa • Oncogén (HER2/neu , Ras , Myc , TERT) • Gen supresor tumoral (APC , ATM , BRCA1 , BRCA2 , CHEK2 , CDKN2A , SMAD4 , RB1 , TP53) • Virus oncogénico (EBV , HPV) • Carcinógeno • Metástasis
Marcadores tumorales	Alfa-fetoproteína • Antígeno carcinoembrionario • Antígeno oncofetal • Antígeno prostático específico • CA 19-9 • CA-125
Tratamiento	Cirugía • Radioterapia • Quimioterapia • Inmunoterapia • Quimioembolización • Radioembolización • Anticuerpos monoclonales • Citostático • Antineoplásico • Célula madre
Citostáticos	L-Asparaginasa • Bleomicina • Busulfan • Cisplatino • Ciclofosfamida • Carboplatino • Cladribina • Clorambucilo • Docetaxel • Etoposido • Ifosfamida • Irinotecan • Mecloretamina • Melfalan • Metotrexato • Mitomicina • Pentostatina • Procarbazina • Topotecan • Vinblastina • Vincristina • Vinorelbina
Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab • Cetuximab • Trastuzumab
Oncología	Oncología médica • Oncología radioterápica • Cáncer infantil • Cuidados paliativos

- 37.12)- Véase También.

- [Tumor y neoplasia](#)

- 37.13)-- Referencias.

1. [Volver arriba](#) ↑ [Real Academia Española](#) y [Asociación de Academias de la Lengua Española](#) (2014). «cáncer». *Diccionario de la lengua española* (23.ª edición). Madrid: [Espasa](#). ISBN 978-84-670-4189-7.
2. [Volver arriba](#) ↑ Robbins, Stanley L. *Patología estructural y funcional*. Interamericana.
3. [Volver arriba](#) ↑ «What is the cancer?» [Definición del cáncer]. *cancer.gov* (en inglés). [Washington D. C.](#): [National Cancer Institute](#).

4. [Volver arriba](#) ↑ [«¿Qué es el cáncer?»](#). National Cancer Institute.
5. [Volver arriba](#) ↑ [Manual CTO de Medicina y Cirugía, tomo I, ISBN 84-930264-3-3..](#)
6. [Volver arriba](#) ↑ Gandur, N. (s.a.). Manual de enfermería oncológica.
7. [Volver arriba](#) ↑ Muñoz, A. (2004). Cáncer: genes y nuevas terapias. España: Hélice.
8. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) Muñoz, A. (2004). *Cáncer: genes y nuevas terapias*. España: Hélice.
9. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [El Cáncer. Aspectos básicos sobre su biología, clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento](#). Ministerio de Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología, 2004. República de Colombia.
10. [Volver arriba](#) ↑ Juan Jaramillo Antiñón: *El cáncer. Fundamentos de oncología*, página 89. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1991, [ISBN 9977-67-177-X](#).
11. [Volver arriba](#) ↑ ICPI, I. (2004). Ya puedes prevenir el cáncer. México: Victory Marketing.
12. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [Las características de las células cancerosas](#). Cancerquest.
13. [Volver arriba](#) ↑ [Cáncer](#). Organización Mundial de la Salud, febrero de 2012.
14. [Volver arriba](#) ↑ José Fernández Piqueras: *Los microRNAs como genes de susceptibilidad en cáncer*. Curso de Genética Humana. Sociedad Española de Genética, Valencia 24-26, enero de 2008.
15. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [Maite Hernández Menéndez, María de los Ángeles Ríos Hernández: Oncogenes y cáncer](#). Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Oncol 1999;15(2):131-9
16. [Volver arriba](#) ↑ Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T (2012). [«American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity»](#). *CA Cancer J Clin* 62 (1): 30-67. [PMID 22237782](#). [doi:10.3322/caac.20140](#).
17. [Volver arriba](#) ↑ Parkin DM, Boyd L, Walker LC (2011). [«16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010»](#). *British Journal of Cancer* 105 (Suppl 2): S77-81. [PMC 3252065](#). [PMID 22158327](#). [doi:10.1038/bjc.2011.489](#).
18. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [f](#) [g](#) [h](#) [Franks, AL; Slansky, JE \(2012 Apr\). «Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer»](#). *Anticancer Res* 32 (4): 1119-36. [PMC 3349285](#). [PMID 22493341](#).
19. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [f](#) [g](#) [Han Y, Chen W, Li P, Ye J \(2015\). «Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis.»](#). *Medicine (Baltimore)* (Meta-análisis) 94 (38): e1612. [PMC 4635766](#). [PMID 26402826](#). [doi:10.1097/MD.0000000000001612](#).
20. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [Catassi C, Bearzi I, Holmes GK \(abril de 2005\). «Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers»](#). *Gastroenterology* (Revisión) 128 (4 Suppl 1): S79-86. [PMID 15825131](#).
21. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [Generalidades en oncología](#). Fundación para la Excelencia y la Calidad en la Oncología.
22. [Volver arriba](#) ↑ [Tratamiento del cáncer](#). Organización Mundial de la Salud.
23. [Volver arriba](#) ↑ RAE. [«carcinoma»](#).
24. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland](#). Edit. Interamericana.

25. [Volver arriba](#) ↑ RAE. «cancro» (en español).
26. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [Joan Massagué: *Hacia una comprensión del cáncer.*](#)
Fronteras del conocimiento.
27. [Volver arriba](#) ↑ [La incidencia mundial de cáncer aumentará un 75 % en 2030 según la OMS.](#) SINC, publicado el 31 de mayo de 2012.
28. [Volver arriba](#) ↑ <http://globocan.iarc.fr>.
29. [Volver arriba](#) ↑ [1]
30. [Volver arriba](#) ↑ [G. López-Abente, M. Pollán, N. Aragonés, B. Pérez Gómez, V. Hernández Barrera, V. Lope, B. Suárez: *Situación del cáncer en España: incidencia.*](#)
Anales Sis San Navarra v.27 n.2 Pamplona mayo-ago. 2004, ISSN 1137-6627.
31. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [Anand, P; Kunnumakkara, AB; Sundaram, C; Harikumar, KB; Tharakan, ST; Lai, OS; Sung, B; et al. \(2008 Sep\). «Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes». *Pharm Res* 25 \(9\): 2097-116. \[PMC 2515569\]\(#\). \[PMID 18626751\]\(#\). \[doi:10.1007/s11095-008-9661-9\]\(#\).](#)
32. [Volver arriba](#) ↑ [Kravchenko J, Akushevich I, Manton, KG \(2009\). Cancer mortality and morbidity patterns in the U. S. population: an interdisciplinary approach. Berlin: Springer. \[ISBN 0-387-78192-7\]\(#\).](#)
33. [Volver arriba](#) ↑ [World Health Organization, ed. \(Updated February 2015\). «Cancer Fact sheet N°297».](#)
34. [Volver arriba](#) ↑ [Tolar, J; Neglia, JP \(2003 Jun\). «Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals». *J Pediatr Hematol Oncol* 25 \(6\): 430-4. \[PMID 12794519\]\(#\).](#)
35. [Volver arriba](#) ↑ [Biesalski, H. K., Bueno de Mesquita, B., Chesson, A., Chytil, F., Grimble, R., Hermus, R. J., Köhrle, J., Lotan, R., Norpoth, K., Pastorino, U., Thurnham, D. \(1998 May-Jun\). «European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. Lung Cancer Panel». *CA Cancer J Clin* 48 \(3\): 167-76; discussion 164-6. \[PMID 9594919\]\(#\). \[doi:10.3322/canjclin.48.3.167\]\(#\).](#)
36. [Volver arriba](#) ↑ [Kuper, H.; Boffetta, P.; Adami, H. O. \(2002 Sep\). «Tobacco use and cancer causation: association by tumour type». *J Intern Med* 252 \(3\): 206-24. \[PMID 12270001\]\(#\). \[doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01022.x\]\(#\).](#)
37. ↑ [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [Kuper, H.; Adami, H. O.; Boffetta, P. \(2002 Jun\). «Tobacco use, cancer causation and public health impact». *J Intern Med* 251 \(6\): 455-66. \[PMID 12028500\]\(#\). \[doi:10.1046/j.1365-2796.2002.00993.x\]\(#\).](#)
38. [Volver arriba](#) ↑ [Sasco, A. J.; Secretan, M. B.; Straif, K. \(2004 Aug\). «Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence». *Lung Cancer* 45 \(Suppl 2:S3-9\). \[PMID 15552776\]\(#\). \[doi:10.1016/j.lungcan.2004.07.998\]\(#\).](#)
39. [Volver arriba](#) ↑ [Schütze, M., Boeing, H., Pischon, T., Rehm, J., Kehoe, T., Gmel, G., Olsen, A., Tjønneland, A. M., Dahm, C. C., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Trichopoulou, A., Benetou, V., Zylis, D., Kaaks, R., Rohrmann, S., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., Vineis, P., Rodríguez, L., Agudo, A., Sánchez MJ, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Peeters PH, van Gils CH, Khaw KT, Wareham N, Allen, N. E., Key, T. J., Boffetta, P., Slimani, N., Jenab, M., Romaguera, D., Wark, P. A., Riboli, E., Bergmann, M. M. \(2011 Apr\). «Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study». *BMJ* 7 \(342\): d1584. \[PMC 3072472\]\(#\). \[PMID 21474525\]\(#\). \[doi:10.1136/bmj.d1584\]\(#\).](#)
40. [Volver arriba](#) ↑ [Irigaray, P; Newby, JA; Clapp, R; Hardell, L; Howard, V; Montagnier, L; Epstein, S; et al. \(2007 Dec\). «Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview». *Biomed Pharmacother* 61 \(10\): 640-58. \[PMID 18055160\]\(#\). \[doi:10.1016/j.biopha.2007.10.006\]\(#\).](#)

41. [Volver arriba ↑](#) (Press release). World Health Organization, ed. (2007). [«WHO calls for prevention of cancer through healthy workplaces»](#).
42. [↑ Saltar a: ^a/_b](#) Kushi, LH; Byers, T; Doyle, C; Bandera, EV; McCullough, M; McTiernan, A; Gansler, T; *et al.* (2006 Sep-Oct). [«American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity»](#). *CA Cancer J Clin* 56 (5): 254–81; quiz 313–4. PMID 17005596. doi:10.3322/canjclin.56.5.254.
43. [Volver arriba ↑](#) Pagano, JS; Blaser, M; Buendia, MA; Damania, B; Khalili, K; Raab-Traub, N; Roizman, B (2004 Dec). [«Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation»](#). *Semin Cancer Biol* 14 (6): 453–71. PMID 15489139. doi:10.1016/j.semcancer.2004.06.009.
44. [Volver arriba ↑](#) Samaras, V; Rafailidis, PI; Mourtzoukou, EG; Peppas, G; Falagas, ME (2010 Jun 3). [«Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review»](#). *J Infect Dev Ctries* 4 (5): 267-81. PMID 20539059. doi:10.3855/jidc.819.
45. [↑ Saltar a: ^a/_b](#) Chapter 14: Ionizing Radiation". In Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC Jr, Gansler TS, Holland JF, Frei E III. *Cancer medicine* (6th ed.). Hamilton, Ont: B.C. Decker. ISBN 1-55009-113-1
46. [Volver arriba ↑](#) Brenner, DJ; Hall, EJ (2007 Nov 29). [«Computed tomography-an increasing source of radiation exposure»](#). *N Engl J Med* 357 (22): 2277-84. PMID 18046031. doi:10.1056/NEJMr072149.
47. [Volver arriba ↑](#) Cleaver JE, Mitchell DL (2000). "15. Ultraviolet Radiation Carcinogenesis". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, *et al.* *Holland-Frei Cancer Medicine* (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. ISBN 1-55009-113-1
48. [Volver arriba ↑](#) World Health Organization (ed.). [«IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans»](#).
49. [↑ Saltar a: ^a/_b](#) Roukos, DH (2009 Apr). [«Genome-wide association studies: how predictable is a person's cancer risk?»](#). *Expert Rev Anticancer Ther* 9 (4): 389-92. PMID 19374592. doi:10.1586/era.09.12.
50. [Volver arriba ↑](#) [Natasha Y. Frank, Tobias Schatton, Markus H. Frank: The therapeutic promise of the cancer stem cell concept](#). *The Journal of Clinical Investigation*, 2010; 120(1): 41–50. doi: 10.1172/JCI41004.
51. [Volver arriba ↑](#) [Feliciano J. Ramos Fuentes: «Genética y cáncer: Diagnóstico molecular.» Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel](#). Consultado el 14 de febrero de 2013
52. [Volver arriba ↑](#) [Programa de asesoramiento genético en cáncer familiar](#). Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
53. [Volver arriba ↑](#) [Página de Lynch Syndrome de GeneReviews \(NCBI\)](#).
54. [Volver arriba ↑](#) Hsu, Evelyn K; Mamula, Petar; Ruchelli, Eduardo D (3 de enero de 2011). [«Intestinal Polyposis Syndromes»](#). *Reference* (en inglés). Medscape.
55. [Volver arriba ↑](#) [Neoplasia Endocrina Múltiple](#). Clínica Universitaria de Navarra.
56. [Volver arriba ↑](#) [Online Mendelian Inheritance in Man: Síndrome de Peutz-Jeghers](#).
57. [Volver arriba ↑](#) Kimonis V, Goldstein A, Pastakia B, Yang M, Kase R, DiGiovanna J, Bale A, Bale S (1997). «Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome». *Am J Med Genet* 69 (3): 299-308. PMID 9096761. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M.

58. [Volver arriba ↑](#) Maltoni CFM, Holland JF (2000). "Chapter 16: Physical Carcinogens". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. Holland-Frei Cancer Medicine (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. [ISBN 1-55009-113-1](#).
59. [↑ Salta a: ^a ^b ^c](#) Henderson BE, Bernstein L, Ross RK (2000). "Chapter 13: Hormones and the Etiology of Cancer". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. Holland-Frei Cancer Medicine (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. [ISBN 1-55009-113-1](#)
60. [Volver arriba ↑](#) Rowlands, MA; Gunnell, D; Harris, R; Vatten, LJ; Holly, JM; Martin, RM (15 de mayo de 2009). [«Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis»](#). *Int J Cancer* 124 (10): 2416-29. [PMC 2743036](#). [PMID 19142965](#). [doi:10.1002/ijc.24202](#).
61. [↑ Salta a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f ^g ^h ⁱ](#) Fasano, A (2011 Jan). [«Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer»](#). *Physiol Rev* 91 (1): 151-75. [PMID 21248165](#). [doi:10.1152/physrev.00003.2008](#).
62. [Volver arriba ↑](#) Fasano, A (2009). [«Conocimiento del diálogo de interacción entre el microbio y el hospedador»](#). *Ann Nestlé* 67 (1): 9–18. [doi:10.1159/000225912](#).
63. [Volver arriba ↑](#) Hollon, J; Puppa, EL; Greenwald, B; Goldberg, E; Guerrero, A; Fasano, A (2015 Feb 27). [«Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity»](#). *Nutrients* 7 (3): 1565-76. [PMID 25734566](#). [doi:10.3390/nu7031565](#).
64. [Volver arriba ↑](#) Fasano, A (2012 Oct). [«Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications»](#). *Clin Gastroenterol Hepatol* 10 (10): 1096-100. [PMC 3458511](#). [PMID 22902773](#). [doi:10.1016/j.cgh.2012.08.012](#).
65. [Volver arriba ↑](#) Federico Mayor Menéndez: [Mecanismos de señalización celular: implicaciones fisiopatológicas](#).
66. [Volver arriba ↑](#) [Manual de Patología General. Daño celular irreversible. Apoptosis](#). Universidad Católica de Chile.
67. [Volver arriba ↑](#) Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C. A., Krieger M., Scott M. P., Zipursky S. L., Darnell J. (2004). *Molecular Biology of the Cell* (5ena edición). Nova York: WH Freeman. p. 963.
68. [Volver arriba ↑](#) Alexandrov, Ludmil B.; Ju, Young Seok; Haase, Kerstin; Loo, Peter Van; Martincorena, Iñigo; Nik-Zainal, Serena; Totoki, Yasushi; Fujimoto, Akihiro et al. (4 de noviembre de 2016). [«Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer» \[Firmas mutaciones asociadas con el tabaquismo en el cáncer humano\]](#). *Science* (en inglés) 354 (6312): 618-622. [ISSN 0036-8075](#). [PMID 27811275](#). [doi:10.1126/science.aag0299](#). Consultado el 20 de febrero de 2017.
69. [Volver arriba ↑](#) [Jesús Merino Pérez y María José Noriega Borge: Crecimiento y diferenciación celular](#). Fisiología Celular. Universidad de Cantabria.
70. [Volver arriba ↑](#) [Ksenya Shchors, Gerard Evan: Tumor Angiogenesis: Cause or Consequence of Cancer?](#). *Cancer Res* 2007; 67: (15). August 1, 2007.
71. [↑ Salta a: ^a ^b](#) [Joan Massagué: Evolución y metástasis del cáncer](#). SEBBM 160, junio de 2009.
72. [Volver arriba ↑](#) [Lourdes Rodríguez-Fragoso, Francisco Rafael Jurado-León, Jorge Alberto Reyes-Esparza: La proteólisis en la invasión y metástasis de la célula tumoral](#). *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*, Vol. 46, Núm. 1, enero-febrero de 2000, pp 33-46.
73. [Volver arriba ↑](#) [Trepát, Xavier: Mecánica de la migración celular](#). Investigación y Ciencia, noviembre de 2009.

74. [Volver arriba ↑](#) VV.AA: *Oncogenes y genes supresores de tumores*. Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica, 2002.
75. [Volver arriba ↑](#) Feliciano J. Ramos Fuentes: *Genética y cáncer. Diagnóstico molecular*. Boletín oncológico del área sanitaria de Teruel, 2013.
76. [Volver arriba ↑](#) *Los biomarcadores oncológicos siguen ganando importancia*. El Mundo, publicado el 20 de abril de 2010.
77. [Volver arriba ↑](#) *Marcadores de tumores*. Hoja informativa del Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU).
78. [Volver arriba ↑](#) *Tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en estadios tempranos*. Información para los pacientes. Oncology nurse edition.
79. [Volver arriba ↑](#) *El receptor de EGF (EGFR): Una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores*. Biocáncer 3, 2006.
80. [Volver arriba ↑](#) Carlos Roa S, Iván Roa E, Xabier de Aretxabala U, Angélica Melo A, Gaspar Faría O, Oscar Tapia E: *Mutación del gen K-ras en el cáncer de la vesícula biliar*. Rev Méd Chile 2004; 132: 955-960, ISSN 0034-9887
81. [Volver arriba ↑](#) Mateo Lozano, Silvia: *Sarcoma de Ewing: nuevas aproximaciones terapéuticas y búsqueda de dianas biológicas del oncogén EWS/FLI-1*, 2007, (tesis doctoral).
82. [Volver arriba ↑](#) Angélica Rangel-López, Patricia Piña-Sánchez, Mauricio Salcedo: *Variaciones genéticas del gen supresor de tumores TP53: relevancia y estrategias de análisis*. Rev. Invest. Clín. v.58 n.3 México may./jun. 2006
83. [Volver arriba ↑](#) *ATM*. Genetics Home Reference.
84. [Volver arriba ↑](#) VV.AA: *Genética médica*. Universidad de Barcelona, ISBN 84-475-2809-X.
85. [Volver arriba ↑](#) *Genética y predisposición a cáncer*. ([enlace roto](#) disponible en [Internet Archive](#); véase el [historial](#) y la [última versión](#)). Sociedad Española de Oncología Médica.
86. [Volver arriba ↑](#) *Grado de un tumor: preguntas y respuestas*. Instituto Nacional del Cáncer.
87. [Volver arriba ↑](#) *Estadificación del cáncer*. Instituto Nacional del Cáncer. Hoja informativa.
88. [Volver arriba ↑](#) *Agentes citostáticos*.
 - [Archivado](#) el 16 de mayo de 2013 en la [Wayback Machine](#). Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Comisión de Salud Pública de Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, España, 2003.
89. [Volver arriba ↑](#) [2] DIFERENCIAS EN LA CALIDAD DE VIDA: UN ESTUDIO LONGITUDINAL DE PACIENTES DE CÁNCER RECIBIENDO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA.
90. [Volver arriba ↑](#) [3] ANSIEDAD Y DEPRESIÓN. VALIDACIÓN DE LA ESCALA HAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.
91. [Volver arriba ↑](#) ^{a b} *Terapias biológicas en el cáncer. Manual educativo para enfermería*. European Oncology. Nursing Society. Consultado el 10 de febrero de 2013
92. [Volver arriba ↑](#) Rocío Cárdenas Cárdenas: *Trasplante de médula ósea*. Medicina sur, México, vol. 7, núm. 2, abril-junio de 2000
93. [Volver arriba ↑](#) György, I. (2006). 110 Tratamientos contra el cáncer. España: Herder.
94. [Volver arriba ↑](#) J.P. Arbizu: *Factores psicológicos que intervienen en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento*. Servicio de Oncología.

- Hospital de Navarra. Pamplona. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, vol. 24, suplemento 1.
95. [Volver arriba](#) ↑ [4] Evaluación de las Dimensiones de Apoyo Social en pacientes Oncológicos.
 96. [Volver arriba](#) ↑ [5] Adaptación Psicosocial de mujeres con cáncer de mama: Afrontamiento y Creencias de Control en la etapa de seguimiento.
 97. [Volver arriba](#) ↑ [Definición *cuidado paliativo*, Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos](#)
 - [Archivado](#) el 14 de mayo de 2009 en la [Wayback Machine](#).
 98. ↑ [Saltar a: ^a^b^c^d^e^f^g^hⁱ](#) [Sociedad Española de Oncología Médica: *La situación del cáncer en España*. Volver arriba](#) ↑ [AECC: *Cáncer de páncreas*](#).
 99. ↑ [Saltar a: ^a^b^c^d^e^f](#) [Instituto Nacional del Cáncer: *Pronóstico del cáncer*](#).
 100. [Volver arriba](#) ↑ [Prevención del cáncer](#). Clínica Mayo.
 101. [Volver arriba](#) ↑ [¿Puede prevenirse el cáncer?](#). Instituto Nacional del Cáncer, hoja informativa.
 102. ↑ [Saltar a: ^a^b^c](#) [ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention](#).
 103. [Volver arriba](#) ↑ [Jaime Cornejo C.Orialis Villarroel G.: *Antecedentes generales sobre las aflatoxinas y otras micotoxinas y elementos a tener en cuenta para el diseño de práctica correctas de cultivo y elaboración de nueces*](#). División de Políticas Públicas Saludables y Promoción Departamento de Alimentos y Nutrición. Gobierno de Chile.
 104. [Volver arriba](#) ↑ [Sánchez-Sañdaña: *Radiación ultravioleta y cáncer a la piel*](#). Dermatología Peruana 2009, Vol 19(4).
 105. [Volver arriba](#) ↑ [Alberto Serrano, Myrna Candelaria-Hernández, Jaime De la Garza Salazar y Luis Alonso Herrera: *Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico*](#). Serrano et al, Cancerología 4 (2009): 193-204.
 106. [Volver arriba](#) ↑ [Cáncer de piel: células basales y células escamosas](#). American Cancer Society.
 107. [Volver arriba](#) ↑ [VV.AA: *Exposición a carcinógenos laborales en España: aplicación de la base de datos CAREX*](#). Arch Prev Riesg Labor 2000; 3 (4); 153-159.
 108. [Volver arriba](#) ↑ [Infección VIH y SIDA](#). American Cancer Society. Consultado el 10 de febrero de 2013
 109. [Volver arriba](#) ↑ [Silvia de Sanjosé Llongueras, Ana M. García García: *Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y prevención*](#), 4.^a monografía de la Sociedad Española de Epidemiología.
 110. [Volver arriba](#) ↑ [American Cancer Society: *Guidelines for the Early Detection of Cancer*](#).
 111. [Volver arriba](#) ↑ [Programa de cribado de cáncer de cuello de útero en el Servicio Vasco de Salud](#).
 112. [Volver arriba](#) ↑ [Programa de Detección Precoz del cáncer de mama dirigido a mujeres entre 50 y 69 años](#). Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Bienestar Social.
 113. [Volver arriba](#) ↑ [Gøtzsche PC, Nielsen M \(2011\). «Screening for breast cancer with mammography». En Gøtzsche, Peter C. *Cochrane Database Syst Rev* \(1\): CD001877. PMID 21249649. doi:10.1002/14651858.CD001877.pub4](#).
 114. [Volver arriba](#) ↑ [Asociación Española Contra el Cáncer: *Diagnóstico precoz de cáncer de colon*](#).
 115. [Volver arriba](#) ↑ [E. Quintero Carrión. D. Nicolás Pérez: *Tumores gástricos*](#). Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas 3.^a edición.

116. [Volver arriba ↑ «Cancer in Boxer Dogs.» All Boxer Info.](#)
117. [Volver arriba ↑ José Enrique Zaldívar Laguía: *Oncología felina II*. El Mundo del Gato.](#)
118. [Volver arriba ↑ VV.AA: p.53. «Expression and Environmental Tobacco Smoke Exposure in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma.» *Veterinary Pathology* May 2004 vol. 41 no. 3 209-214, doi: 10.1354/vp.41-3-209.](#)
119. [Volver arriba ↑ Elena María Martínez de Merlo, Carmen Pérez Díaz: *Situación actual de la oncología de pequeños animales en España*.](#)
120. [Volver arriba ↑ VV.AA: *Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México*. Rev Biomed 2003; 14:83-87.](#)
121. [Volver arriba ↑ «Experts tackle the devil's tumour.» 20 de febrero de 2007. BBC News.](#)
122. [Volver arriba ↑ Muy interesante: ¿Las plantas tienen cáncer?.](#)
123. [Volver arriba ↑ Kado, C.I. 2002. *Crown gall*. The Plant Health Instructor. DOI:10.1094/PHI-I-2002-1118-01.](#)
124.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

- 37.14)- Enlaces Externos.

-  [Wikcionario](#) tiene definiciones y otra información sobre [cáncer](#).
-  [Wikimedia Commons](#) alberga una galería multimedia sobre [Cáncer](#).
-  [Wikiquote](#) alberga frases célebres de o sobre [Cáncer](#).
- En [MedlinePlus](#) hay más información sobre [Cáncer](#)
- [¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Prevención e Información sobre tipos de Cáncer](#)
- [ATSDR en Español - ¿Qué es el cáncer?](#)
- [Cancer Commons.](#)
- [Sociedad Americana Contra El Cáncer](#)

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Cáncer&oldid=108365230>»

Categorías:

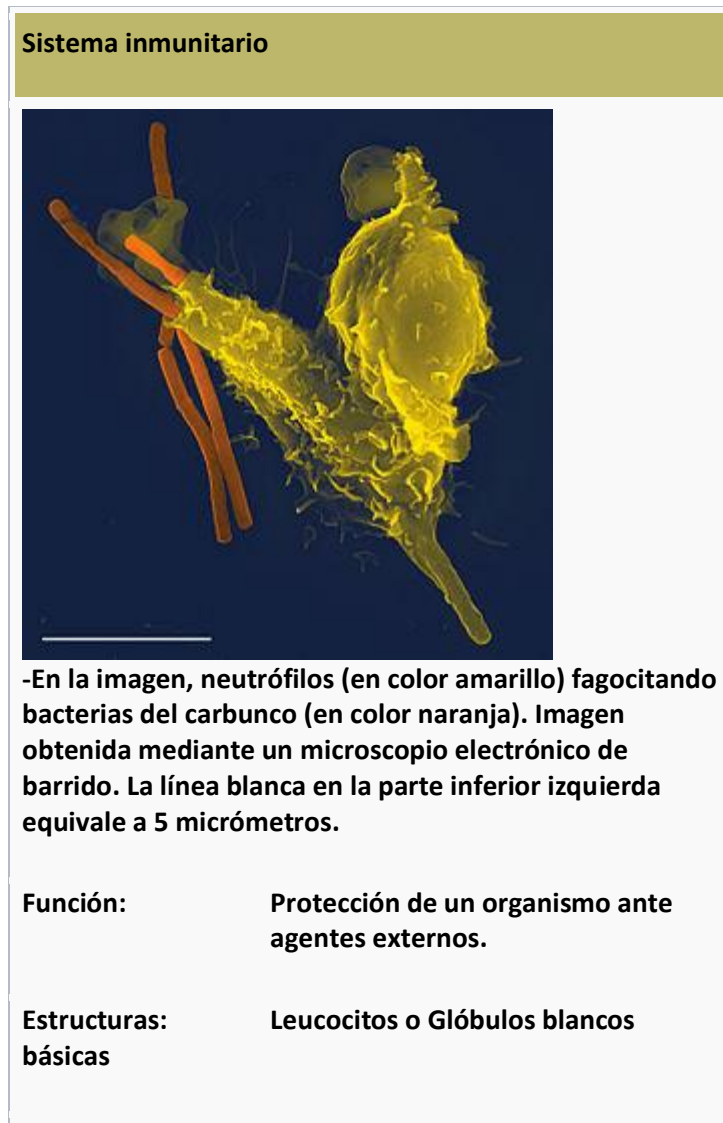
- [Términos médicos](#)
- [Cáncer](#)
- Se editó esta página por última vez el 1 jun 2018 a las 17:23.
- El texto está disponible bajo la [Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual 3.0](#); pueden aplicarse cláusulas adicionales. Al usar este sitio, usted acepta nuestros [términos de uso](#) y nuestra [política de privacidad](#).
- Wikipedia® es una marca registrada de la [Fundación Wikimedia, Inc.](#), una organización sin ánimo de lucro.
- [Normativa de privacidad](#)
- [Acerca de Wikipedia](#)
- [Limitación de responsabilidad](#)
- [Desarrolladores](#)
- [Declaración de cookies](#)
- [Versión para móviles.](#)
-

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXVIII -38)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre) -



-El Sistema Inmunitario : término preferido académicamente[1]) o inmunológico (del latín in-mūn(itātem) 'sin obligación', cient. 'inmunidad' y del griego sýn oúv 'con', 'unión', 'sistema', 'conjunto'), también conocido con el término . que es rechazado a menudo[1] , de Sistema Inmune , por influencia de la mala traducción del inglés de immune system; es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos, en el interior de un organismo, que lo protege contra las enfermedades, identificando y atacando a agentes patógenos y cancerosos.[2].

.Detecta una amplia variedad de agentes, desde virus hasta parásitos intestinales,[3] [4] , y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo, para funcionar correctamente.

-El Sistema Inmunitario se encuentra compuesto principalmente por: leucocitos : linfocitos,[5]y otros leucocitos,[6]; anticuerpos[7]; células T,[8]; citoquinas,[8]; macrófagos,[8] neutrófilos,[8]; entre otros componentes, que ayudan a su funcionamiento.[8].

.La detección es complicada, ya que los patógenos pueden evolucionar rápidamente, produciendo adaptaciones, que evitan el Sistema Inmunitario, y permiten a los patógenos infectar con éxito a sus huéspedes.[9].

-Para superar este desafío, se desarrollaron múltiples mecanismos que reconocen y neutralizan patógenos. Incluso los sencillos organismos unicelulares como las bacterias, que poseen sistemas enzimáticos que los protegen contra las infecciones virales.

.Otros mecanismos inmunitarios básicos, se desarrollaron en antiguos eucariontes y permanecen en sus descendientes modernos, como: las plantas, los peces, los reptiles y los insectos.

.Entre estos mecanismos, figuran: péptidos antimicrobianos llamados defensinas,[10]; la fagocitosis; y el sistema del complemento.

-Los vertebrados, como los humanos, tienen mecanismos de defensa, aún más sofisticados.[11].

.Los Sistemas Inmunitarios de los vertebrados constan de muchos tipos de proteínas, células, órganos y tejidos, los cuales se relacionan en una red elaborada y dinámica. Como parte de esta respuesta inmunitaria más compleja, el sistema inmunitario se adapta con el tiempo, para reconocer patógenos específicos de manera más eficaz. A este proceso de adaptación se le llama "inmunidad adaptativa" o "inmunidad adquirida", capaz de poder crear una memoria inmunitaria.[12].

.La memoria inmunitaria creada desde una respuesta primaria a un patógeno específico, proporciona una respuesta mejorada a encuentros secundarios, con ese mismo patógeno específico. Este proceso de inmunidad adquirida es la base de la vacunación.

-Los trastornos en el sistema inmunitario pueden ocasionar muchas enfermedades. La inmunodeficiencia ocurre cuando el sistema inmunitario es menos activo que lo normal,[13] lo que favorece las infecciones recidivantes y con peligro para la vida. La inmunodeficiencia puede ser el resultado de una enfermedad genética, como: la inmunodeficiencia combinada grave,[14]; o ser producida por fármacos; o por una infección, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que está provocado por el retrovirus VIH.[15].

- En cambio, las enfermedades autoinmunes, son consecuencia de un sistema inmunitario hiperactivo, que ataca tejidos normales, como si fueran organismos extraños. Entre las enfermedades autoinmunitarias comunes figuran: la tiroiditis de Hashimoto; la artritis reumatoide; la diabetes mellitus tipo 1; y el lupus eritematoso.

- La inmunología cubre el estudio de todos los aspectos del sistema inmunitario, que tienen relevancia significativa para la salud humana y las enfermedades. Se espera que la mayor investigación en este campo, desempeñará un papel importante en la promoción de la salud, y el tratamiento de enfermedades.

-Índice:

-38)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-38.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

-38.1.1)- Historia de la Inmunología.

-38.1.2)- Órganos Primarios y Secundarios.

-38.1.3)- Líneas Inmunitarias de Defensa.

-38.1.4)- Características del Sistema Inmunitario.

-38.1.5)- Barreras Superficiales y Químicas.

-38.1.6)- Inmunidad Innata .

-38.1.6.1)- Barreras Humorales y Químicas .

- 38.1.6.1.1)- Fiebre.
- 38.1.6.1.2)- Inflamación.
- 38.1.6.1.3)- Sistema del Complemento.
- 38.1.6.2)- Barreras Celulares del Sistema Innato.
- 38.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .
- 38.1.7.1)- Linfocitos .
- 38.1.7.1.1)- Linfocitos T - citotóxicos.
- 38.1.7.1.2)- Linfocitos T- colaboradores.
- 38.1.7.1.3)- Células T γ δ
- 38.1.7.1.4)- Anticuerpos y Linfocitos B.
- 38.1.7.1.5)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.
- 38.1.7.2)- Memoria Inmunitaria .
- 38.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.
- 38.1.7.2.2)- Inmunidad Activa e Inmunización.
- 38.1.8)- Trastornos de la Inmunidad Humana .
- 38.1.8.1)- Inmunodeficiencias.
- 38.1.8.2)- Autoinmunidad.
- 38.1.8.3)- Hipersensibilidad.
- 38.1.9)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.
- 38.1.10)- Inmunología de Tumores.
- 38.1.11)- Regulación Fisiológica.
- 38.1.12)- Manipulación en la Medicina.
- 38.1.13)- Manipulación por los Patógenos.
- 38.1.14)- Véase También.
- 38.1.15)- Referencias.
- 38.1.16)- Enlaces Externos.

-38.1.1)- Historia de la Inmunología.

- Inmunología: La inmunología es una ciencia que examina la estructura y función del sistema inmunitario. Se origina en la medicina y en los primeros estudios sobre las causas de la inmunidad a las enfermedades.

-La referencia más antigua a la inmunidad, se produjo durante la plaga de Atenas en el 430 a. C., donde Tucídides, notó que algunas personas que se habían recuperado de un brote anterior de la enfermedad, podían atender a los enfermos, sin contraer la enfermedad por segunda vez.[135].

. Esta observación de inmunidad adquirida, fue luego utilizada por Louis Pasteur, en el desarrollo de la vacunación y en su Teoría microbiana de la enfermedad.[136].

.La teoría de Pasteur se oponía a las teorías contemporáneas sobre las enfermedades, tales como la Teoría miasmática.

. No se confirmó que los microorganismos fueran la causa de las enfermedades infecciosas hasta 1891, cuando Robert Koch, enunció sus postulados, por los que recibió el Premio Nobel en 1905.[137].

. En 1901, con el descubrimiento del virus de la fiebre amarilla por Walter Reed, se confirmó que los virus son patógenos humanos.[138].

-Se produjo un gran avance en la inmunología hacia el final del siglo XIX, gracias al rápido desarrollo de los estudios de inmunidad humoral y de inmunidad celular.[139].

.De particular importancia fue el trabajo de Paul Ehrlich, quien propuso la Teoría de la Cadena Lateral, para explicar la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo; sus contribuciones al entendimiento de la inmunología humoral, que fueron reconocidos con el

Premio Nobel en 1908, recibido en conjunto con Elie Metchnikoff, el fundador de la inmunología celular.[140].

-Peter Gorer, descubrió en 1936, el antígeno H-2 del ratón, y consiguió el primer complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Mientras tanto, Peter Medawar y Thomas Gibson, pudieron aclarar funciones importantes de las células inmunitarias.

- En 1948, Astrid Fagraeus descubrió que los anticuerpos son producidos por los linfocitos B del plasma.

. Un año más tarde, Frank Macfarlane Burnet y Frank Fenner, publicaron su hipótesis sobre la tolerancia inmunitaria, que sería confirmada algunos años más tarde por Jacques Miller, con el descubrimiento de la eliminación de linfocitos T autorreactivos en el timo.

- En 1957, Frank Macfarlane Burnet, describió la teoría de la selección clonal, como principio central de la inmunidad adaptativa.[141].

-A finales de la década de 1960 y principios de la década de 1970, John David y Barry Bloom descubrieron el Factor Inhibidor de Migración de los Macrófagos (MIF), y una nueva clase de sustancias secretadas por los linfocitos.

. Dudley Dumonde acuñó el término "linfocina" para estas sustancias.

- Stanley Cohen, que en 1986 consiguió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de los factores de crecimiento NGF y EGF,[142] [143], comenzó a estudiar a principios de la década de 1970, las funciones de los factores denominados "linfocinas", junto con Takeshi Yoshida; descubriendo que estas sustancias pertenecen a un grupo de sustancias mensajeras, que son producidas por muchos tipos diferentes de células del sistema inmunitario.

-En 1974 Stanley Cohen, propuso el término "citocina", que se consolidó con el descubrimiento de más sustancias de este tipo. Desde entonces se han descubierto más de cien nuevas citocinas, donde la estructura y las funciones de las cuales, han sido investigadas en detalle.

-38.1.2)- Órganos Primarios y Secundarios.

-El sistema inmunitario consta de una serie de órganos, tejidos y células ampliamente repartidos, por todo el cuerpo; y funcionalmente, los órganos se clasifican en primarios y secundarios:

.Los primarios son: la médula ósea y el timo, que son los que proporcionan el microambiente, para la maduración de los linfocitos.

.Los órganos secundarios son: los ganglios linfáticos y el bazo, en donde las células inmunitarias, pueden madurar para capturar el microorganismo o antígeno, suministrando el entorno adecuado para que los linfocitos interactúen con él.[16].

-38.1.3)-Líneas Inmunitarias De Defensa.

-El sistema inmunitario protege los organismos de las infecciones, con varias líneas de defensa de especificidad creciente.

.Las más simples son las barreras físicas, que evitan que patógenos como: bacterias y virus, entren en el organismo. Si un patógeno penetra estas barreras, el sistema inmunitario innato ofrece una respuesta inmediata, pero no específica.

.El sistema inmunitario innato existe en todas las plantas y animales.[17].

- Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera capa de protección, que es el sistema inmunitario adaptativo; donde el sistema inmunitario, adapta su respuesta durante la infección, para mejorar el reconocimiento del agente patógeno.

-La información sobre esta respuesta mejorada, se conserva aun después de que el agente patógeno sea eliminado, bajo la forma de memoria inmunitaria, y permite que el sistema inmunitario adaptativo, desencadene ataques más rápidos y más fuertes, si en el futuro el sistema inmunitario detecta este tipo de patógeno.[18].

-38.1.4)- Características Del Sistema Inmunitario.

..Sistema inmunitario innato

La respuesta no es específica.

La exposición conduce a la respuesta máxima inmediata.

Inmunidad mediada por células y componentes humorales.

Sin memoria inmunológica.

Presente en casi todas las formas de vida.

..Sistema inmunitario adaptativo

Respuesta específica contra patógenos y antígenos.

Demora entre la exposición y la respuesta máxima.

Inmunidad mediada por células y componentes humorales.

La exposición conduce a la memoria inmunológica.

Presente solo en vertebrados mandibulados.

-Tanto la inmunidad innata como la adaptativa, dependen de la habilidad del sistema inmunitario, para distinguir entre las moléculas propias y las que no lo son. En inmunología, las moléculas propias son aquellos componentes de un organismo, que el sistema inmunitario distingue de las sustancias extrañas.[19]. Al contrario, las moléculas que no son parte del organismo, son reconocidas como moléculas extrañas.

.Un tipo de moléculas extrañas son los llamados: antígenos ("anti", del griego $\Delta\upsilon\tau\iota$ - que significa 'opuesto' o 'con propiedades contrarias' y "geno", de la raíz griega $\gamma\epsilon\nu$, generar, producir [que genera o crea oposición]), que son sustancias que se enlazan a receptores inmunitarios específicos, y desencadenan una respuesta inmunitaria.[20].

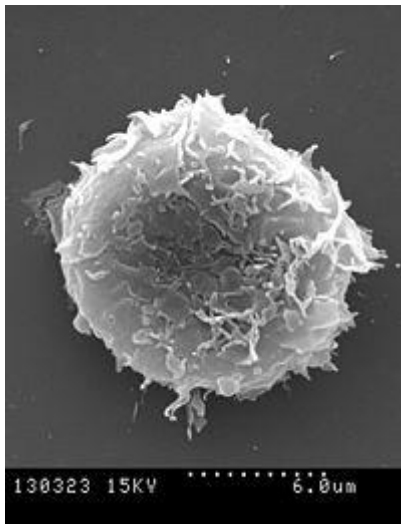
-38.1.5)- Barreras Superficiales y Químicas.

-Los monocitos muestran una intensa actividad en su superficie celular.

-Varias barreras protegen los organismos de las infecciones, incluyendo barreras mecánicas, químicas y biológicas.

. Las cutículas ceruminosas de muchas hojas, el exoesqueleto de los insectos, las cáscaras y membranas de los huevos puestos en el exterior, y la piel, son ejemplos de las barreras mecánicas que forman la primera línea defensiva contra las infecciones.[20].

. Sin embargo, como los organismos no pueden aislarse completamente de su medio, otros sistemas participan en la protección de las aberturas corporales, como: los pulmones, intestinos y el aparato genitourinario.



- . Los pulmones, con la tos y los estornudos expulsan mecánicamente los patógenos y otros irritantes de las vías respiratorias.
- . La acción limpiadora de las lágrimas y la orina, también expulsa patógenos mecánicamente, mientras que las mucosidades secretadas por los aparatos respiratorio y gastrointestinal, sirven para atrapar y enganchar a los microorganismos.[21].

-Las barreras químicas también protegen contra infecciones. La piel y el tracto respiratorio secretan péptidos antimicrobianos, tales como: las defensinas- β .[22]; Enzimas tales como: la lisozima y la fosfolipasa A en la saliva, las lágrimas y la leche materna también, siendo agentes antibacterianos.[23] [24].

- . Las secreciones de la vagina sirven como barreras químicas en la menarquia, cuando se vuelven ligeramente ácidas, mientras que el semen contiene defensinas y zinc para matar patógenos.[25] [26].

- . En el estómago, el ácido gástrico y las peptidasas, actúan como poderosas defensas químicas frente a patógenos ingeridos.

-Dentro de los tractos genitourinario y gastrointestinal, la microbiota comensal sirve como barrera biológica, porque compite con las bacterias patógenas por alimento y espacio, y en algunos casos modificando las condiciones del medio, como el pH o el contenido de hierro disponible.[27]. Esto reduce la probabilidad de que la población de patógenos, alcance el número suficiente de individuos, como para causar enfermedades.

- . Sin embargo, dado que la mayoría de los antibióticos no discriminan entre bacterias patógenas y la flora normal, los antibióticos orales pueden a veces producir un crecimiento excesivo de hongos, porque los hongos no son afectados por la mayoría de los antibióticos, y originar procesos como la candidiasis vaginal, que es provocada por una levadura.[28].

- . La reintroducción de flora probiótica, como el lactobacillus, encontrado en el yogur, contribuyen a restaurar un equilibrio saludable de las poblaciones microbianas en las infecciones intestinales en los niños, y también hay datos preliminares alentadores en estudios sobre: gastroenteritis bacteriana, enfermedades inflamatorias intestinales, infecciones urinarias, e infecciones postquirúrgicas.[29] [30] [31].

-38.1.6)-Inmunidad Innata.

-Los microorganismos o toxinas que consigan entrar en un organismo, se encontrarán con las células y los mecanismos del sistema inmunitario innato. La respuesta innata suele desencadenarse cuando los microbios son identificados, por receptores de reconocimiento

de patrones, que reconocen componentes que están presentes en amplios grupos de microorganismos,[32] , o cuando las células dañadas, lesionadas o estresadas, envían señales de alarma, muchas de las cuales , pero no todas, son reconocidas por los mismos receptores que reconocen los patógenos.[3].

.Los gérmenes que logren penetrar en un organismo se encontrarán con las células y los mecanismos del sistema inmunitario innato. Las defensas del sistema inmunitario innato no son específicas, lo cual significa que estos sistemas reconocen y responden a los patógenos en una forma genérica.[20].

.Este sistema no confiere una inmunidad duradera contra el patógeno. El sistema inmunitario innato, es el sistema dominante de protección en la gran mayoría de los organismos.[17].

-38.1.6.1)- Barreras Humorales y Químicas.

-38.1.6.1.1)- Fiebre.

-La fiebre, definida como una elevación de la temperatura corporal superior a los 37,7 °C, es, en realidad, una respuesta de protección ante la infección y la lesión,[33] considerada como una estimulación del sistema inmunitario del organismo.[34].

. La fiebre es provocada por un tipo de monocitos conocidos como pirógenos[35] , que son sustancias naturales que producen la fiebre, obligando al cuerpo, a que produzca los suyos propios, como un modo de defensa ante cualquier infección posible.[36] .

.Sin embargo, las infecciones no son la única causa de la fiebre; a menudo, puede no ser una respuesta inmunológica.[37].

.Por lo general, la fiebre tiene una causa obvia como: una infección provocada por algún virus o bacteria; algún tipo de cáncer; una reacción alérgica; trastornos hormonales; ejercicio excesivo; enfermedades autoinmunes; lesión del hipotálamo, que es la glándula endocrina encargada de regular la temperatura del cuerpo; que es como un termómetro[38]; o por la excesiva exposición al sol.

-La fiebre, debido a sus potenciales efectos beneficiosos, se discute si debe ser tratada de forma rutinaria.[39] [40].

.La fiebre beneficia al sistema inmunológico, para combatir de forma más eficiente a los "invasores":[41] aumentando y mejorando la movilidad y la fagocitosis de los leucocitos, bajando los niveles de endotoxina, incrementando la proliferación de las células T, y mejorando la actividad del interferón.[42] [43] .

.La fiebre puede seguir un cuadro, en el que alcanza una temperatura máxima diaria, y luego regresa a su nivel normal. De igual forma, la fiebre puede ser remitente, es decir, que la temperatura varía, pero no vuelve a la normalidad.

-38.1.6.1.2)- Inflamación-.

-La inflamación es una de las primeras respuestas del sistema inmunitario a una infección.[44].

. Los síntomas de la inflamación son: el enrojecimiento y la hinchazón, que son causadas por el incremento del flujo de sangre en un tejido.

. La inflamación es producida por eicosanoides y citocinas (citoquinas), que son liberadas por células heridas o infectadas. Los eicosanoides incluyen prostaglandinas, que producen fiebre y dilatación de los vasos sanguíneos asociados con la inflamación, y leucotrienos que atraen ciertos leucocitos.[45] [46].

. Las citocinas incluyen: interleucinas que son responsables de la comunicación entre los leucocitos; quimiocinas (quimioquinas) que promueven la quimiotaxis; y los interferones que tienen efectos anti-virales, como la supresión de la síntesis de proteínas en la célula huésped.[47].

. También pueden liberarse factores de crecimiento y factores citotóxicos. Estas citocinas y otros agentes químicos atraen células inmunitarias al lugar de la infección, y promueven la curación del tejido dañado mediante la remoción de los patógenos.[48].

-38.1.6.1.3)- Sistema del Complemento.

-El sistema del complemento es una cascada bioquímica, que ataca las superficies de las células extrañas. .Contiene más de 20 proteínas diferentes y recibe ese nombre por su capacidad para complementar la destrucción de patógenos, iniciada por los anticuerpos. .El sistema del complemento es el mayor componente humoral de la respuesta inmunitario innata.[9] [49].

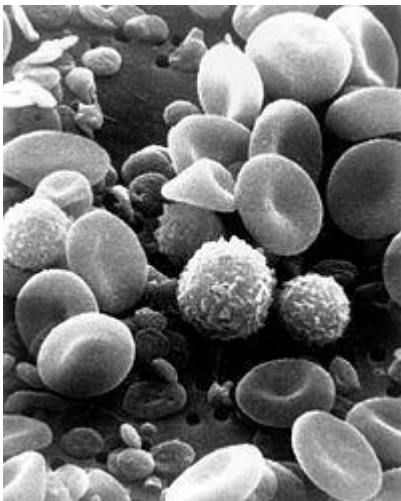
.Muchas especies tienen sistemas de complemento, el mismo no solo se presenta en los mamíferos, sino que en las plantas, peces y algunos invertebrados también lo poseen.[50].

-En los seres humanos, esta respuesta es activada por la unión de proteínas del complemento, a carbohidratos de las superficies de los microorganismos, o por la unión del complemento a anticuerpos, que a su vez se han unido a los microorganismos. Esta señal de reconocimiento produce una rápida respuesta de destrucción.[51].

- La velocidad de la respuesta es el resultado de la amplificación de la señal, que ocurre tras la activación proteolítica secuencial de las moléculas del complemento, que también son proteasas. Tras la unión inicial de proteínas del complemento al microbio, aquellas activan su capacidad proteásica, que a su vez activa a otras proteasas del complemento, y así sucesivamente.

. Esto produce una cascada catalítica, que amplifica la señal inicial por medio de una retroalimentación positiva controlada.[52]. La cascada origina la producción de péptidos que atraen células inmunitarias, aumentan la permeabilidad vascular y opsonizan (recubren) la superficie del patógeno, marcándolo para su destrucción. Esta deposición del complemento, puede también matar células directamente al bloquear su membrana plasmática.[9].

-38.1.6.2)- Barreras Celulares Del Sistema Innato.



-Una imagen al microscopio electrónico de barrido de sangre humana normal circulante. Se pueden ver glóbulos rojos, varios glóbulos blancos incluyendo linfocitos, un monocito, un neutrófilo y muchas plaquetas pequeñas en forma de disco.

-Los leucocitos, que son las células blancas de la sangre, actúan como organismos unicelulares independientes, siendo el segundo brazo del sistema inmunitario innato.[20]. Los leucocitos innatos incluyen: fagocitos: macrófagos, neutrófilos y células dendríticas; mastocitos; eosinófilos; basófilos; y células asesinas naturales. Estas células identifican y eliminan patógenos, bien sea atacando a los más grandes a través del contacto, o englobando a otros para así matarlos.[50]. Las células innatas también son importantes mediadores en la activación del sistema inmunitario adaptativo.[18].

-La fagocitosis es una característica importante de la inmunidad innata celular, llevada a cabo por células llamadas fagocitos, que engloban o comen, patógenos y partículas rodeándolos exteriormente con su membrana, hasta hacerlos pasar al interior de su citoplasma. Los fagocitos generalmente patrullan en búsqueda de patógenos, pero pueden ser atraídos a ubicaciones específicas por las citocinas.[20]. Al ser englobado por el fagocito, el patógeno resulta envuelto en una vesícula intracelular llamada fagosoma, que a continuación se fusiona con otra vesícula llamada lisosoma, para formar un fagolisosoma. El patógeno es destruido por la actividad de las enzimas digestivas del lisosoma, o a consecuencia del llamado "chorro respiratorio", que libera radicales libres de oxígeno en el fagolisosoma.[53] [54].

La fagocitosis evolucionó como un medio de adquirir nutrientes, pero este papel se extendió en los fagocitos, para incluir el englobamiento de patógenos, como mecanismo de defensa.[55] La fagocitosis probablemente representa la forma más antigua de defensa del huésped, pues ha sido identificada en animales vertebrados e invertebrados.[56].

-Los neutrófilos y macrófagos son fagocitos que viajan a través del cuerpo en busca de patógenos invasores.[57]. Los neutrófilos son encontrados normalmente en la sangre, siendo el tipo más común de fagocitos, que normalmente representan el 50 a 60 % del total de leucocitos, que circulan en el cuerpo.[58]. Durante la fase aguda de la inflamación, particularmente en el caso de las infecciones bacterianas, los neutrófilos migran hacia el lugar de la inflamación, en un proceso llamado quimiotaxis, siendo las primeras células en llegar a la escena de la infección.

-Los macrófagos son células versátiles, que residen dentro de los tejidos y producen una amplia gama de sustancias como: enzimas, proteínas del complemento, y factores reguladores como la Interleucina 1.[59]. Los macrófagos también actúan como carroñeros, librando al organismo de células muertas y otros residuos, y como "células presentadoras de antígenos", para activar el sistema inmunitario adaptativo.[18].

Las células dendríticas son fagocitos en los tejidos, que están en contacto con el ambiente externo; por lo tanto están localizados principalmente en la piel, la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos.[60]. Se llaman así por su semejanza con las dendritas neuronales, pues ambas tienen muchas proyecciones espiculares en su superficie, pero las células dendríticas no están relacionadas en modo alguno, con el sistema nervioso.

Las células dendríticas actúan como enlace entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, pues presentan antígenos a las células T, uno de los tipos de célula clave del sistema inmunitario adaptativo.[60].

-Los mastocitos residen en los tejidos conectivos y en las membranas mucosas, regulando la respuesta inflamatoria.[61] Se encuentran asociadas muy a menudo con la alergia y la anafilaxia.[58].

. Los basófilos y los eosinófilos están relacionados con los neutrófilos, secretan mediadores químicos, que están involucrados en la defensa contra parásitos, y desempeñan un papel en las reacciones alérgicas, como el asma.[62].

. Las células asesinas naturales (NK, del inglés Natural Killer), son leucocitos que atacan y destruyen células tumorales, o células que han sido infectadas por virus.[63].

-38.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida.

-El sistema inmunitario adaptativo evolucionó en los vertebrados primitivos, permitiendo una respuesta inmunitaria mayor, así como el establecimiento de la denominada "memoria inmunológica", donde cada patógeno es "recordado", por un antígeno característico y propio de ese patógeno en particular.[64].

. La respuesta inmunitaria adaptativa es específica de los anticuerpos, y requiere el reconocimiento de antígenos, que no son propios durante un proceso llamado "presentación de los antígenos". La especificidad del antígeno permite la generación de respuestas, que se adaptan a patógenos específicos, o a las células infectadas por patógenos. La habilidad de montar estas respuestas específicas se mantiene en el organismo gracias a las células de memoria. Si un patógeno infecta a un organismo más de una vez, estas células de memoria, desencadenan una respuesta específica para ese patógeno que han reconocido, con el fin de eliminarlo rápidamente.

-38.1.7.1)- Linfocitos.

-Las células del sistema inmunitario adaptativo son una clase especial de leucocitos, llamados linfocitos. Las células B y las células T, son las clases principales de linfocitos, que derivan de células madre hematopoyéticas pluripotenciales de la médula ósea.[50].

. Las células B están involucradas en la respuesta inmunitario humoral, mientras que las células T lo están en la respuesta inmunitaria mediada por células.

.Las células B y T contienen moléculas receptoras, que reconocen objetivos o blancos específicos.

. Las células T reconocen un objetivo no-propio, como un patógeno, solo después de que los antígenos (pequeños fragmentos del patógeno), han sido procesados y presentados en combinación con un receptor propio, una molécula del llamado complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

- Hay dos subtipos principales de células T: la célula T asesina (Linfocito T-CD8), y la célula T colaboradora o ayudante (Linfocito T-CD4).

.Las células T asesinas solo reconocen antígenos acoplados a moléculas del CMH de clase I, mientras que las células T colaboradoras solo reconocen antígenos acoplados a moléculas del CMH de clase II. Estos dos mecanismos de presentación de antígenos, reflejan los diferentes cometidos de los dos tipos de células T. Un tercer subtipo menor lo forman las células T γ δ (células T gamma/delta), que reconocen antígenos intactos que no están acoplados a receptores CMH.[65].

.Por el contrario, el receptor específico de antígeno de las células B, es una molécula de anticuerpo en la superficie de la célula B, y reconoce patógenos completos sin la necesidad de que los antígenos sean procesados previamente.

. Cada linaje de células B, expresa en su superficie un anticuerpo diferente, de forma que el conjunto completo de receptores de antígenos de las células B de un organismo, representa todos los anticuerpos que ese organismo es capaz de fabricar.[50].

.38.1.7.1.1)- Linfocitos T Citotóxicos.

-Los linfocitos T citotóxicos, son un subgrupo de células T, que matan células infectadas con virus y otros patógenos, o que estén dañadas o enfermas por otras causas.[66]. Al igual que las células B, cada tipo de célula T reconoce un antígeno diferente.

.Las células T asesinas son activadas cuando su receptor de células T (RCT), se liga a su antígeno específico, en un complejo con el receptor del CMH de clase I de otra célula. El reconocimiento de este complejo CMH-antígeno se ve favorecido por un co-receptor en la célula T, llamado CD8 (de ahí deriva su nombre T-CD8). Así, la célula T viaja a través del organismo en busca de células, donde los receptores del CMH de clase I lleven este antígeno.

-Cuando una célula T activada toma contacto con tales células, libera citotoxinas que forman poros en la membrana plasmática de la célula diana o receptora, permitiendo que iones, agua, y toxinas entren en ella. Esto provoca el estallido de la célula diana, o sea que experimente apoptosis.[67]. La muerte de células huésped inducida por las células T asesinas, tiene una gran importancia para evitar la replicación de los virus. La activación de las células T tiene unos controles muy estrictos, y por lo general requiere de una señal muy fuerte de activación por parte del complejo CMH/antígeno, o señales de activación adicionales, proporcionadas por las células T colaboradoras [67].

-38.1.7.1.2)- Linfocitos T Colaboradores.

-Los linfocitos T colaboradores regulan tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa, y contribuyen a determinar qué tipo de respuesta inmunitaria ofrecerá el cuerpo ante un patógeno particular.[68] [69]. Estos linfocitos no tienen ningún tipo de actividad citotóxica, y no matan las células infectadas, ni eliminan patógenos directamente. En cambio, controlan la respuesta inmunitaria, dirigiendo otras células para que lleven a cabo estas tareas.

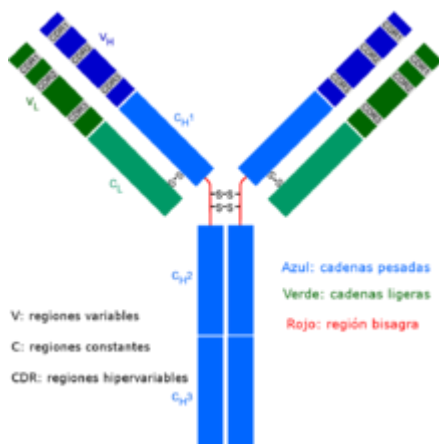
-Los linfocitos T colaboradores expresan receptores de los linfocitos T, que reconocen antígenos unidos a moléculas de MHC de clase II. El complejo MHC-antígeno también es reconocido por el correceptor CD4 del linfocito T colaborador, que recluta moléculas dentro del linfocito T (como la Lck), que son responsables de la activación de dicho linfocito.

.Los linfocitos T colaboradores tienen una asociación más débil con el complejo MHC-antígeno que la de los linfocitos T citotóxicos, lo que significa que muchos receptores (unos 200 a 300) del linfocito T colaborador, deben quedar unidos a un MHC-antígeno para activar el linfocito, mientras que los linfocitos T citotóxicos pueden ser activados por el acoplamiento de una única molécula de MHC-antígeno.

.La activación de los colaboradores también requiere una unión de duración superior con una célula presentadora de antígeno.[70]. La activación de un linfocito T colaborador en reposo, hace que libere citoquinas, que influyen en la actividad de muchos tipos de células. .Las señales de citoquinas (citocinas) producidas por los linfocitos T colaboradores, mejoran la función microbicida de los macrófagos, y la actividad de los linfocitos T citotóxicos.[20] .Además, la activación de los linfocitos T colaboradores provoca un aumento de las moléculas, que se expresan en la superficie del linfocito T, como el ligando CD40 (también

llamado CD154), que envía señales estimulantes adicionales, requeridas generalmente para activar los linfocitos B, productores de anticuerpos.[71].

-38.1.7.1.3)- Células T $\gamma\delta$.



-Un anticuerpo está compuesto por dos cadenas pesadas y dos ligeras. La única región variable permite a un anticuerpo reconocer a un antígeno que le corresponde, es decir que sea su complementario.[72]

-Las células T $\gamma\delta$ representan una pequeña subpoblación de células T caracterizada por poseer en su superficie un receptor de célula T (RCT) diferente. La mayoría de las células T tienen un RCT compuesto de dos cadenas de glucoproteínas, denominadas cadenas α y β ; sin embargo en las células T $\gamma\delta$ su receptor está formado por dos cadenas denominadas γ y δ . Este grupo de células T es, en general, menos numeroso que el de las $\alpha\beta$, y es en la mucosa del intestino, donde se las encuentra en mayor número, formando parte de una población de linfocitos denominada "linfocitos intraepiteliales".

-Se desconoce en gran medida, cuáles son las moléculas antigénicas que estimulan a las células T $\gamma\delta$, sin embargo, estas células son peculiares en el sentido de que parece que no necesitan que los antígenos sean procesados y presentados unidos a moléculas del CMH, aunque algunas reconocen a moléculas del CMH de clase IB. Por otra parte, se cree que las células T $\gamma\delta$ desempeñan un papel principal en el reconocimiento de antígenos de naturaleza lipídica.

-Las células T $\gamma\delta$ comparten las características de las células T colaboradoras, las citotóxicas y las asesinas naturales. Al igual que otras subpoblaciones de células T no convencionales, que portan RCTs invariables o constantes, como algunos subtipos de células T asesinas naturales, las $\gamma\delta$ se encuentran en la frontera entre la inmunidad innata y la adaptativa.[73]. Por una parte las células $\gamma\delta$ forman parte de la inmunidad adaptativa, porque son capaces de reorganizar los genes de sus RCTs, para producir una diversidad de receptores y desarrollar una memoria fenotípica, es decir, ser portadoras de receptores adaptados a antígenos o patógenos concretos. Por otra parte también forman parte del sistema inmunitario innato, ya que las diferentes subpoblaciones, también poseen receptores capaces de actuar como receptores de reconocimiento de patrones. Así, por ejemplo, un gran número de células T V γ 9/V δ 2 humanas (un subtipo de células T $\gamma\delta$), responden o se activan en unas horas, frente a moléculas comunes no peptídicas producidas por microorganismos, mientras que otro subtipo de células T, las V δ 1 en los epitelios, responden ante células epiteliales, que porten indicadores de que han sufrido algún tipo de estrés.[74].

-38.1.7.1.4)- Anticuerpos y Linfocitos B.

-El linfocito B identifica los patógenos cuando los anticuerpos de su superficie se unen a antígenos foráneos específicos.[75] Este complejo antígeno/anticuerpo pasa al interior del linfocito B , donde es procesado por proteólisis y descompuesto en péptidos. El linfocito B muestra entonces estos antígenos peptídicos en su superficie, unidos a moléculas del CMH de clase II. Esta combinación de CMH/antígeno atrae a un linfocito T colaborador, que tenga receptores complementarios de ese complejo CMH/antígeno. La célula T libera entonces linfoquinas , que es el tipo de citoquinas producido por los linfocitos, y activa así al linfocito B.[76].

- Cuando el linfocito B ha sido activado, comienza a dividirse, y su descendencia segrega millones de copias del anticuerpo, que reconoce a ese antígeno. Estos anticuerpos circulan en el plasma sanguíneo y en la linfa, se ligan a los patógenos que portan esos antígenos, dejándolos marcados para su destrucción por la activación del complemento o al ser ingeridos por los fagocitos. Los anticuerpos también pueden neutralizar ciertas amenazas directamente, ligándose a toxinas bacterianas, o interfiriendo con los receptores, que virus y bacterias emplean para infectar las células.[77].

-38.1.7.1.5)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.

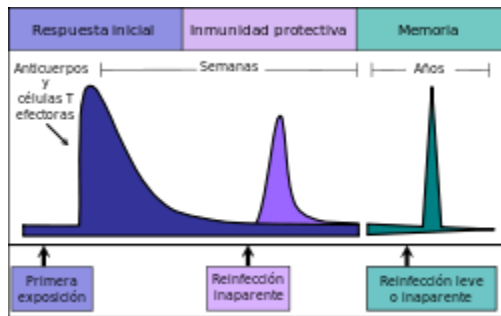
-Aunque las moléculas clásicas del sistema inmunitario adaptativo , por ejemplo, anticuerpos y receptores de células T, existen solamente en los vertebrados mandibulados, se ha descubierto una molécula diferente, y derivada de linfocitos, en vertebrados primitivos sin mandíbula, como la lamprea y animales marinos de la familia Myxinidae.

.Estos animales poseen una gran variedad de moléculas llamadas receptores linfocíticos variables (RLVs), que como los receptores de antígenos de los vertebrados con mandíbula, son producidos por un número pequeño de genes , uno o dos. Se cree que estas moléculas se ligan a antígenos de los patógenos, de un modo similar a como lo hacen los anticuerpos, y con el mismo grado de especificidad.[78].

-38.1.7.2)- Memoria Inmunitaria.

-Cuando las células B y T son activadas y comienzan a replicarse, algunos de sus descendientes se convertirán en células de memoria, con un largo periodo de vida.[79]. A lo largo de la vida de un homo sapiens, estas células recordarán cada patógeno específico, que se hayan encontrado, y pueden desencadenar una fuerte respuesta si detectan de nuevo a ese patógeno concreto.[79]. Esto es "adaptativo", porque ocurre durante el tiempo de vida de un individuo, como una adaptación a una infección por ese patógeno, y prepara al sistema inmunitario para futuros desafíos. La memoria inmunitaria puede ser pasiva y de corta duración, o activa y de larga duración.[79].

-38.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.



-El curso del tiempo de una respuesta inmunitaria comienza con el encuentro con el patógeno inicial o la vacunación inicial, y conduce a la formación y mantenimiento de la memoria inmunológica activa.

-La inmunidad pasiva es generalmente de corta duración, desde unos pocos días a algunos meses. Los recién nacidos no han tenido una exposición previa a los microbios, y son particularmente vulnerables a las infecciones. La madre les proporciona varias capas de protección pasiva. Durante el embarazo, un tipo particular de anticuerpo, llamado "IgG", es transportado de la madre al bebé directamente a través de la placenta, así los bebés humanos tienen altos niveles de anticuerpos ya desde el nacimiento, y con el mismo rango de especificidad contra antígenos que su madre.[80]. La leche materna también contiene anticuerpos, que al llegar al intestino del bebé, le protegen de infecciones, hasta que éste pueda sintetizar sus propios anticuerpos.[81].

-Todo esto es una forma de inmunidad pasiva, porque el feto, en realidad, no fabrica células de memoria ni anticuerpos, solo los toma prestados de la madre. En medicina, la inmunidad protectora pasiva puede ser también transferida artificialmente de un individuo a otro, a través de suero rico en anticuerpos.[82].

-38.1.7.2.2)- Inmunidad Activa e Inmunización.

-La memoria activa de larga duración es adquirida después de la infección, por la activación de las células T y B. La inmunidad activa puede ser también generada artificialmente, a través de la vacunación. El principio en que se basa la vacunación, también llamada inmunización, consiste en introducir un antígeno de un patógeno para estimular al sistema inmunitario, y desarrollar inmunidad específica contra ese patógeno particular, sin causar la enfermedad asociada con ese microorganismo.[20].

-Esta deliberada inducción de una respuesta inmunitaria es efectiva, porque explota la especificidad natural del sistema inmunitario, así como su inducibilidad. Siendo la enfermedad infecciosa una de las causas más frecuentes de muerte en la población humana, la vacunación representa la manipulación más eficaz del sistema inmunitario, que ha desarrollado la humanidad.[50] [83].

-Casi todas las vacunas virales están basadas en virus vivos atenuados, mientras que las vacunas bacterianas, están basadas en componentes o fragmentos no celulares de bacterias, incluyendo componentes inofensivos de toxinas.[20]. Dado que muchas vacunas derivadas de antígenos acelulares, no inducen una respuesta adaptativa lo suficientemente fuerte, a la mayoría de vacunas bacterianas, se les añaden coadyuvantes, que activan las células del sistema inmunitario innato presentadoras de antígenos, para potenciar la inmunogenicidad.[84].

.38.1.8)- Trastornos de la Inmunidad Humana.

-El sistema inmunitario es un complejo notablemente eficaz, que incorpora especificidad, inducibilidad y adaptación. No obstante, a veces se producen fallas que pueden agruparse, de forma genérica, dentro de las tres siguientes categorías: inmunodeficiencia, autoinmunidad, e hipersensibilidad.

-38.1.8.1)- Inmunodeficiencias.

-La inmunodeficiencia ocurre cuando uno o más de los componentes del sistema inmunitario quedan inactivos. La capacidad del sistema inmunitario de responder a patógenos y enfermedades, es reducida tanto en los niños como en los ancianos, y la respuesta inmunitaria empieza a entrar en declive, a partir de aproximadamente los cincuenta años de edad, debido a la inmunosenescencia, [85] [86] ; que es una disminución progresiva de la respuesta inmune, que afecta a todos los componentes del sistema inmunológico.

.En los países desarrollados, la obesidad, el alcoholismo y el uso de drogas son causas habituales de una función inmunitaria pobre.[86]. Sin embargo, la malnutrición es la causa más habitual de inmunodeficiencia en los países en desarrollo.[86]. Se asocia una dieta carente de suficientes proteínas, con deficiencias en la inmunidad celular, la actividad del complemento, el funcionamiento de los fagocitos, las concentraciones de anticuerpos IgA y la producción de citocinas. La deficiencia de nutrientes concretos como: hierro, cobre, zinc, selenio, vitaminas A, C, E y B6, y ácido fólico (vitamina B9) también reducen la respuesta inmunitaria.[86]. Además, la pérdida del timo a una edad temprana a causa de una mutación genética o la extirpación quirúrgica, resulta en una grave inmunodeficiencia y una gran vulnerabilidad a las infecciones.[87].

- La inmunodeficiencia puede ser heredada o adquirida.[20]. La enfermedad granulomatosa crónica, en que los fagocitos tienen una capacidad reducida de destruir patógenos, es un ejemplo de inmunodeficiencia heredada o congénita. El sida y algunos tipos de cáncer, causan una inmunodeficiencia adquirida.[88] [89].

-38.1.8.2)- Autoinmunidad.

-Las respuestas inmunes exageradas abarcan el otro extremo de la disfunción inmunitaria, particularmente las enfermedades autoinmunes. Aquí el sistema inmunitario falla en distinguir adecuadamente lo propio de lo extraño, y ataca a partes del propio organismo. .En circunstancias normales, muchas células T y anticuerpos reaccionan con péptidos del propio organismo.[90]. Existen, sin embargo, células especializadas , localizadas en el timo y en la médula ósea, que participan en la eliminación de linfocitos jóvenes, que reaccionan contra antígenos propios, para prevenir así la autoinmunidad.[75].

-Las reacciones autoinmunes pueden desencadenarse de varias maneras:

.Una sustancia corporal que, por lo regular, abarca un área específica y es liberada en la circulación general; y en consecuencia, se encuentra escondida en el sistema inmunitario;

.La alteración de una sustancia corporal;

.El sistema inmunitario responde a una sustancia extraña ,antígeno, que parece tener las mismas características a una sustancia natural del cuerpo, e involuntariamente procede a atacar tanto las sustancias del cuerpo como las extrañas; y

.El mal funcionamiento de las células que controlan la producción de anticuerpos.

-38.1.8.3)- Hipersensibilidad.

-La hipersensibilidad es una inmunorespuesta que daña los tejidos propios del cuerpo. Está dividida en cuatro clases :Tipos I a IV, basándose en los mecanismos involucrados y el tiempo de desarrollo de la reacción hipersensible:

. El tipo I de hipersensibilidad: Es una reacción inmediata o anafiláctica, relacionada con alergias. Los síntomas van desde un malestar suave hasta la muerte. El tipo I de hipersensibilidad está mediado por la inmunoglobulina E, que es liberada por mastocitos y basófilos.[91];

. El tipo II de hipersensibilidad: Se produce cuando los anticuerpos se ligan a antígenos localizados sobre las células propias del paciente, marcándolas para su destrucción. También recibe el nombre de hipersensibilidad dependiente de anticuerpos o citotóxica y es mediada por anticuerpos de tipo IgG e IgM.[91];

. La hipersensibilidad de tipo III : Los inmunocomplejos , agregados de antígenos, proteínas del complemento, y anticuerpos IgG e IgM , depositados en varios tejidos la desencadenan ; y

.La hipersensibilidad de tipo IV: También conocida como "hipersensibilidad de tipo retardado", generalmente tarda entre dos y tres días en desarrollarse, estando implicadas en muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, pero también incluyen dermatitis de contacto. Estas reacciones son mediadas por las células T, monocitos y macrófagos.[91].

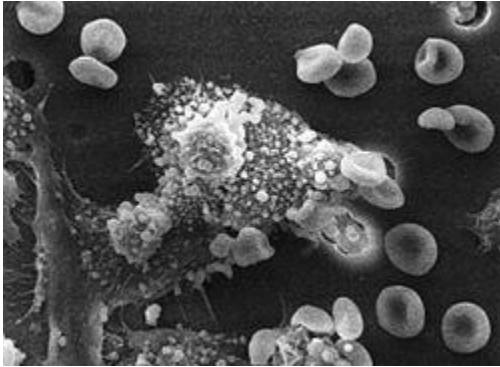
-38.1.9)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.

-Es probable que el sistema inmunitario adaptativo y de múltiples componentes surgiera con los primeros vertebrados, ya que en los invertebrados no se producen linfocitos, ni respuestas humorales basadas en anticuerpos.[11]. Muchas especies, sin embargo, utilizan mecanismos que parecen ser los precursores de estas funciones de la inmunidad de los vertebrados. Los sistemas inmunitarios aparecen incluso en las formas de vida más simples, como las bacterias, que utilizan un único mecanismo de defensa, llamado "sistema de restricción y modificación", para protegerse de patógenos víricos llamados bacteriófagos.[92].

- Los receptores de reconocimiento de patrón son proteínas que emplean casi todos los organismos para identificar moléculas relacionadas con patógenos microbianos. Los péptidos antimicrobianos llamados defensinas, constituyen un componente de la respuesta inmunitaria innata, que se ha conservado a lo largo de la evolución, está presente en todos los animales y plantas, y representa la forma principal de inmunidad sistémica de los invertebrados.[11]. El sistema del complemento y las células fagocitarias, también se encuentran presentes en la mayoría de los invertebrados. Las ribonucleasas y la ruta de interferencia de ARN, se conservan en todos los eucariotas, y se piensa que desempeñan una función en la respuesta inmunitaria ante los virus y otros materiales genéticos extraños.[93].

-A diferencia de los animales, las plantas no poseen células con capacidad fagocítica, y la respuesta inmunitaria de la mayoría de las plantas, comprende mensajeros químicos sistémicos, que se distribuyen por toda la planta.[94]. Cuando una parte de un vegetal resulta infectada, la planta genera una respuesta de hipersensibilidad localizada, mediante la que las células del lugar de la infección, sufren una rápida apoptosis, para prevenir que la infección se extienda a otras partes de la planta. La resistencia sistémica adquirida (SAR) es un tipo de respuesta de las plantas, que convierte a toda la planta en resistente a un agente infeccioso en particular.[94]. Los mecanismos de silenciamiento de ARN, tienen una especial importancia en esta respuesta sistémica, ya que pueden bloquear la replicación de virus.[95].

-38.1.10)- Inmunología de Tumores.



-Los macrófagos han identificado una célula cancerosa (la grande). Fusionándose con la célula cancerosa, los macrófagos (las células blancas de menor tamaño) inyectarán toxinas que la matarán. La inmunoterapia para el tratamiento del cáncer es un área activa de investigación médica.[96].

-Otra función importante del sistema inmunitario es la de identificar y eliminar las células tumorales. Las células transformadas de los tumores expresan antígenos que no aparecen en células normales. El sistema inmunitario considera a estos antígenos como extraños, lo que ocasiona que las células inmunitarias, ataquen a las células tumorales transformadas. Los antígenos expresados por los tumores pueden tener varios orígenes;[97]; algunos derivan de virus oncógenos como el papilomavirus humano, que ocasiona cáncer de cuello uterino,[98]; mientras que otros son proteínas propias del organismo, que se presentan en bajos niveles en células normales, pero que alcanzan altos niveles en células tumorales. Un ejemplo es una enzima llamada tirosinasa que, cuando se expresa en altos niveles, transforma a ciertas células de la piel (melanocitos), en tumores llamados melanomas.[99] [100].

-La principal respuesta del sistema inmunitario es destruir las células anormales por medio de células T asesinas, algunas veces con asistencia de células T colaboradoras.[100] [101]. Los antígenos tumorales son presentados unidos a moléculas del CMH de clase I, de forma similar a lo que ocurre con los antígenos víricos. Esto permite a las células T asesinas reconocer a las células tumorales como anormales.[102]. Las células T asesinas naturales también matan células tumorales de una forma similar, especialmente si la célula tumoral tiene sobre su superficie menos moléculas del CMH de clase I de lo normal; algo que resulta habitual en los tumores.[103]. A veces se generan anticuerpos contra las células tumorales, lo que permite que sean destruidas por el sistema del complemento.[97] [104] [105].

-No obstante, algunas células tumorales evaden la acción del sistema inmunitario, y generan cánceres.[106]. Un mecanismo empleado a veces por las células tumorales, para evadir su detección por parte de las células T asesinas, consiste en reducir el número de moléculas del CMH de clase I en su superficie.[102]. Algunas células tumorales también liberan productos, que inhiben la respuesta inmunitaria, por ejemplo al secretar la citoquina TGF- β , la cual suprime la actividad de macrófagos y linfocitos.[107]. Además, también puede desarrollarse tolerancia inmunológica frente a los antígenos tumorales, de forma que el sistema inmunitario deja de atacar a las células tumorales.[106].

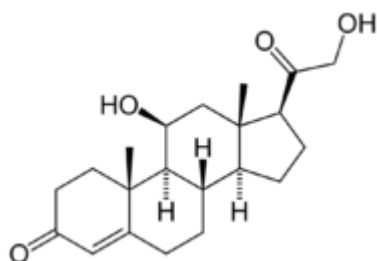
-38.1.11)- Regulación Fisiológica.

- Las hormonas pueden modular la sensibilidad del sistema inmunitario. Por ejemplo, se sabe que las hormonas sexuales femeninas estimulan las reacciones tanto del sistema inmunitario adaptativo[108], como del innato.[109]. Algunas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso afectan con mayor frecuencia a las mujeres, y su comienzo coincide a menudo con la pubertad. Por el contrario, andrógenos como la testosterona parece que deprimen al sistema inmunitario.[110]. Otras hormonas, como la prolactina y la hormona de crecimiento o vitaminas como la vitamina D, parece que también regulan las respuestas del sistema inmunitario.[111] [112] .Se piensa que el descenso progresivo en los niveles de hormonas con la edad, pudiera ser parcialmente responsable del debilitamiento de las respuestas inmunitarias en individuos de edad avanzada.[113]. A la inversa, algunas hormonas son reguladas por el sistema inmunitario, sobre todo la actividad de la hormona tiroidea[114].

-El sistema inmunitario se ve potenciado con el sueño y el descanso,[115]; mientras que resulta perjudicado por el estrés.[116].

.Las dietas pueden afectar al sistema inmunitario; por ejemplo frutas frescas, vegetales y comida rica en ciertos ácidos grasos, favorecen el mantenimiento de un sistema inmunitario saludable.[117]. Asimismo, la desnutrición fetal puede causar una debilitación de por vida del sistema inmunitario.[118]. En las medicinas tradicionales, se cree que algunas plantas pueden estimular el sistema inmunitario, y ciertos estudios así lo han sugerido,[119]; aunque su mecanismo de acción es complejo y difícil de caracterizar.

-38.1.12)- Manipulación en la Medicina.



-La corticosterona es una droga inmunosupresora.

-La respuesta inmunológica puede ser manipulada para suprimir respuestas no deseadas de la autoinmunidad, la alergia y el rechazo de trasplantes; así como para estimular respuestas protectoras contra patógenos, que en gran medida eluden la acción del sistema inmunitario. .Se emplean fármacos inmunosupresores para controlar los enfermedades autoinmunes o la inflamación, cuando produce grandes daños en los tejidos, o para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado.[50] [120].

-Los fármacos antiinflamatorios se emplean para controlar los efectos de la inflamación. Los corticosteroides son los más poderosos de estos medicamentos; sin embargo, tienen muchos efectos tóxicos colaterales, y su uso debe ser controlado estrictamente.[121]. Por ello, a menudo, se emplean dosis más bajas de antiinflamatorios, junto con fármacos inmunosupresores y citotóxicos, como el metotrexato o la azatioprina.

.Los fármacos citotóxicos inhiben la inmunorespuesta destruyendo células que se están dividiendo, como las células T que han sido activadas. Sin embargo, la destrucción es indiscriminada, por lo que otros órganos y tipos de células resultan afectados, lo que ocasiona efectos colaterales.[120]. Los fármacos inmunodepresores como la ciclosporina

evitan que las células T respondan correctamente a las señales, inhibiendo rutas de transducción de señales.[122].

-Los fármacos de mayor peso molecular (> 500 Dalton), pueden provocar la neutralización de la respuesta inmunitaria, particularmente si son suministrados repetidamente, o en dosis grandes. Esto limita la eficacia de los fármacos constituidos por grandes péptidos y proteínas, que generalmente superan los 6000 Dalton. En algunos casos, el fármaco no es inmunógeno en sí mismo, pero puede ser coadministrado con un medicamento inmunógeno, como el Taxol.

.Se han desarrollado métodos computacionales para predecir la inmunogenicidad de péptidos y proteínas, que resultan particularmente útiles en el diseño de anticuerpos terapéuticos, la valoración de la probable virulencia de las mutaciones que afectan a partículas víricas de recubrimiento y la validación de nuevos fármacos basados en péptidos.

.Las primeras técnicas se basaban principalmente en el hecho observado de que los aminoácidos hidrófilos se encuentran presentes, en mayor cantidad que los aminoácidos hidrófobos, en los epítomos : determinantes antigénicos que producen una interacción específica reversible con una inmunoglobulina y consisten en un grupo de aminoácidos localizados sobre la superficie del antígeno);[123]; sin embargo, más recientemente se han empleado técnicas de Aprendizaje Automático, que se sirven de bases de datos de epítomos conocidos, generalmente de proteínas víricas bien estudiadas.[124] .Se ha creado una base de datos de acceso público para la catalogación de epítomos de patógenos, que se sabe son reconocidos por células B.[125] .Los estudios de inmunogenicidad basados en la bioinformática, constituyen un campo emergente, que se conoce con el nombre de inmunoinformática.[126].

-38.1.13)- Manipulación por los Patógenos.

-El éxito de cualquier patógeno depende de su habilidad para eludir las respuestas inmunitarias del huésped. Por ello, los patógenos han desarrollado diferentes métodos que les permiten infectar con éxito al huésped, al mismo tiempo que evaden la destrucción producida por la inmunidad.[127]. Las bacterias frecuentemente logran sobrepasar las barreras físicas al secretar enzimas, que digieren la barrera ;por ejemplo, utilizando un sistema de secreción de tipo II.[128]. Alternativamente, al usar un sistema de secreción tipo III, pueden insertar un tubo hueco en la célula huésped, que les provee de un conducto para trasladar proteínas del patógeno al huésped; las proteínas transportadas por el tubo son utilizadas frecuentemente para desarmar las defensas del huésped.[129].

-Una estrategia utilizada por varios patógenos para eludir al sistema inmunitario innato es la replicación intracelular, también llamada patogénesis intracelular. En ella, un patógeno pasa la mayor parte de su ciclo vital dentro de células huésped, en donde se protege del contacto directo con células inmunitarias, anticuerpos y proteínas del complemento. Algunos ejemplos de patógenos intracelulares incluyen virus, bacterias del género Salmonella causantes de toxiinfecciones alimentarias, y los parásitos eucariotas que causan la malaria (Plasmodium falciparum) y la leishmaniosis (Leishmania spp.). Otras bacterias, como el Mycobacterium tuberculosis, viven dentro de una cápsula protectora, que evita su lisis por el complemento.[130]. Muchos patógenos secretan componentes que disminuyen o desvían la respuesta inmunitaria del huésped.[127] . Algunas bacterias forman biopelículas para protegerse de las células y proteínas del sistema inmunitario. Estas biopelículas están presentes en muchas infecciones que cursan con éxito, como por ejemplo las infecciones crónicas producidas por Pseudomonas aeruginosa y Burkholderia cenocepacia características de la Fibrosis quística.[131] . Otras bacterias generan proteínas de superficie, que se ligan a

los anticuerpos, volviéndolos ineficaces. Como ejemplos, se pueden citar: estreptococos (proteína G), Staphylococcus aureus (proteína A), y Peptostreptococcus magnus (proteína L).[132].

-Los mecanismos empleados por los virus para eludir al sistema inmunitario adaptativo son más complejos. El enfoque más sencillo consiste en cambiar rápidamente los epítopos no esenciales : Aminoácidos o azúcares, de la superficie del invasor, mientras se mantienen los epítopos esenciales ocultos. El VIH, por ejemplo, muta regularmente las proteínas de su envoltura viral, que le son esenciales para entrar en las células huésped, que son su objetivo. Estos cambios frecuentes en antígenos, pueden explicar el hecho de no haber logrado producir vacunas dirigidas contra estas proteínas.[133]. Otra estrategia común para evitar ser detectados por el sistema inmunitario, consiste en enmascarar sus antígenos con proteínas de la célula huésped. Así, en el VIH, la envoltura que recubre al virión, está formada por la membrana más externa de la célula huésped; tales virus "auto-camuflados" dificultan que el sistema inmunitario los identifique como algo no propio.[134].

-38.1.14)- Véase También.

.Apoptosis.

.Selección clonal.

.Epítipo.

.Hapteno.

.Inmunoestimulador.

.Inmunoterapia.

.Anticuerpo monoclonal.

.Pecado original antigénico.

.Anticuerpo.

.Anticuerpo policlonal.

.Antígeno.

-38.1.15)- Referencias.

↑ Saltar a: a b «Sistema inmunitario y no sistema inmunológico». Fundación del Español Urgente. 3 de octubre de 2011..

Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». Manual Merck: Home edition (2da. edición). Océano. p. 837. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

↑ Saltar a: a b Matzinger P (April de 2002). «The danger model: a renewed sense of self». Science 296 (5566): 301–5. doi:10.1126/science.1071059. PMID 11951032. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». Manual Merck: Home edition (2da. edición). Océano. p. 838. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

Volver arriba ↑ Holtmeier W, Kabelitz D (2005). «gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses». Chemical Immunology and Allergy 86: 151–83. doi:10.1159/000086659. PMID 15976493.

Volver arriba ↑ Middleton D, Curran M, Maxwell L (August de 2002). «Natural killer cells and their receptors». Transplant Immunology 10 (2-3): 147–64. doi:10.1016/S0966-3274(02)00062-X. PMID 12216946. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Pancer Z, Cooper MD (2006). «The evolution of adaptive immunity». Annual Review of Immunology 24: 497–518. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542. PMID 16551257.

↑ Saltar a: a b c d e Berkow, Roberts (2008). «16». Manual Merck: Home edition (2da. edición). Océano. p. 838. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- ↑ Salta a: a b c Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). «The role of the complement system in innate immunity». *Immunologic Research* 33 (2): 103–12. doi:10.1385/IR:33:2:103. PMID 16234578.
- Volver arriba ↑ Agerberth B, Gudmundsson GH (2006). «Host antimicrobial defence peptides in human disease». *Current Topics in Microbiology and Immunology* 306: 67–90. doi:10.1007/3-540-29916-5_3. PMID 16909918.
- ↑ Salta a: a b c Beck, Gregory; Gail S. Habicht (noviembre de 1996). «Immunity and the Invertebrates» (PDF). *Scientific American*: 60–66. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 842. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 846. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- Volver arriba ↑ Joos L, Tamm M (2005). «Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy». *Proceedings of the American Thoracic Society* 2 (5): 445–8. doi:10.1513/pats.200508-097JS. PMID 16322598.
- Volver arriba ↑ Copeland KF, Heeney JL (December de 1996). «T helper cell activation and human retroviral pathogenesis». *Microbiological Reviews* 60 (4): 722–42. PMC 239461. PMID 8987361. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_02.htm
- ↑ Salta a: a b Litman G, Cannon J, Dishaw L (2005). «Reconstructing immune phylogeny: new perspectives.». *Nat Rev Immunol* 5 (11): 866–79. PMID 16261174.
- ↑ Salta a: a b c Mayer, Gene (2006). «Immunology - Chapter One: Innate (non-specific) Immunity». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- Volver arriba ↑ Smith A.D. (Ed) *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. (1997) Oxford University Press. ISBN 0-19-854768-4
- ↑ Salta a: a b c d e f g h i Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walters (2002). *Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition*. New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Boyton R, Openshaw P (2002). «Pulmonary defences to acute respiratory infection». *Br Med Bull* 61: 1–12. doi:10.1093/bmb/61.1.1. PMID 11997295.
- Volver arriba ↑ Agerberth B, Gudmundsson G. «Host antimicrobial defence peptides in human disease.». *Curr Top Microbiol Immunol* 306: 67–90. PMID 16909918.
- Volver arriba ↑ Moreau J, Girgis D, Hume E, Dajcs J, Austin M, O'Callaghan R (2001). «Phospholipase A(2) in rabbit tears: a host defense against Staphylococcus aureus.». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 (10): 2347–54. PMID 11527949.
- Volver arriba ↑ Hankiewicz J, Swierczek E (1974). «Lysozyme in human body fluids.». *Clin Chim Acta* 57 (3): 205–9. PMID 4434640.
- Volver arriba ↑ Fair W, Couch J, Wehner N (1976). «Prostatic antibacterial factor. Identity and significance.». *Urology* 7 (2): 169–77. PMID 54972.
- Volver arriba ↑ Yenugu S, Hamil K, Birse C, Ruben S, French F, Hall S (2003). «Antibacterial properties of the sperm-binding proteins and peptides of human epididymis 2 (HE2) family; salt sensitivity, structural dependence and their interaction with outer and cytoplasmic membranes of Escherichia coli.». *Biochem J* 372 (Pt 2): 473–83. PMID 12628001.
- Volver arriba ↑ Gorbach S (1990). «Lactic acid bacteria and human health». *Ann Med* 22 (1): 37 – 41. PMID 2109988.
- Volver arriba ↑ Hill L, Embil J (1986). «Vaginitis: current microbiologic and clinical concepts.». *CMAJ* 134 (4): 321–31. PMID 3510698.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Volver arriba ↑ Salminen S, Gueimonde M, Isolauri E (2005). «Probiotics that modify disease risk». *J Nutr* 135 (5): 1294 – 8. PMID 15867327.

Volver arriba ↑ Reid G, Bruce A (2003). «Urogenital infections in women: can probiotics help?». *Postgrad Med J* 79 (934): 428–32. doi:10.1136/pmj.79.934.428. PMID 12954951.

Volver arriba ↑ Reid G, Jass J, Sebulsky M, McCormick J (2003). «Potential uses of probiotics in clinical practice». *Clin Microbiol Rev* 16 (4): 658–72. doi:10.1128/CMR.16.4.658-672.2003. PMID 14557292.

Volver arriba ↑ Medzhitov R (2007). «Recognition of microorganisms and activation of the immune response». *Nature* 449 (7164): 819–26. doi:10.1038/nature06246. PMID 17943118.

Volver arriba ↑ Karakitsos D, Karabinis A (September de 2008). «Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children». *N. Engl. J. Med.* 359 (11): 1179–80. PMID 18788094. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Axelrod YK, Diringer MN (May de 2008). «Temperature management in acute neurologic disorders». *Neurol Clin* 26 (2): 585–603, xi. doi:10.1016/j.ncl.2008.02.005. PMID 18514828. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Capítulo 58 en: Walter F., PhD. Boron (2003). *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Elsevier/Saunders. p. 1300. ISBN 1-4160-2328-3.

Volver arriba ↑ * Rhoades, R. and Pflanzer, R. *Human physiology, third edition, chapter 27 Regulation of body temperature, p. 820 Clinical focus: pathogenesis of fever.* ISBN 0-03-005159-2

Volver arriba ↑ Laupland KB (July de 2009). «Fever in the critically ill medical patient». *Crit. Care Med.* 37 (7 Suppl): S273–8. doi:10.1097/CCM.0b013e3181aa6117. PMID 19535958. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Fauci, Anthony, et al. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17 edición). McGraw-Hill Professional. pp. 117–121. ISBN 9780071466332.

Volver arriba ↑ Schaffner A. Fever—useful or noxious symptom that should be treated? *Ther Umsch* 2006; 63: 185-8. PMID 16613288

Volver arriba ↑ Soszynski D. The pathogenesis and the adaptive value of fever. *Postepy Hig Med Dosw* 2003; 57: 531-54. PMID 14737969

Volver arriba ↑ Craven, R and Hirnle, C. (2006). *Fundamentals of nursing: Human health and function.* Fourth edition. p. 1044

Volver arriba ↑ Lewis, SM, Heitkemper, MM, and Dirksen, SR. (2007). *Medical-surgical nursing: Assessment and management of clinical problems.* sixth edition. p. 212

Volver arriba ↑ «Fever». *Medline Plus Medical Encyclopedia*. U.S. National Library of Medicine.

Volver arriba ↑ Kawai T, Akira S (2006). «Innate immune recognition of viral infection». *Nat Immunol* 7 (2): 131–7. PMID 16424890.

Volver arriba ↑ Miller, SB (2006). «Prostaglandins in Health and Disease: An Overview». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 36 (1): 37–49. PMID 16887467.

Volver arriba ↑ Ogawa Y, Calhoun WJ. (2006). «The role of leukotrienes in airway inflammation.». *J Allergy Clin Immunol.* 118 (4): 789–98. PMID 17030228.

Volver arriba ↑ Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J (2004). «Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease». *Cell Mol Immunol* 1 (2): 95–104. PMID 16212895.

Volver arriba ↑ Martin P, Leibovich S (2005). «Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly.». *Trends Cell Biol* 15 (11): 599–607. PMID 16202600.

Volver arriba ↑ Mayer, Gene (2006). «Immunology - Chapter Two: Complement». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.

↑ Salter a: a b c d e f Janeway CA, Jr. et al (2005). *Immunobiology.* (6th ed. edición). Garland Science. ISBN 0-443-07310-4.

- Volver arriba ↑ Liszewski M, Farries T, Lublin D, Rooney I, Atkinson J. «Control of the complement system.». *Adv Immunol* 61: 201–83. PMID 8834497.
- Volver arriba ↑ Sim R, Tsiftoglou S (2004). «Proteases of the complement system.». *Biochem Soc Trans* 32 (Pt 1): 21–7. PMID 14748705.
- Volver arriba ↑ Ryter A (1985). «Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes». *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 8 (2): 119–33. PMID 3910340.
- Volver arriba ↑ Langermans J, Hazenbos W, van Furth R (1994). «Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes». *J Immunol Methods* 174 (1-2): 185–94. PMID 8083520.
- Volver arriba ↑ May R, Machesky L (2001). «Phagocytosis and the actin cytoskeleton». *J Cell Sci* 114 (Pt 6): 1061–77. PMID 11228151.
- Volver arriba ↑ Salzet M, Tasiemski A, Cooper E (2006). «Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids». *Curr Pharm Des* 12 (24): 3043–50. PMID 16918433.
- Volver arriba ↑ Zen K, Parkos C (2003). «Leukocyte-epithelial interactions». *Curr Opin Cell Biol* 15 (5): 557–64. PMID 14519390.
- ↑ Salta: a b Stvrtinová, Viera; Ján Jakubovský and Ivan Hulín (1995). *Inflammation and Fever from Pathophysiology: Principles of Disease*. Computing Centre, Slovak Academy of Sciences: Academic Electronic Press. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Bowers, William (2006). «Immunology -Chapter Thirteen: Immunoregulation». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- ↑ Salta: a b Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. «Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells». *Annu Rev Immunol* 20: 621–67. PMID 11861614.
- Volver arriba ↑ Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi D. «The human mast cell: an overview.». *Methods Mol Biol* 315: 13–34. PMID 16110146.
- Volver arriba ↑ Kariyawasam H, Robinson D (2006). «The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations». *Semin Respir Crit Care Med* 27 (2): 117–27. PMID 16612762.
- Volver arriba ↑ Middleton D, Curran M, Maxwell L (2002). «Natural killer cells and their receptors». *Transpl Immunol* 10 (2-3): 147–64. PMID 12216946.
- Volver arriba ↑ Pancer Z, Cooper M. «The evolution of adaptive immunity». *Annu Rev Immunol* 24: 497–518. PMID 16551257.
- Volver arriba ↑ Holtmeier W, Kabelitz D. «gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses». *Chem Immunol Allergy* 86: 151–83. PMID 15976493.
- Volver arriba ↑ Harty J, Tvinnereim A, White D. «CD8+ T cell effector mechanisms in resistance to infection». *Annu Rev Immunol* 18: 275–308. PMID 10837060.
- ↑ Salta: a b Radoja S, Frey A, Vukmanovic S (2006). «T-cell receptor signaling events triggering granule exocytosis». *Crit Rev Immunol* 26 (3): 265–90. PMID 16928189.
- Volver arriba ↑ Abbas A, Murphy K, Sher A (1996). «Functional diversity of helper T lymphocytes». *Nature* 383 (6603): 787–93. doi:10.1038/383787a0. PMID 8893001.
- Volver arriba ↑ McHeyzer-Williams L, Malherbe L, McHeyzer-Williams M (2006). «Helper T cell-regulated B cell immunity». *Curr Top Microbiol Immunol* 311: 59–83. doi:10.1007/3-540-32636-7_3. PMID 17048705.
- Volver arriba ↑ Kovacs B, Maus M, Riley J, Derimanov G, Koretzky G, June C, Finkel T (2002). «Human CD8+ T cells do not require the polarization of lipid rafts for activation and proliferation». *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (23): 15006–11. doi:10.1073/pnas.232058599. PMID 12419850.
- Volver arriba ↑ Grewal I, Flavell R (1998). «CD40 and CD154 in cell-mediated immunity». *Annu Rev Immunol* 16: 111–35. doi:10.1146/annurev.immunol.16.1.111. PMID 9597126.

- Volver arriba ↑ «Understanding the Immune System: How it Works» (PDF) (en inglés). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Consultado el 15 de febrero de 2013.
- Volver arriba ↑ Girardi M (2006). «Immunosurveillance and immunoregulation by $\gamma\delta$ T cells». *J Invest Dermatol* 126 (1): 25–31. PMID 16417214.
- Volver arriba ↑ Holtmeier W, Kabelitz D (2005). « $\gamma\delta$ T cells link innate and adaptive immune responses». *Chem Immunol Allergy* 86: 151–183. PMID 15976493.
- ↑ Salta: a b Sproul T, Cheng P, Dykstra M, Pierce S (2000). «A role for MHC class II antigen processing in B cell development». *Int Rev Immunol* 19 (2-3): 139–55. PMID 10763706.
- Volver arriba ↑ Kehry M, Hodgkin P (1994). «B-cell activation by helper T-cell membranes». *Crit Rev Immunol* 14 (3-4): 221–38. PMID 7538767.
- Volver arriba ↑ Bowers, William (2006). «Immunology - Chapter nine: Cells involved in immune responses». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- Volver arriba ↑ M.N. Alder, I.B. Rogozin, L.M. Iyer, G.V. Glazko, M.D. Cooper, Z. Pancer (2005). «Diversity and Function of Adaptive Immune Receptors in a Jawless Vertebrate». *Science* 310 (5756): 1970 – 1973. PMID 16373579.
- ↑ Salta: a b c Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 842. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- Volver arriba ↑ Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M (1999). «Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface.». *Rev Reprod* 4 (2): 81–9. PMID 10357095.
- Volver arriba ↑ Van de Perre P (2003). «Transfer of antibody via mother's milk.». *Vaccine* 21 (24): 3374–6. PMID 12850343.
- Volver arriba ↑ Keller, Margaret A. and E. Richard Stiehm (2000). «Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases.». *Clinical Microbiology Reviews* 13 (4): 602–614. PMID 11023960.
- Volver arriba ↑ Death and DALY estimates for 2002 by cause for WHO Member States. Organización Mundial de la Salud.
- Volver arriba ↑ Singh M, O'Hagan D (1999). «Advances in vaccine adjuvants». *Nat Biotechnol* 17 (11): 1075–81. PMID 10545912.
- Volver arriba ↑ Aw D, Silva A, Palmer D (2007). «Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population». *Immunology* 120 (4): 435–446. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x. PMID 17313487.
- ↑ Salta: a b c d Chandra, RK (1997). «Nutrition and the immune system: an introduction». *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 66: 460S–463S. PMID 9250133. Free full-text pdf available
- Volver arriba ↑ Miller JF (2002). «The discovery of thymus function and of thymus-derived lymphocytes». *Immunol. Rev.* 185: 7–14. PMID 12190917.
- Volver arriba ↑ Joos L, Tamm M (2005). «Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy». *Proc Am Thorac Soc* 2 (5): 445–8. doi:10.1513/pats.200508-097JS. PMID 16322598.
- Volver arriba ↑ Copeland K, Heeney J (1996). «T helper cell activation and human retroviral pathogenesis». *Microbiol Rev* 60 (4): 722–42. PMID 8987361.
- Volver arriba ↑ Miller J (1993). «Self-nonself discrimination and tolerance in T and B lymphocytes». *Immunol Res* 12 (2): 115–30. PMID 8254222.
- ↑ Salta: a b c d Ghaffar, Abdul (2006). «Immunology - Chapter Seventeen: Hypersensitivity Reactions». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- Volver arriba ↑ Bickle T, Krüger D (1993). «Biology of DNA restriction». *Microbiol Rev* 57 (2): 434–50. PMID 8336674.

- Volver arriba ↑ Stram Y, Kuzntzova L. (2006). «Inhibition of viruses by RNA interference». *Virus Genes* 32 (3): 299–306. PMID 16732482.
- ↑ Salta: a b Schneider, David (Spring 2005). «Innate Immunity - Lecture 4: Plant immune responses». Stanford University Department of Microbiology and Immunology.
- Volver arriba ↑ Baulcombe D (2004). «RNA silencing in plants». *Nature* 431 (7006): 356–63. PMID 15372043.
- Volver arriba ↑ Morgan R et al. (2006). «Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes». *Science* 314: 126–129. PMID 16946036.
- ↑ Salta: a b Andersen MH, Schrama D, Thor Straten P, Becker JC (2006). «Cytotoxic T cells». *J Invest Dermatol* 126 (1): 32–41. PMID 16417215.
- Volver arriba ↑ Boon T, van der Bruggen P (1996). «Human tumor antigens recognized by T lymphocytes». *J Exp Med* 183: 725–29. PMID 8642276.
- Volver arriba ↑ Castelli C, Rivoltini L, Andreola G, Carrabba M, Renkvist N, Parmiani G (2000). «T cell recognition of melanoma-associated antigens». *J Cell Physiol* 182: 323–31. PMID 10653598.
- ↑ Salta: a b Romero P, Cerottini JC, Speiser DE (2006). «The human T cell response to melanoma antigens». *Adv Immunol.* 92: 187–224. PMID 17145305.
- Volver arriba ↑ Gerloni M, Zanetti M. (2005). «CD4 T cells in tumor immunity». . *Springer Semin Immunopathol* 27 (1): 37–48. PMID 15965712.
- ↑ Salta: a b Seliger B, Ritz U, Ferrone S (2006). «Molecular mechanisms of HLA class I antigen abnormalities following viral infection and transformation». *Int J Cancer* 118 (1): 129–38. PMID 16003759.
- Volver arriba ↑ Hayakawa Y, Smyth MJ. (2006). «Innate immune recognition and suppression of tumors». *Adv Cancer Res* 95: 293–322. PMID 16860661.
- Volver arriba ↑ Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN (2003). «Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma». *Adv Cancer Res.* 90: 157–77. PMID 14710950.
- Volver arriba ↑ Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G (2001). «A listing of human tumor antigens recognized by T cells». *Cancer Immunol Immunother* 50: 3–15. PMID 11315507.
- ↑ Salta: a b Seliger B (2005). «Strategies of tumor immune evasion». *BioDrugs* 19 (6): 347–54. PMID 16392887.
- Volver arriba ↑ Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S (2006). «Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy». *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6 (3): 233–7. PMID 17017974.
- Volver arriba ↑ Wira, CR; Crane-Godreau M, Grant K (2004). «Endocrine regulation of the mucosal immune system in the female reproductive tract». En In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, Bienenstock J (eds.). *Mucosal Immunology*. San Francisco: Elsevier. ISBN 0-12-491543-4. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Lang, TJ (2004). «Estrogen as an immunomodulator». *Clin Immunol* 113: 224–230. PMID 15507385. Moriyama, A; Shimoya K, Ogata I et al. (1999). «Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) concentrations in cervical mucus of women with normal menstrual cycle». *Molecular Human Reproduction* 5: 656–661. PMID 10381821. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Cutolo, M; Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Serio B, Straub RH (2004). «Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity». *Lupus* 13: 635–638. PMID 15485092.
- La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda) King, AE; Critchley HOD, Kelly RW (2000). «Presence of secretory leukocyte protease inhibitor in human endometrium and first

- trimester decidua suggests an antibacterial role». *Molecular Human Reproduction* 6: 191–196. PMID 10655462. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Fimmel, S; Zouboulis CC (2005). «Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men». *Aging Male* 8: 166–174. PMID 16390741. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Dorshkind, K; Horseman ND (2000). «The Roles of Prolactin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Thyroid Hormones in Lymphocyte Development and Function: Insights from Genetic Models of Hormones and Hormone Receptor Deficiency». *Endocrine Reviews* 21: 292–312. PMID 10857555. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Nagpal, Sunil; Songqing Naand and Radhakrishnan Rathnachalam (2005). «Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands». *Endocrine Reviews* 26 (5): 662–687. PMID 15798098. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Hertoghe, T (2005). «The “multiple hormone deficiency” theory of aging: Is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies?». *Annals of the New York Academy of Science* 1051: 448–465. PMID 16399912.
- Volver arriba ↑ Klein, JR (2006). «The immune system as a regulator of thyroid hormone activity». *Exp Biol Med* 231: 229–236. PMID 16514168.
- Volver arriba ↑ Lange, T; Perras B, Fehm HL, Born J (2003). «Sleep Enhances the Human Antibody response to Hepatitis A Vaccination». *Psychosomatic Medicine* 65: 831–835. PMID 14508028. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Khansari, DN; Murgo AJ, Faith RE (1990). «Effects of stress on the immune system». *Immunology Today* 11: 170–175. PMID 2186751. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Pond, CM (2005). «Adipose tissue and the immune system». *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 73: 17–30. PMID 15946832.
- Volver arriba ↑ Langley-Evans, SC; Carrington LJ (2006). «Diet and the developing immune system». *Lupus* 15: 746–752. PMID 17153845. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Spelman, K; Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M (2006). «Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators». *Alternative Medicine reviews* 11: 128–150. PMID 16813462. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Brush, J; Mendenhall E, Guggenheim A, Chan T, Connelly E, Soumyanth A, Buresh R, Barrett R, Zwickey H (2006). «The effect of Echinacea purpurea, Astragalus membranaceus and Glycyrrhiza glabra on CD69 expression and immune cell activation in humans». *Phytotherapy Research* 20: 687–695. PMID 16807880. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- ↑ Saltar a: a b Taylor A, Watson C, Bradley J (2005). «Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy». *Crit Rev Oncol Hematol* 56 (1): 23–46. PMID 16039869.
- Volver arriba ↑ Barnes P (2006). «Corticosteroids: the drugs to beat». *Eur J Pharmacol* 533 (1-3): 2–14. PMID 16436275.
- Volver arriba ↑ Masri M (2003). «The mosaic of immunosuppressive drugs». *Mol Immunol* 39 (17-18): 1073–7. PMID 12835079.
- Volver arriba ↑ Welling GW, Wiejer WJ, van der Zee R, Welling-Werster S. (1985). «Prediction of sequential antigenic regions in proteins». *J Mol Recognit* 88 (2): 215–8. PMID 2411595.
- Volver arriba ↑ Sollner J, Mayer B. (2006). Machine learning approaches for prediction of linear B-cell epitopes on proteins. 19 (3). pp. 200–8. PMID 16598694.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- Volver arriba ↑ Saha S, Bhasin M, Raghava GP. (2005). «Bcipep: a database of B-cell epitopes.». BMC Bioinformatics 6 (1): 79. PMID 15921533.
- Volver arriba ↑ Flower DR, Doytchinova IA. (2002). «Immunoinformatics and the prediction of immunogenicity.». Appl Bioinformatics 1 (4): 167–76. PMID 15130835.
- ↑ Salta: a b Finlay B, McFadden G (2006). «Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens». Cell 124 (4): 767–82. PMID 16497587.
- Volver arriba ↑ Cianciotto NP. (2005). «Type II secretion: a protein secretion system for all seasons». Trends Microbiol. 13 (12): 581–8. PMID 16216510.
- Volver arriba ↑ Winstanley C, Hart CA (2001). «Type III secretion systems and pathogenicity islands». J Med Microbiol. 50 (2): 116–26. PMID 11211218.
- Volver arriba ↑ Finlay B, Falkow S (1997). «Common themes in microbial pathogenicity revisited». Microbiol Mol Biol Rev 61 (2): 136–69. PMID 9184008.
- Volver arriba ↑ Kobayashi H (2005). «Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections». Treat Respir Med 4 (4): 241–53. PMID 16086598.
- Volver arriba ↑ Housden N, Harrison S, Roberts S, Beckingham J, Graille M, Stura E, Gore M (2003). «Immunoglobulin-binding domains: Protein L from *Peptostreptococcus magnus*». Biochem Soc Trans 31 (Pt 3): 716–8. PMID 12773190.
- Volver arriba ↑ Burton, Dennis R.; Robyn L. Stanfield and Ian A. Wilson (2005). «Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans». Proc Natl Acad Sci U S A. 102 (42): 14943–8. PMID 16219699. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Cantin R, Methot S, Tremblay MJ. (2005). «Plunder and stowaways: incorporation of cellular proteins by enveloped viruses». J Virol. 79 (11): 6577–87. PMID 15890896.
- Volver arriba ↑ Retief F, Cilliers L (1998). «The epidemic of Athens, 430-426 BC». S Afr Med J 88 (1): 50–3. PMID 9539938.
- Volver arriba ↑ Plotkin S (2005). «Vaccines: past, present and future». Nat Med 11 (4 Suppl): S5–11. PMID 15812490.
- Volver arriba ↑ El Premio Nobel de Medicina de 1905 Nobelprize.org Visitado 8 de enero de 2007 (en inglés).
- Volver arriba ↑ Mayor Walter Reed, Cuerpo médico del ejército de Estados Unidos Walter Reed Army Medical Center. Visitado el 8 de enero de 2007.
- Volver arriba ↑ Metchnikoff, Elie; Translated by F.G. Binnie. (1905). Immunity in Infective Diseases (Versión in extenso: Google Books). Cambridge University Press. ISBN 68025143. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ El Premio Nobel de Medicina de 1908 Nobelprize.org Visitado el 8 de enero de 2007
- Volver arriba ↑ Forsdyke, D. R. (1995). "The Origins of the Clonal Selection Theory of Immunity" FASEB. Journal 9:164-66
- Volver arriba ↑ Shampo, M A; Kyle R A (Juny de 1999). «Stanley Cohen--Nobel laureate for growth factor». Mayo Clin. Proc. (Estats Units) 74 (6): 600. ISSN 0025-6196. PMID 10377936. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1986 Nobelprize.org .
- . Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.
- . Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- . Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- . Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- .Barmaimon, Enrique.(2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- .Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- .  - Barmaimon, Enrique. 2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos. - [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-38.1.16)- Enlaces Externos.

-  Wikimedia Commons alberga contenido multimedia sobre Sistema inmunitario. Commons Anatomía y fisiología - sistema inmunitario.
- Enciclopedia Médica en español - Respuesta inmunitaria.
- ``Obtenido de «https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Sistema_inmunitario&oldid=86075718»
- Categoría: Sistema inmunitario.
- Esta página fue modificada por última vez el 24 junio 2018 a las 10:10.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXIX - 39)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.

-Un trastorno autoinmunitario ocurre, cuando el sistema inmunitario del cuerpo ataca y destruye tejido corporal sano por error. Hay más de 80 tipos diferentes de trastornos autoinmunitarios.

-Índice:

- 39)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.

-39.1)- Etiopatogenia.

-39.2)- Clínica.

-39.3)-Tratamiento.

-39.4)- Pronóstico.

-39.5)-Complicaciones.

-39.6)-Prevención.

-39.7)- Formas Clínicas.

-39.8)-Leer Más..

-39.8)- Referencias.

-39.1)- Etiopatogenia.

-Los glóbulos blancos del sistema inmunitario ayudan a proteger al cuerpo de sustancias nocivas. Entre los ejemplos están: bacterias, virus, toxinas, células cancerosas, al igual que sangre o tejidos de fuera del cuerpo. Estas sustancias contienen antígenos. El sistema inmunitario produce anticuerpos contra estos antígenos, que le permiten destruir estas sustancias dañinas.

.Cuando usted tiene un trastorno autoinmunitario, el sistema inmunitario no diferencia entre tejido sano y antígenos. Como resultado, el cuerpo provoca una reacción que destruye los tejidos normales.

.La causa de los trastornos autoinmunitarios se desconoce. Una teoría sostiene que algunos microorganismos , como las bacterias o virus o fármacos, pueden desencadenar cambios que confunden al sistema inmunitario. .Esto puede suceder con mayor frecuencia en personas, que tienen genes que los hacen más propensos a los trastornos autoinmunitarios.

-Un trastorno autoinmunitario puede ocasionar:

.La destrucción de tejido corporal ;

.Crecimiento anormal de un órgano ;

.Cambios en el funcionamiento de órganos.

-Un trastorno autoinmunitario puede afectar a uno o más órganos o tipos de tejido. Las áreas afectadas con frecuencia por los trastornos autoinmunitarios son:

- .Vasos sanguíneos ;
- .Tejidos conectivos;
- .Glándulas endocrinas, tales como la tiroides o el páncreas;
- .Articulaciones ;
- .Músculos ;
- .Glóbulos rojos ;
- .Piel.

-Una persona puede tener más de un trastorno autoinmunitario al mismo tiempo. Los trastornos autoinmunitarios comunes abarcan:

- .Enfermedad de Addison;
- .Celiacía (esprúe) (enteropatía por gluten) ;
- .Dermatomiositis ;
- .Enfermedad de Graves ;
- .Tiroiditis de Hashimoto ;
- .Esclerosis múltiple ;
- .Miastenia grave ;
- .Anemia perniciosa ;
- .Artritis reactiva ;
- .Artritis reumatoidea;
- .Síndrome de Sjogren ;
- .Lupus eritematoso sistémico ;
- .Diabetes tipo I.

-39.2)- Clínica.

-Síntomas: Los síntomas varían con base en el tipo y la localización de la respuesta inmunitaria defectuosa. Los síntomas comunes comprenden:

- .Fatiga ;
- .Fiebre ;
- .Malestar general : indisposición ;
- .Dolor articular ;
- .Erupción cutánea.

-Pruebas y exámenes:

- .El médico llevará a cabo un examen físico. Los signos dependerán del tipo de enfermedad.
- Los exámenes que se pueden hacer para diagnosticar un trastorno autoinmunitario pueden ser:
- .Pruebas de anticuerpos antinucleares.
- .Pruebas de autoanticuerpos.
- .Conteo sanguíneo completo.
- .Grupo de pruebas metabólicas completas .
- .Proteína C-reactiva (PCR).
- .Tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés).
- .Análisis de orina.

- 39.3)- Tratamiento.

-Los objetivos del tratamiento son:

- .Reducir los síntomas.
- .Controlar el proceso autoinmunitario.

.Mantener la capacidad del cuerpo para combatir la enfermedad.

.Los tratamientos que el médico sugiera dependen de la enfermedad y de sus síntomas. Los tipos de tratamientos abarcan:

.Suplementos para reponer una sustancia que al cuerpo le está faltando, como hormona tiroidea, vitaminas B12 o insulina, debido a la enfermedad autoinmunitaria.

.Transfusiones sanguíneas, si la sangre está afectada.

-Fisioterapia para ayudar con el movimiento, si los huesos, las articulaciones o los músculos están afectados.

-Muchas personas toman medicamentos para reducir la respuesta anormal del sistema inmunitario. Con frecuencia, se denominan medicamentos inmunodepresores. Los ejemplos son: corticosteroides : como prednisona, y fármacos no esteroides como: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, sirolimus o tacrolimus.

-39.4)- Pronóstico.

-El pronóstico depende de la enfermedad. La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son crónicas, pero muchas se pueden controlar con tratamiento.

.Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer y desaparecer. Cuando los síntomas empeoran, se denomina reagudización.

-39.5)- Complicaciones.

-Las complicaciones dependen de la enfermedad. Los medicamentos utilizados para inhibir el sistema inmunitario, pueden provocar efectos secundarios graves, como un riesgo más alto de infecciones.

-Cuándo contactar a un profesional médico: Consulte con el médico si presenta síntomas de un trastorno autoinmunitario.

-39.6)- Prevención.

-No hay una forma de prevención conocida para la mayoría de los trastornos autoinmunitarios.

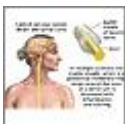
-39.7)- Formas Clínicas Enfermedades Autoinmunes



-Enfermedad de Graves



-Enfermedad de Hashimoto (tiroiditis crónica)



-Esclerosis múltiple



-Artritis reumatoide



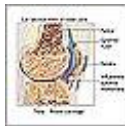
-Artritis reumatoide



-Lupus eritematoso sistémico



-Líquido sinovial



-Artritis reumatoidea



-Anticuerpos

-39.8.)- Lea Más.

- .Alergias ;
- .Anemia perniciosa ;
- .Anticuerpo ;
- .Antígeno ;
- .Artritis reactiva;
- .Artritis reumatoidea;
- .Cáncer ;
- .Dermatomiositis ;
- .Diabetes tipo 1 ;
- .Enfermedad de Addison ;
- .Enfermedad de Graves ;
- .Esclerosis múltiple (EM);
- .Glándulas endocrinas ;
- .Lupus eritematoso sistémico ;
- .Miastenia grave ;
- .Respuesta inmunitaria ;
- .Síndrome de Sjögren ;
- .Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto);
- .Toxinas.

-39.9)- Referencias.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-(<http://www.bvssmu.org.uy/>):

-Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres),Lima. Perú.1984. .(

<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique-(2012).Envejecimiento. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay

-Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay

-Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

-Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual.

Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.or.uy/>)- - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos. [g.uy/](http://www.bvssmu.org.uy/)).

- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-Goronzy JJ, Weyand CM. The innate and adaptive immune systems. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 44.

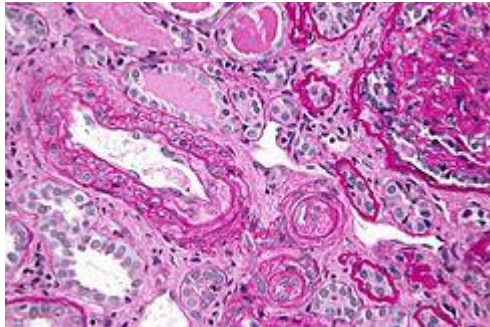
-Kono DH, Theofilopoulos AN. Autoimmunity. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012:chap 20.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXXX -40)- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.



-Micrografía mostrando una microangiopatía trombótica, tal como puede ser [vista](#) en un SAFL. Biopsia de riñón. Coloración PAS.

-El síndrome antifosfolípido o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAFL), también llamado a veces Síndrome de Hughes, es un estado autoinmune de hipercoagulabilidad, causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares.

.Este estado, provoca una susceptibilidad aumentada a la formación de coágulos intravasculares (trombosis), tanto en arterias como en venas, como así también complicaciones relacionadas, con el embarazo, tales como: abortos espontáneos, muerte fetal, partos pretérmino, o preeclampsia severa.

.El síndrome ocurre debido a un desorden autoinmune, que conduce a la producción de autoanticuerpos, dirigidos contra unos componentes de las [membranas celulares](#), llamados fosfolípidos : anticuerpos antifosfolípidos o aPL.

- La enfermedad se caracteriza por dos grupos de [anticuerpos](#): los llamados anticuerpos anticardiolipinas, dirigidos contra un componente de las membranas de las mitocondrias, la cardiolipina; y los llamados anticoagulante lúpico, que son un grupo heterogéneo de anticuerpos, dirigidos contra complejos fosfolípido-proteína, que tienen la característica de dificultar la cascada de coagulación, en ensayos hechos *in vitro*; entre estos últimos anticuerpos, destacan los anticuerpos anti apolipoproteína H, también llamados anti- β_2 glicoproteína I.

-El término "síndrome antifosfolípido primario" se utiliza cuando el SAFL, ocurre en ausencia de otras enfermedades autoinmunes; mientras que el término "síndrome antifosfolípido secundario", se utiliza cuando el SAFL, ocurre en el contexto de otras enfermedades autoinmunes, tales como: el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

.En algunos casos raros, un SAFL puede conducir a un fallo multisistémico, con fallo de múltiples órganos, súbito debido a [trombosis](#) generalizada; en este caso se suele utilizar el término *Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico*, que presenta un alto riesgo de vida.

-El síndrome antifosfolípido se diagnostica por medio de análisis sanguíneos, donde muy frecuentemente requiere de tratamiento con anticoagulantes, tales como la heparina o inhibidores de la vitamina K, tales como la warfarina : comercializada con el nombre Coumadin. La [Warfarina](#) no se utiliza para mejorar los pronósticos de embarazo, pues es capaz de atravesar la placenta, y presenta actividad teratogénica. En embarazo se prefiere utilizar la heparina. Actualmente se usa Rivaroxabán (Xarelto) y Cardioaspirina por vía oral.

-Índice:

- 40)- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.
- 40.1) - Historia.
- 40.2)- Mecanismo .
- 40.3) Signos y Síntomas .
- 40.4)- Factores de Riesgo .
- 40.5)- Diagnóstico .
- 40.5.1).- Anticoagulante Lúpico .
- 40.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.
- 40.6)- Criterios .
- 40.7)- Tratamiento .
- 40.7.1)- Rivaroxabán.
- 40.7.1.1)- Desarrollo.
- 40.7.1.2)- Uso.
- 40.7.1.3)- Referencias.
- 40.7.1.4)- Enlaces Externos.
- 40.8)- Pronóstico
- 40.9)- Véase También.
- 40.10)- Referencias .
- 40.11)- Bibliografía .
- 40.12)- Enlaces Externos.

-40.1)- Historia.

-El Síndrome Antifosfolípidos: Fue descrito completamente en los años 1980, luego de varios reportes previos acerca de anticuerpos específicos, en personas con lupus eritematoso sistémico y trombosis.^{[7] [8]}

.El síndrome es a veces referido por su epónimo, como "Síndrome Hughes", en honor al reumatólogo Dr. Graham R.V. Hughes : St. Thomas' Hospital, Londres, UK, quien trabajaba en la "*Unidad de Lupus Louise Coote*" del Hospital St Thomas, y quien jugara un rol central en la descripción de la condición.^{[8] [9]}

-40.2)- Mecanismo.

-El Síndrome Antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune, en la cual los anticuerpos antifosfolípidos : anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, reaccionan contra las proteínas, que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares. Como en muchas enfermedades autoinmunes, es más frecuente en las mujeres que en los hombres.

. La etiología exacta, todavía no es bien conocida, pero la activación del sistema de coagulación, es un hecho evidente.

.Los anticuerpos antifosfolípidos de importancia clínica , aquellos que su aumento redunda

en un proceso [autoinmune](#); se encuentran asociados con trombosis y enfermedades vasculares.

.El síndrome puede ser dividido en primario, cuando no existe otra enfermedad autoinmune subyacente; y secundario, cuando aparece asociado a otra enfermedad autoinmune subyacente.

-Los anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos anticardiolipinas, que se unen a la ApoH, lo que a su vez conduce a la inhibición de la proteína C, una glicoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación. Lo hace degradando al factor Va.

.Los anticuerpos del anticoagulante lúpico se unen a la protrombina, conduciendo a un aumento en su clivaje hacia trombina, la forma activa.

-En el síndrome antifosfolípidos además aparecen anticuerpos dirigidos contra:

- La proteína S: La cual es un cofactor de la proteína C. Por lo que los anticuerpos anti proteína S disminuyen la eficiencia de la proteína C;
- La anexina A5: La cual forma una especie de escudo en torno a las moléculas de fosfolípidos con carga negativa, reduciendo por lo tanto su capacidad de desencadenar una cascada de coagulación. Por lo tanto, los anticuerpos anti anexina A5 incrementan los pasos de la coagulación, que son dependientes de fosfolípidos.
- Los anticuerpos del anticoagulante lúpico: Son aquellos que presentan una asociación más estrecha con la trombosis, y entre ellos, los que tienen como objetivo a la β 2glicoproteína 1, que presentan una mayor asociación, que aquellos que tienen como objetivo a la protrombina. Los anticuerpos anticardiolipinas presentan en asociación con las trombosis a títulos entre moderados y altos (>40 GPLU o MPLU). Los pacientes que presentan ambos tipos de anticuerpos lúpicos y títulos entre moderados y altos de anticuerpos anticardiolipinas, son quienes muestran el mayor riesgo de trombosis.

- 40.3)- Signos y Síntomas.

-La presencia de *anticuerpos antifosfolípidos* (aPL por sus siglas en inglés), en ausencia de trombosis o complicaciones en el embarazo, no indica SAFL.

-El síndrome antifosfolípidos puede causar trombosis arteriales o venosas, en cualquier sistema de órganos, o complicaciones en el embarazo. En pacientes con SAFL, el evento venoso más frecuente es la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores; mientras que el evento arterial más frecuente, es el accidente cerebrovascular.

.En mujeres embarazadas afectadas por SAFL, pueden ocurrir abortos espontáneos antes de las 20 semanas de gestación; mientras que luego de transcurridas las 20 semanas, predomina la preeclampsia. También suelen reportarse: infartos de placenta, partos prematuros, y muerte fetal, en mujeres con SAFL.

.En algunos casos pareciera que el síndrome antifosfolípidos, podría haber sido causa de retraso en el desarrollo, o incluso de retraso mental en el recién nacido, debido a una inhibición de los trofoblastos, inducida por los anticuerpos antifosfolípidos.

.El síndrome antifosfolípidos responsable de la mayor parte de los abortos prematuros, en los trimestres finales, es el asociado a lupus eritematoso sistémico.^[1]

-Otros hallazgos frecuentes, a pesar de no ser parte del criterio de clasificación del SAFL, son: trombocitopenia; enfermedad de las válvulas cardíacas; y livedo reticularis, que es una condición de la piel.

.Algunos pacientes reportan: cefaleas, migrañas y oscilopsia.^[2]

.Muchos pacientes con SAFL primario: Tienden a desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico con el transcurso del tiempo.

-40.4)- Factores De Riesgo.

-Los factores de riesgo para el desarrollo de un Síndrome Antifosfolípidos incluyen:

- SAFL primario:
 - Marcador genético HLA-DR7;
- SAFL secundario :
 - LES u otro desorden autoinmune ;
 - marcadores genéticos: HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3.

- 40.5)- Diagnóstico.

-Se debe sospechar de un Síndrome Antifosfolípidos, en caso de un evento clínico marcador, tal como una trombosis venosa o arterial , sin causa aparente, trombocitopenia, y en caso de pérdidas fetales recurrentes. El diagnóstico definitivo se hace por laboratorio.

-Las pruebas de laboratorio para el síndrome antifosfolípido: Se hacen en base a dos ensayos, el ensayo para demostrar la presencia de anticoagulante lúpico, y el ensayo de anticuerpos anticardiolipinas, que se hace por ELISA.

-La trombofilia de origen genético es parte del diagnóstico diferencial, en caso de SAFL, y puede coexistir en algunos pacientes con SAFL.

.La presencia de una trombofilia genética, puede determinar la necesidad de terapia anticoagulante. Un panel para diferenciar trombofilia genética podría consistir en:

- Estudios para determinar la variante Factor V Leiden y mutaciones de la protrombina, niveles de factor VIII, y mutaciones de la MTHFR (hiperhomocisteinemia).
- Niveles de proteína C, proteína S libre y total, antitrombina, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, y activador inhibitor del plasminógeno-1 (PAI-1).

.La [búsqueda](#) de anticuerpos dirigidos contra cada uno de los posibles objetivos de los anticuerpos antifosfolípidos, por ejemplo anticuerpos anti- β_2 glicoproteína 1 y anti fosfatidilserina, se encuentra actualmente en debate, ya que de momento el ensayo para anticuerpos anticardiolipinas, parece ser más sensible y específico para el diagnóstico de SAFL, incluso a pesar de que las cardiolipinas no son consideradas un objetivo de los anticuerpos antifosfolípidos *in vivo*.

- 40.5.1)- Anticoagulante Lúpico.

-Estos anticuerpos se prueban utilizando un mínimo de dos ensayos de coagulación, que sean sensibles a los fosfolípidos, esto debido a la naturaleza heterogénea de los anticuerpos del anticoagulante lúpico.

.La realización de la prueba incluye un como mínimo un ensayo de cribado o *screening*, y uno de confirmación. Pudiendo añadir además un ensayo para determinar inhibidores de los factores de coagulación.

.Entre los primeros se pueden contar por ejemplo:

- aPTT ;
- Tiempo de coagulación con caolín;
- Tiempo del veneno de víbora de Russel;
- Si el test de screening da alterado se procede al siguiente paso:

.Identificación del inhibidor: Se considera la presencia de un inhibidor cuando no se observa corrección en el test de screening, realizado con las mezclas de plasma normal .

.Test de confirmación: Para diferenciar al AL de los inhibidores específicos de factor, se utilizan ensayos basados en tres características diferentes:

1. Concentración reducida de fosfolípidos para acentuar el efecto del inhibidor ;
2. Concentración alta de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor;
3. Configuración alterada de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor.

.Un paneo general de laboratorio en un paciente se iniciaría, por ejemplo, haciendo un ensayo de APTT con un resultado prolongado, que no se corrige con una mezcla al 80:20 con plasma humano normal en caso de ser positivo ; las pruebas con mezclas al 50:50 son prácticamente insensibles, a menos que existan niveles sumamente elevados de anticuerpos.

. Otras de las principales, son el ensayo del veneno de la víbora de Russell diluido (DRVVT), el tiempo parcial de tromboplastina con caolín (KPTT), tiempo de tromboplastina diluida (TDT/DTT), o tiempo de protrombina utilizando tromboplastina sensible al anticoagulante lúpico. Estas pruebas deben ser llevadas a cabo un mínimo de dos veces, con al menos 6 semanas de mediación entre una y otra, y demostrando una positividad persistente en ambas ocasiones, para permitir el diagnóstico de síndrome antifosfolípido.

.Esto es para prevenir, que pacientes con resultados positivos, pero transientes ; causados por ejemplo, por una infección; sean diagnosticados como positivos.

.En caso de que el ensayo de cribado de un resultado alterado, se procede en segundo término, a distinguir si se trata del anticoagulante lúpico o un inhibidor específico de alguno de los factores de coagulación , p. ej. el anti factor VII.

.Esto normalmente se consigue diferenciando los efectos de un anticuerpo específico. El anticoagulante lúpico, al actuar sobre los fosfolípidos, inhibe a todos los factores de la vía de activación por contacto : Factor VIII, Factor IX, Factor XI y Factor XII.

.El anticoagulante lúpico muy raramente causaría, que un ensayo de factor de coagulación diera como resultado, un valor menor a 35 UI/dL (35%), mientras que un anticuerpo específico, raramente permitiría un resultado mayor a 10 UI/dL (10%).

.Sin embargo, debido a los efectos anticoagulantes de los anticuerpos lúpicos, no se monitorea la terapia anticoagulante por medio del APTT, y esta situación, es generalmente mejor desarrollada, utilizando un ensayo cromogénico, basado en la inhibición del Factor Xa, por la antitrombina en presencia de heparina.

- 40.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.

-Estos anticuerpos pueden ser detectados utilizando un inmunoensayo de tipo ELISA, que busca la presencia de anticuerpos anti β_2 glicoproteína 1, dependientes de anticardiolipinas .

.También se puede observar en pacientes con diagnóstico positivo trombocitopenia y anticuerpos anti β_2 -glicoproteína 1 , no dependiente de cardiolipinas y anticuerpos anti fosfatidilserina.

- 40.6)- Criterios Clínicos.

-El diagnóstico de SAFL requiere tanto de evidencia clínica , con eventos clínicos documentados tales como: trombosis vascular o problemas obstétricos; como de la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos, en ensayos repetidos.

.El criterio de clasificación de Sapporo para el SAFL , en 1998, publicado en 1999; fue reemplazado luego por el criterio de Sydney en 2006.^[3]

.De acuerdo al criterio de clasificación más reciente, un diagnóstico de SAFL requiere una manifestación clínica y una prueba de laboratorio:

- .Clínica:
 - Un episodio documentado de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, que no sea trombosis venosa superficial en ningún tejido u órgano, y validada por un criterio objetivo, sin evidencia significativa de inflamación en el vaso sanguíneo y/o;
 - 1 o más muertes fetales inexplicables de un feto de al menos 10 semanas de gestación, morfológicamente normal, documentado por medio de ultrasonografía o examen directo, y/o 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre, y anomalías cromosomales tanto maternas como paternas; o al menos 1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación, debido a eclampsia o preeclampsia severa, de acuerdo a sus definiciones estándar, o evidencias reconocibles de insuficiencia placentaria "*mas*".
- .Laboratorio:
 - Anticardiolipinas IgG y/o IgM medida por un ensayo [ELISA](#) estandarizado, y no dependiente de cofactores en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación entre ambas, a títulos medios o elevados (p.ej. >40 GPL o MPL, o > percentilo 99) y/o
 - Anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM medida por un ensayo ELISA estandarizado, en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación; a títulos medios o elevados(> al percentilo) y/o
 - Anticoagulante lúpico detectado en 2 ocasiones con no menos de 12 semanas de separación, de acuerdo a las guías de la International Society of Thrombosis and Hemostasis.

-Existen 3 entidades SAFL distintivas: el SAFL primario : en ausencia de cualquier comorbilidad; el SAFL secundario : cuando hay alguna condición autoinmune preexistentes, más frecuentemente el lupus eritematoso sistémico; y el SAFL catastrófico : cuando aparece falla multiorgánica simultánea con oclusión de pequeños vasos.

.De acuerdo a las declaraciones del consenso de 2006,^[4] es conveniente, para propósitos de investigación, clasificar al SAFL en una de las siguientes categorías:

- I: más de un criterio de laboratorio presentes en cualquier combinación;
- IIa: presencia sólo de anticoagulante lúpico ;
- IIb: presencia sólo de anticardiolipinas IgG y/o IgM a títulos medios o altos;
- IIc: presencia sólo de anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM en títulos mayores al percentilo 99.

.La Declaración de Consenso Internacional se utiliza comúnmente, para el diagnóstico de SAFL catastrófico.^[5] Basado en estas declaraciones, el diagnóstico definitivo de SAFL requiere:

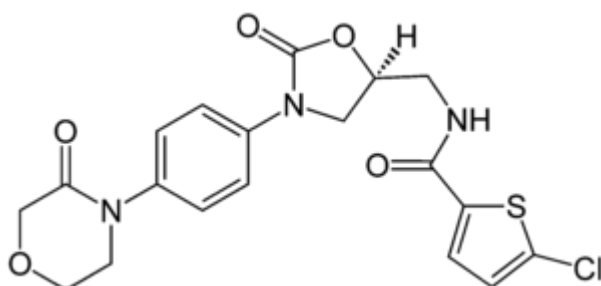
- 1) Trombosis vascular en tres o más órganos o tejidos y ;
- 2) Desarrollo de manifestaciones secundarias simultáneamente o antes de la semana 'y;
- 3) Evidencia de trombosis de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido y;
- 4) Confirmación de laboratorio para la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

.Algunos ensayos serológicos para sífilis pueden dar resultados positivos en algunos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos ; los aPL se unen inespecíficamente a los lípidos presentes en el ensayo, y entregan un falso positivo; aunque los test más específicos para sífilis, que utilizan antígenos recombinantes darán un resultado negativo.

- 40.7)- Tratamiento.

-Muy frecuentemente esta enfermedad es tratada prescribiendo aspirina, para inhibir la activación plaquetaria, y/o warfarina como anticoagulante. El objetivo del tratamiento profiláctico, es mantener el RIN del paciente entre 2,0 y 3,0.^[6] Sin embargo no es frecuente hacerlo con pacientes que no presentan ninguna clase de síntomas trombóticos. Durante el embarazo, se utilizan heparinas de bajo peso molecular, y aspirina en bajas dosis, en lugar de warfarina, debido a la teratogenicidad de la warfarina. A las mujeres que han experimentado abortos espontáneos recurrentes, se les avisa que comiencen a tomar aspirina e inicien el tratamiento con heparina de bajo peso molecular , apenas reconozcan que desaparece su ciclo menstrual. En los casos refractarios se puede utilizar la plasmaféresis.

-



. 40.7.1-RIVAROXABAN.

-EL rivaroxabán (BAY 59-7939): Es un anticoagulante oral desarrollado y comercializado por [Bayer](#). Actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación X (factor Xa). Se vende bajo el nombre comercial de Xarelto. Se acompaña generalmente con Cardioaspirina 325.

-Índice:

- 40.7.1)-RIVAROXABÁN.

-40.7.1.1)- [Desarrollo](#).

- 40.7.1.2)- [Uso](#) .

- 40.7.2.1 [En expectativa](#)

- 40.7.2.2 [Ensayos clínicos](#)

- 40.7.2.3 [Medicamentos relacionados](#)

- 40.7.1.3)- [Referencias](#)

-40.7.1.4)- [Enlaces Externos](#)

-40.7.1.1.Desarrollo.

- El rivaroxabán es un derivado oxazolidinone optimizado para unirse con el factor Xa.¹

- 40.7.1.2)- [Uso](#).

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-40.7.2.1) En Expectativa: Debido a la *no* necesidad de monitorización , realización de controles analíticos, es posible que reemplace a anticoagulantes como; [dicumarínicos](#), en otras indicaciones como [fibrilación auricular](#).².

- 40.7.2.2)- Ensayos Clínicos: Diversos ensayos en fase IIb han demostrado ser eficaces reduciendo las complicaciones tromboembólicas de la [cirugía ortopédica](#), como son [trombosis venosa profunda](#) y [embolismo pulmonar](#).³.

.Actualmente está bajo investigación el desarrollo de anticoagulación en [fibrilación auricular](#).².

.Las ventajas son la administración oral , que mejora con respecto a las [heparinas de bajo peso molecular](#), que requieren inyección [subcutánea](#), y que no necesita controles analíticos , lo que es otra ventaja sobre los [dicumarínicos](#). En los estudios, se han utilizado dosis entre 2,5-10 mg una o dos veces al día.³. o dosis entre 10 mg. a 20 o 30 mg. 1 vez por día.

- 40.7.2.3)- Medicamentos Relacionados: El [ximelagatrán](#), un inhibidor directo de la [trombina](#), no comercializado, debido a efectos secundarios potenciales;y un compuesto relacionado [dabigatrán](#), que ha sido aprobado su utilización en la [Unión Europea](#).

. Junto al rivaroxabán, el inhibidor directo de Xa [apixabán](#) (Bristol-Myers-Squibb) y [LY517717](#) (Lilly) están en desarrollo, como anticoagulantes sin necesidad de monitorizar sus efectos.⁴.

-40.7.1.3)- Referencias:

1. [Volver arriba](#) ↑ Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, *et al* (2005). «Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3- [4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene- 2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor». *J. Med. Chem.* 48 (19): 5900–8. [doi:10.1021/jm050101d](#). PMID 16161994.
2. [Volver arriba](#) ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ROCKET AF Study Investigators (2010). «Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study.». *Am Heart J* 159 (3): 340–347.e1. PMID 20211293.
3. [Volver arriba](#) ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, *et al* (2006). «Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement». *J. Thromb. Haemost.* 4 (1): 121–8. [doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01657.x](#). PMID 16409461.
4. [Volver arriba](#) ↑ Hampton T (2006). «New oral anticoagulants show promise.». *JAMA* 295 (7): 743–4. [doi:10.1001/jama.295.7.743](#). PMID 16478891.
5.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

-40.7.1.4)- Enlaces Externos: [Xarelto.com](#). -

Obtenidode«<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxabán&oldid=78652010>» .

.**Categorías:**

- [Amidas](#)
- [Anticoagulantes](#)
- [Compuestos aromáticos](#)
- [Compuestos heterocíclicos](#).
- Esta página fue modificada por última vez el 9 agosto 2017 a las 18:05.

-40.8)- Pronóstico.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-El pronóstico a largo plazo del SAFL, se determina principalmente por la recurrencia de las trombosis, las cuales pueden ocurrir en más del 39% de los pacientes, algunas veces incluso bajo terapia antitrombótica.

-40.9)- Véase También.

- Anticuerpos antifosfolípidos
- Anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipinas
- Autoanticuerpos

-40.10)- Referencias.

1. Volver arriba ↑ Lupus and Pregnancy by Michelle Petri. The Johns Hopkins Lupus Center. Retrieved May 2011
2. Volver arriba ↑ Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM (1998). «Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients». *J. Neurol.* 245 (6-7): 314-21. doi:10.1007/s004150050225. PMID 9669481.
3. Volver arriba ↑ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al.* (February de 2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)». *J. Thromb. Haemost.* 4 (2): 295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID 16420554.
4. Volver arriba ↑ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* (February de 2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)». *J. Thromb. Haemost.* 4 (2): 295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID 16420554.
5. Volver arriba ↑ Asherson RA, Cervera R, de Groot PG *et al.* (2003). «Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines». *Lupus* 12 (7): 530-4. doi:10.1191/0961203303lu3940a. PMID 12892393.
6. Volver arriba ↑ Horton JD, Bushwick BM (1999). «Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation». *American Family Physician* 59 (3): 635-46. PMID 10029789.
7. Volver arriba ↑ Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA (October de 2010). «Antiphospholipid syndrome». *Lancet* 376 (9751): 1498-509. doi:10.1016/S0140-6736(10)60709-X. PMID 20822807.
8. ↑ Saltar a: ^a ^b Hughes GR (October de 1983). «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 287 (6399): 1088-9. doi:10.1136/bmj.287.6399.1088. PMC 1549319. PMID 6414579.
9. Volver arriba ↑ Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ (August de 2006). «Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome». *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 32 (3): 465-90. doi:10.1016/j.rdc.2006.05.010. PMID 16880079.

-40.11)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

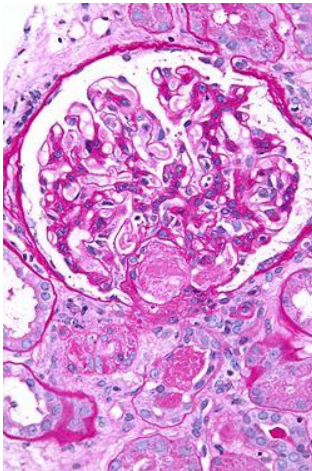
- Barmaimon, Enrique-(2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
 - Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 4 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay.
 - -Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
 - - Barmaimon, Enrique.(2017). Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
 - .  - Barmaimon, Enrique. 2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
 - - [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
 - (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
 - Triona Holden (2003). *Positive Options for Antiphospholipid Syndrome (APS): Self-Help and Treatment*. Hunter House (CA). ISBN 0-89793-409-1.
 - Kay Thackray (2003). *Sticky Blood Explained*. Braiswick. ISBN 1-898030-77-4. Una apreciación personal sobre cómo lidiar con la condición.
 - Graham R V Hughes (2009). *Understanding Hughes Syndrome: Case Studies for Patients*. Springer. ISBN 1-84800-375-7. 50 casos de estudio.
- 40.12)- Enlaces externos.
- APS Foundation of America, Inc.
 - Hughes Syndrome Foundation (fundación del Síndrome de Huges)
 - Entrevista con Hughes The Daily Telegraph 2 de febrero de 2009.
- .Obtenido de «[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Síndrome antifosfolípidos &oldid=77422397](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Síndrome_antifosfolípidos&oldid=77422397)» Categorías: Síndromes ; Autoanticuerpos; Enfermedades Raras.

-Esta página fue modificada por última vez el 16 mayo 2018, a las 08:23.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXXI - 41)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Un glomérulo renal afectado por una microangiopatía trombótica. Una posible causa es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

-Los anticuerpos antifosfolípidos también conocidos como aFL o aPL, por sus siglas en castellano y en inglés respectivamente, son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos. Estos anticuerpos suelen dividirse para su estudio, en anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico. Suelen aparecer en varias patologías autoinmunes, tales como en : lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo; vasculitis sistémica; lupus discoide; síndrome de Behçet; poliarteritis nodosa; etc.; y la demostración de su presencia forma uno de los criterios diagnósticos del Síndrome Antifosfolípidos.

-Índice:

- 41)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-41.1)- Historia .

-41.2) Naturaleza y Clasificación .

-41.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) .

-41.4)- Anticoagulante Lúpico (AL) .

-41.5)- Anti β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) .

-41.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT) .

-41.7)- Otras Especificidades.

-41.8)- Véase También .

-41.9)- Referencias.

- 41.1)- Historia.

-La primera referencia sobre anticuerpos antifosfolípidos data del año 1952, cuando Moore y Mohr, describieron un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), que presentaban persistentes resultados falsos positivos, en la prueba de VDRL para sífilis.[1]. Esta prueba está basada en la reacción de los anticuerpos del paciente contra cardiolipinas, un compuesto que forma parte de las membranas de las mitocondrias, y que por aquellos tiempos era extraído del corazón de ganado vacuno. En el mismo año, Conley y Hartmann, describen dos pacientes con LES, que presentan un inhibidor de la coagulación en suero.[2]. A partir de ese momento comenzó a comprenderse que estos anticoagulantes, podían inhibir los ensayos de coagulación in vitro; pero no actuando específicamente sobre los factores de coagulación en forma individual, de modo que no estaban relacionados con hemorragias espontáneas, a menos que hubiera otra coagulopatía presente. En 1972, Feinstein y Rapaport introducen el término Anticoagulante Lúpico (AL), para describir este fenómeno.[3]. Sin embargo la relación entre este factor anticoagulante en el LES y la trombosis, fue notada por primera vez recién en 1963,[4], pero no fue presuntivamente establecida hasta 1980.[5] [6]. La asociación entre el ACL y los test con resultados falsos positivos para sífilis condujo al desarrollo de un inmunoensayo cuantitativo para aCL y el establecimiento de la relación entre los aCL y la trombosis.[7] [8]. Un tiempo después, las pacientes que presentaban una combinación de trombosis con pérdidas de embarazo, empezaron a ser diagnosticadas con el novedoso diagnóstico de "síndrome anticardiolipinas", que luego fue renombrado a síndrome antifosfolípidos.[9] [10] [11] [12]. A pesar de haber sido inicialmente descrito en pacientes con LES, el síndrome antifosfolípidos pronto fue reconocido como una entidad independiente.[12] [13] [14]. Esto condujo a la nueva clasificación de SAFL primario o secundario.[15]. A pesar de que muchos investigadores demostraron un interés temprano en las investigaciones, no había consenso claro para establecer que pacientes podían ser incluidos en los estudios. Este criterio se definió en un congreso del año 1999 y es actualmente conocido como "criterio de Sapporo".[16]. Criterio que fue revisado en un congreso realizado en la ciudad de Sydney, Australia en 2004, conocido luego como "criterio de Sydney" y publicado en 2006. Durante este congreso se decidió además incluir en los ensayos de laboratorio, a la detección de anticuerpo anti-β2-glicoproteína I.[17].

-41.2)- Naturaleza y Clasificación.

-El término 'antifosfolípidos' (aFL), refiere en realidad a una heterogénea familia de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA , o una combinación de estos isotipos, con muy amplias especificidades, que originalmente se pensó, que estaban dirigidas contra algunos de los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares, tales como la cardiolipina, la fosfatidilcolina, la fosfatidilserina, y el fosfatidilinositol. Con el correr de los años y ante el peso de la evidencia, este concepto luego tuvo que ser revisado, para incluir otras especificidades, entre las que se cuentan: otros tipos de fosfolípidos; algunos complejos proteína-fosfolípido; e incluso algunas cofactores proteicos sin estar unidos a fosfolípidos.[18] [19].

aFL aniónicos

.Cardiolipina

.Fosfatidilserina

.Ácido fosfatídico

.Fosfatidilinositol

aFL neutros

.Fosfatidilcolina

aFL zwiteriónicos

.Fosfatidiletanolamina

Antiproteínas de unión a FL

.β2 GPI

.Protrombina

.Anexina V

.Proteína C

.Proteína S

.Quininógenos de bajo peso molecular

.Quininógenos de alto peso molecular

-La clasificación tradicional que los divide en anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, es en realidad artificial, basada en la técnica de detección empleada, pues puede ocurrir que un mismo anticuerpo. produzca ambas reacciones. .Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan por inmunoensayos en fase sólida (ELISA), donde parte del antígeno inmovilizado es cardiolipina, mientras que el anticoagulante lúpico, se detecta por su capacidad de alterar las pruebas funcionales de coagulación, utilizadas en laboratorio donde intervienen fosfolípidos, tales como el aPTT y el dRVVT.[20] [21] [22] [23]. Un ejemplo de anticuerpos que puede presentar ambas actividades, es el anti β2 glicoproteína I.[23] [24].

-Los anticuerpos aFL reconocen fosfolípidos, ya sea solos, unidos a proteínas plasmáticas que funcionan como cofactores, o a los cofactores mismos. Los aFL llevan un largo tiempo siendo descritos en la literatura sobre enfermedades autoinmunes, tales como el LES, pero también pueden ser encontrados en otras situaciones clínicas tales como: infecciones, cáncer y en reacción a la administración de ciertas drogas y medicamentos. Su presencia persistente, puede ser asociada a complicaciones trombóticas arteriales o venosas, y abortos espontáneos recurrentes, definiendo de esta forma lo que se conoce como síndrome antifosfolípidos (SAF).[15] [17].

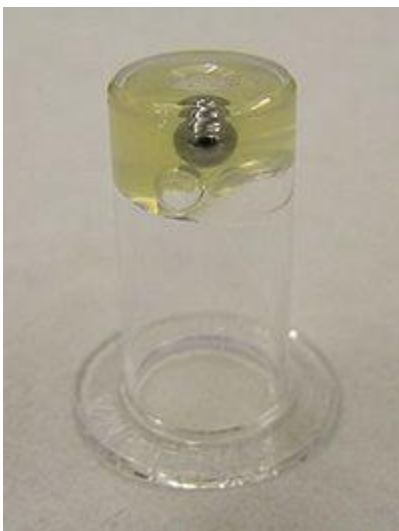
-La heterogeneidad de los aFL, hace necesario tener una profunda comprensión del enfoque de laboratorio utilizado. La detección de los anticoagulantes lúpicos descansa en la demostración de un aumento en los tiempos obtenidos, por pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Entre los anticuerpos antifosfolípidos detectados por ELISA, los más frecuentemente investigados son los de tipo anticardiolipinas IgG; y entre ellos, los anti β 2Glicoproteína I, que son los que presentan una mayor asociación con un historial de trombosis, por lo que actualmente son sistemáticamente incluidos en el diagnóstico de laboratorio de SAF.[17].

.Los ensayos ELISA utilizados para anticardiolipinas y anti β 2Glicoproteína I, no se encuentran totalmente estandarizados, por lo que un gran número de parámetros metodológicos, influyen en las discrepancias de los resultados interlaboratorios. La importancia clínica de otros anticuerpos antifosfolípidos, tales como los antifosfatidiletanolamina, antiprotrombina o antianexina V todavía no está bien definida.[18] [17].



-Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan por diferentes técnicas de ELISA.

-A pesar de que la evidencia del rol patofisiológico de los anticuerpos antifosfolípidos es todavía escasa, se ha hipotetizado que los anticuerpos contra las proteínas de unión a fosfolípidos, contribuyen directamente con las diátesis trombóticas, interfiriendo con las reacciones hemostáticas, que ocurren in vivo en las membranas fosfolípídicas.



- Los anticoagulantes lúpicos se detectan por algunas técnicas de coagulación en la que intervienen fosfolípidos, tales como el aPTT.

-41.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL).

-La cardiolipina es un fosfolípido aniónico, de importancia histórica, como componente de los reactivos en la serología de sífilis. Actualmente forma parte de la composición antigénica utilizada en los test de VDRL ,junto con lecitina y colesterol.

-En 1983, Harris y colaboradores desarrollaron un radioinmunoensayo en fase sólida, para detectar aCL utilizando cardiolipina como antígeno.[7]. Este ensayo probó ser mas sensible que el clásico VDRL, en la detección de aPL. Sin embargo, además de detectar aCLs, este ensayo además detecta anticuerpos, que se unen a proteínas del suero o plasma (cofactores proteicos) ,que se unen a la cardiolipina que cubre la placa, en particular la β 2Glicoproteína I.[21].

-41.4)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-La medición de anticoagulante lúpico es, en realidad, una medida funcional de la capacidad de diferentes tipos de anticuerpos antifosfolípidos, para interferir con las etapas dependientes de fosfolípidos de las cascadas de coagulación in vitro. Paradójicamente los anticoagulantes lúpicos, se encuentran asociados a tendencias trombóticas antes que a hemorragias. Los ensayos de AL son una tarea tediosa. Su naturaleza heterogénea hace necesario llegar a un diagnóstico de acuerdo a un criterio de cribado y exclusión.

-Sus cuatro pasos diagnósticos incluyen:

.Cribado :por al menos dos ensayos diferentes.

.Demostración de actividad inhibitoria.

.Evidencia de su dependencia de fosfolípidos.

.Exclusión de una coagulopatía asociada.

-41.5)- Anti β 2 glicoproteína I (a β 2GPI).

-En 1990, tres grupos independientes identificaron a la β 2GPI, como el cofactor en plasma requerido para que los aCL se unieran a la cardiolipina.[21] [25] [26]. β 2GPI es una proteína normal plasmática, constituida por una cadena polipeptídica simple de 50KD. Su función es poco clara, a pesar de que parece funcionar como un anticoagulante natural.[21].

.Los a β 2GPI son mas específicos que los aCL en la predicción de trombosis, diferenciando anticuerpos patogénicos de no patogénicos ; p ej. en infección o inducidos por drogas, dado que la β 2GPI es un cofactor de requerimiento absoluto para la unión de los aCL autoinmunes a la cardiolipina, en los ensayos ELISA.

.Esta molécula tiene cinco dominios distintos. El dominio de unión a fosfolípidos se encuentra en el quinto dominio, estudios tempranos sugieren que el epítope para aCL se encuentra en el cuarto dominio, sin embargo, la evidencia actualmente sugiere que los epítopes mayores están en el dominio I. Los estudios clínicos de a β 2GPI sugieren que la positividad en este ensayo está mas estrechamente asociada con las manifestaciones clínicas del SAFL , que la positividad convencional aCL. Esto es predominantemente debido a la especificidad diagnóstica mejorada, aunque los ensayos con a β 2GPI, han identificado además un pequeño número de pacientes, que tienen manifestaciones clínicas de SAFL, pero son negativos a los ensayos convencionales (mayor sensibilidad).

-41.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT).

-La protrombina es una glicoproteína de cadena simple de 72KD, tres cadenas de carbohidratos y diez residuos γ -carboxiglutamato. La protrombina es la principal

contribuyente al proceso de coagulación, que se activa a trombina, por el complejo tenaza, formado por el factor Xa y V en presencia de calcio y fosfolípidos. Esta reacción de activación subsecuentemente desata la polimerización de del fibrinógeno a fibrina. La protrombina es una de las principales proteínas de unión a fosfolípidos, la cual fue reportada como cofactor del anticoagulante lúpico en 1959. Los anticuerpos antriprotrombina se detectan por ELISA, utilizando protrombina unida a plaquetas irradiadas, o en complejos con fosfolípidos.

.Los anticuerpos antiprotrombina se encuentran frecuentemente en pacientes con SLE, y su presencia se encuentra asociada a trombosis. Mas significativamente, el 48% de los pacientes con características relacionadas a antifosfolípidos, que resultaron negativos para los ensayos convencionales, poseían anticuerpos antiprotrombina. Haciendo a estos anticuerpos potenciales marcadores para los SAF.

-Tanto los a β 2GPI como los aPT tienen efectos anticoagulantes, es de esperar que los ensayos específicos ELISA, al poder medir específicamente cada anticuerpo individualmente, ofrezcan una ventaja sobre los ensayos de coagulación, ya que estos últimos son sólo una estimación cualitativa de un fenómeno in vitro; o que al menos sus correlaciones con los resultados clínicos fueran mas estrechas. Sin embargo, dos recientes revisiones sistemáticas, parecen indicar que no existe suficiente justificación para el reemplazo de los test de coagulación por ELISA, por lo que todavía permanece como un área de debate.[27].

-41.7)- Otras Especificidades.

-Una variedad de anticuerpos dirigidos contra otras proteínas plasmáticas, tales como: la proteína C, la proteína S, la anexina V, y factor XII, han sido reportados en pacientes con SAFL, sin embargo su significancia clínica es todavía poco clara, y no constituyen un ensayo de rutina.

-41.8)- Véase También.

- .Autoanticuerpo ;
- .Síndrome antifosfolípidos;
- .Anticuerpos anticardiolipinas ;
- .Anticoagulante lúpico ;
- .Enfermedad autoinmune;
- .Lupus eritematoso sistémico.

-41.9)- Referencias.

-↑ Moore, Joseph E; Mohr, Charles F (1952). «Biologically false positive serologic test for syphilis. Type, incidence and cause.». JAMA 150 (5): 467–473.

doi:10.1001/jama.1952.03680050033010.

-Volver arriba ↑ Conley, CL; Hartman, RC (1952). «A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus.». J Clin Invest 31: 621–2. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

-Volver arriba ↑ Feinstein, DI; Rapaport, SI. (1972). «Acquired inhibitors of blood coagulation.». Prog Hemost Thromb. 1: 75–95. PMID 4569725. Consultado el 04/04/12.

-Volver arriba ↑ Bowie, EJ; Thompson, JH Jr; Owen, CA Jr (1963). «Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.». J Lab Clin Med. 62: 416–30. PMID 14061973.

-Volver arriba ↑ Mueh, John R; Herbst, Kenneth D; Rapaport, Samuel I (February 1, 1980). «Thrombosis in Patients with the Lupus Anticoagulant». Ann Intern Med. 92 (2 Part 1): 156–159.

- Volver arriba ↑ Hughes, Graham (1983). «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». *British Medical Journal* 287: 1088–1089.
- ↑ Saltar a: a b Harris, E.N.; Boey, M.L.; Mackworth-Young, C.G.; Gharavi, A.E.; Patel, B.M. (1983). «Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus». *THE LANCET* 322 (8361): 1211–1214. doi:10.1016/S0140-6736(83)91267-9.
- Volver arriba ↑ Loizou, S; McCrea, JD; Rudge, AC; Reynolds, R; Boyle, CC; Harris, EN (1985). «Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results.» (pdf). *Clin Exp Immunol.* 62 (3): 738–745. Parámetro desconocido |pmcid= ignorado (ayuda)
- Volver arriba ↑ Hughes, GR; Harris, NN (1986). «The anticardiolipin syndrome». *J Rheumatol.* 13 (3): 486–9. PMID 3735270. Parámetro desconocido |apellido3s= ignorado (ayuda); Parámetro desconocido |nombr3e= ignorado (ayuda)
- Volver arriba ↑ Harris, EN; Gharavi, GRV (1985). «Antiphospholipid antibodies». *Clin Rheum Dis* 11: 591–609.
- Volver arriba ↑ Gharavi, AE; Harris, EN; Asherson, RA; Hughes, GR (1987). «Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity.» (pdf). *Ann Rheum Dis.* 46 (1): 1–6. doi:10.1136/ard.46.1.1.
- ↑ Saltar a: a b Harris, EN; Gharavi, AE; Patel, SP; Hughes, GR (1987). «Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986». *Clin Exp Immunol.* 68 (1): 215–222.
- Volver arriba ↑ Kamashta, MA; Harris, EN; Gharavi, AE; Derue, G; Gil, A; Vázquez, JJ; Hughes, GR (1988). «Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes.» (pdf). *Ann Rheum Dis.* 47: 849–854. doi:10.1136/ard.47.10.849.
- Volver arriba ↑ Harris, E. Nigel; Asherson, Ronald A.; Hughes, Graham R. V. (1988). «Antiphospholipid Anti-Bodies—Autoantibodies with a Difference». *Annu. Rev. Med.* 39: 261–271. doi:10.1146/annurev.me.39.020188.001401. Consultado el 05/04/2012.
- ↑ Saltar a: a b Rand, Jacob H. (2003). «The Antiphospholipid Syndrome» (pdf). *Annu. Rev. Med.* 54: 409–424. doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152412.
- Volver arriba ↑ Wilson, Wendell A.; Gharavi, Azzudin E; Koike, Takao; Lockshin, Michael D; Ware, D. Branch; Piette, Jean-Charles; Brey, Robin; Derksen, Ronald; Harris, E. Nigel; Hughes, Graham RV; Triplett, Douglas A; Khamashta, Munter A (1999). «International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome» (pdf). *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 42 (7): 1309–1311.
- ↑ Saltar a: a b c d Miyaki, S; Lockshin, MD (2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)» (pdf). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4 (2): 295–306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. Consultado el 05/04/2012. Parámetro desconocido |apellido3s= ignorado
- ↑ Saltar a: a b Arnoux, D; Boutière, B; Sanmarco, M (2000). «Les anticorps « antiphospholipides » : intérêt clinique et diagnostic biologique». *Ann Biol Clin (Paris) (Hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille Cedex 05, France.)* 58 (5): 557–74. PMID 11022099.
- Volver arriba ↑ Bertolaccini, ML; Hughes, GR; Khamashta, MA (2004). «Revisiting antiphospholipid antibodies: from targeting phospholipids to phospholipid binding proteins.» *Clin Lab* 50 ((11-12)): 653–65. PMID 15575307.
- Volver arriba ↑ Triplett, Douglas A; Brandt, John T (1988). «Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon.» (pdf). *Hematologic Pathology (Department of Pathology, Ball Memorial Hospital, Muncie, Indiana 47303.)* 2 (3): 121–43. PMID 3146568.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

-↑ Salta a: a b c d McNeil, HP; Simpson, RJ; Chesterman, CN; Krilis, SA (1990). «Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H)» (pdf). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (11): 4120–4124.

-Volver arriba ↑ Pierangeli, SS; Harris, EN; Gharavi, AE; Goldsmith, G; Branch, DW; Dean, WL (1993). «Are immunoglobulins with lupus anticoagulant activity specific for phospholipids?». British Journal of Haematology 85 (1): 124–132. doi:10.1111/j.1365-2141.1993.tb08655.x.

-↑ Salta a: a b Roubey, R A; Pratt, C W; Buyon, J P; Winfield, J B (1992). «Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I.» (pdf). J Clin Invest 90 (3): 1100–1104. doi:10.1172/JCI115926.

-Volver arriba ↑ Arnout, J (2000). «The role of beta 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulants in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome.». Verh K Acad Geneesk Belg. 62 (5): 353–72. PMID 11144685.

-Volver arriba ↑ Galli, M; Barbui, T; Comfurius, P; Maassen, C; Hemker, HC; Zwaal, RFA; Bevers, EM; Baets, MH et al. (1990). «Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor». The Lancet 335 (8705): 1544–1547.

doi:10.1016/0140-6736(90)91374-J. Se sugiere usar | número-autores= (ayuda)

-Volver arriba ↑ «Studies of natural anticoagulant proteins and anticardiolipin antibodies in patients with the lupus anticoagulant». British Journal of Haematology 76 (3): 380–386. 1990. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.tb06372.x.

-Volver arriba ↑ Galli, Monica; Luciani, Davide; Bertolini, Guido; Barbui, Tiziano (2003). «Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature» (html). Blood 101 (5): 1827–1832. doi:10.1182/blood-2002-02-0441.

-41.10)- Bibliografía.

-Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.

-Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.

-Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon, Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay

-Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 4 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

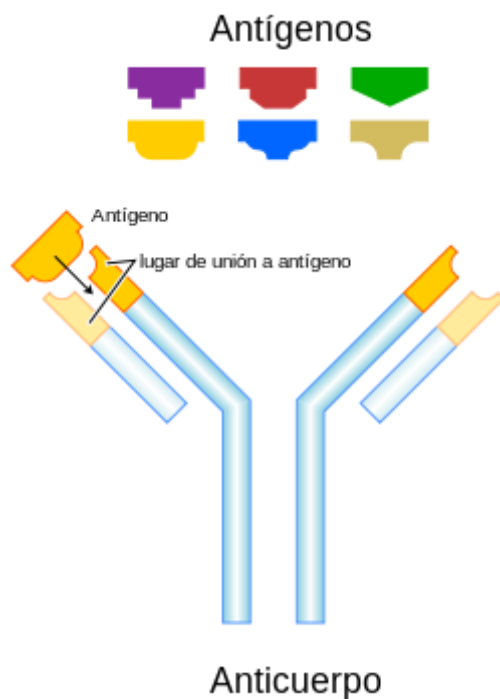
.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

- [Biblioteca Virtual en Salud](http://www.BVSSMU@org.uy) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXXII - 42)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Representación esquemática de un anticuerpo.

-Los anticuerpos anticardiolipinas : aCL, son un tipo de anticuerpo de tipo antifosfolípido (aFL). Este tipo de anticuerpos reconocen de forma específica los fosfolípidos, que forman las membranas celulares.

.Los anticuerpos anticardiolipina reconocen y atacan la cardiolipina, un tipo de fosfolípido cargado negativamente, que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias; bajo esta apreciación, los anticuerpos anticardiolipinas podrían ser considerados también como un tipo de anticuerpo antimitocondrial.

-La anticardiolipina es una inmunoglobulina adquirida asociada a la formación de coágulos en el interior de los vasos sanguíneos (trombosis), dentro de condiciones autoinmunes y en diferentes enfermedades como: la sífilis,[1], el síndrome antifosfolípidos, vasculitis livedoide, insuficiencia vertebrobasilar, Síndrome de Behçet,[2] abortos espontáneos idiopáticos,[3] y lupus eritematoso sistémico(LES).[4].

.Estos anticuerpos también están relacionados con infecciones, determinados tipos de neoplasias, e incluso se presentan en pacientes sin ninguna patología asociada.

-Un anticuerpo o inmunoglobulina, es una proteína con forma de Y ,que se compone de dos cadenas pesadas y dos ligeras. .La región variable, permite que un anticuerpo reconozca su antígeno correspondiente.

.En el LES, los anticuerpos anti-DNA y los anticardiolipinas, actúan de forma independiente.[5]. En la artritis reumatoide[6] con esclerosis sistémica (esclerodermia)[7], estos anticuerpos pueden intervenir en dos enfermedades al mismo tiempo.

-Los anticuerpos anticardiolipina se pueden clasificar de dos maneras:

.Como IgM, IgG o IgA, dependiendo del isotipo de anticuerpo involucrado; y

.Como dependientes o independientes de la β 2-glicoproteína I, dependiendo de si pueden ligarse a las cardiolipinas en presencia o en ausencia de β 2-glicoproteína I;

-En las enfermedades autoinmunes los aCL son β 2-glicoproteína I dependientes.

-En la sífilis los aCL[1] son β 2-glicoproteína I independientes, y pueden ser ensayados utilizando la prueba de VDRL..

-Índice:

-42)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-42.1)- Historia .

-42.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.

-42.3)- Utilidad Clínica .

-42.4)- Véase También .

-42.5)- Referencias.

-42.6)- Enlaces Externos.

-42.1)- Historia.

-La primera descripción de un anticuerpo antifosfolípido (aFL), se remonta a 1906, cuando Wasserman, estaba investigando en el desarrollo de tests serológicos para la sífilis.

. En 1941, se detectó el verdadero antígeno relevante, la cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial, que más tarde se convertiría en la base del test VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), para detectar la sífilis, el cual sigue siendo utilizado hoy en día.

.Haciendo análisis de sangre para diagnosticar esta enfermedad venérea, se encontró que muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico, también daban positivo en el test VDRL, sin ninguna otra evidencia clínica o serológica de padecer la sífilis.[8].

.Más adelante se vio que este anticuerpo también estaba alterado en otras enfermedades.[1] [9].

-En 1983, se estableció un radioinmunoensayo (RIA), en fase sólida para detectar y medir anticuerpos anticardiolipina (aAC o aCL), que amplió el conocimiento sobre los antifosfolípido (aFL) y sus asociaciones clínicas.

.Este ensayo resultó ser mucho más sensible, que el test VDRL, para detectar anticardiolipina en pacientes con Lupus Sistémico Eritematoso, y gracias a él, se confirmó la relación de los antifosfolípido con casos de trombosis.[4] [10] [9].

-En 1990, dos grupos independientes descubrieron, que en realidad los anticuerpos anticardiolipinas no se unen directamente a la cardiolipina, sino que la unión está mediada por una proteína accesoria o cofactor, llamada β 2 glicoproteína I. Esto ocurre con los anticuerpos de pacientes con Lupus Eritematoso o Síndrome Antifosfolípido (SAF), pero no en los casos de sífilis u otras infecciones. De esta manera, en el LES y en el SAF, la cardiolipina es dependiente de β 2 glicoproteína I, y en la sífilis y otras enfermedades es independiente.

.Esta β 2-glicoproteína I actúa como cofactor de la aCL, y se la ha identificado como una apolipoproteína (Apo-H), que se requiere para el reconocimiento de los aCL en los síndromes autoinmunes.[11]. Sólo un subconjunto de anticuerpos autoinmunes anticardiolipina, se unen a la Apo-H, y están asociados con un incremento de trombosis.

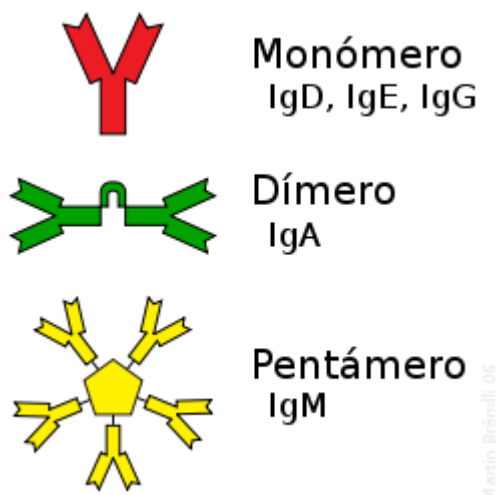
-42.2)- Ensayos De Los Anticuerpos Anticardiolipinas.

-Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) se pueden detectar por el método RIA (radioinmunoensayo) o ELISA, utilizando la cardiolipina (fosfolípido) como antígeno. .Para estos ensayos se pueden dosar los anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG , IgM y IgA, cuya concentración se expresan como GPL, MPL y APL respectivamente. Cada unidad de estas medidas, representa la actividad de afinidad de 1mg / ml de anticuerpos anticardiolipina.[1].

-Los criterios clínicos para realizar la prueba de la anticardiolipina son: episodios trombóticos o trombocitopenia; abortos reiterados; inflamación en las extremidades; y dificultades respiratorias.

.También, es aconsejable en aquellos pacientes, que cursan una reacción autoinmune, sumadas a la prueba del anticoagulante lúpico.

-A nivel internacional se han hecho esfuerzos para llegar a un acuerdo entre laboratorios, sobre la medición de la anticardiolipina. Al final, parece que la medición semi-cuantitativa, es la más adecuada para los entornos clínicos, porque es menos susceptible a errores. Esta medición semi-cuantitativa, consiste en intervalos de baja, media y alta positividad.[1].



-Si el resultado es negativo, significa que en ese momento, el paciente no tiene anticuerpos anticardiolipina; y si el resultado es positivo, pero con niveles de aCL moderados o bajos, pueden estar asociados a diversos procesos como: infecciones, o efecto de fármacos.

.En cambio, si los niveles observados son elevados y significativos, es indicador de que el paciente los tendrá de forma persistente.[9].

.La detección de aCL se basa en el reconocimiento de tres tipos de anticuerpos anticardiolipina : IgG, IgM e IgA, que son los anticuerpos antifosfolípido más frecuentes que se producen ante una infección.

.El riesgo que presenta el desarrollo de estos autoanticuerpos, contra la cardiolipina: fosfolípido que interviene en los procesos de coagulación , puede aumentar el número de episodios de formación de trombos.[9].

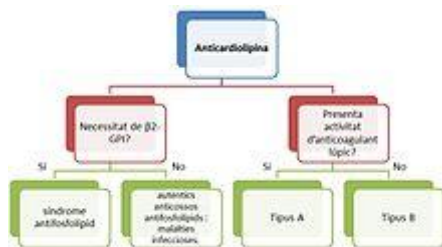
.A menudo se observa que el anticuerpo anticardiolipina, se une a un epítipo , que es parte del antígeno, que es reconocido por el anticuerpo de la $\beta 2$ -glicoproteína I ($\beta 2$ -GPI). Esta molécula es una glicoproteína de 50kDa de peso, y actúa in vivo como anticoagulante.

.Aparte de eso, es un cofactor plasmático del anticardiolipina, que interviene en la unión de

éste con la cardiolipina. Según la necesidad de este cofactor, distinguimos dos tipos de anticardiolipina:

.aCL que depende del cofactor: En este caso, el anticuerpo anticardiolipina, no se une directamente a la cardiolipina sino al epítipo situado en la β 2-GPI, que ha sufrido un cambio de conformación al unirse a la cardiolipina. Este tipo de anticuerpo se asocia a los síntomas clínicos del Síndrome Antifosfolípido; y

.aCL que no depende del cofactor: Por este motivo, se les consideran auténticos anticuerpos antifosfolípido, y son los que se encuentran en las enfermedades infecciosas.[1] [12].



-Esquema de clasificación de la anticardiolipina, según la necesidad de β 2-GPI y de si presenta actividad de anticoagulante lúpico.

-Como consecuencia de esta dependencia, se ha desarrollado un inmunoensayo anti- β 2-GPI, que tiene un carácter más específico. Pero, sin embargo, no implica la sustitución del inmunoensayo de la anticardiolipina en las pruebas de rutina.[1].

-Otra clasificación del anticuerpo anticardiolipina, consiste en detectar si presenta o no actividad de anticoagulante lúpico: inmunoglobulina que interfiere en las pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos:

.Tipo A.: Estos tienen actividad de anticoagulante lúpico, y reconocen la cardiolipina en presencia de la β 2-glicoproteína I; y

.Tipo B.: No tienen actividad de anticoagulante lúpico, pero igualmente reconocen la cardiolipina, cuando la β 2-glicoproteína I está presente.[12].

-Por este motivo, ante un Síndrome Antifosfolípido, es importante determinar la cantidad de los anticuerpos anticardiolipina y del anticoagulante lúpico.[12].

-42.3)- Utilidad Clínica.

-Los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, y los LA : Lupus Anticoagulante, son los marcadores más utilizados para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido.

.La presencia de anticardiolipina, también se ha relacionado con enfermedades del tejido conjuntivo, y enfermedades infecciosas, como: la sífilis, el SIDA y la fiebre Q.

- Los anticuerpos anticardiolipinas son un factor de riesgo, para la oclusión vascular. Sin embargo, con los resultado de los análisis de anticardiolipinas solos, no es posible prever cuándo se repetirá una trombosis, en el caso de que se produzcan trombosis recurrentes.

- Para poder diagnosticar las trombosis recurrentes, hay que estudiar la anticardiolipina dependiente de la β 2-glicoproteína.[1] [13]. Esta se asocia a coagulopatías, debidas a causas inmunológicas, y lesiones en las válvulas de la parte izquierda del corazón.

-Un estudio llevado a cabo en hombres, que pertenecían al "Honolulu Heart Program", muestra, que la anticardiolipina guarda relación con el infarto de miocardio, y también está

presente en el accidente cerebrovascular isquémico, aunque el factor de riesgo más importante, sigue siendo los anticuerpos LA (Lupus Anticoagulante).

-La presencia de anticardiolipina en las mujeres, puede provocar la pérdida prematura o tardía del embrión, durante el embarazo. Esto se debe a la afectación de las arterias uterinas, que irrigan la placenta, causando que el feto no reciba los nutrientes ni el oxígeno necesarios para su desarrollo, ya que se forman coágulos que impiden el paso de sangre.[14].

-42.4)- Véase También.

-Anticuerpos antifosfolípidos .

-Síndrome antifosfolípidos .

-Anticoagulante lúpico .

-Autoanticuerpos.

-42.5)- Referencias.

-↑ Salta a: a b c d e f g h Tringali GR, Julian AJ, Halbert WM (1969). «Effect of 2-mercaptoethanol treatment on anticardiolipin reactivity in sera from syphilitics and false positive reactors». *The British journal of venereal diseases* 45 (3): 202–4. PMC 1048465. PMID 5346419.

-Volver arriba ↑ Hull RG, Harris EN, Gharavi AE et al. (1984). «Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome». *Ann. Rheum. Dis.* 43 (5): 746–748. doi:10.1136/ard.43.5.746. PMC 1001520. PMID 6497467.

-Volver arriba ↑ Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D (1987). «Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women». *Arthritis Rheum.* 30 (6): 601–606. doi:10.1002/art.1780300601. PMID 3111489.

-↑ Salta a: a b Harris, E.N.; Boey, M.L.; Mackworth-Young, C.G.; Gharavi, A.E.; Patel, B.M. (1983). «Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus». *THE LANCET* 322 (8361): 1211–1214. doi:10.1016/S0140-6736(83)91267-9.

-Volver arriba ↑ Harris EN, Gharavi AE, Loizou S et al. (1985). «Crossreactivity of antiphospholipid antibodies». *Journal of clinical & laboratory immunology* 16 (1): 1–6. PMID 3981615.

-Volver arriba ↑ Keane A, Woods R, Dowding V, Roden D, Barry C (1987). «Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis». *Br. J. Rheumatol.* 26 (5): 346–350. doi:10.1093/rheumatology/26.5.346. PMID 3664159.

-Volver arriba ↑ Malia RG, Greaves M, Rowlands LM et al. (1988). «Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis: immunological and clinical associations». *Clin. Exp. Immunol.* 73 (3): 456–60. PMC 1541778. PMID 2974767.

-Volver arriba ↑ Moore, Joseph E; Mohr, Charles F (1952). «Biologically false positive serologic test for syphilis. Type, incidence and cause.». *JAMA* 150 (5): 467–473. doi:10.1001/jama.1952.03680050033010.

-↑ Salta a: a b c d Lab Test Online [Internet]. España: American Association for Clinical Chemistry; 2001-10 .Disponible:
<http://www.labtestsonline.es/tests/CardiolipinAntibodies.html>

-Volver arriba ↑ Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2ª ed. Italia: ELSEVIER; 2007. p. 741-5.

-Volver arriba ↑ McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA (1990). «Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H)». Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87 (11): 4120–4124. doi:10.1073/pnas.87.11.4120. PMC 54059. PMID 2349221.
- ↑ Saltar a: a b c Font J, García M, Ramos M, Cervera R, Ingelmo M. Autoanticuerpos en la práctica clínica. España: MASSON; 2001. p. 149.
 - Volver arriba ↑ Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive event in patients with ischemic stroke. JAMA 2004; 291: 576-84.
 - Volver arriba ↑ Velayuthaprabhu, S., Archunan, G. and Balakrishnan, K. (2007). «Placental Thrombosis in Experimental Anticardiolipin Antibodies-Mediated Intrauterine Fetal Death.». American Journal of Reproductive Immunology 57: 270–276.
 - Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
 - Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
 - Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
 - Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
 - Barmaimon,Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
 - Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 3 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
 - Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
 - Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
 - .  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
 - [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

- 42.6)- Enlaces Externos.

- Obtenido
:de:«http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticuerpos_anticardiolipinas&oldid=71842674»
- Categorías: Diagnósticos en Medicina ; y Autoanticuerpos.
- Esta página fue modificada por última vez el 11 agosto2017 a las 11:55.

0 0 0 0 0 0 0 0.

-CAPÍTULO XXXXIII -43)- ANTICOAGULANTE LÚPICO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular.[1]. El nombre puede llevar a confusión en cuanto a su naturaleza pro o anti coagulante.

.El anticoagulante lúpico es un agente protrombótico, debido a que la presencia de este anticuerpo, produce la precipitación y formación de trombos en vivo; por ello las personas con estos anticuerpos, pueden tener un riesgo anormalmente alto de coagulación sanguínea.

. Su nombre deriva de sus propiedades in vitro, debido a que en prueba de laboratorio, produce un aumento en la tromboplastina parcial. Se especula que la presencia de este anticuerpo, interfiere con los fosfolípidos utilizados para inducir la coagulación in vitro.

. En vivo, interactúa con la membrana de las plaquetas, provocando aumento en la adhesión y la agregación de éstas, teniendo así sus características protrombóticas.

-En la clínica, se genera un fenómeno producido por anticuerpos específicos, para las fosfolipoproteínas o componentes lipídicos de los factores de la coagulación, que se encuentra en pacientes con lupus eritematoso y síndrome antifosfolípidos primario. Consiste en un aumento del tiempo de tromboplastina parcial, y se asocia con trombosis arterial y venosa, pérdida del feto y trombocitopenia.

-En medicina y farmacia, un anticoagulante es una sustancia endógena o exógena, que interfiere o inhibe la coagulación de la sangre, creando un estado antitrombótico o prohemorrágico.

-Se distinguen sustancias endógenas, producidas por el propio organismo y sustancias exógenas : fármacos:

-Anticoagulantes endógenos:

.Antitrombina;

.Anticoagulante lúpico;

.Proteína C;

.Trombomodulina;

.Inhibidores de factores de coagulación de las paraproteínas.

-Fármacos anticoagulantes:

.1.Heparina no exageradas;

.2.Heparina no fraccionada (heparina sódica): Acelera la acción de la antitrombina III, e inactiva el factor Xa de la cascada de coagulación. Se administra en forma intravenosa.

Requiere monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Su acción se revierte con sulfato de protamina.

.3.Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): La heparina de bajo peso molecular inactiva el factor Xa. Se administra de forma subcutánea, y tiene una vida media más larga.

.4.Inhibidores selectivos del factor Xa: Fármacos como fondaparinux;

.5.Anticoagulantes Orales:Inhibidores de la vitamina K: cumarinas: Son fármacos como el acenocumarol o la warfarina. Inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de vitamina K. Están contraindicados en el embarazo, por producir efectos teratogénicos.

.6.Anticoagulantes Inhibidores Directos de Trombina: El dabigatran es un inhibidor directo de la trombina, es un profármaco que se transforma rápidamente en dabigatran de forma directa y reversible a la trombina, con eliminación por vía renal. Vida media de 14 horas. Su actividad anticoagulante es predecible, y no necesita monitorización. No se metaboliza por las isoenzimas del citocromo p450, con escasas interacciones farmacológicas.

.7.Nuevos Anticoagulantes Orales: Son fármacos como: dabigatrán, rivaroxaban o apixaban.

-Son anticuerpos en contra de las sustancias en el revestimiento de las células. Estas sustancias evitan la coagulación de la sangre en un tubo de ensayo. Son llamadas fosfolípidos. Las personas con estos anticuerpos pueden tener un riesgo anormalmente alto de coagulación de la sangre.

-Índice:

-43)- ANTICOAGULANTES LÚPICOS-

-43.1)- Etiopatogenia.

-43.2)- Clínica.

-43.3)-Tratamiento.

-43.4)- Pronóstico.

-43.5)-Prevención.

-43.6)-Vease Tambien.

-43.7)- Referencias.

-43.1)- Etiopatogenia.

-Lo más a menudo, los anticoagulantes de lupus se encuentran en las personas con enfermedades tales como:

.1)- lupus eritematoso sistémico (LES). Los Anticoagulantes del lupus también pueden presentarse si, se toma ciertos medicamentos, como: fenotiazinas, fenitoína, hidralazina, quinina y el antibiótico amoxicilina.

.2)-Enfermedad inflamatoria del intestino : Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa; en infecciones; y en ciertos tipos de tumores.

.3)-Algunas personas no tienen factores de riesgo para esta condición.

-43.2)- Clínica.

-Síntomas: Es posible que usted no tenga ningún síntoma. Los síntomas que se pueden presentar abarcan:

.Coágulos sanguíneos en las piernas o los pulmones, así como apoplejía o ataque al corazón.

.Abortos espontáneos recurrentes.

.Pruebas y exámenes: Se pueden llevar a cabo los siguientes exámenes:

.Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) ;

.Tiempo del veneno de la víbora de Russell ;

Prueba de inhibición de tromboplastina.

-3.3)- Tratamiento.

-A menudo, no se necesitará tratamiento, si no se tiene síntomas o si nunca se ha tenido un coágulo de sangre en el pasado.

-Se debe tomar las siguientes medidas para ayudar a prevenir la formación de coágulos:

.Evitar la mayoría de las píldoras anticonceptivas o los tratamientos hormonales para la menopausia , en mujeres.

.No fumar ni usar otros productos de tabaco.

.Levantarse y moverse durante vuelos largos en avión, o en otros momentos, en los que tiene que sentarse o acostarse durante períodos prolongados.

.Mover los tobillos hacia arriba y hacia abajo, cuando usted no se pueda mover.

-Su médico puede prescribir medicamentos para diluir la sangre , como: la heparina y warfarina, o Xarelto con Cardioaspirina, para ayudar a prevenir los coágulos de sangre:

.Después de la cirugía ;

.Después de una fractura de hueso;

.Con cáncer activo ;

.Cuando es necesario establecer o acostarse durante largos períodos de tiempo, como durante una estancia en el hospital o en recuperación en casa;

.También es posible que tenga que tomar anticoagulantes durante 3 a 4 semanas, después de la cirugía para reducir el riesgo de coágulos de sangre.

-43.4)- Pronóstico.

-El resultado generalmente es bueno, con la utilización de la terapia apropiada.

.Algunos pacientes tienen coágulos difíciles de controlar, con síntomas recurrentes.

-43.5)- Prevención.

-Cuándo contactar a un profesional medico: Llame a su médico si nota síntomas de un coágulo de sangre, tales como:

.Hinchazón o enrojecimiento en la pierna;

.Dificultad para respirar ;

.Dolor, entumecimiento y palidez en un brazo o una pierna.

-43.6)- Véase También.

.Anticuerpos Antifosfolípidos ;

.Síndrome Antifosfolípidos;

.Anticuerpos Anticardiolipinas ;

.Autoanticuerpos.

-43.7)- Referencias.

.Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.

.Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.

. Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.

.Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatría. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

.Barmaimon,Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay

.Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 3 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

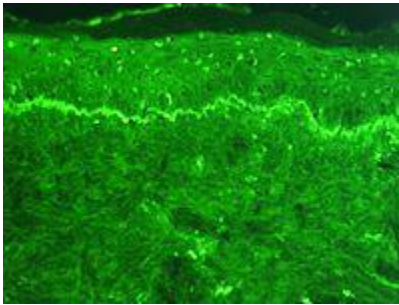
LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- .  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
- (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- .Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2005.
- .Volver arriba ↑ Antonia Jousen; T.W. Gardner; B. Kirchhof (23 de octubre de 2007). Retinal Vascular Disease. Springer. pp. 430—. ISBN 9783540295419.
- .Obtenido de
- «http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticoagulante_lúpico&oldid=75266378»
- Categoría: Autoanticuerpos.
- Esta página fue modificada por última vez el 27 mayo 2018 a las 13.

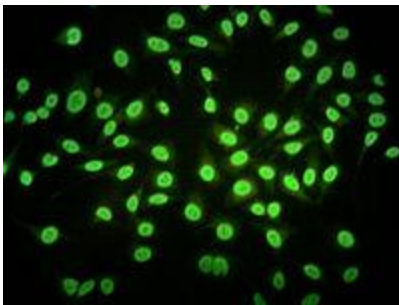
0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXIV - 44)- AUTOANTICUERPO-

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Microfotografía de un corte histológico de piel humana preñado por inmunofluorescencia directa utilizando un anticuerpo anti IgG. La piel proviene de un paciente que padece lupus eritematoso sistémico y muestra depósitos en dos diferentes lugares: el primero es un depósito con forma de banda a lo largo de la membrana basal de la epidermis , por eso se lo denomina "ensayo de la banda de lupus", y en este caso es positivo. El segundo es dentro de los núcleos de las células epidérmicas. En este caso el ensayo ha detectado anticuerpos antinucleares.



-Microfotografía de un preparado obtenido por IFI, de células tumorales de línea Hep-2 expuestas a suero de un paciente con lupus eritematoso sistémico (anticuerpos primarios) y luego marcado con un anticuerpo secundario de ratón anti IgG humana. El preparado muestra un patrón de fluorescencia nuclear debido a la presencia de anticuerpos antinucleares en el suero del paciente y un cierto grado de depósito inespecífico citoplasmático

-Un autoanticuerpo es un anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario, que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo. Muchas enfermedades autoinmunes tienen su etiopatogenia en la sobreproducción de este tipo de anticuerpos, casos típicos son: el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. El nombre se deriva del griego "auto" que significa "propio", "anti" que quiere decir "contra" y "cuerpo".

-Índice:

- 44)- AUTOANTICUERPO.

-44.1)- Producción .

- 44.2)- Causa y Origen Genético .
- 44.3)- Tipos.
 - 44.3.1)- Factor Reumatoide.
 - 44.3.2)- Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP) .
 - 44.3.3) Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL) .
 - 44.3.3.1)- Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL) .
 - 44.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).
 - 44.3.4)- Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) .
 - 44.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) .
 - 44.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA) .
 - 44.3.6.1)- Anti-ADN .
 - 44.3.6.2)- Anti-ENA.
- 44.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas
- 44.5)- Bibliografía .
- 44.6)- Referencias.
- 44.7)- Véase También .
- 44.8)- Enlaces Externos.

-44.1)- Producción.

-Los anticuerpos son normalmente producidos por el sistema inmunitario, en concreto por las células plasmáticas, en respuesta a antígenos , que son proteínas y sustancias extrañas para el organismo; que generalmente corresponde a organismos infecciosos. Normalmente, este sistema es capaz de reconocer e ignorar, aquellos antígenos de las propias células del cuerpo, además de otras sustancias inofensivas, como aquellas provenientes de los alimentos, y de este modo no reaccionar en contra de ellas. Sin embargo, hay ocasiones en que el sistema inmunitario termina reaccionando contra uno o más antígenos propios, generando una superproducción de estos autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos terminan por atacar las propias células, tejidos y órganos del cuerpo, causando inflamación y daño.

-44.2)- Causa y Origen Genético.

-Las causas que llevan a la producción de autoanticuerpos son variadas, y todavía no son muy bien comprendidas.

.Al parecer la producción de algunos autoanticuerpos es debida a una cierta predisposición genética, combinada con algún tipo de detonante ambiental; tal como por ejemplo, una enfermedad viral, o la exposición prolongada a ciertos tipos de químicos tóxicos.

.De todas formas, no existe una vinculación directa entre el componente genético y el desarrollo de una enfermedad.

.Ciertas familias destacan por presentar una mayor probabilidad de desarrollar determinadas condiciones autoinmunes, y dentro de sus miembros, los desórdenes autoinmunes pueden ser totalmente diferentes, e incluso puede haber miembros que no desarrollen ningún tipo de trastorno.

.En cuanto a la predisposición por sexo, existen varias teorías diferentes, ya que las mujeres tienen una probabilidad mucho mayor, que los hombres de desarrollar una enfermedad autoinmune, acentuándose esta probabilidad hacia los últimos años de la cuarta década de vida.[1].

.Una de las teorías más firmemente instaladas sostiene, que puede existir un cierto componente hormonal en el desarrollo de este tipo de enfermedades, ya que los desórdenes autoinmunes son mucho más prevalentes entre las mujeres en edad fértil.[1].

.Otra de las teorías, sostiene que puede existir una cierta asociación entre genes expresados

en el cromosoma X, y la predisposición a padecer este tipo de enfermedades, esta teoría explicaría porque las mujeres, que tienen dos copias del cromosoma X, sufren mayor predisposición. que los hombres que solo poseen una.[1].

.Finalmente otra línea, sostiene que las enfermedades autoinmunes están asociadas a una población particular de linfocitos B, llamados ABCs (por Age Associated B Cells: Linfocitos B asociados a la edad). Estos linfocitos expresan la cadena integral α X (CD11c), y normalmente su número aumenta en ratones hembras de mayor edad, pero también aparecen en los ratones "modelo" de lupus. Estos linfocitos B secretan anticuerpos al ser estimulados, y la reducción de estos linfocitos "in vivo", provoca una reducción de los anticuerpos autorreactivos. Un hecho que podría avalar esta teoría, es que para el desarrollo de estos linfocitos, es necesaria la señalización a través del Receptor de tipo Toll 7. El gen que codifica a este receptor se encuentra en el cromosoma X.[2].

-44.3)- Tipos.

-44.3.1)- Factor Reumatoide.

-Los factores reumatoides (FR) son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de las inmunoglobulinas G.

.Estos autoanticuerpos pueden ser de clase: IgG, IgM, IgA o IgE. La técnica más usada en clínica para su determinación, es la Aglutinación del Látex. En ella, se recubren partículas de látex con anticuerpos IgG humanos. En un paso posterior se agrega la muestra del paciente en estudio. Si este suero contiene anticuerpos que reconocen los fragmentos Fc, habrá aglutinación de las partículas de látex, lo que es visible al ojo desnudo o puede ser cuantificado por turbidimetría.

-La técnica de látex detecta fundamentalmente FR de clase IgM, ya que es una inmunoglobulina pentavalente y eficiente como aglutinante.

.Se informa en títulos o en UI/ml. Son significativos títulos mayores de 1:80 o mayores de 50 UI/ml.

.Otras técnicas que pueden ser utilizadas para pesquisar FR, son la nefelometría y los enzoinmunoensayos (ELISA).

.Cada técnica varía en la forma de expresión de resultados, por lo que el clínico debe informarse con el laboratorio de cuál ha sido la técnica utilizada, y lo que es considerado como positivo.

.El FR se asocia principalmente a artritis reumatoide (AR) y a síndrome de Sjögren (SS), 75%-90% de las AR tienen un FR positivo para IgM en títulos significativos, y > 1:80 (AR) son seropositivas.

.Los pacientes con AR y títulos elevados de FR, tienden a tener una enfermedad agresiva, y con mayor compromiso extraarticular.

.Los FR no son específicos de AR: Pueden encontrarse en otras enfermedades: tuberculosis, endocarditis bacteriana, sarcoidosis, lepra, fibrosis pulmonar, enfermedades hepáticas, y sífilis. También pueden encontrarse en otras afecciones reumatológicas inflamatorias, con títulos más bajos que en la AR.

.Los FR, al igual que otros autoanticuerpos, pueden encontrarse en población sana (1%-5%) en títulos bajos, como en personas mayores de 60 años, donde la frecuencia alcanza hasta el 20%. Por lo que, la presencia de un FR positivo, debe ser interpretada en el contexto de cada paciente individual.

-44.3.2)- Anticuerpos Anti péptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP).

-Muchas proteínas con función estructural, tales como la filagrina, la keratina y las histonas, siguen una vía común de modificaciones postraduccionales, en las que participa una enzima llamada peptidil arginina deaminasa; esta enzima actúa sobre los residuos de arginina de las proteínas, eliminando el grupo amino terminal.

.La modificación postraduccional convierte los residuos de arginina en citrulina, lo que causa la pérdida de la carga positiva del aminoácido, y como consecuencia, importantes modificaciones en las interacciones del residuo con sus vecinos.

. Esta modificación tiene importantes consecuencias estructurales, favoreciendo la formación de filamentos.

.En el año 1998, Schellkens, describió la existencia de anticuerpos anti péptidos citrulinados en pacientes con artritis reumatoidea, y un año después Van Jaarsveld , demostró la especificidad para esta enfermedad.[3] [4].

-La primera generación de inmunoensayos, para detectar estos anticuerpos hacía uso de variantes lineales de filagrina, pero ya en la segunda generación de inmunoensayos, se comenzó a utilizar péptidos citrulinados sintéticos ciclados.

.La ciclación de los péptidos favorece la exposición de determinantes antigénicos, que presentan el aminoácido citrulina, lo que aumenta la sensibilidad y la especificidad de los ensayos.

.Son de más reciente uso en clínica, estando presentes en artritis erosiva, en forma muy precoz, y son útiles en el diagnóstico temprano de la Artritis Reumatoide, que cursa con FR negativo.[4].

-44.3.3)- Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL).

-Estos anticuerpos se encuentran en el síndrome antifosfolípidos (SAFL), que es una entidad autoinmune, que se puede dar aislada (SAFL Primario), o asociada a alguna otra entidad, más frecuentemente el LES (SAFL Secundario).

.En lo clínico, este síndrome se caracteriza por trombosis recurrentes y pérdida habitual de embarazos tempranos o tardíos :muerte fetal.

.Los AFL de mayor uso en clínica a la fecha, y que sirven como screening de esta entidad, son los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico. Para identificar serológicamente al SAFL, se deben solicitar ambos anticuerpos los ACL y anticoagulante lúpico, ya que no siempre se dan juntos.

.Numerosos trastornos, como la inflamación o infección, pueden causar AFL en forma transitoria.

.Por el contrario, la persistencia de la positividad de AFL, en al menos dos mediciones separadas por un mínimo de seis semanas, es lo que caracteriza al SAFL.

-44.3.3.1)-Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL).

-Se detectan por ELISA, lo que permite identificar la clase de anticuerpo y su título. Lo más asociado al SAFL son los ACL clase IgG, y a títulos moderados o elevados.

.Se informan en unidades: GPL o MPL o APL, según sea la clase de inmunoglobulina identificada : IgG, IgM o IgA, respectivamente.

-44.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-Se detecta por técnicas de coagulación. No sirve para conocer el título de anticuerpo o el nivel de positividad.

-44.3.4)-Anticuerpos Antimitocondriales (AMA).

-Se trata de un grupo de anticuerpos dirigidos contra proteínas presentes en la membrana interna y externa de las mitocondrias.

.Se han identificado 9 subtipos de AMA nombrados de M1 a M9, con diferente significancia clínica.

.El subtipo más frecuentemente encontrado es el M2, un anticuerpo que se encuentra dirigido específicamente contra la subunidad E2 del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa.

.Este subtipo se encuentra clínicamente relacionado a la cirrosis biliar primaria (CBP), una patología que afecta predominantemente a los conductos biliares del hígado, causando obstrucciones y finalmente destrucción del parénquima hepático.

.Los AMA M2 se encuentran presentes en el 95% de los pacientes, que cumplen con otros criterios diagnósticos de CBP,[5], por lo que resultan una herramienta de enorme valor diagnóstico en ausencia de otros indicadores.

.Se ha demostrado que la presencia de AMA es patológica, indicando enfermedad, pero no patogénica, no siendo los causantes de la misma. Títulos mayores a 1/80 poseen un 97% de especificidad y 98 % de sensibilidad. El 10 % de los enfermos con cirrosis biliar primaria, presentan títulos menores de 1/16. Aparecen generalmente en mujeres entre la cuarta y la sexta década de vida.

-44.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma De Neutrófilos (ANCA).

-Estos anticuerpos son útiles para determinar vasculitis. Se detectan por IFI, usando como sustrato polimorfonucleares (PMN). Si el sustrato de PMN se fija con etanol, se pueden identificar dos tipos de tinción. La fluorescencia citoplasmática (C-ANCA) y la perinuclear (P-ANCA).

.Los anticuerpos que dan C-ANCA, están dirigidos mayoritariamente contra la proteinasa 3 (PR3), y son altamente específicos de Granulomatosis de Wegener.

.Los anticuerpos que dan un P-ANCA pueden estar dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), elastasa, cathepsina y otros antígenos.

.Los que reconocen MPO, se asocian a vasculitis sistémica con compromiso renal rápidamente progresivo.

.La especificidad de los ANCA, debe ser confirmada por enzimoimmunoensayo (ELISA).

-44.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA).

-La primera evidencia de anticuerpos antinucleares, surge con la descripción de la "Célula del Lupus", o célula LE, hecha por Hardgraves, en 1948.

.Corresponde a un polimorfonuclear (PMN), que ha fagocitado material nuclear de una segunda célula, que ha sido reconocida por autoanticuerpos. Este fenómeno, que puede ser reproducido in vitro, es un test poco sensible y poco específico para lupus eritematoso sistémico (LES); por lo tanto, de poca utilidad como técnica de screening. Sin embargo, su aparición in vivo en muestras de líquidos pleurales o en líquido peritoneal, orientan a un LES. Es una técnica algo engorrosa para la detección de anticuerpos, por lo que ha sido desplazada en la actualidad.

.Los ANA se detectan más frecuentemente, por Inmunofluorescencia indirecta (IFI), usando como sustrato cortes de tejido de roedores: hígado, riñón y estómago, o líneas de células neoplásicas en cultivo, como las Hep-2, que son el sustrato preferido. De existir ANA, éstos son reconocidos con el uso de un microscopio de fluorescencia.

-La fluorescencia puede mostrar distintos patrones de tinción nuclear, y muchas otras veces muestra tinción citoplasmática. Esto se debe a que distintas estructuras antigénicas son reconocidas.

.Existen cinco patrones clásicos de tinción nuclear: homogéneo, granular o moteado, nucleolar, periférico y anticentrómero.

.El patrón homogéneo y el periférico, son los más frecuentes de observar en LES, pero son inespecíficos.

.El patrón moteado o granular, se observa frecuentemente en Síndrome de Sjögren y LES, y, a la vez, se asocian con anticuerpos a-ENA.

.El patrón nucleolar se observa principalmente en la esclerosis sistémica progresiva (ESP).

.El único patrón que es altamente específico es el anticentrómero, que es marcador de una variedad de ESP, denominada CREST.

-Los ANA se pueden observar prácticamente en todas las enfermedades del tejido conectivo (ETC), es decir, tienen alta sensibilidad para este grupo de enfermedades reumatológicas, pero a su vez carecen de especificidad.

.En las ETC, los ANA tienen por lo general títulos elevados : mayores a 1:160, sobre todo en enfermedad activa. Al igual que otros autoanticuerpos, los ANA se pueden observar en sujetos jóvenes, y son más frecuentes en personas mayores de 60 años. También pueden estar presentes en otras enfermedades : hepáticas, pulmonares, infecciones crónicas, neoplasias, drogadicción; en estos casos, sus títulos tienden a ser más bajos.

-En resumen, los ANA, son un buen test de screening de autoanticuerpos en ETC. Sin embargo requiere posteriores investigaciones, para determinar cuál es el antígeno blanco reconocido por estos ANA : DNA, histonas o proteínas no histonas o asociadas a RNA.

-44.3.6.1)- Anticuerpos Anti-ADN.

-Los anticuerpos anti-ADN pueden estar dirigidos contra el ADN de una hebra monocatenario o desnaturalizado, o contra el de doble hebra o "nativo".

.Los a-ADN nativos son bastante específicos para LES (95%), por lo tanto, útiles en el diagnóstico de esta entidad. Estos pueden fluctuar con la actividad de la enfermedad. Se asocian a compromiso renal lúpico. Los a-ADN nativo se pueden detectar por IFI, usando como sustrato *Crithidia luciliae* :un parásito hemoflagelado.

.También se pueden detectar por técnica de Farr , basada en la precipitación de complejos inmunes que contienen ADN, y por ELISA.

-Los a-ADN monocatenarios no se usan de rutina en la práctica clínica. Ya que pueden encontrarse en muchas enfermedades reumatológicas, y carecen de especificidad.

-44.3.6.2)- Anticuerpos Anti-ENA.

- Los Anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles reciben el nombre de a-ENA. Estos antígenos nucleares son por lo general proteínas no histonas o complejos ARN-proteínas. Se pueden detectar por doble difusión en agar, ELISA o inmunoblot. Lo más frecuente es el ELISA:

-Los anti-ENA de mayor uso en clínica son:

.Anti-Ro/SS-A: se encuentran en LES y Síndrome de Sjögren, en el Lupus cutáneo subagudo y en el Lupus neonatal;

.Anti-La/SS-B: también observados en LES y Síndrome de Sjögren ;

.Anti-Sm: poco frecuentes, pero altamente específicos de LES;

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

.Anti-RNP: se pueden observar en LES y otras ETC. Cuando se detectan como único anticuerpo, caracteriza a la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC);
.Anti-Scl-70 o anti topoisomerasa 1: frecuentes en la Esclerodermia;
.Anti-Jo-1 o anti-Histidil ARNt transferasa. Se encuentra en polimiositis, dermatomiositis o enfermedades de sobreposición. Clínicamente caracteriza a un grupo de pacientes con miositis, Raynaud y compromiso pulmonar con fibrosis intersticial.

-44.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas.

-Muchos autoanticuerpos han sido reconocidos y tienen interés médico en algunas enfermedades, dentro de los más destacables se encuentran:

Autoanticuerpo	vs.	Enfermedad
Anticuerpos anti Ro/SS-A	ribonucleoproteínas	lupus eritematoso sistémico, bloqueo cardíaco neonatal, síndrome de Sjögren primario
Anticuerpos anti La/SS-B		síndrome de Sjögren primario
Anticuerpos anticentrómeros	centrómero	síndrome de CREST
Anticuerpos antinúcleo de neuronas de tipo 2	Ri	opsoclonía
Anticuerpos antinucleares	ADN doble cadena	LES
Anticuerpos anti Jo1	ligasa histidina tARN	miopatía inflamatoria
Anticuerpos anti Smith	núcleo proteico de las snRNP	lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anti Scl-70	topoisomerasa tipo I	esclerosis sistémica
Anticuerpos antihistonas	histonas	lupus eritematoso sistémico lupus eritematoso iatrogénico[6]
Anticuerpos anti p62[7]	nucleoporina 62	cirrosis biliar primaria[7] [8]
Anticuerpos anti	antígeno nuclear	

**LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-**

	sp100	Sp100	
	Anticuerpos anti glicoproteína-210[9]	nucleoporina 210kDa	
Anticuerpos antitransglutaminidasa	Anti tTG		enfermedad celíaca
	Anticuerpos anti eTG		dermatitis herpetiforme
		Gangliósidos GQ1B	síndrome de Miller-Fisher
Anticuerpos antigangliósidos		Gangliósido GD3	neuropatía motriz axonal aguda (AMAN)
		Gangliósido GM1	neuropatía motriz multifocal con bloqueo de conducción (MMN)
Anticuerpos antiactina		actina	enfermedad celíaca los anticuerpos anti-actina se relacionan con el nivel de daño intestinal[10] [11]
Anti microsoma de hígado y riñón tipo 1 (Anti LKM-1)			hepatitis autoinmune.[12]
	anticoagulante lúpico	Proteínas unidas a fosfolípidos	Síndrome antifosfolípidos
Anticuerpos antifosfolípidos	Anticuerpos anticardiolipinas	cardiolipinas	lupus eritematoso sistémico síndrome antifosfolípidos
	Anticuerpos antitrombina	trombina	lupus eritematoso sistémico
	Anticuerpos anti- β -2-glicoproteína I	apolipoproteína β -2-glicoproteína I	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	c-ANCA	proteínas en el citoplasma de neutrófilos	granulomatosis de Wegener
	p-ANCA	perinucleares de neutrófilos	poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis sistémica (aunque no es

**LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR.
ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-**

		específico)
factor reumatoideo	IgG	artritis reumatoide
Anticuerpos antimúsculo liso (SMA/ASMA)	músculo liso	hepatitis autoinmune
Anticuerpos antimitocondriales (AMA)	mitocondria	cirrosis biliar primaria[5]
Anti-SRP	partícula de reconocimiento de señal	polimiositis
	complejo exosoma	escleromiositis
	receptor colinérgico nicotínico	miastenia gravis
	quinasa muscular específica (MUSK)	miastenia gravis
Anticuerpos anti VGCC	canal de calcio dependiente de voltaje (tipo P/Q)	síndrome miasténico de Lambert-Eaton
	peroxidasa de tiroides (microsomal)	tiroiditis de Hashimoto
	receptor de TSH	enfermedad de Graves
	Hu	síndrome cerebelar paraneoplásico
	Yo (célula de Purkinje)	síndrome cerebelar paraneoplásico
	anfifisina	síndrome de persona envarada, síndrome cerebelar paraneoplásico
	canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC)	encefalitis límbica, síndrome de Isaac,(neuromiotonía)
	neuronas de los ganglios basales	corea de Sydenham, enfermedad pediátrica autoinmune asociada a estreptococo (PANDAS)
Anti VGKC	receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)	encefalitis

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) diabetes mellitus tipo 1, síndrome de persona envarada

acuaporina-4 neuromielitis óptica (síndrome de Devic)

-Nota: la sensibilidad y especificidad de uno o varios anticuerpos varía dentro de una misma enfermedad ,y es diferente para diferentes enfermedades.

-El tipo de enfermedad autoinmune que ocurre, depende de la magnitud del daño hecho por los anticuerpos ,y en qué órganos se encuentran los antígenos para éstos.

.En general, aquellos desórdenes autoinmunes órgano-específicos , como la tiroiditis de Hashimoto , resultan de más fácil diagnóstico en comparación con aquellas enfermedades, que actúan a nivel antigénico de todo el organismo , como el LES.

-44.5)- Bibliografía.

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.

- Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.

- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Historia Ciencias Cognitivas. (2015). 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

.  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.

- [Biblioteca Virtual en Salud](http://www.BVSSMU@org.uy) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson Robbins Basic Pathology 8th edition Saunders 2007.

-Tietz N. W. Clinical Guide to Laboratory test. Saunders 1995.

-44.6)- Referencias.

-↑ Saltar a: a b c Oliver, Jacqueline E.; Silman, Alan J. (2009). «Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases?». *Arthritis Research & Therapy* 11 (5): 1305–1315. doi:10.1186/ar2825.

-Volver arriba ↑ Rubtsov, Anatoly V.; Rubtsova, Kira; Fischer, Aryeh; Meehan, Richard T.; Gillis, Joann Z.; Kappler, John W.; Marrack, Philippa (2011). «Toll-like receptor 7 (TLR7)–driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity». *Blood* 118 (5): 1305–1315. doi:10.1182/blood-2011-01-331462.

-Volver arriba ↑ Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB and van Venrooij WJ (1998). «Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants

recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.». J Clin Invest 17: 273–81.
doi:10.1172/JCI1316.

-↑ Saltar a: a b van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, de Jong BA, van Venrooij WJ, Bijlsma JW. (1999). «The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis.». Clin Exp Rheumatol. 17 (6): 689–97. PMID 10609067.

-↑ Saltar a: a b Oertelt S, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari A, Coppel R, Podda M, Leung P, Gershwin M (2007). «A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis». Hepatology 45 (3): 659–65.
doi:10.1002/hep.21583. PMID 17326160.

-Volver arriba ↑ Table 5-9 in: Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson (2007). Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition.

-↑ Saltar a: a b Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E, Penner E (1996). «Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis». Gastroenterology 110 (3): 840–7. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8608894. PMID 8608894.

-Volver arriba ↑ Szosteki C, Guldner HH, Netter HJ, Will H (1990). «Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis». J. Immunol. 145 (12): 4338–47. PMID 2258622.

-Volver arriba ↑ Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. (1998). «Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis». J. Gastroenterol. Hepatol. 13 (3): 257–65. doi:10.1111/j.1440-1746.1998.01553.x. PMID 9570238.

-Volver arriba ↑ Pedreira S, Sugai E, Moreno ML, et al. (2005). «Significance of smooth muscle/anti-actin autoantibodies in celiac disease». Acta Gastroenterol. Latinoam. 35 (2): 83–93. PMID 16127984.

-Volver arriba ↑ Carroccio A, Brusca I, Iacono G, et al. (2007). «IgA anti-actin antibodies ELISA in coeliac disease: A multicentre study». Digestive and Liver Disease 39 (9): 814. doi:10.1016/j.dld.2007.06.004. PMID 17652043.

-Volver arriba ↑ Kerkar N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D (December de 2002). «Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays». J. Clin. Pathol. 55 (12): 906–9. doi:10.1136/jcp.55.12.906. PMC 1769836. PMID 12461054. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda).

-44.7)- Véase también.

-Enfermedad autoinmune.

-44.8)- Enlaces Externos.

-http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_02/04_03.htm.

-Obtenido de

«<http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Autoanticuerpo&oldid=78749773>»

-Categoría: Autoanticuerpos

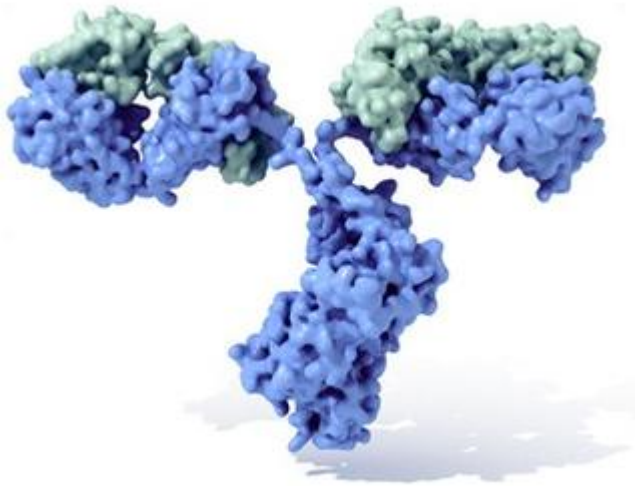
-Esta página fue modificada por última vez el 13 agosto 2017 a las 18:33.

-El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Atribución. Wikipedia® es una marca registrada de la Fundación Wikimedia, Inc., una organización sin ánimo de lucro.

0 0 0 0 0 0 0 0.

- CAPÍTULO XXXV - 45)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Molécula de inmunoglobulina con su típica forma de Y. En azul se observan las cadenas pesadas con cuatro dominios Ig, mientras que en verde se muestran las cadenas ligeras. Entre el tallo (Fracción constante, Fc) y las ramas (Fab) existe una parte más delgada conocida como "región bisagra" (hinge, en inglés).

-Los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, (abreviado: Ig), son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario, para identificar y neutralizar elementos extraños, tales como bacterias, virus o parásitos.[1]

-El anticuerpo típico está constituido por unidades estructurales básicas, cada una de ellas con dos grandes cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de menor tamaño, que forman, por ejemplo, monómeros con una unidad, dímeros con dos unidades, o pentámeros con cinco unidades. Los anticuerpos son sintetizados por un tipo de leucocito denominado linfocito B. Existen distintas modalidades de anticuerpo, isotipos, basadas en la forma de cadena pesada que posean. Se conocen cinco clases diferentes de isotipos en mamíferos, que desempeñan funciones diferentes, contribuyendo a dirigir la respuesta inmune, adecuada para cada distinto tipo de cuerpo extraño que encuentran.[2].

-Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy semejante, una pequeña región del ápice de la proteína es extremadamente variable, lo cual permite la existencia de millones de anticuerpos, cada uno con un extremo ligeramente distinto. A esta parte de la proteína, se la conoce como región hipervariable. Cada una de estas variantes se puede unir a una "diana" distinta, que es lo que se conoce como antígeno.[3].

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

.Esta enorme diversidad de anticuerpos, permite al sistema inmune reconocer una diversidad igualmente elevada de antígenos. La única parte del antígeno reconocida por el anticuerpo se denomina epítopo.

.Estos epítopos se unen con su anticuerpo, en una interacción altamente específica, que se denomina adaptación inducida, que permite a los anticuerpos, identificar y unirse solamente a su antígeno único, en medio de los millones de moléculas diferentes que componen un organismo.

-El reconocimiento de un antígeno por un anticuerpo, lo marca para ser atacado por otras partes del sistema inmunitario. Los anticuerpos también pueden neutralizar sus objetivos directamente, mediante, por ejemplo, la unión a una porción de un patógeno necesaria para que éste provoque una infección.

-La extensa población de anticuerpos y su diversidad, se genera por combinaciones al azar de un juego de segmentos genéticos, que codifican diferentes lugares de unión al antígeno o paratopos, que posteriormente sufren mutaciones aleatorias en esta zona del gen del anticuerpo, lo cual origina una diversidad aún mayor.[2] [4] .

.Los genes de los anticuerpos también se reorganizan en un proceso conocido como conmutación de clase de inmunoglobulina, que cambia la base de la cadena pesada por otra, creando un isotipo de anticuerpo diferente, que mantiene la región variable específica para el antígeno diana.

.Esto posibilita que un solo anticuerpo pueda ser usado por las diferentes partes del sistema inmune. La producción de anticuerpos, es la función principal del sistema inmunitario humoral.[5]



-Ángel del Oeste (Angel of the West) (2008) de Julian Voss-Andreae es una escultura basada en la estructura del anticuerpo publicada por E. Padlan.[6] Diseñada para el campus Florida del Instituto de Investigación Scripps,[7] el anticuerpo se ubica dentro de un anillo que recuerda al Hombre de Vitruvio de Leonardo da Vinci, destacando así las dimensiones similares del anticuerpo y del cuerpo humano.[8].

-Índice:

-45)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-45.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas

-45.2) Formas de Anticuerpos.

-45.2.1)- Forma Soluble.

- 45.2.2)- Forma Anclada A Membrana.
- 45.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.
- 45.3.1)- Alotipos.
- 45.3.2)- Idiotipo.
- 45.4)- Estructura .
- 45.4.1)- Primeros Trabajos.
- 45. 4.2)- Dominios De Inmunoglobulina.
- 45.4.3)- Cadena Pesada.
- 45.4.4)- Cadena Ligera.
- 45.4.5)- Regiones Fab y Fc.
- 45.5)- Función .
- 45.5.1)- Activación del Complemento.
- 45.5.2)- Activación de Células Efectoras.
- 45.6)- Diversidad de Inmunoglobulinas.
- 45.6.1)- Variabilidad De Dominios.
- 45.6.2)- Recombinación V (D) J.
- .45.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración De Afinidad.
- 45.6.4)- Cambio De Clase.
- 45.6.5)- Conversión Génica.
- 45.6.6)- Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.
- 45.7)- Evolución De Inmunoglobulinas .
- 45.7.1)- Animales Pluricelulares
- 45.7.2)- Deuteróstomos.
- 45.7.3)- Gnatostomados.
- 45.8)- Aplicaciones Médicas.
- 45.8.1)- Diagnóstico De Enfermedades.
- 45.8.2)- Tratamientos Terapéuticos.
- 45.8.3)- Terapia Prenatal.
- 45.9)- Aplicaciones en la Investigación Científica.
- 45.10)- Variantes De Anticuerpos En Medicina e Investigación.
- 45.11)- Véase También.
- 45.12)- Referencias.
- 45.13)- Bibliografía.
- 45.14)- Enlaces Externos.

-45.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas.

-En general, como ya se dijo en la introducción, se considera que anticuerpo e inmunoglobulina son equivalentes, haciendo referencia el primer término a la función, mientras que el segundo alude a la estructura.

.El término gammaglobulina se debe a las propiedades electroforéticas de las inmunoglobulinas solubles en suero, si bien algunas inmunoglobulinas migran con las fracciones alfa, beta, e incluso con la albúmina.

-En 1890, comenzó el estudio de los anticuerpos cuando Emil Adolf von Behring y Shibasaburo Kitasato, describieron la actividad de los anticuerpos contra la difteria y la toxina tetánica; proponiendo la teoría de la inmunidad humoral, que establecía la existencia de un mediador en el suero sanguíneo, que podría reaccionar con un antígeno extraño, dándole el nombre de anticuerpo.[9] [10].

.Esta idea llevó en 1897, a Paul Ehrlich, a proponer la teoría de la cadena lateral de la

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

interacción, entre antígeno y anticuerpo, y a lanzar la hipótesis de que existían receptores , descritos como "cadenas laterales" en la superficie de las células, que se podrían unir específicamente a toxinas , en una interacción de tipo llave-cerradura, y que esta reacción de acoplamiento, era el desencadenante de la producción de anticuerpos.[11].

-En 1904, siguiendo la idea de otros investigadores, de que los anticuerpos se daban libres en la sangre, Almroth Wright, sugirió que los anticuerpos solubles, revestían las bacterias para señalarlas para su fagocitosis y destrucción, en un proceso denominado opsonización.[12].

-En el año 1920, Michael Heidelberger y Oswald Avery, descubrieron la naturaleza de los postulados anticuerpos, al observar que los antígenos podían ser precipitados por ellos, y demostrando que éstos eran un tipo de proteínas.[13].



-Actual Universidad Rockefeller (antiguo Instituto), donde se desarrollaron buena parte de los avances en el estudio de los anticuerpos.

-A finales de los años 1930, John Marrack, examinó las propiedades bioquímicas de las uniones antígeno-anticuerpo.[14].

.Luego, en los años 1940, tiene lugar el siguiente avance de importancia, cuando Linus Pauling , confirmó la teoría de la llave y la cerradura propuesta por Ehrlich, mostrando que las interacciones entre anticuerpos y antígenos, dependían más de su forma, que de su composición química.[15].

.En 1948, Astrid Fagraeus, descubrió que los linfocitos B, en su forma de célula plasmática, eran responsables de la producción de anticuerpos.[16].

-Los siguientes trabajos de investigación se concentraron en la caracterización de la estructura molecular de los anticuerpos:

.A principios de los años 1960, se produjo el principal avance en este sentido, con el descubrimiento por Gerald M. Edelman y Joseph Gally, de la cadena ligera,[17]; y la comprensión de que ésta era idéntica a la proteína de Bence Jones, descrita en 1845, por Henry Bence Jones.[18] .

.Edelman continuó con el descubrimiento, de que los anticuerpos estaban compuestos por cadenas ligeras y pesadas, unidas por enlaces disulfuro.

.Por las mismas fechas, Rodney Porter caracterizó las regiones de unión del anticuerpo (Fab) y la cola del anticuerpo (Fc) en el tipo IgG.[19].

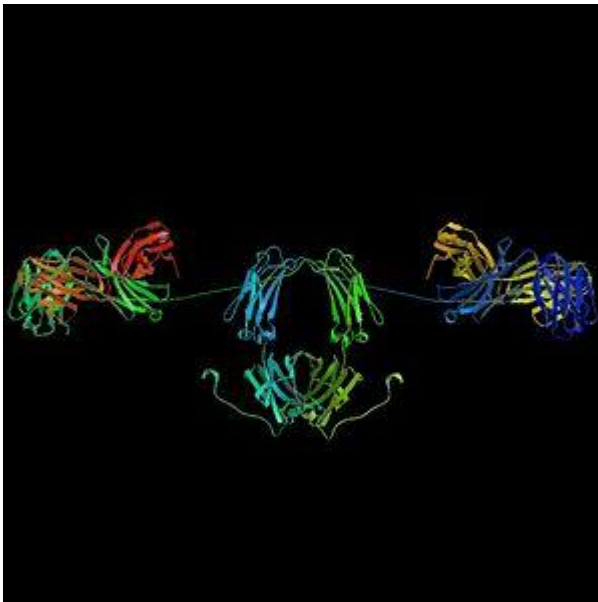
.Conjuntamente, estos científicos dedujeron la estructura y la secuencia completa de aminoácidos de la IgG, por lo cual recibieron el premio Nobel de fisiología y medicina en 1972.[19].

-Mientras la mayoría de estos primeros estudios, se fijaron en las IgM e IgG; se identificaron otros isotipos de inmunoglobulina en los años 1960: Thomas Tomasi descubrió los anticuerpos secretados (IgA)[20], y David Rowe y John Fahey identificaron la IgD,[21]; y la IgE fue identificada por Kikishige Ishizaka y Teruki Ishizaka, como una clase de anticuerpos implicados en reacciones alérgicas.[22].

.En 1975, César Milstein y Georges J.F. Köhler, idean el método para la producción de anticuerpos monoclonales.[23].

.En 1976, los estudios genéticos revelaron la base de la vasta diversidad de los anticuerpos, al ser identificada la recombinación somática de los genes de inmunoglobulina, por Susumu Tonegawa.[24].

-45.2)-Formas De Anticuerpos.



-Diagrama de cintas de la estructura molecular de una Inmunoglobulina A, un tipo de Ig secretable.

-Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas, cuyo papel es la producción de anticuerpos solubles, o bien en linfocitos B de memoria, que sobreviven en el organismo durante los años siguientes, para posibilitar que el sistema inmune recuerde el antígeno, y responda más rápido a futuras exposiciones al agente inmunógeno.[25] .

.Los anticuerpos son, por lo tanto, un producto esencial del sistema inmunitario adaptativo, que aprenden y recuerdan las respuestas a patógenos invasores.

.Los anticuerpos se encuentran en dos formas: en forma soluble secretada en la sangre y otros fluidos del cuerpo, y en forma unida a la membrana celular, que está anclada a la superficie de un linfocito B.

-45.2.1)- Forma Soluble.

-Los anticuerpos solubles son secretados por un linfocito B activado , en su forma de célula plasmática, para unirse a sustancias extrañas, y señalarlas para su destrucción por el resto del sistema inmune.

-También se les podría llamar anticuerpos libres hasta que se unen a un antígeno, y acaban como parte de un complejo antígeno-anticuerpo o como anticuerpos secretados.

.En estas formas solubles, se unen a las inmunoglobulinas moléculas adicionales. En la IgM, por ejemplo, encontramos una glicoproteína unida a la fracción constante, mediante puentes disulfuro de unos 15 KD, llamada cadena J.

.Peña, en 1998, expresó, que al isotipo IgA, además, se le une la llamada "pieza de secreción", que se trata de una glicoproteína, que se forma en las células epiteliales y glándulas exocrinas, y que posteriormente se une a la inmunoglobulina para facilitar su secreción.

.45.2.2)- Forma Anclada a Membrana.

-La forma anclada a membrana de un anticuerpo, se podría llamar inmunoglobulina de superficie (slg) o inmunoglobulina de membrana (mlg), que no es secretado: siempre está asociado a la membrana celular.

.Forma parte del receptor del linfocito B (BCR), que permite a éste, detectar cuando un antígeno específico está presente en el organismo, desencadenando la activación del linfocito B.[26] .

.El BCR se compone de anticuerpos IgD o IgM, unidos a la superficie de membrana, y sus heterodímeros asociados Ig- α e Ig- β , que tienen capacidad de producir la transducción de señal del reconocimiento del anticuerpo a la célula.[27]. Un linfocito B humano típico, tiene entre 50.000 y 100.000 anticuerpos unidos a su superficie.[27].

.Tras el acoplamiento del antígeno, éstos se agrupan en grandes parches, cuyo diámetro puede exceder de $1\mu\text{m}$, en balsas lipídicas que aislan los BCRs : receptores de la célula B, de la mayor parte de los restantes receptores de señalización celular.[27].

.Estos parches podrían mejorar la eficiencia de la respuesta inmune celular.[28].

.En los seres humanos, la superficie celular está libre de otras proteínas, alrededor de los receptores de los linfocitos B, en distancias de algunos miles de angstroms,[27], lo cual reduce de tal manera las influencias que compiten con su función, que incluso aísla a los BCRs.

.Véase también: Receptor de linfocitos T.

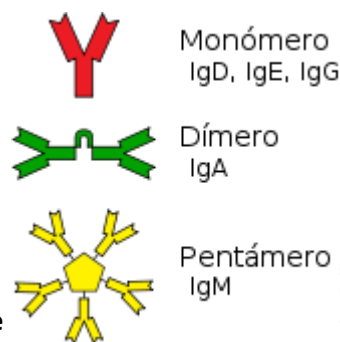
-45.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.

-Tipos de anticuerpos en mamíferos:

Nombre Tipos Descripción

Complejos de anticuerpos

IgA	2	Se encuentra en las mucosas, como el tubo digestivo, el tracto respiratorio y el tracto urogenital. Impide su colonización por patógenos.[29] También se encuentran en la saliva, las lágrimas y la leche.
		Su función consiste principalmente en servir de receptor de antígenos en los linfocitos B que no han sido expuestos a los antígenos.[30] Su función
IgD	1	



		está menos definida que en otros isotipos.
IgE	1	Se une a alérgeno y desencadena la liberación de histamina de las células cebadas y basófilos y está implicada en la alergia. También protegen contra gusanos parásitos.[5]
IgG	4	Proporcionan, en sus cuatro formas, la mayor parte de la protección inmunitaria basada en anticuerpos contra los patógenos invasores.[5] Es el único anticuerpo capaz de cruzar la placenta para proporcionar al feto inmunidad pasiva.
IgM	1	Se expresa en la superficie de los linfocitos B y en forma de secreción con gran avidéz por su diana. Elimina los patógenos en los estadios tempranos de la respuesta inmune mediada por linfocitos B (humoral) hasta que existen suficientes IgGs.[5] [30]

-Los anticuerpos pueden presentarse en distintas variedades conocidas como isotipos o clases. En mamíferos placentados, existen cinco isotipos de anticuerpos conocidos como: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Se nombran mediante el prefijo "Ig", que significa inmunoglobulina; y difieren en: sus propiedades biológicas, localizaciones funcionales y capacidad para reconocer diferentes tipos de antígenos, como se muestra en la tabla.[31].

-El isotipo cambia durante el desarrollo y la activación de los linfocitos B. Antes de la maduración de estos últimos, cuando aún no se han expuesto a su antígeno, se conocen como linfocitos B vírgenes, y solo expresan el isotipo IgM en su forma anclada a la superficie celular.

.Los linfocitos comienzan a expresar tanto IgM como IgD, cuando alcanzan la madurez, y en ese momento están listos para responder a su antígeno.[32].

.La activación de los linfocitos B sigue al encuentro y unión de éste con su antígeno, lo que estimula a la célula para que se divida y se diferencie en una célula productora de anticuerpos, denominada plasmática.

.En esta forma activada, los linfocitos B comienzan a secretar anticuerpos en lugar de anclarlos a la membrana.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

.Algunas células hijas de los linfocitos B activados, sufren un cambio isotípico, un mecanismo que provoca que la producción de anticuerpos en las formas IgM o IgD, se trasmute a los otros tipos, IgE, IgA o IgG, que desempeñan distintos papeles en el sistema inmunitario.

-45.3.1)- Alotipos.

-Se entiende por alotipo las pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos, en la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos, producidos por los distintos individuos de una especie, que se heredan de forma mendeliana , según Peña, en 1998).

-En seres humanos, se han descrito 3 tipos de determinantes alotípicos:

.En 1956 Grubb y Laurell, descubrieron el sistema Gm, en la clase de inmunoglobulinas IgG. Este sistema puso de manifiesto los diversos alotipos de las cadenas pesadas. También permite diferenciar cuatro subclases en estas moléculas: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 ,y son determinados genéticamente.[33].

.C. Ropartz y colaboradores descubrieron en 1961, el sistema Km : llamado Inv al principio, localizado en la cadena ligera Kappa. Este alotipo está presente en todas las clases de inmunoglobulina.

.También existe el sistema ISf, situado en la cadena pesada γ 1 de la IgG1. La expresión de esta especificidad aumenta con la edad, siendo de un 25 % de los sujetos antes de los 20 años, hasta un 60 % después de los 70 años en los caucasoides.

-Los alotipos definidos por el sistema Am se sitúan en las IgA, y más precisamente en las cadenas α 2. Existen dos isotipos, α 1 y α 2, que caracterizan las subclases Am1 y Am2 de las IgA. , según Staff, en 2003.

-45.3.2)- Idiotipo.

- Según Peña, en 1998, la Teoría de Jerne, de la formación de anticuerpos antiidiotipo, formaría una red (red de Jerne), cuya función sería la regulación de la síntesis de nuevas inmunoglobulinas.

- Según Sraff, en 2003, el idiotipo es el epítipo propio de una molécula, perteneciente a un clon en particular. Este elemento forma parte o está muy próximo al lugar de reconocimiento del antígeno, y está situado en la porción variable Fab. En otras palabras, es el paratopo, o la región cercana de una inmunoglobulina, que puede ser reconocido como un epitopo por ciertos linfocitos .

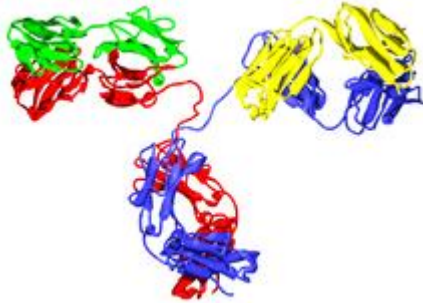
-45.3.4)- Estructura.

-Los anticuerpos son proteínas plasmáticas globulares pesadas (~150 kDa), también conocidas como inmunoglobulinas. Tienen cadenas de azúcares unidas a alguno de sus residuos aminoácido.[34]. En otras palabras, los anticuerpos son glicoproteínas.

.La unidad básica funcional de cada anticuerpo es el monómero de inmunoglobulina, que contiene una sola unidad de Ig. Los anticuerpos secretados también pueden ser diméricos con dos unidades Ig, como en el caso de las IgA; tetaméricos con cuatro unidades Ig, como en el caso de las IgM de teleosteo; o pentaméricos con cinco unidades de IgM, como en el caso de las IgM de mamíferos.[35].

-Las inmunoglobulinas constan de distintos dominios, que a su vez se agrupan en las dos cadenas pesadas (rojo y azul) y las dos cadenas ligeras (verde y amarillo) del anticuerpo. Los

dominios de la inmunoglobulina están compuestos de entre 7 (en el caso de la IgC) y 9 (IgV) plegamientos β . [36].



-45.4.1)- Primeros Trabajos.

-Las primeras investigaciones sobre la estructura de los anticuerpos fueron realizadas mediante sencillas digestiones con pepsina y papaína, por Rodney Robert Porter y Gerald M. Edelman, seguidas de electroforesis. Ambos recibieron por ello, el Premio Nobel de medicina en 1972. También fue importante la figura de Alfred Nisonoff:

.En los años 1950, Porter procede a hacer una digestión suave con papaína, obteniendo tres fragmentos, dos de los cuales retenían la especificidad de antígeno (Fab), mientras que el tercero no mostraba actividad de unión, mientras que se podía cristalizar (Fc).

.En 1959, Edelman, utilizando 2-Mercaptoetanol y urea, seguido de electroforesis, consigue aislar las cadenas ligeras y pesadas, al disociar sus enlaces disulfuro y no covalentes.

.Ese mismo año, Porter identificó los componentes de las cadenas ligeras y pesadas que se encontraban en sus fragmentos de papaína y pepsina, y consigue sus pesos moleculares.

.En 1960, Nisonoff demostró que la digestión con pepsina de IgG's producía un fragmento bivalente, que en realidad está formado por otros dos, que el denominó F (ab')₂. [37]

-45.4.2)- Dominios De Inmunoglobulina.

-El monómero de Ig es una molécula en forma de "Y", que consta de dos cadenas de polipéptido; dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas, por enlaces disulfuro. [31].

.Cada cadena se compone de dominios estructurales, llamados dominios Ig. Estos dominios contienen entre 70 y 110 aminoácidos, y se clasifican en diferentes categorías, por ejemplo en variables (IgV) y constantes (IgC), de acuerdo con su tamaño y función. [38].

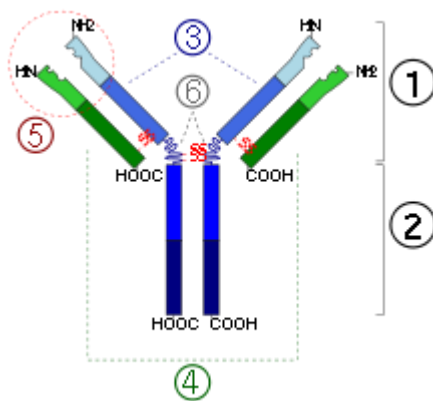
.Tienen un "pliegue inmunoglobulina" característico en el cual dos láminas beta, generan una forma de "sándwich", permaneciendo juntas por interacciones entre cisteínas bien conservadas a lo largo de la evolución, así como otros aminoácidos cargados.

-45.4.3)- Cadena Pesada.

-Hay cinco tipos de Ig en mamíferos, que se nombran por letras griegas: α , δ , ϵ , γ y μ . [3].

.El tipo de cadena pesada presente define la clase del anticuerpo. Estas cadenas se encuentran en los anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM respectivamente.

.Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño y composición: α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos, mientras que μ y ϵ poseen aproximadamente 550 aminoácidos. [3].



1. Región Fab

2. Región Fc

3. Cadena pesada con un dominio variable (VH) seguido por un dominio constante (CH1), una región bisagra, y dos más constantes, los dominios (CH2 y CH3).

4. Cadena ligera con un dominio variable (VL) y uno constante (CL)

pesada del anticuerpo.[40].

.El paratopo está conformado por los dominios variables de la cadena pesada y ligera, en el extremo amino terminal del monómero de anticuerpo. El papel que desempeña la base de la "Y", consiste en modular la actividad de la célula inmunitaria. Esta región se llama fragmento cristalizante o Fc, y está compuesta por dos o tres dominios constantes de ambas cadenas pesadas, dependiendo de la clase del anticuerpo.[3].

.Mediante la unión a proteínas específicas la región Fc, se asegura que cada anticuerpo genera una respuesta inmune apropiada para un antígeno dado.[41].

.La región Fc también se une a varios receptores celulares, como el receptor del Fc y otras moléculas del sistema inmunitario, como las proteínas del complemento. Al efectuar esto, media en diferentes efectos fisiológicos, incluyendo la: opsonización, lisis celular y desgranulación de las células cebadas, basófilos y eosinófilos.[31] [42].

-45.5)- Función.

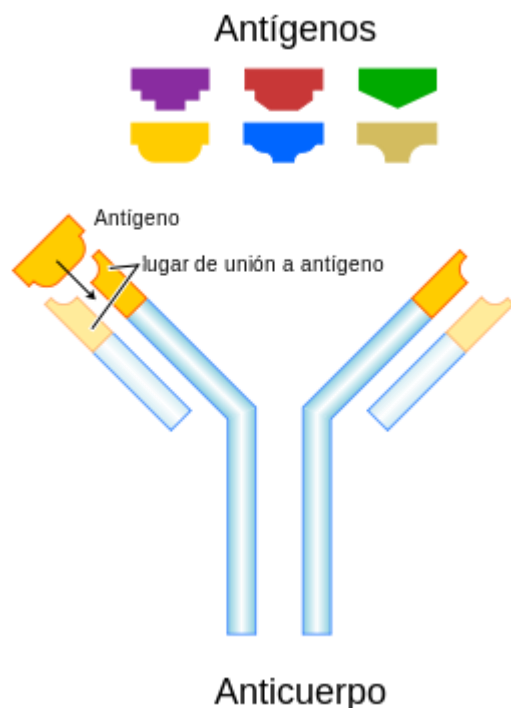
- Sistema inmunitario: Puesto que los anticuerpos se dan de forma libre en el torrente sanguíneo, se dice que son parte del sistema inmunitario humoral. Los anticuerpos circulantes son producidos por líneas clonales de linfocitos B, que responden específicamente a un antígeno, que puede ser un fragmento de proteína de la cápside viral, por ejemplo.

.Los anticuerpos contribuyen a la inmunidad de tres formas distintas:

.Pueden impedir que los patógenos entren en las células o las dañen al unirse a ellas : neutralización;

.Pueden estimular la eliminación de un patógeno por los macrófagos y otras células, revistiendo al patógeno : opsonización; y

.Pueden desencadenar la destrucción directa del patógeno estimulando otras respuestas inmunes como la vía del complemento : lisis.[43].



-Cada anticuerpo se une a un antígeno específico de forma similar a una llave en una cerradura.

-45.5.1)-Activación Del Complemento.

-Los anticuerpos que se unen a la superficie de los antígenos, por ejemplo, en una bacteria, atraen los primeros componentes de la cascada del complemento, mediante su región Fc e inician la activación del sistema "clásico" del complemento.[43].

.Esto acaba con la muerte de la bacteria de dos formas:[5]:

.Primero, la unión de las moléculas del complemento con el anticuerpo, marca al microbio para la ingestión por los fagocitos en un proceso llamado opsonización. Estos fagocitos son atraídos por ciertas moléculas del complemento;

.En segundo lugar, algunos componentes del sistema del complemento, forman un complejo de ataque a membrana, para ayudar a los anticuerpos a matar a la bacteria, por medio de lisis.

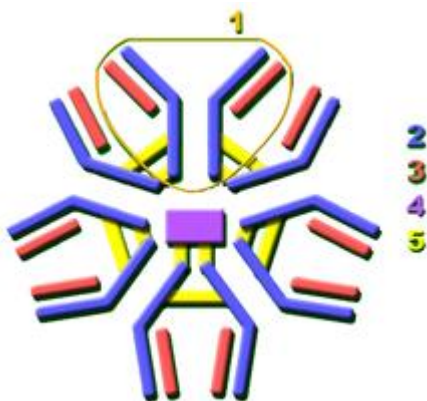
-Los anticuerpos más efectivos en la activación del Sistema del Complemento son: los de tipo IgM y los de tipo IgG subclase 1 y 3 (IgG1 e IgG3).[44].

-45.5.2)- Activación de Células Efectoras.

-Para combatir a los patógenos, que se replican en el exterior de las células, los anticuerpos se unen a los patógenos, para ensamblarlos juntos, provocando su aglutinación. Puesto que un anticuerpo tiene al menos dos paratopos, se puede unir a más de un antígeno, acoplándose a epítopos idénticos portados en las superficies de esos antígenos. Revistiendo al patógeno, los anticuerpos estimulan las funciones efectoras contra éste, en las células que reconocen la región Fc.[5].

.Aquellas células que reconocen los patógenos revestidos tienen receptores del Fc, que como su nombre indica, interactúan con la región Fc de los anticuerpos IgA, IgG, e IgE.

.El acoplamiento de un anticuerpo particular con el receptor Fc de una determinada célula, desencadena en ella una función efectora: los fagocitos realizarán la fagocitosis, las células cebadas y los neutrófilos producirán la degranulación, las células asesinas naturales liberarán citoquinas y moléculas citotóxicas, que finalmente acabarán con la destrucción del microbio invasor. Los receptores Fc son específicos del isotipo, lo que da una mayor flexibilidad al sistema inmune, afectando solo al mecanismo inmune adecuado para los distintos patógenos.[3].



-Las IgM secretadas de mamíferos tienen cinco unidades Ig. Cada una de ellas (con el número 1), tiene dos regiones Fab de unión al epítipo, de modo que cada IgM se puede unir hasta a 10 epítopos.

-45.6)- Diversidad de Inmunoglobulinas.

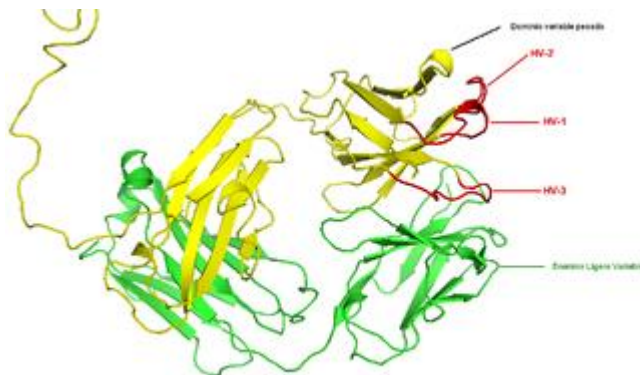
-Prácticamente todos los microorganismos pueden desencadenar la respuesta de los anticuerpos. El reconocimiento y la erradicación con éxito de tipos muy distintos de estos últimos, requiere que los anticuerpos posean una enorme diversidad. Su composición de aminoácidos varía, para permitirles interactuar con antígenos muy diferentes.[45].

.Se ha estimado que los seres humanos, generan unos 10 mil millones de anticuerpos diferentes, cada uno de ellos capaz de unirse a un epítipo distinto.[46].

.Aunque se genera un enorme repertorio de diferentes anticuerpos en un mismo individuo, el número de genes disponible para fabricar estas proteínas es limitado.

.En los vertebrados, han evolucionado diferentes mecanismos genéticos complejos, para permitir que los linfocitos B, generen esta diversidad, a partir de un número relativamente pequeño de genes de anticuerpos.[47].

-45.6.1)- Variabilidad De Dominios.



-Se muestran en rojo las regiones hipervariables de la cadena pesada, PDB 1IGT.

-La región (locus) del cromosoma, que codifica un anticuerpo es grande, y contiene varios genes diferentes para cada dominio del anticuerpo ; el locus que contiene los genes para las cadenas pesadas(IGH@), se encuentra en humanos en el cromosoma 14, y los loci son una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador ; marcador que contienen los genes lambda y kappa de la cadena ligera (IGL@ e IGK@), que se encuentran en los cromosomas 22 y 2.

.Uno de estos dominios es conocido como "dominio variable", que está presente en todas las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos, pero pueden ser diferentes entre los distintos anticuerpos ,generados por las variadas líneas de linfocitos B.

.Las diferencias entre los dominios variables, se localizan en tres bucles conocidos como regiones hipervariables :HV-1, HV-2 y HV-3; o regiones determinantes de la complementariedad : CDR1, CDR2 y CDR3.

.Las CDRs se mantienen entre los dominios variables por regiones de marco conservado.

.El locus de la cadena pesada contiene unos 65 genes de dominio variable distintos, que difieren en sus CDRs. .Combinando estos genes con varios genes de otros dominios, se genera un gran contingente de anticuerpos, con un alto grado de variabilidad.

.A esta combinación se la denomina "recombinación V (D) J, que se desarrolla a continuación.[48].

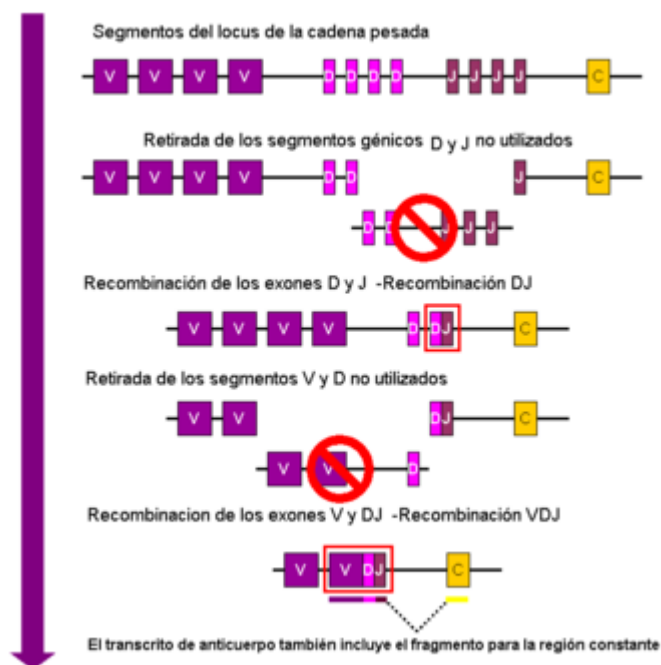
-45.6.2)- Recombinación V (D) J.

-La recombinación somática de las inmunoglobulinas, conocida también como Recombinación V (D) J, consiste en la generación de una región variable de inmunoglobulina exclusiva.

.La región variable de cada inmunoglobulina pesada, está codificada por varias partes, que se conocen como segmentos. Éstos son conocidos como segmento variable (V), diversidad (D) y de acoplamiento (joining, en inglés (J)).[47]. Los segmentos V, D y J se encuentran en las cadenas pesadas. En las ligeras solo se encuentran los segmentos V y J.

.Hay múltiples copias de todos estos segmentos organizadas en tándem, en el genoma de los mamíferos. En la médula ósea, cada linfocito B en desarrollo, ensambla la región variable de su inmunoglobulina, seleccionando y combinando al azar un segmento V con uno D y otro J , o bien uno V y otro J en la cadena ligera.

.Puesto que existen múltiples copias ligeramente distintas para cada secuencia genética de los segmentos, se darían diferentes combinaciones, que mediante este proceso generan un elevado número de paratopos, y también diferentes especificidades de antígeno.[2].



-Esquema sencillo de la recombinación V (D) J de las cadenas pesadas de inmunoglobulina.

-Tras la producción de una inmunoglobulina funcional por un linfocito B, durante la recombinación V(D)J, no podrá expresar ninguna región variable diferente .A este proceso se le conoce como exclusión alélica.

.Así pues, cada linfocito B, solo puede producir anticuerpos, que contienen un solo tipo de cadena variable.[3] [49].

-45.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración De La Afinidad.

-Otro mecanismo, que genera diversidad en los anticuerpos tiene lugar en los linfocitos B maduros. Tras la activación por antígeno, los linfocitos B comienzan a proliferar rápidamente. En estas células en rápida división, los genes que codifican los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras, sufren una gran tasa de mutación puntual, mediante un proceso llamado hipermutación somática (SHM).

.Ésta produce aproximadamente el cambio de un nucleótido por gen variable y célula en cada división celular.[4]. Como consecuencia, cualquier célula hija de una línea de linfocitos B, adquiere una ligera diferencia en la secuencia de aminoácidos, de los dominios variables de sus cadenas de anticuerpos.

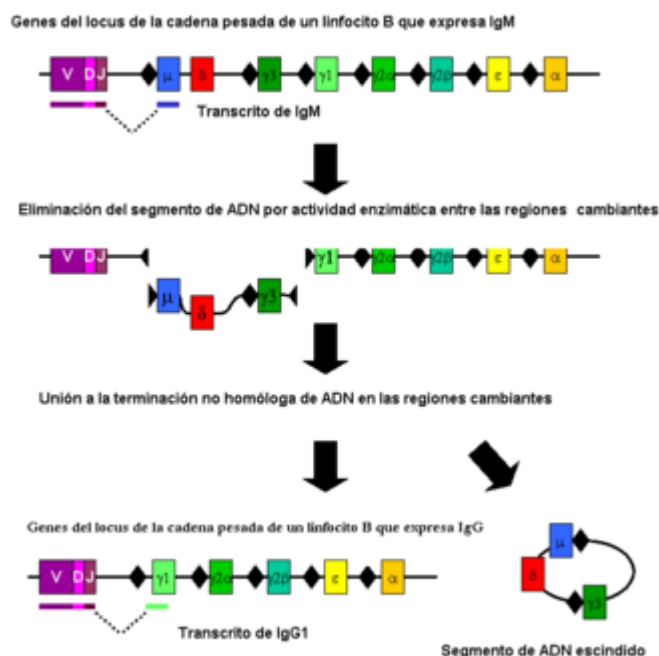
-La hipermutación somática sirve para incrementar la diversidad del reservorio de anticuerpos, e influye en la afinidad de la unión entre el antígeno y el anticuerpo.[50] .

.Algunas mutaciones puntuales terminarán por producir anticuerpos, que tienen interacciones más débiles : baja afinidad, con su antígeno que el anticuerpo original, mientras que otras generarán anticuerpos con una interacción más fuerte : alta afinidad.[51].

.Los linfocitos B que expresan anticuerpos de elevada afinidad en su superficie, recibirán una fuerte señal para que sobrevivan durante las interacciones con otras células, mientras que las que expresan anticuerpos de baja afinidad, morirán por apoptosis.[51].

.Así pues, los linfocitos B que expresan anticuerpos con una afinidad más elevada por su antígeno, competirán con ventaja contra aquellos de menor afinidad en su función y supervivencia.

.El proceso de generación de anticuerpos con afinidad aumentada progresivamente, se llama maduración de la afinidad. La maduración de la afinidad tiene lugar en los linfocitos B maduros, tras la recombinación V(D)J, y es dependiente del soporte que reciban de los linfocitos T colaboradores.[52].



-Mecanismo de recombinación en el cambio de clase que permite el cambio de isotipo en los linfocitos B activados.

-45.6.4)- Cambio de Clase.

-La Conmutación de la clase de la inmunoglobulina es un proceso biológico, que tiene lugar tras la activación de los linfocitos B, lo cual le permite la producción de diferentes clases de anticuerpos : IgA, IgE, o IgG.[2].

.Estas clases están definidas por las regiones constantes (C) de la cadena pesada de la

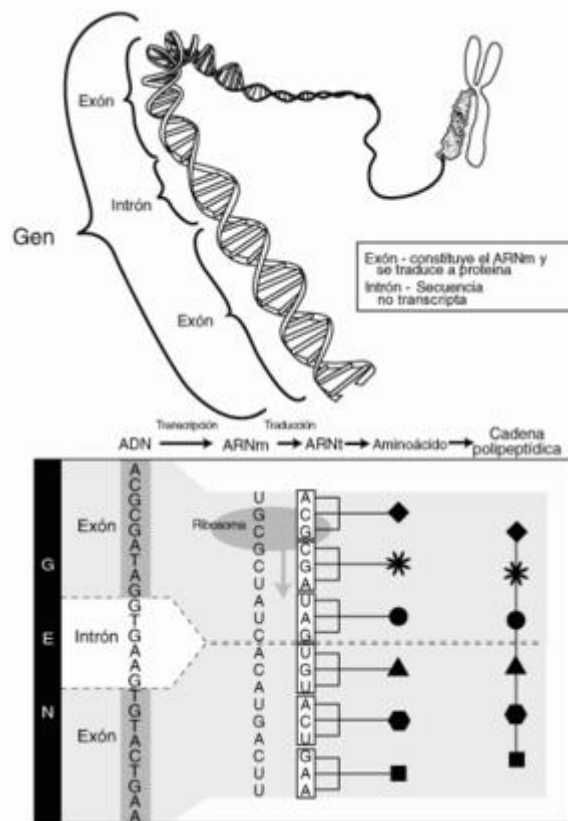
inmunoglobulina. Inicialmente los linfocitos B vírgenes expresan solo IgM e IgD de superficie, con regiones de unión al anticuerpo idénticas. Cada isotipo está adaptado para una función distinta, y por tanto, tras la activación, se necesita un anticuerpo con un efector IgG, IgA o IgE, para la eliminación eficaz del antígeno. .La conmutación de clase permite a la progenie de un solo linfocito B, producir anticuerpos de diferentes isotipos. Solo la región constante de la cadena pesada del anticuerpo cambia durante la conmutación de clase. Las regiones variables, y por tanto la especificidad de antígeno, permanece invariable. De ese modo se producen efectores, con la función adecuada para cada amenaza del antígeno. La conmutación de clase se inicia por citoquinas (citocinas). El isotipo generado depende de que citoquinas estén presentes en el entorno del linfocito B.[53].

-El proceso tiene lugar en el gen de la cadena pesada, por un mecanismo conocido como recombinación de conmutación de clase ("class switch recombination" o CSR). Este mecanismo se basa en secuencias de nucleótidos conservadas, llamadas regiones de conmutación (Regiones switch o S), que se encuentran en un punto de la secuencia de ADN anterior a los genes de la región constante , excepto en la cadena δ . La hebra de ADN se escinde, por la actividad de ciertas enzimas en dos regiones S concretas.[54] [55].

.El exón del dominio variable se vuelve a empalmar mediante un proceso llamado unión de extremos no homóloga ("non-homologous end joining" o NHEJ) a la región constante elegida (γ , α o ϵ). .Este proceso concluye formando un gen de inmunoglobulina que codifica un anticuerpo de un isotipo diferente.[56].

.El exón es la región de un gen que no es separada durante el proceso de corte y empalme, y por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información para producir la proteína codificada en el gen. En estos casos, cada exón codifica una porción específica de la proteína completa, de manera que el conjunto de exones forma la región codificante del gen.

.En eucariotas los exones de un gen están separados por regiones largas de ADN (llamadas intrones) que no codifican.



-Explicación gráfica de intrón y exón

-45.6.5)- Conversión Génica.

-La conversión génica es un intercambio no recíproco, en el que la secuencia donante no se modifica, mientras que el gen aceptor adquiere un segmento del donante por recombinación homóloga. Aunque este mecanismo para generar diversidad en los anticuerpos se conocía, no se le había dado la suficiente relevancia hasta ahora. Se sabe que es muy importante en aves, las cuales usan en sus cadenas ligeras y pesadas, un gran número de pseudogenes semejantes a las secuencias D, situadas al principio de la secuencia del gen de las cadenas de inmunoglobulina. Posteriormente, estos segmentos cambian somáticamente la única región V, pudiendo también estar sometidas a hipermutación.[57]. Este mecanismo, curiosamente, también está presente en algunos mamíferos, como los conejos.[58].

-45.6.6)- Fases Finales De La Síntesis De Inmunoglobulinas.

-Según Peña, en 1998, una vez reagrupados todos los segmentos, se produce un solo mRNA, que se poliadenila. Este ARN abandona el núcleo, dirigiéndose a los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, donde comienza su traducción. Posteriormente se produce la glicosilación de los mismos en la parte luminal del RER, y el ensamblaje, cuyo proceso es el siguiente: $H+H \rightarrow H_2+L \rightarrow H_2L_2$. Constituye una excepción la IgM, uniéndose primero una cadena pesada con una ligera. Su destino final, como receptor, o bien ser secretada, depende de si posee o no un fragmento añadido de 19 aminoácidos, en la zona C-terminal. Este péptido se incorpora a la síntesis, mediante un proceso de splicing. Su presencia determina una región hidrofóbica, capaz de anclarse a la membrana celular.

-45.7)- Evolución De Inmunoglobulinas.

-El desarrollo de organismos complejos, con tejidos y varias líneas celulares, necesitó del desarrollo de nuevas moléculas para asegurar, por un lado, que las células se adherían a otras de la misma colonia, y por otro, la defensa ante posibles intrusos parásitos o patógenos.

.Tres tipos de moléculas, las lectinas, las LLR's y las inmunoglobulinas, han sido utilizadas a lo largo de la evolución, en el desarrollo de sistemas inmunitarios. Sus patrones operativos se mezclan en ocasiones para combinar sus propiedades, aunque existen pocas moléculas que contengan los tres, como es el caso del gen de la enfermedad poliquística renal (PKD1).[59].

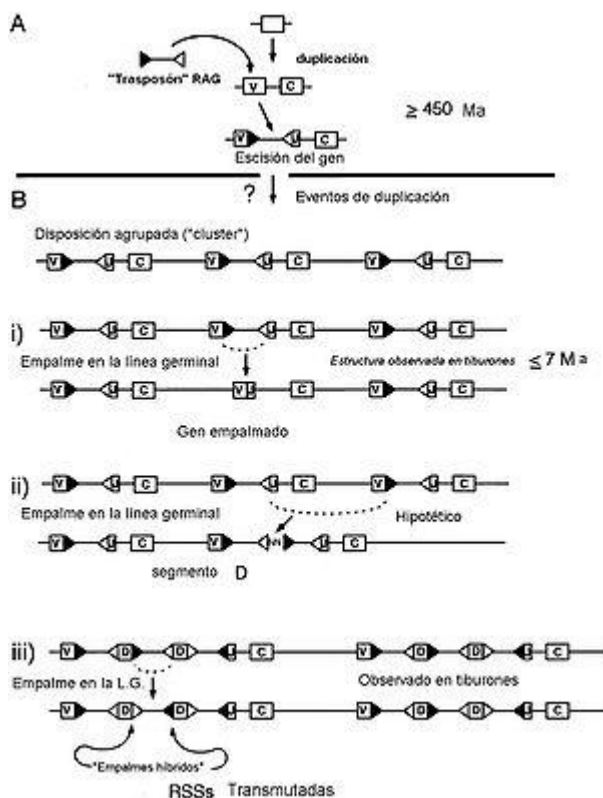
-Muchos estudios aportan pruebas importantes de que la superfamilia de las inmunoglobulinas, tienen representantes entre las bacterias y arqueas (arqueobacterias), o que al menos las presentes en este grupo y las de eucariotas, podrían tener un antepasado común, desde el cual evolucionaron de forma divergente. Así, se han atribuido a este grupo de proteínas "semejantes a inmunoglobulina" bacterianas (Blg's), al receptor de la Fc de Ig en *Streptococcus agalactiae*, y la endoglucanasa C de *Cellulomonas fimi*. [60].

.También existen otros ejemplos como la invasina de *Yersinia pseudotuberculosis* o las Lig (Leptospiral Ig-like) de diversas especies de *Leptospira*. [61] [62].

.Tras el hallazgo en *Streptococcus*, se descubrió una proteína de este tipo en el fago T4. En esta ocasión se destacó que su papel estaba relacionado con la adhesividad celular. [63].

-Las proteínas con dominios Ig, son comunes en eucariotas unicelulares, y hasta cierto punto su estructura es un rasgo conservado. [64].

.Un ejemplo de ello, sería las alfa aglutininas en *Saccharomyces cerevisiae*. Se trata de moléculas que median la adhesión celular, y que guardan grandes homologías con el grupo CD2 - CD4 en humanos, cuyo papel es en parte similar, interviniendo en este último caso, la adhesión de los linfocitos T, con las células presentadoras de antígenos y las células diana. [65].



-Intermediarios postulados en la evolución molecular de los loci de las Ig y Los TCR. Para una explicación detallada ver nota.[66].

-45.7.1)- Animales Pluricelulares.

-Sin embargo, es en los grupos de animales pluricelulares más primitivos, los parazoa, donde los científicos intentan hallar respuestas al origen del sistema inmunitario adaptativo.[67].

.En este sentido, se han dirigido varios trabajos de investigación hacia este grupo, y en especial hacia una esponja considerada como fósil viviente, *Geodia cydonium* y también *Suberites domuncula*.

.En esta primera, se encuentran muchos de los tipos de proteínas, que también están implicadas en la inmunidad de mamíferos. En especial, hay dos tipos de la superfamilia de las inmunoglobulinas distintas, las unidas a receptor tirosín kinasa, y las moléculas no enzimáticas de adhesión de las esponjas. Curiosamente, los dominios correspondientes ya demuestran polimorfismo, y aún más, aunque cumplen papeles que son simultáneamente de receptores, y de moléculas de adherencia celular, se sobregulan en experimentos de injerto.[68].

-En definitiva, la superfamilia de las inmunoglobulinas, intervino en el surgimiento de la multicelularidad, al mantener la integridad estructural de los organismos, distinguiendo de lo propio de lo ajeno. Esto es debido a que gracias a sus capacidades de generar módulos, de unirse específicamente a otras proteínas, y de formar bastones, así como de oligomerizarse y generar diversidad por splicing alternativo, a partir de material genético limitado, se convierten en ideales, para mediar la adherencia celular, y como receptores de superficie de membrana.[69] [70].

-En la búsqueda de precedentes del sistema inmunitario adaptativo, encontramos varios ejemplos de proteínas de la superfamilia de las Ig en protóstomos, que cumplen un papel en la defensa inmunitaria, como la hemolina en gusanos de seda, o la proteína Dscam en *Drosophila melanogaster*; así como proteínas relacionadas con el fibrinógeno, con dominios Ig (FREPs) en gasterópodos. Algunas de estas proteínas, que representan una barrera de tipo innato, pueden tener isoformas solubles, y ancladas a membrana, y generar diversidad por splicing alternativo, y en zonas de la molécula diferentes a las cadenas variables de vertebrados.[71].

-45.7.2)-Deuteróstomos.

-Muchos de los elementos del sistema inmune adaptativo, incluidas las células especializadas, están ya preconfigurados en los organismos más basales de los deuteróstomos. Se han realizado trabajos en el erizo de mar *Strongylocentrotus purpuratus*, encontrándose un rico sistema inmunitario, con homólogos de importantes reguladores inmunitarios y hematopoyéticos de vertebrados, algunos de ellos críticos.

.Se especula por ello, que la presión evolutiva clave para el desarrollo del complejo sistema inmunitario en deuteróstomos, no fue tanto la amenaza de patógenos, como la existencia de una rica variedad de organismos simbioses, circunstancia que los propios seres humanos, ponemos en evidencia en nuestra flora intestinal.[72]. Como ilustración de este punto, se ha visto que el 60 % de las especies de equinodermos se asocian con simbioses bacterianas.[73].

.En tunicados continúa el aumento de la complejidad del sistema inmune. En la ascidia *Botryllus schlosseri*, durante experimentos de injertos no compatibles, se detectaron muchas proteínas que revelan un complejo sistema inmune innato, y algunas proteínas con dominio inmunoglobulina.[74] [75].

.Lo que resulta más sorprendente, es que también se puede encontrar un homólogo convincente de RAG1, contiguo a una estructura similar a RAG2. Posteriormente se expone la importancia de esto último.[76].

.Sin embargo, es en cefalocordados, donde se encuentra las primeras huellas de las actuales inmunoglobulinas. Se han realizado múltiples estudios en el anfibio *Branchiostoma floridae*, encontrando unas curiosas proteínas, llamadas VCBP : por Proteínas tipo V; que contienen dominios que se unen a quitina, con grandes homologías con las regiones V (variables) de las inmunoglobulinas, ciertamente implicadas en la respuesta inmunitaria, pero carentes de su variabilidad. Estudios cristalográficos, demostraron que probablemente se trata de una molécula semejante, al ancestro de las actuales regiones variables de vertebrados.[77] [78] [79].

-En los actuales agnatos (peces sin mandíbulas), se dan alguno de los rasgos que identifican un moderno sistema inmunitario adaptativo, mientras que otros están ausentes.

.Por una parte, existen células que ya contienen gran parte de la maquinaria molecular de los linfocitos. Esto sugiere una evolución de este tipo celular en los vertebrados más basales, y posiblemente en un protocordado. Existen varias proteínas Ig con dominios semejantes a V, que incluso contienen regiones V y J, aunque están codificados en un único exón y no es reorganizable. Sin embargo, no poseen un sistema inmunitario como el de los vertebrados, basado en los clásicos anticuerpos solubles, receptores de membrana, reorganización y empalme por RAG. En lugar de ello, esta función es asumida por una serie de proteínas ricas en repeticiones de leucina, que incluso pueden sufrir una compleja recombinación, a resultas de la cual, se obtiene una variabilidad equiparable a la de los anticuerpos (1014). Esto constituye un extraordinario ejemplo de evolución paralela.[80].

-45.7.3)- Gnatostomados.

-Según Peña, en 1998, todos los autores coinciden en que la emergencia del moderno sistema inmunitario, tuvo que suceder hace 500 millones de años, durante la explosión cámbrica. Probablemente lo harían dentro de un contexto en el que existirían muchas formas y combinaciones de módulos de proteínas, de las que muchas desaparecerían por las presiones selectivas. En este sentido, una de las cuestiones que suscita el apartado anterior es que si la evidencia paleontológica, indica que los peces mandibulados actuales proceden de los agnatos, y estos carecen del mismo sistema recombinación de los modernos sistemas inmunitarios, .Seguramente debió existir un antepasado común, un ostracodermo ancestral que poseyera ambos sistemas. De acuerdo con este punto de vista, el sistema de recombinación V (D) J, probablemente representa un desarrollo evolutivo convergente en una rama de los ostracodermos, que precedió a la línea de los gnatóstomos.[81].

-En cuanto a las clases de las inmunoglobulinas, en peces encontramos análogos a la clase IgM, así como la IgD, identificada en muchas especies de teleósteos;[82].

.También existen muchas exclusivas, como las que contienen las cadenas pesadas ζ y τ .

.Posiblemente son isotipos anteriores a la IgM en la evolución.[83] [84].

.En el caso de los condricios también encontramos isotipos exclusivos, además de IgM. Se trata de las IgW (IgX o IgNARC) y las IgNAR.[85].

-El tipo IgG surge en anfibios y continúa en reptiles, mientras que el tipo IgA, aparentemente surge en un antepasado común entre aves y mamíferos. El tipo IgE parece ser exclusivo de mamíferos .

-45.8)- Aplicaciones Médicas.

-45.8.1)- Diagnóstico De Enfermedades.

-En muchos diagnósticos, es común la detección de anticuerpos, como prueba de confirmación de la patología. Para ello se realiza una prueba serológica.[86]. Como ejemplos, en ensayos bioquímicos para el diagnóstico de enfermedades, se estima el título de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr o contra la enfermedad de Lyme.[87].

.Si no se encuentran esos anticuerpos, significa que la persona no está infectada o que lo

estuvo hace mucho tiempo, y los linfocitos B que generaban estos anticuerpos se han reducido de forma natural.

-En la inmunología clínica, se valora por nefelometría o turbidimetría, los niveles de las distintas clases de inmunoglobulinas para caracterizar el perfil de anticuerpos del paciente.[88]. Por ejemplo, una observación en elevación del título de las distintas clases de inmunoglobulina, puede ser útil en ocasiones para determinar la causa del daño hepático, mediante diagnóstico diferencial. En este sentido, un título elevado de IgA, indicaría cirrosis alcohólica; si lo que está elevado son las IgM, se sospecha de hepatitis viral y cirrosis biliar primaria; mientras que la IgG, está elevada en hepatitis vírica, autoinmune y cirrosis.

-Las enfermedades autoinmunes se puede diagnosticar por anticuerpos, que se unen a epítomos del propio organismo; muchos de ellos se pueden detectar mediante análisis de sangre. Un ejemplo sería el caso de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de superficie de eritrocitos, en la anemia hemolítica mediada por el sistema inmunitario, que se detectan mediante la prueba de Coombs.[89]. Esta prueba también se usa para rastrear anticuerpos, en la preparación de transfusiones de sangre, y también en las mujeres en el periodo prenatal.[89].

-En la práctica existen muchos métodos inmunodiagnósticos, basados en la detección de complejos antígeno-anticuerpo, que se utilizan en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, por ejemplo: ELISA, inmunofluorescencia, Western blot, inmunodifusión, e inmunoelectroforesis.

-45.8.2)- Tratamientos Terapéuticos.

-La terapia de anticuerpos monoclonales, se emplea en el tratamiento de enfermedades como: la artritis reumatoide,[90], esclerosis múltiple,[91], psoriasis,[92], y muchas formas de cáncer, incluyendo el linfoma no Hodgkin,[93], cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama.[94].

.Algunas inmunodeficiencias, como: la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, y la hipogammaglobulinemia, consisten en una carencia parcial o completa de anticuerpos.[95] .

.Estas enfermedades se tratan a veces, induciendo una inmunidad a corto plazo llamada inmunidad pasiva.

. Ésta se adquiere a través de la infusión de anticuerpos "prefabricados", en forma de suero humano o animal, inmunoglobulina intravenosa, o anticuerpos monoclonales, en el individuo afectado.[96].

-45.8.3)- Terapia Prenatal.

-Las llamadas Rho (D) Inmunoglobulinas o inmunoglobulilas anti-RhD, son específicos del antígeno humano Rhesus D, también conocido como factor Rhesus.[97].

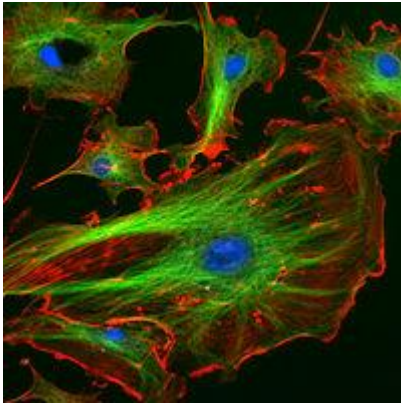
.De estos anticuerpos anti-RhD, se conocen varias marcas comerciales, como RhoGAM, BayRHO-D, Gamulin Rh, HypRho-D, y WinRho SDF.

.El factor Rhesus es un antígeno que se encuentra en los eritrocitos. Los individuos Rhesus-positivo (Rh+) exhiben este anticuerpo en el glucocálix de sus eritrocitos, mientras que los individuos (Rh-) carecen de él.

.Durante el nacimiento normal, la sangre fetal puede pasar a la madre, por traumas en el parto o complicaciones del embarazo. En el caso de incompatibilidad Rh, entre la madre y el hijo, la consiguiente mezcla de sangre puede sensibilizar a una madre Rh-, contra el antígeno Rh del hijo, haciendo que en los siguientes embarazos corran riesgo de eritroblastosis fetal.[98].

-Los Anti-RhD se administran como parte del tratamiento prenatal para prevenir la sensibilización que pudiera tener lugar para evitarlo. Al tratar a la madre con anticuerpos anti-RhD, antes e inmediatamente después del trauma y el parto, destruye el antígeno Rh del feto en el cuerpo de la madre. Un tema importante es que esto sucede antes de que el antígeno pueda estimular los linfocitos B maternos, que más tarde podrían "recordar" el antígeno Rh, generando linfocitos B con memoria. Por tanto, su sistema humoral inmune no fabricará anticuerpos anti-Rh, y no atacará los antígenos Rhesus de su bebé actual o futuro.[97].

-45.9)- Aplicaciones En La Investigación Científica.



-Imagen de Inmunofluorescencia del citoesqueleto de eucariotas. Los filamentos de Actina se muestran en rojo, los microtúbulos en verde y el núcleo celular en azul.

-En investigación, los anticuerpos purificados se usan en muchas aplicaciones. Son muy habituales para identificar y localizar proteínas intra y extracelulares.

.Los anticuerpos se usan en la citometría de flujo para diferenciar los tipos celulares por las proteínas que expresan; los diferentes tipos celulares expresan también diferentes combinaciones de moléculas del cúmulo de diferenciación (CD) en su superficie, y producen diferentes proteínas intracelulares, extracelulares y excretables.[99].

.También se usan en inmunoprecipitación, para separar las proteínas y cualquier cosa que esté unida a ellas : co-inmunoprecipitación de otras moléculas, en un lisado de células,[100], en análisis Western blot para identificar proteínas separadas por electroforesis,[101], y en inmunohistoquímica o inmunofluorescencia para examinar la expresión de proteínas en secciones de tejidos, o localizar proteínas en el interior de las células con el auxilio de un microscopio.[99] [102].

.Las proteínas también se pueden detectar y cuantificar con anticuerpos, utilizando técnicas ELISA y ELISPOT.[103] [104].

-45.10)-Variantes De Anticuerpos En Medicina e Investigación.

-En ocasiones se necesita producir anticuerpos específicos, inyectando un antígeno en un mamífero, como ratón, rata o conejo, si se requiere poca cantidad; Cabra, oveja o caballo si se requiere grandes cantidades.

.La sangre aislada de estos animales, contiene anticuerpos policlonales , que son múltiples anticuerpos que se unen al mismo antígeno en el suero sanguíneo, al cual se denomina antisuero. También se pueden inyectar antígenos en la yema de huevo de gallina para producirlos.[105].

.Sin embargo, para aplicaciones analíticas es necesaria una mayor especificidad, sobre todo si se trata de detectar moléculas muy pequeñas, así como cuando se usan en aplicaciones

terapéuticas, en las que se desea bloquear o detectar marcadores muy específicos.

.Por ello la tecnología de los anticuerpos ha generado algunas variantes, entre las que se destacan:

-Anticuerpos Monoclonales: Si se desea obtener anticuerpos específicos para un único epítipo de un antígeno, se aíslan linfocitos secretores de anticuerpos de un animal, y se immortalizan fusionándolos con una línea celular cancerosa. Las células fusionadas se denominan hibridomas, que continuarán creciendo y secretando anticuerpo en el cultivo. Se aíslan las células de hibridoma individuales, mediante clonado por dilución, para generar clones que produzcan todos el mismo anticuerpo. A estos anticuerpos se les denomina anticuerpos monoclonales.[106]. Los anticuerpos mono y policlonales generados, se pueden purificar utilizando proteína A/G, o cromatografía de afinidad al antígeno.[107].

-Anticuerpos de cadena sencilla: Es posible generar artificialmente un anticuerpo que cuente solo con las regiones variables de la cadena ligera y pesada, unidas por un pequeño péptido o un solo aminoácido. En este caso tendremos anticuerpos de cadena sencilla o scFv's.

.Actualmente se aplican en técnicas como la citometría de flujo o la inmunohistoquímica.[108].

-Abzimas: La mayoría de los anticuerpos se diferencian de otras proteínas por no presentar catálisis enzimática en su función, por lo que tradicionalmente se consideran proteínas de reconocimiento de superficies moleculares.

.Sin embargo, en la década de los años 90 del siglo XX y principios del siglo XXI, diversos estudios de inmunología, encontraron anticuerpos con propiedades catalíticas. Dichos anticuerpos han recibido el nombre de Abzimas.

.Es posible encontrarlas en cantidades bajas en el suero de personas sanas. Un ejemplo de la existencia de las abzimas en el cuerpo humano, fue la detección de Abzimas contra ADN en la leche materna.[109].

.Entre algunas otras de estas actividades catalíticas detectadas, están las de peptidasas inespecíficas y amilolíticas (degradación de almidón). Por otro lado se ha observado un incremento en el nivel de abzimas en enfermedades de tipo autoinmune. Sin embargo, normalmente se fabrican de forma artificial, generando anticuerpos contra el compuesto intermediario de una reacción, para la que se desea crear una enzima. En algunas ocasiones podrían tener aplicaciones terapéuticas e industriales.[110] [111].

-Nanoanticuerpos: Existen propuestas para la utilización terapéutica de anticuerpos monoclonales de camélido, también llamados nanoanticuerpos.

.Éstos son excepcionales en el reino animal, dado su reducido tamaño, debido a que están compuestos únicamente por dos cadenas pesadas.[112].

.Tales peculiaridades les permitirían acceder a localizaciones celulares y antígenos inaccesibles para los anticuerpos normales, además de ser posible su administración oral.[113]; y

-Faboterápicos: Para obtener antídotos contra venenos de picaduras por animales como serpientes o artrópodos, se fabrican antisueros, mediante suero crudo o bien altamente enriquecido en inmunoglobulinas.

.Estos procedimientos producían un gran número de reacciones alérgicas, como anafilaxias o la enfermedad del suero. Para evitarlo, en los años 40 y 50, se realizaron estudios de proteólisis, para reducir al mínimo la parte de la molécula implicada en la neutralización del veneno.

.Finalmente se encontró que el fragmento F(ab')₂, resultante de la digestión con pepsina de los anticuerpos, que carece de las zonas efectoras de la molécula, puede neutralizar igualmente venenos.

.El Prof. Alejandro Alagón Cano, propuso para este enfoque terapéutico, el nombre de

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

faboterapia, observándose una incidencia mucho menor de reacciones adversas al suero, así como un mejor alcance del compartimento extravascular.[114].

-45.11)- Véase También.

.Anticuerpo monoclonal;

.Autoanticuerpo;

.Inmunoensayo;

.ELISA;

.ELISPOT;

.Inmunoensayo de polarización fluorescente.

-45.12)- Referencias.

1. Volver arriba ↑ Litman GW, Rast JP, Shablott MJ, et al (1993). «Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire». *Mol. Biol. Evol.* 10 (1): 60–72. PMID 8450761.

2. ↑ Saltar a: a b c d Eleonora Market, F. Nina Papavasiliou (2003) V(D)J Recombination and the Evolution of the Adaptive Immune System *PLoS Biology*1(1): e16.doi 10.1371/journal.pbio.0000016.

3. ↑ Saltar a: a b c d e f g h i Janeway CA, Jr et al (2001). *Immunobiology*. (5th ed. edición). Garland Publishing. ISBN 0-8153-3642-X.

4. ↑ Saltar a: a b Diaz M, Casali P (2002). «Somatic immunoglobulin hypermutation». *Curr Opin Immunol* 14 (2): 235–40. doi:10.1016/S0952-7915(02)00327-8. PMID 11869898.

5. ↑ Saltar a: a b c d e f Pier GB, Lyczak JB, Wetzler LM (2004). *Immunology, Infection, and Immunity*. ASM Press. ISBN 1-55581-246-5.

6.Volver arriba ↑ Padlan, Eduardo (February de 1994). «Anatomy of the antibody molecule». *Mol. Immunol.* 31 (3): 169–217. doi:10.1016/0161-5890(94)90001-9. PMID 8114766. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

7.Volver arriba ↑ «New Sculpture Portraying Human Antibody as Protective Angel Installed on Scripps Florida Campus». Archivado desde el original el 17 de noviembre de 2010.

8.Volver arriba ↑ «Protein sculpture inspired by Vitruvian Man». Archivado desde el original el 17 de noviembre de 2010.

9.Volver arriba ↑ AGN (1931). «The Late Baron Shibasaburo Kitasato». *Canadian Medical Association Journal*: 206.

10.Volver arriba ↑ Winau F, Westphal O, Winau R (2004). «Paul Ehrlich--in search of the magic bullet». *Microbes Infect.* 6 (8): 786–9. doi:10.1016/j.micinf.2004.04.003. PMID 15207826.

11.Volver arriba ↑ Silverstein AM (2003). «Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute». *Nat. Immunol.* 4 (5): 425–8. doi:10.1038/ni0503-425. PMID 12719732.

12.Volver arriba ↑ Van Epps HL (2006). «Michael Heidelberger and the demystification of antibodies». *J. Exp. Med.* 203 (1): 5. doi:10.1084/jem.2031fta. PMID 16523537.

13.Volver arriba ↑ Marrack, JR (1938). *Chemistry of antigens and antibodies* (2nd ed. edición). London: His Majesty's Stationery Office. OCLC 3220539.

14.Volver arriba ↑ «The Linus Pauling Papers: How Antibodies and Enzymes Work».

15.Volver arriba ↑ Silverstein AM (2004). «Labeled antigens and antibodies: the evolution of magic markers and magic bullets». *Nat. Immunol.* 5 (12): 1211–7. doi:10.1038/ni1140. PMID 15549122.

16.Volver arriba ↑ Edelman GM, Gally JA (1962). «The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins». *J. Exp. Med.* 116: 207–27. PMID 13889153.

- 17Volver arriba ↑ Stevens FJ, Solomon A, Schiffer M (1991). «Bence Jones proteins: a powerful tool for the fundamental study of protein chemistry and pathophysiology». *Biochemistry* 30 (28): 6803–5. doi:10.1021/bi00242a001. PMID 2069946.
- 18↑ Salter a: a b Raju TN (1999). «The Nobel chronicles. 1972: Gerald M Edelman (b 1929) and Rodney R Porter (1917-85)». *Lancet* 354 (9183): 1040. PMID 10501404.
- 19Volver arriba ↑ Tomasi TB (1992). «The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system». *Immunol. Today* 13 (10): 416–8. PMID 1343085.
- 20Volver arriba ↑ Preud'homme JL, Petit I, Barra A, Morel F, Lecron JC, Lelièvre E (2000). «Structural and functional properties of membrane and secreted IgD». *Mol. Immunol.* 37 (15): 871–87. doi:10.1016/S0161-5890(01)00006-2. PMID 11282392.
- 21.Volver arriba ↑ Johansson SG (2006). «The discovery of immunoglobulin E». *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 27 (2 Suppl 1): S3–6. PMID 16722325.
- 22.Volver arriba ↑ Raju, T N (Jan. de 2000). «The Nobel chronicles. 1984: Niels Kai Jerne, (1911-94); César Milstein (b 1926); and Georges Jean Franz Köhler (1946-95)». *The Lancet* 355 (9197): 75. doi:10.1016/S0140-6736(05)72025-0. PMID 10615922. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 23.Volver arriba ↑ Hozumi N, Tonegawa S (1976). «Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 73 (10): 3628–32. PMID 824647.
- 24.Volver arriba ↑ Borghesi L, Milcarek C (2006). «From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion». *Immunol Res* 36 (1-3): 27–32. doi:10.1385/IR:36:1:27. PMID 17337763.
- 25.Volver arriba ↑ Parker D (1993). «T cell-dependent B cell activation». *Annu Rev Immunol* 11: 331–60. doi:10.1146/annurev.iy.11.040193.001555. PMID 8476565.
- 26.↑ Salter a: a b c d Wintrobe, Maxwell Myer (2004). *Wintrobe's clinical hematology*. John G. Greer, John Foerster, John N Lukens, George M Rodgers, Frixos Paraskevas (11 edición). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 453–456. ISBN 0-7817-3650-1.
- 27.Volver arriba ↑ Tolar P, Sohn HW, Pierce SK (February de 2008). «Viewing the antigen-induced initiation of B-cell activation in living cells». *Immunol. Rev.* 221: 64–76. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00583.x. PMID 18275475. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 28.Volver arriba ↑ Underdown B, Schiff J (1986). «Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface». *Annu Rev Immunol* 4: 389–417. doi:10.1146/annurev.iy.04.040186.002133. PMID 3518747.
- 29.↑ Salter a: a b Geisberger R, Lamers M, Achatz G (2006). «The riddle of the dual expression of IgM and IgD». *Immunology* 118 (4): 429–37. PMID 16895553.
- 30.↑ Salter a: a b c d Woof J, Burton D (2004). «Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures». *Nat Rev Immunol* 4 (2): 89–99. doi:10.1038/nri1266. PMID 15040582.
- 31.Volver arriba ↑ Goding J. «Allotypes of IgM and IgD receptors in the mouse: a probe for lymphocyte differentiation». *Contemp Top Immunobiol* 8: 203–43. PMID 357078.
- 32.Volver arriba ↑ Grubb, R., and Laurell, A. B., *Acta Path. Microb. Scand.*, 39, 390 (1956). PMID 13381487
- 33.Volver arriba ↑ Mattu T, Pleass R, Willis A, Kilian M, Wormald M, Lellouch A, Rudd P, Woof J, Dwek R (1998). «The glycosylation and structure of human serum IgA1, Fab, and Fc regions and the role of N-glycosylation on Fc alpha receptor interactions». *J Biol Chem* 273 (4): 2260–72. doi:10.1074/jbc.273.4.2260. PMID 9442070.

- 34.Volver arriba ↑ Roux K (1999). «Immunoglobulin structure and function as revealed by electron microscopy». *Int Arch Allergy Immunol* 120 (2): 85–99. doi:10.1159/000024226. PMID 10545762.
- 35.Volver arriba ↑ [[1]
[<http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/ANTIBODY.gif%5D>]. Falta el | título= (ayuda)
- 36.Volver arriba ↑ Stevenson, JR (18 de agosto). «Immunoglobulin Structure and Function». CAS, Universidad de Miami. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 37.Volver arriba ↑ Barclay A (2003). «Membrane proteins with immunoglobulin-like domains--a master superfamily of interaction molecules». *Semin Immunol* 15 (4): 215–23. doi:10.1016/S1044-5323(03)00047-2. PMID 14690046.
- 38.Volver arriba ↑ Murre C, y otros: (2008). «The 3D structure of the immunoglobulin heavy-chain locus: implications for long-range genomic interactions». *Cell* 133 (2). PMID 18423198.
- 39.Volver arriba ↑ Putnam FW, Liu YS, Low TL (1979). «Primary structure of a human IgA1 immunoglobulin. IV. Streptococcal IgA1 protease, digestion, Fab and Fc fragments, and the complete amino acid sequence of the alpha 1 heavy chain». *J Biol Chem* 254 (8): 2865–74. PMID 107164.
- 40.Volver arriba ↑ Huber R (1980). «Spatial structure of immunoglobulin molecules». *Klin Wochenschr* 58 (22): 1217–31. doi:10.1007/BF01478928. PMID 6780722.
- 41.Volver arriba ↑ Heyman B (1996). «Complement and Fc-receptors in regulation of the antibody response». *Immunol Lett* 54 (2-3): 195–9. doi:10.1016/S0165-2478(96)02672-7. PMID 9052877.
42. ↑ Salter a: a b Ravetch J, Bolland S (2001). «IgG Fc receptors». *Annu Rev Immunol* 19: 275–90. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PMID 11244038.
- Volver arriba ↑ Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). «The role of the complement system in innate immunity». *Immunol Res* 33 (2): 103–12. doi:10.1385/IR:33:2:103. PMID 16234578.
- 43.Volver arriba ↑ Mian I, Bradwell A, Olson A (1991). «Structure, function and properties of antibody binding sites». *J Mol Biol* 217 (1): 133–51. doi:10.1016/0022-2836(91)90617-F. PMID 1988675.
- 44.Volver arriba ↑ Fanning LJ, Connor AM, Wu GE (1996). «Development of the immunoglobulin repertoire». *Clin. Immunol. Immunopathol.* 79 (1): 1–14. PMID 8612345.
45. ↑ Salter a: a b Nemazee D (2006). «Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance». *Nat Rev Immunol* 6 (10): 728–40. doi:10.1038/nri1939. PMID 16998507.
- 46.Volver arriba ↑ Peter Parham. "The Immune System. 2nd ed. Garland Science: New York, 2005. pg.47-62
- 47.Volver arriba ↑ Bergman Y, Cedar H (2004). «A stepwise epigenetic process controls immunoglobulin allelic exclusion». *Nat Rev Immunol* 4 (10): 753–61. doi:10.1038/nri1458. PMID 15459667.
- 48.Volver arriba ↑ Honjo T, Habu S (1985). «Origin of immune diversity: genetic variation and selection». *Annu Rev Biochem* 54: 803–30. doi:10.1146/annurev.bi.54.070185.004103. PMID 3927822.
49. ↑ Salter a: a b Or-Guil M, Wittenbrink N, Weiser AA, Schuchhardt J (2007). «Recirculation of germinal center B cells: a multilevel selection strategy for antibody maturation». *Immunol. Rev.* 216: 130–41. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00507.x. PMID 17367339.
- 50.Volver arriba ↑ Neuberger M, Ehrenstein M, Rada C, Sale J, Batista F, Williams G, Milstein C (2000). «Memory in the B-cell compartment: antibody affinity maturation». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355 (1395): 357–60. doi:10.1098/rstb.2000.0573. PMID 10794054.
- 51.Volver arriba ↑ Stavnezer J, Amemiya CT (2004). «Evolution of isotype switching». *Semin. Immunol.* 16 (4): 257–75. doi:10.1016/j.smim.2004.08.005. PMID 15522624.

- 52.Volver arriba ↑ Durandy A (2003). «Activation-induced cytidine deaminase: a dual role in class-switch recombination and somatic hypermutation». *Eur. J. Immunol.* 33 (8): 2069–73. doi:10.1002/eji.200324133. PMID 12884279.
- 53.Volver arriba ↑ Casali P, Zan H (2004). «Class switching and Myc translocation: how does DNA break?». *Nat. Immunol.* 5 (11): 1101–3. doi:10.1038/ni1104-1101. PMID 15496946.
- 54.Volver arriba ↑ Lieber MR, Yu K, Raghavan SC (2006). «Roles of nonhomologous DNA end joining, V(D)J recombination, and class switch recombination in chromosomal translocations». *DNA Repair (Amst.)* 5 (9-10): 1234–45. doi:10.1016/j.dnarep.2006.05.013. PMID 16793349.
- 55.Volver arriba ↑ Weill, JC y otros: (1989). «Somatic hyperconversion diversifies the single VH gene of the chicken with a high incidence in the D region». *Cell* 59.
- 56.Volver arriba ↑ Knight, KL: (1992). «Restricted VH gene usage and generation of antibody diversity in rabbit.». *annu. Rev. immunol.* 10.
- 57.Volver arriba ↑ Litman, G; Cannon, JP y Dishaw, LJ: (noviembre 2005). «Reconstructing immune phylogeny:new perspectives». *Nature* 5.
- 58.Volver arriba ↑ Bateman, A; Eddy, SR y Chothia, C (1996). «Members of the immunoglobulin superfamily in bacteria». *Protein Science* 5 (5). PMID 8880921.
- 59.Volver arriba ↑ Dersch P, Isberg RR. (2000). «An immunoglobulin superfamily-like domain unique to the Yersinia pseudotuberculosis invasin protein is required for stimulation of bacterial uptake via integrin receptors.». *Infect Immun* 68 (5). PMID 10768991.
- 60.Volver arriba ↑ Matsunaga, J; Ko, AI y colaboradores: (2005). «Pathogenic Leptospira species express surface-exposed proteins belonging to the bacterial immunoglobulin superfamily». *Mol Microbiol* 49 (4). PMCID PMC1237129.
- 61.Volver arriba ↑ ateman A, Eddy SR, Mesyanzhinov VV: (1997). «A member of the immunoglobulin superfamily in bacteriophage T4». *Virus Genes* 14 (2). PMID 9237357.
- Volver arriba ↑ Wojciechowicz D, Lu CF, Kurjan J, Lipke PN (1993). «Cell surface anchorage and ligand-binding domains of the Saccharomyces cerevisiae cell adhesion protein alpha-agglutinin, a member of the immunoglobulin superfamily». *Mol Cell Biol* 13 (4). PMID 8455628.
- 62.Volver arriba ↑ Grigorescu A, Chen MH, Zhao H, Kahn PC, Lipke PN (2000). «A CD2-based model of yeast alpha-agglutinin elucidates solution properties and binding characteristics». *IUBMB Life* 50 (2). PMID 11185954.
- 63.Volver arriba ↑ Nick Matzke (28 de abril). «Postulated intermediates in the molecular evolution of the Ig and TCR loci». *Annotated Bibliography on the Evolutionary Origin of the Vertebrate Immune System. Journal of Experimental Medicine.* La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 64.Volver arriba ↑ Müller CI, Blumbach B, Krasko A, Schröder HC (2001). «Receptor protein-tyrosine phosphatases: origin of domains (catalytic domain, Ig-related domain, fibronectin type III module) based on the sequence of the sponge Geodia cydonium». *Gene* 262 (1-2). PMID 11179687.
- 65.Volver arriba ↑ Kubrycht J, Borecký J, Soucek P, Jezek P (2004). «Sequence similarities of protein kinase substrates and inhibitors with immunoglobulins and model immunoglobulin homologue: cell adhesion molecule from the living fossil sponge Geodia cydonium. Mapping of coherent database similarities and implications for evolution of CDR1 and hypermutation». *Folia Microbiol* (49). 3 PMID 15259763.
- 66.Volver arriba ↑ Brümmendorf, T y Lemmon, V: (2001). «Immunoglobulin superfamily receptors: cis-interactions, intracellular adapters and alternative splicing regulate adhesion». *Current opinion in cell biology* 13 (5). doi 10.1016/S0955-0674(00)00259-3.

- 67.Volver arriba ↑ Strecker, G y otros: (2004). «Molecular recognition between glyconectins as an adhesion self-assembly pathway to multicellularity». *J Biol Chem.* 279 (15). PMID 14701844.
- 68.Volver arriba ↑ «The Evolution of Adaptative Immune Systems». *Cell* (124). 2006. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.001.
- 69.Volver arriba ↑ Litman, GW y otros: (2006). «Genomic Insights into the Immune System of the Sea Urchin». *Science* 314 (5801). DOI 10.1126/science.1134301.
- 70.Volver arriba ↑ Noverr, MC y Huffnagle, GB. «Does the microbiota regulate immune responses outside the gut?». *Trends Microbiol* 12. PMID.
- 71.Volver arriba ↑ Oren M, Douek J, Fishelson Z, Rinkevich B: (2007). «Identification of immune-relevant genes in histoincompatible rejecting colonies of the tunicate *Botryllus schlosseri*». *Dev Comp Immunol* 31 (9). PMID 17287019.
- 72.Volver arriba ↑ Pancer Z, Diehl-Seifert B, Rinkevich B, Müller WE: (1997). «A novel tunicate (*Botryllus schlosseri*) putative C-type lectin features an immunoglobulin domain». *DNA Cell Biol.* 16 (6). PMID 9212174.
- 73.Volver arriba ↑ Kapitonov, VV;Jurka, J: (2005). «RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons». *PLoS Biol.* 3.
- 74.Volver arriba ↑ Cannon JP, Haire RN, Litman GW: (2002). «Identification of diversified genes that contain immunoglobulin-like variable regions in a protochordate». *Nat Immunol* 3 (12). PMID 12415263.
- 75.Volver arriba ↑ Hernández Prada JA, Haire RN, Allaire M, Jakoncic J, Stojanoff V, Cannon JP, Litman GW, Ostrov DA: (2006). [16799561 «Ancient evolutionary origin of diversified variable regions demonstrated by crystal structures of an immune-type receptor in amphioxus»] |url= incorrecta (ayuda). *Nature immunology* 7 (8). PMID.
- 76.Volver arriba ↑ Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ, Haire RN, Eason DD, Yoder JA, Prada JH, Ostrov DA: (2007). «Immunoglobulin variable regions in molecules exhibiting characteristics of innate and adaptive immune receptors». *Immunol Res.* 38 (1-3). PMID 17917037.
- 77.Volver arriba ↑ Cooper, MD y Alder, MN (2006). «The Evolution of Adaptive Immune Systems». *Cell* 124. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.001.
- 78.Volver arriba ↑ Janvier, P (1999). «Catching the first fish». *Nature* 402. PMID.
- 79.Volver arriba ↑ Stein Tore Solem and Jørgen Stenvik. Antibody repertoire development in teleosts--a review with emphasis on salmonids and *Gadus morhua* L. *Developmental & Comparative Immunology*, Volume 30, Issues 1-2, Antibody repertoire development, 2006, Pages 57-76.
- 80.Volver arriba ↑ J.D. Hansen, E.D. Landis and R.B. Phillips. Discovery of a unique Ig heavy-chain isotype (IgT) in rainbow trout: Implications for a distinctive B cell developmental pathway in teleost fish. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* Volume 102, Issue 19, 2005, pages 6919-24.
- 81.Volver arriba ↑ N. Danilova, J. Bussmann, K. Jekosch, L.A Steiner. The immunoglobulin heavy-chain locus in zebrafish: identification and expression of a previously unknown isotype, immunoglobulin Z. *Nature Immunology*, Volume 6, Issue 3, 2005, pages 295-302.
- 82.Volver arriba ↑ H. Dooley and M.F. Flajnik. Antibody repertoire development in cartilaginous fish. *Developmental & Comparative Immunology*, Volume 30, Issues 1-2, Antibody repertoire development, 2006, Pages 43-56.
- 83.Volver arriba ↑ «Animated depictions of how antibodies are used in [[ELISA]] assays». Cellular Technology Ltd.—Europe. Consultado el 8 de mayo de 2007. Wikienlace dentro del título de la URL (ayuda)

- 84.Volver arriba ↑ «Animated depictions of how antibodies are used in [[ELISPOT]] assays». Cellular Technology Ltd.—Europe. Consultado el 8 de mayo de 2007. Wikienlace dentro del título de la URL (ayuda)
- 85.Volver arriba ↑ Stern P (2006). «Current possibilities of turbidimetry and nephelometry». *Klin Biochem Metab* 14 (3): 146–151.
86. ↑ Saltar a: a b Dean, Laura (2005). «Chapter 4: Hemolytic disease of the newborn». *Blood Groups and Red Cell Antigens*. NCBI Bethesda (MD): National Library of Medicine (US),.
- 87.Volver arriba ↑ Feldmann M, Maini R (2001). «Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?». *Annu Rev Immunol* 19: 163–96.
doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.163. PMID 11244034.
- 88.Volver arriba ↑ Doggrell S (2003). «Is natalizumab a breakthrough in the treatment of múltiple sclerosis?». *Expert Opin Pharmacother* 4 (6): 999–1001.
doi:10.1517/14656566.4.6.999. PMID 12783595.
- 89.Volver arriba ↑ Krueger G, Langley R, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley L, Lebwohl M (2007). «A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis». *N Engl J Med* 356 (6): 580–92. doi:10.1056/NEJMoa062382. PMID 17287478.
- Volver arriba ↑ Plosker G, Figgitt D (2003). «Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia». *Drugs* 63 (8): 803–43.
doi:10.2165/00003495-200363080-00005. PMID 12662126.
- 90.Volver arriba ↑ Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, Gutheil J, Harris L, Fehrenbacher L, Slamon D, Murphy M, Novotny W, Burchmore M, Shak S, Stewart S (2001). «First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer». *Oncology*. 61 Suppl 2: 37–42.
doi:10.1159/000055400. PMID 11694786.
- 91.Volver arriba ↑ LeBien TW (2000). «Fates of human B-cell precursors». *Blood* 96 (1): 9–23. PMID 10891425.
- 92.Volver arriba ↑ Ghaffer A (26 de marzo de 2006). «Immunization». *Immunology - Chapter 14*. University of South Carolina School of Medicine. Consultado el 6 de junio de 2007.
93. ↑ Saltar a: a b Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Aerde J, Wilson R, Davies G, Désilets V, Summers A, Wyatt P, Young D (2003). «Prevention of Rh alloimmunization». *J Obstet Gynaecol Can* 25 (9): 765–73. PMID 12970812.
- 94.Volver arriba ↑ Urbaniak S, Greiss M (2000). «RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn». *Blood Rev* 14 (1): 44–61. doi:10.1054/blre.1999.0123. PMID 10805260.
95. ↑ Saltar a: a b Brehm-Stecher B, Johnson E (2004). «Single-cell microbiology: tools, technologies, and applications». *Microbiol Mol Biol Rev* 68 (3): 538–59.
doi:10.1128/MMBR.68.3.538-559.2004. PMID 15353569.
- 96.Volver arriba ↑ Williams N (2000). «Immunoprecipitation procedures». *Methods Cell Biol* 62: 449–53. doi:10.1016/S0091-679X(08)61549-6. PMID 10503210.
- 97.Volver arriba ↑ Kurien B, Scofield R (2006). «Western blotting». *Methods* 38 (4): 283–93.
doi:10.1016/j.ymeth.2005.11.007. PMID 16483794.
- 98.Volver arriba ↑ Scanziani E. «Immunohistochemical staining of fixed tissues». *Methods Mol Biol* 104: 133–40. PMID 9711649.
- 99.Volver arriba ↑ Reen DJ. (1994). «Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)». *Methods Mol Biol*. 32: 461–6. PMID 7951745.
- 100.Volver arriba ↑ Kalyuzhny AE (2005). «Chemistry and biology of the ELISPOT assay». *Methods Mol Biol*. 302: 15–31. PMID 15937343.
- 101.Volver arriba ↑ Tini M, Jewell UR, Camenisch G, Chilov D, Gassmann M (2002). «Generation and application of chicken egg-yolk antibodies». *Comp. Biochem. Physiol., Part a Mol. Integr. Physiol*. 131 (3): 569–74. PMID 11867282.

LIBRO ANGIOEDEMA ADQUIRIDO Y HEREDITARIO- PROF.DR. ENRIQUE BARMAIMON- 4 TOMOS- AÑO 2018.7- TOMO 3-

- 102.Volver arriba ↑ Cole SP, Campling BG, Atlaw T, Kozbor D, Roder JC (1984). «Human monoclonal antibodies». Mol. Cell. Biochem. 62 (2): 109–20. PMID 6087121.
- 103.Volver arriba ↑ Kabir S (2002). «Immunoglobulin purification by affinity chromatography using protein A mimetic ligands prepared by combinatorial chemical synthesis». Immunol Invest 31 (3-4): 263–78. doi:10.1081/IMM-120016245. PMID 12472184.
- 104.Volver arriba ↑ Lennard, S (2001). «Standard Protocols for the Construction of scFv Libraries». Springer protocols. DOI 10.1385/1-59259-240-6:059.
- 105.Volver arriba ↑ Altria, KD (1996). Capillary Electrophoresis Guidebook Principles, Operation, and Applications, página 226. Humana Press. ISBN 1-59259-538-3.
- 106.Volver arriba ↑ Blackburn, GM y colaboradores: (1996). «Toward antibody-directed "abzyme" prodrug therapy, ADAPT: carbamate prodrug activation by a catalytic antibody and its in vitro application to human tumor cell killing». PNAS 93 (2).
- 107.Volver arriba ↑ Shiro Kobayashi, Helmut Ritter, David Kaplan (2006). Enzyme-Catalyzed Synthesis of Polymers, pág. 206. Birkhäuser. ISBN 3-540-29212-8.
- 108.Volver arriba ↑ Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, Robinson G, Hamers C, Songa EB, Bendahman N, Hamers R., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8
- 109.Volver arriba ↑ «Nanobodies herald a new era in cancer therapy». Medical News. mayo de 2004. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 110.Volver arriba ↑ Cano, AA. «ANTICUERPOS TERAPEUTICOS: EL CASO DE LOS ANTIVENENOS». Sociedad Mexicana de Bioquímica. Consultado el 25 de agosto de 2008. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda).

-45.13)- Bibliografía.

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay .
- Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- .  - Barmaimon, Enrique.2018- Libros Angioedema Hereditario y Adquirido. 4 Tomos.
- [Biblioteca Virtual en Salud](http://www.BVSSMU@org.uy) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Janeway, CA; Staff, VV. Traducción de Eva Sanz (2003). Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Elsevier España. ISBN 978-84-458-1176-4.
- Peña Martínez, J (Coordinador) (1998). Inmunología. Pirámide. ISBN 84-368-1213-1. Disponible una versión online en <http://www.uco.es>

-45.14)- Enlaces Externos.

 Wikimedia Commons alberga contenido multimedia sobre AnticuerpoCommons.

Animaciones que representan cómo anticuerpos se utilizan en las técnicas de ELISPOT y ELISA (inglés)

Bibliografía anotada sobre evolución del sistema inmunitario en vertebrados (Inglés)

Nanobodies (material gráfico)

Anticuerpo base de datos

BBC Mundo: Hallan "superanticuerpo" contra todos los virus de gripe.

Nota sobre licencia: Algunos de los contenidos del presente artículo han sido traducidos o modificados de Antikörper, antibody y anticorps de las wikipedias alemana, inglesa y francesa respectivamente, todas ellas bajo licencia GFDL.Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticuerpo&oldid=86151016>»

.Categoría: Anticuerpos.

Esta página fue modificada por última vez el 27 agosto 2017 a las 10:04.

0 0 0 0 0 0.