

TOMO II-

- LIBRO ANESTESIA EN UROLOGÍA -

-AUTOR: Prof. Dr. Enrique Barmaimon.

-

Doctor en Medicina.

Cátedras de Anestesiología

Cuidados Intensivos

Neuroanatomía

Neurofisiología

Psicofisiología

Neuropsicología.

- 6 TOMOS -

- TOMO II-

-AÑO 2017- 1ª Edición Virtual: (15.12.2017)-

- 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 2017. Impresión virtual-.svb.smu@org.uy.

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

-Montevideo, 15 de diciembre de 2017.

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

- TOMO II -

- TOMO I -

- ÍNDICE-

-PRÓLOGO.

-DEDICATORIA.

-ÍNDICE.

- INTRODUCCIÓN.

- CAPÍTULO I -

1)-HISTORIA DE LA MEDICINA.

-1.1)- [Orígenes De La Medicina](#) .

-1.1.1)-[MEDICINA EN LA PREHISTORIA Y LA PROTOHISTORIA.](#)

-1.1.1.1)- [Fuentes](#) .

-1.1.1.1.1)- [Paleopatología](#)

-1.1.1.1.2)- [Etnología.](#)

-1.1.1.1.3)- [La Trepanación.](#)

-1.1.1.2)- [Medicina, Religión y Folclore](#) .

-1.1.1.2.1)- [Meteoritos.](#)

-1.1.1.3)- [Estimaciones De La Esperanza De Vida Media De Los Hombres Prehistóricos.](#)

-1.1.1.4)- [Noción De Cuidados Médicos y Nacimiento De La Medicina.](#)

-1.1.1.5)- [Cirugía](#) .

-1.1.1.5.1)- [Trepanaciones.](#)

-1.1.1.5.2)- [Amputaciones De Los Dedos.](#)

-1.1.1.6)- [Véase También.](#)

-1.1.1.2)- [Mesopotamia.](#)

-1.1.1.3)- [Antiguo Egipto.](#)

-1.1.1.4)- [Medicina Hebrea.](#)

-1.1.1.5)- [India.](#)

-1.1.1.6)- [China.](#)

-1.1.1.7)- [América Precolombina.](#)

-1.2)- [La Antigüedad Clásica](#) .

-1.2.1)- [Grecia.](#)

-1.2.2)- [Roma.](#)

-1.2.3)- [Bizancio.](#)

-1.3)- [Edad Media.](#)

-1.3.1)- [Medicina Árabe.](#)

-1.3.2)- [Europa.](#)

-1.4)- [Medicina Renacentista.](#)

-1.5)- [El Siglo XVII y La Ilustración.](#)

-1.6)-[El Siglo XVIII.](#)

-1.7)- [El Siglo XIX.](#)

-1.8)- [El Siglo XX.](#)

-1.8.1)- [Los Principales Avances Médicos en La Historia.](#)

-1.8.2)- [MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.](#)

-1.8.2.1)- [El Término *Medicina Basada En La evidencia.*](#)

-1.8.2.2)- [Origen.](#)

-1.8.2.3)- [El Proceso.](#)

-1.8.2.4)- [Críticas.](#)

-1.8.2.5)- [Véase También.](#)

- 1.8.2.6) [Referencias.](#)
- 1.8.2.7)- [Bibliografía.](#)
- 1.8.2.8)- [Enlaces Externos.](#)
- 1.9)- Véase También.
- 1.10)- [Notas y Referencias.](#)
- 1.11)- [Bibliografía.](#)
- 1.12)- [Enlaces Externos.](#)

-CAPÍTULO II -

- 2)- GENERALIDADES.
- 2.1)- Expectativa De Vida.
- 2.2)- Definiciones Del Envejecimiento.
- 2.3)- Teoría Del Envejecimiento.
- 2.4)- Variedades Funcionales De Los Órganos.
- 2.5)- Epidemiología.
- 2.6)- Censos Profesionales.
- 2.7)- LEYNº 18591 (16 octubre 2009)- Ley Colegiación Médica.

-CAPÍTULO III -

-3)- CARACTERÍSTICAS UROLÓGICAS.

- 3.1 [-Historia](#)
- 3.2) [Áreas](#)
- 3.2.1)- [Andrología.](#)
- 3.2.2)- [Laparatología](#)
- 3.2.2.1)- [Historia.](#)
- 3.2.2.2)- [Indicaciones.](#)
- 3.2.2.3)- [Técnica.](#)
- 3.2.2.4)- [Complicaciones.](#)
- 3.2.2.5)- [Véase También.](#)
- 3.2.2.6)-[Referencias.](#)
- 3-2-2-7)- [Enlaces Externos.](#)
- 3-2.3)- [Oncología urológica](#)
- 3.2.3.1)-[Concepto](#)
- 3.2.3.2) [Subespecialidades](#)
- 3.2.3.3)- [Etiología del Cáncer](#)
- 3.2.3.4)- [Véase también](#)
- 3.2.3.5)- [Referencias](#)
- 3.2.3.6)- [Enlaces externos](#)
- 3-2.4- [Neurourología](#)
- 3.2.5 [Endourología](#)
- 3.2.6)- [Urología Pediátrica o infantil](#)
- 3.2.6.1)- [Historia](#)
- 3.2.6.2)- [Definición de recién nacido o neonato](#)
- 3.2.6.3)- [Clasificación Según Edad Gestacional del Recién Nacido y Clasificación Según el Peso.](#)
- 3.2.6.4)- [Véase También](#)
- 3.2.6.4.1)- [Personajes Relevantes.](#)
- 3.2.6.4.2)- [Instituciones.](#)
- 3.2.6.4.3) [Sociedades Científicas](#)
- 3.2.6.4.4)- [Publicaciones](#)

- 3.2.6.4.5)- [Otros](#)
- 3.2.6.4.6)- [Bibliografía](#)
- 3.2.6.5)- [Referencias](#)
- 3.2.6.6)- [Enlaces Externos-](#)
- 3.2.7)- [UROLOGÍA GERIÁTRICA-](#)
- 3.2.7.1)- [Campo De Actuación.](#)
- 3.2.7.2)- [Ejercicio Profesional](#)
- 3.2.7.3)- [Véase También.](#)
- 3.2.7.4)- [Referencias.](#)
- 3.2.7.5)- [Enlaces Externos](#)
- 3.2.7.5.1)- [Terminología](#)
- 3.2.7.5.1.1) [Aparato genital masculino](#)
- 3.2.7.5.1.2) [Aparato genital femenino](#)
- 3.2.7.5.2.)- [Véase también](#)
- 3.2.7.5.3)- [Referencias](#)
- 3.2.7.5.4.)- [Enlaces externos](#)
- 3.2.8 -[Urolitiasis](#)
- 3.2.9)-[UROGINECOLOGÍA.](#)
- 3.2.9.1)-[Objetivo .](#)
- 3.2.9.2).[Antecedentes .](#)
- 3.2.9.3)-[Importancia ,](#)
- 3.2.9.4.)-[Patología .](#)
- 3.2.9.5)- [Países .](#)
- 3.2.9.6)-[Referencias .](#)
- 3.2.10)- [Vasectomía.](#)
- 3.2.10.1)-[Procedimiento ;](#)
- 3.2.10.2)-[Complicaciones ;](#)
- 3.2.10.3)- [Otras Consideraciones,](#)
- 3.2.10.4)- [La Vasectomía Como Método Anticonceptivo.](#)
- 3.2.10.5)- [Véase También .](#)
- 3.2.10.6)- [Referencias .](#)
- 3.2.10.7)- [Enlaces externos .](#)
- 3.2.11)- [Transplante Renal.](#)
- 3.2.11.1)- [Historia.](#)
- 3.2.11.2)- [Indicaciones.](#)
- 3.2.11.3)- [Contraindicaciones.](#)
- 3.2.11.4)- [Fuentes de Riñones](#)
- 3.2.11.4.1)- [Donantes Vivos.](#)
- 3.2.11.4.2)- [Donantes fallecidos.](#)
- 3.2.11.5)-[Compatibilidad.](#)
- 3.2.11.6)- [Procedimiento.](#)
- 3.2.11.7)- [Trasplante de Riñón y Páncreas](#)
- 3.2.11.8)- [Post operación.](#)
- 3.2.11.9)- [Complicaciones.](#)
- 3.2.11.10)- [Pronóstico.](#)
- 3.2.11.11)- [Requisitos Del Trasplante de Riñón](#)
- 3.2.11.12)-[Estadísticas del Trasplante de Riñón](#)
- 3.2.11.13)- [Véase También.](#)
- 3.2.11.14)- [Referencias](#)
- 3.2.11.14.1)- [Notas.](#)
- 3.2.11.15)- [Enlaces Externos.](#)

- TOMO II _

-CAPÍTULO IV -

-Índice.

- 4)- CARACTERÍSTICAS ANESTESIOLÓGICAS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre

-4.1) [Historia](#)

-4.2)- [Tipos De Anestesia](#)

-4.3 [Fármacos Empleados](#)

-4.4)- [Intraoperatorio](#)

-4.4.1)- [Despertar Intraoperatorio](#)

-4.5)- [Postoperatorio](#).

-4.6)- [Véase También](#).

-4.7)- [Referencias](#).

-4.8)- [Bibliografía](#)

-4.9)- [Enlaces externos](#)



-Paciente anestesiado en recuperación postoperatoria.

-La anestesia (del [gr. ἀναισθησία](#), que significa "insensibilidad") es un acto médico controlado en el que se usan fármacos, para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa de un paciente, sea en todo o parte de su cuerpo, y sea con o sin compromiso de conciencia.

-La anestesia general se caracteriza por brindar: [hipnosis](#), [amnesia](#), [analgesia](#), relajación muscular y abolición de [reflejos](#).

-La anestesia la aplica el anestésista o anestesiólogo, que es el médico que practica la [anestesiología y reanimación](#).

-4.1)-Historia.

- En el [siglo XVI](#), un médico de origen suizo conocido comúnmente como [Paracelso](#) hizo que unos pollos inhalaran vitriolo dulce, y observó que no solo se dormían, sino que también perdían toda sensibilidad al dolor. Ni él, ni Lull, su predecesor, experimentaron con seres humanos. En [1275](#), el médico mallorquín [Ramon Llull](#) obtuvo un líquido volátil e inflamable, mientras experimentaba con ciertas sustancias químicas, y lo llamó [vitriolo dulce](#).

En [1730](#), el químico londinense de origen alemán [August Sigmund Frobenius](#), le dio a este líquido su nombre actual de [éter](#), que en griego significa «cielo. Sin embargo, habrían de

transcurrir 112 años más antes de que los poderes anestésicos del éter se apreciaran a plenitud . Mientras tanto, el científico inglés [Joseph Priestley](#) descubría en [1772](#) el [óxido nitroso](#), gas que al principio se creyó letal, aun en pequeñas dosis. Pero en [1799](#) el químico e inventor británico [Humphry Davy](#) decidió resolver la incógnita probándolo consigo mismo. Descubrió con asombro que lo hacía reír, así que lo denominó "gas hilarante". Davy escribió sobre las posibles propiedades anestésicas del compuesto gaseoso, pero nadie en aquellos días continuó con las investigaciones.



Crawford W. Long, pionero en el uso de la anestesia.

-Un joven médico estadounidense llamado [Crawford Williamson Long](#) ,se percató de que sus amigos eran insensibles al dolor, aunque se habían lastimado al ir tambaleando de un lado a otro bajo los efectos del éter. De inmediato pensó en su potencial aplicación a la cirugía. Dio la casualidad de que James Venable, estudiante que participaba en una fiesta de éter, tenía dos pequeños tumores, que deseaba que le extirparan, pero posponía siempre la operación por miedo al dolor. Cuando Long le propuso practicársela bajo los efectos del éter, Venable accedió, y el [30 de marzo](#) de [1842](#). se realizó la intervención sin dolor. No obstante, Long no hizo público su descubrimiento sino hasta [1849](#).

-Fue el doctor [odontólogo Horace Wells](#) quien comenzó a utilizar el [óxido nitroso](#) como anestesia, después de habérselo visto utilizar al autotitulado profesor y químico [Gardner Q. Colton](#), en sus espectáculos, los cuales consistían en administrar este gas, a voluntarios del público. Esto los ponía en un estado de euforia y excitación , a veces violentos, y perdían sus inhibiciones, lo cual deleitaba al público. En una ocasión, uno de los voluntarios bajo el efecto del gas se hirió, y el doctor Wells observó que no sentía dolor. Con base en esto, decidió comprobar en sí mismo, si el óxido nitroso eliminaba el dolor, y el 11 de diciembre de [1844](#), tras aspirar el gas, su ayudante [John Riggs](#) ,le practicó una [extracción dental](#), de un [molar](#), sin que Wells se quejara. Al despertar, Wells exclamó: "*Una nueva era para la extracción de órganos dentales*".

-Más adelante, el [16 de octubre](#) de [1846](#), en Boston, fue [William Morton](#), ayudante de Wells, quien realizó una exitosa demostración del uso de la anestesia, al aplicársela a un paciente del doctor [John Collins Warren](#). El doctor Warren pudo eliminar un tumor del cuello de su paciente, sin que éste sintiera dolor alguno. Desde entonces, Morton se dedicó a administrar anestesia, ocultando el tipo de gas que usaba ; que él llamaba "letheon", para usarlo en exclusividad, pero se vio forzado a revelar, que se trataba de [éter](#). Desde ese momento, el uso de éter se difundió rápidamente.

-A mediados de [diciembre de 1847](#), en un hospital de [Edimburgo](#), el [tocólogo James Simpson](#) y su compañero [Dunkan](#), practicaron el primer [parto](#) sin dolor, empleando [cloroformo](#), dado

que el [éter](#) ya había sido probado en enero de ese mismo año, comprobando que a pesar de quedar dormida la paciente, las contracciones del parto continuaban con normalidad. El éter provocaba efectos secundarios, que incitaron a Simpson a buscar otro gas con parecidos efectos, pero sin los accesos de tos que surgían después de la inhalación de grandes cantidades de éter. La madre estuvo tan agradecida que llamó a su hija "Anestesia".

. En [1848](#), el doctor [John Snow](#) perfeccionó la técnica de aplicación del cloroformo al administrarlo en pequeñas dosis durante el parto. Este hecho no se popularizó, sino hasta el año [1853](#), cuando Snow aplicó cloroformo a la [reina Victoria](#), en el parto del príncipe [Leopoldo de Sajonia-Coburgo-Gotha](#). Después del parto, nombró al doctor [Sir](#).

-A pesar de la introducción de otros anestésicos inhalatorios : [eteno](#), [tricloroeteno](#), [ciclopropano](#)), el éter continuó siendo el anestésico general estándar, hasta principios de [1960](#), para ser luego reemplazado por potentes y no inflamables agentes inhalatorios, como el [halotano](#), seguido luego por el [enflurano](#), y más adelante por el [isoflurano](#) hasta llegar, en la [década de 1990](#), al [sevoflurano](#) y al más reciente [desflurano](#).

-Para lograr su objetivo que es suprimir el dolor, la anestesiología debió experimentar diferentes formas de llevar al individuo a un [coma](#) farmacológico reversible, es decir, anulando la actividad [cortical](#), a través de sustancias, que provocan una estabilización de la [membrana celular](#) de la [neurona](#), a través de una [hiperpolarización](#) de la misma, bloqueando la entrada del [ion calcio](#), a través de la interacción con receptores [GABA](#), de las membranas celulares. Ésta es una de las teorías más aceptadas de la [farmacología](#), sin que todavía sea la última palabra.

-4.2)- Tipos De Anestesia.

-Existen tres tipos principales de anestesia:

- .1. Anestesia local: Sólo se elimina la sensibilidad dolorosa, de una pequeña zona del cuerpo, generalmente la piel, mientras el paciente continúa consciente. Es muy frecuente su uso en [odontología](#).
- .2. Anestesia locoregional: Se elimina la sensibilidad de una región y/o de uno o varios miembros del cuerpo. Puede ser:
 - -2.1. Troncular de un [nervio](#) o plexo nervioso
 - -2.2. Neuroaxial: actúa bloqueando el [impulso](#) doloroso a nivel de la [médula espinal](#), y esta a su vez puede ser:
 - .2.2.1. [Epidural](#) o [peridural](#): Se introduce el anestésico en las proximidades de la médula en el espacio epidural, sin perforar la [duramadre](#), desarrollada por primera vez por el médico [español Fidel Pagés](#); que tiene una instauración menos rápida que la [intratecal](#), los cambios hemodinámicos debidos al bloqueo [simpático](#) también se instauran más lentamente;
 - .2.2.2. [Intradural](#) o [raquídea](#): Se perfora la [duramadre](#) y la [aracnoides](#), y se introduce el [anestésico](#), en el espacio subaracnoideo, mezclándose con el [líquido cefalorraquídeo](#); ésta la desarrolló por primera vez, [August Bier](#) en 1898, cuando administró a un paciente 3 ml de cocaína al 0,5%;
 - 2.3. Regional intravenosa o bloqueo de Bier: Técnica desarrollada por August Bier, cirujano de origen alemán, la cual consiste en dejar exangüe un miembro, por compresión con una venda elástica, mantenerlo en esa condición con un torniquete neumático, y finalmente-,llenarlo con una [solución](#) de anestésico local, inyectada por [vía venosa](#). Mientras el

anestésico local se mantiene en el miembro que está aislado por el torniquete neumático, se distribuye por los vasos sanguíneos y actúa directamente en todos los tejidos de ese miembro. El efecto en los nervios produce la anestesia de todo el miembro, sin que el anestésico local llegue a la circulación general, gracias al torniquete. Al terminar la cirugía, se libera el torniquete para que el anestésico local remanente, pase al torrente circulatorio y sea metabolizado por el organismo. En general, se recomienda liberar cuidadosamente el torniquete, y observar al paciente durante ese período, para detectar a tiempo los signos de toxicidad sistémica, que puedan aparecer.

- .3. Anestesia general: Se produce un estado de inconsciencia mediante la administración de fármacos [hipnóticos](#) por [vía intravenosa](#): Anestesia total intravenosa); [inhalatoria](#) : Anestesia total inhalada); o por ambas a la vez :balanceada
- .4.. Actualmente se realiza combinación de varias técnicas, en lo que se llama anestesia multimodal. Los componentes fundamentales que se deben garantizar durante una anestesia general son: [hipnosis](#), [analgesia](#), [amnesia](#), [control autonómico](#) y [relajación muscular](#).
- La anestesia general persigue varios objetivos:
 - Analgesia o [abolición](#) del dolor, para lo cual se emplean fármacos [analgésicos](#);
 - Protección del organismo a reacciones adversas causadas por el dolor, como la reacción vagal; para ello, se emplean fármacos anticolinérgicos como la [atropina](#) u otros;
 - Pérdida de conciencia mediante fármacos [hipnóticos](#) o inductores del [sueño](#), que duermen al paciente, evitan la [angustia](#) y suelen producir cierto grado de [amnesia](#);
 - Relajación muscular mediante fármacos [relajantes musculares](#), derivados del [curare](#), para producir la inmovilidad del paciente, reducir la resistencia de las cavidades abiertas por la [cirugía](#), y permitir la ventilación mecánica artificial ,mediante aparatos respiradores, que aseguran la oxigenación y la administración de anestésicos volátiles. en la mezcla gaseosa respirada.

-4.3)- Fármacos Empleados.

-4.3.1)- Anestesia General

-En la anestesia general se emplean:

- Hipnóticos: Por vía intravenosa, se utilizan: [propofol](#), [tiopental](#), [etomidato](#), [midazolam](#) y [ketamina](#); Por vía respiratoria se emplea el: [halotano](#), [isoflurano](#), [desflurano](#), [sevoflurano](#) : todos compuestos [halogenados](#)) y el [óxido nitroso](#) (N2O).
- Analgésicos Mayores: [Opioides](#) naturales : [morfina](#)) o sintéticos : [fentanilo](#), [petidina](#), [alfentanilo](#) y [remifentanilo](#).
- Relajantes musculares : [miorrelajantes](#):
 - No despolarizantes: Derivados del [curare](#) : tubocurarina, metacurina, doxacurio, [pancuronio](#), pipercuronio, galamina, rocuronio, atracurio, [vecuronio](#), [mivacurio](#), [cisatracurio](#)..
 - Despolarizantes: [succinilcolina](#), decametonio.
- Otras sustancias: [anticolinérgicos](#) : [atropina](#)), [benzodiazepinas](#) :[midazolam](#) o [diazepam](#); y [anticolinesterásicos](#)
- : neostigmina, pridostigmina y edrofonio, que revierten el efecto de los relajantes musculares.

-Anestésicos locales : [Anestésico local](#)

-En la anestesia local se emplean:

- **Grupo [éster](#)**: prácticamente no se utilizan en la actualidad, por la menor duración de su efecto y por producir más fenómenos [alérgicos](#), que los del grupo amida. Pertenecen al grupo éster los siguientes fármacos: [cocaína](#), [benzocaína](#), [procaína](#), [tetracaína](#) y [clorprocaína](#).
- **Grupo [amida](#)**,; presentan múltiples ventajas respecto a los anteriores, sobre todo una menor incidencia de efectos secundarios. Pertenecen a este grupo: [lidocaína](#), [mepivacaína](#), [prilocaína](#), [levobupivacaína](#), [bupivacaína](#) y [ropivacaína](#), introducido recientemente. SCAtm

-4.4)- Intraoperatorio.

-El intraoperatorio consiste en la inducción de la anestesia, en su mantenimiento y en el despertar al finalizar la intervención. Asimismo, el anestesiólogo se ocupa del control y mantenimiento de las constantes: ECG ([electrocardiograma](#)) continuo, [presión arterial](#), saturación de oxígeno ([pulsioximetría](#)) y [capnografía](#) como monitorización estándar. En casos de cirugías de alto riesgo o enfermos con patología de base grave, puede ser necesario una monitorización más cruenta, como [catéteres](#) de presión venosa central, monitorización de la presión de la [arteria pulmonar](#) y [gasto cardíaco](#) mediante un [catéter de Swan-Ganz](#). Al mismo tiempo puede ser necesario prescribir análisis urgentes intraoperatorios, sobre todo en cirugías muy agresivas, como puede ser el [trasplante de hígado](#) o de [pulmón](#). Según estas analíticas, debe prescribir [transfusiones](#) de productos sanguíneos: [concentrados de hemáties](#), [plasma](#) o [plaquetas](#). También puede ser necesario administrar iones: [sodio](#), [potasio](#) o [calcio](#).

-4.4.1)-Despertar Intraoperatorio.

-El despertar intraoperatorio (DIO) es el estado en el que el paciente es consciente de hechos ocurridos durante una operación bajo anestesia general y los recuerda, es decir, puede narrar esos hechos, una vez terminado el procedimiento. El paciente que tiene un DIO suele tener percepciones auditivas, las visuales son raras,, sentir de parálisis y/o dolor. Esto le provoca angustia, indefensión, desamparo o pánico.

-A medio plazo, el DIO provoca trastornos psicológicos/psiquiátricos. El despertar intraoperatorio se debe a una insuficiente cantidad de anestesia. Con respecto a la incidencia, esta se ubica entre el 0,1 y 0,2 %, es decir, 1 ó 2 casos por cada mil pacientes anestesiados. Esta incidencia puede aumentar hasta el 1%, en pacientes de riesgo. Los factores de riesgo se clasifican en relacionados con el paciente, con la técnica anestésica y el tipo de intervención quirúrgica.¹

-4.5)-Postoperatorio.

-En la etapa postoperatoria es importante controlar al paciente que ha sido operado. Esto se lleva a cabo, durante algunas horas, en una sala con monitorización, que se conoce con el nombre de *sala de Recuperación*. Algunos enfermos necesitan ser vigilados intensivamente en el posoperatorio inmediato y son trasladados a salas especializadas en cuidados intensivos. donde muchas de ellas son dirigidas por Anestesiólogos (REAs, de Reanimación). El posoperatorio inmediato es responsabilidad del equipo de Recuperación especialmente del Anestesiólogo, que recibe al paciente, se evalúa con escalas o score como el Aldrete, cuya valoración es de capital importancia, para la toma de decisiones y del destino del paciente.

-4.6)- Véase También.

- [Analgésico](#)
- [Cocaína](#)
- [Escalera analgésica de la OMS](#)
- [Industria farmacéutica](#)
- [Inhalante](#)
- [Narcótico](#)
- [Percepción intraoperatoria](#)
- [Traqueostomía](#)
- [Terapia intravenosa](#)
- [Xenón](#)
- [Anestesia local en odontología](#)

-4.7)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) BUISÁN GARRIDO, Félix y RUIZ LÓPEZ, Nuria (coordinadores); Grupo de Trabajo de la Sociedad Castellano-Leonesa de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SOCLARTD). [Índice biespectral \(BIS\) para monitorización de la consciencia en anestesia y cuidados críticos: guía de práctica clínica.](#) Valladolid: SOCLARTD; 2008.

-4.8)- Bibliografía.

- Bonofiglio, Francisco Carlos y Casais, Marcela N (2006). *Me van a anestesiar. Las respuestas a sus dudas sobre la anestesia.* Buenos Aires: Ediciones sobre el hospital. íd = ISBN 13978-987-23092-1-3 y 10987-23092-1-3
- Pinós, Tomás (1997). [«Capítulo IV: Parto a la reina».](#) *Hazañas médicas* (1ª edición). Planeta. pp. 57-66.
- [Gilsanz Rodríguez F \(presidente\). Despertar intraoperatorio. Madrid: Sociedad Madrid Centro de Anestesiología y Reanimación; 2006.](#)
- Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación E Autoinmunes. 6 Volúmenes. 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.

-4.9)-Enlaces Externos.

- En [MedlinePlus](#) hay más información sobre [Anestesia](#)
- En [Medline](#) hay más información sobre [Anestesia](#) (en inglés)
- [Anestesia en Procedimientos Endovasculares.](#)

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anestesia&oldid=101777559>»

-Categorías:

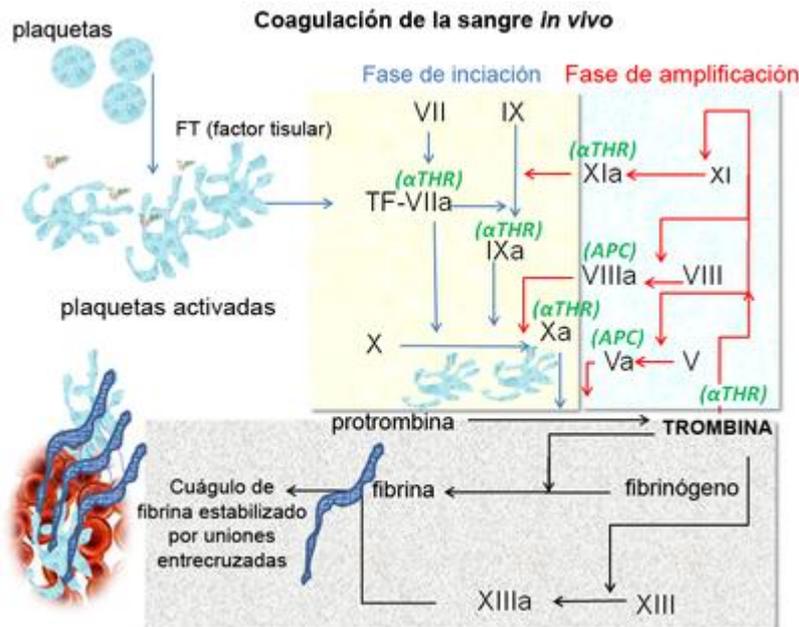
- [Anestésicos](#)
 - [Anestesiología](#)
 - [Términos médicos](#)
 - [Inventos de Reino Unido del siglo XIX](#)
 - [Reino Unido en 1844](#)
 - [Ciencia de 1844](#)
-
- Se editó esta página por última vez el 10 septiembre 2017 a las 14:55.

-TOMO II -

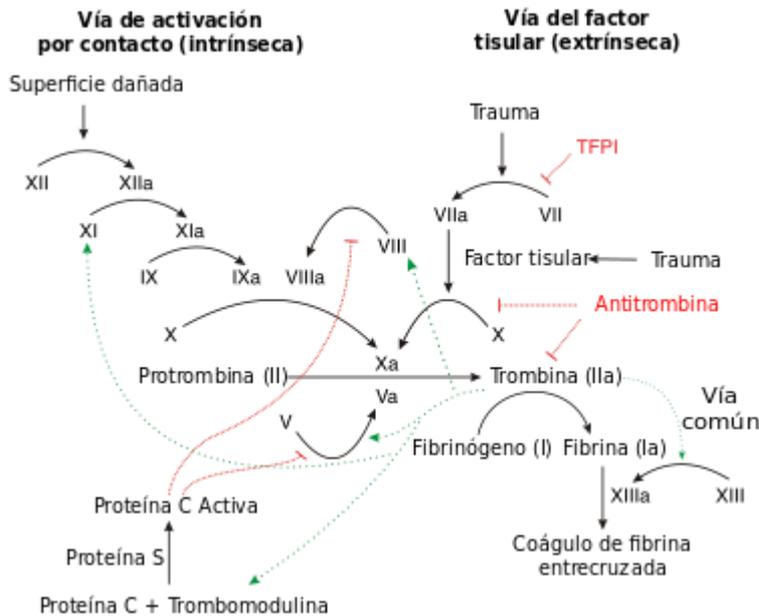
- CAPÍTULO V -

-5)- CARACTERÍSTICAS DE COAGULACIÓN.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre-



Cascadas de coagulación *in vivo* mostrando el papel central jugado por la trombina



-La cascada completa de coagulación. En el texto se describen las diferentes vías y [factores de coagulación](#).

-Se denomina coagulación al proceso, por el cual la [sangre](#) pierde su liquidez convirtiéndose en un [gel](#), para formar un [coágulo](#). Este proceso potencialmente desemboca en la [hemostasis](#), es decir, en el cese de la pérdida de sangre, desde un vaso dañado, seguida por su reparación. El mecanismo de coagulación involucra la activación, adhesión y agregación

[plaquetaria](#), junto con el depósito y maduración de la [fibrina](#). Los desórdenes de la coagulación son estados de enfermedad, que pueden provocar [hemorragias](#) espontáneas, formación de [hematomas](#), o coagulación obstructiva : [trombosis](#).¹

-El mecanismo de coagulación se encuentra altamente conservado a través de diferentes especies en la biología; en todos los [mamíferos](#), la coagulación involucra a factores celulares: [plaquetas](#), y factores proteicos : [factores de coagulación](#).² El sistema ha sido extensamente estudiado en humanos, especie donde es mejor comprendido.³

-La coagulación comienza casi instantáneamente, luego de que una herida daña el [endotelio](#) de un vaso sanguíneo. La exposición de la sangre al espacio, que se encuentra debajo del endotelio, inicia dos procesos: cambios en las plaquetas, y exposición del [factor tisular](#) subendotelial al [factor VII](#) del plasma; lo cual conduce finalmente a la formación de [fibrina](#). Las plaquetas inmediatamente forman un tapón en el sitio de la lesión; este proceso se denomina *hemostasis primaria*. La *hemostasis secundaria* ocurre en simultáneo; los factores de coagulación proteicos, más allá del factor VII, responden en una compleja cascada de reacciones enzimáticas, para formar fibras de [fibrina](#), que fortalecen el tapón de plaquetas.⁴

-Índice.

-5)- CARACTERÍSTICAS DE COAGULACIÓN.

-5.1)- [Fisiología](#)

-5.1.1)- [Activación Plaquetaria](#).

-5.1.2)- [La Cascada De Coagulación](#) .

-5.1.2.1)- [Mecanismo Básico](#).

-5.1.2.2)-[Etapas De La Cascada De Coagulación](#)

-5.1.2.3)- [Vía del Factor tTisular \(Extrínseca\)](#)

-5.1.2.4)-[Vía de Activación Por Contacto \(Intrínseca\)](#)

-5.1.2.5)- [Vía Final Común](#).

-5.1.3)- [Cofactores](#).

-5.1.4)- [Reguladores](#)-

-5.1.5)- [Fibrinólisis](#).

-5.1.6)- [Papel en el Sistema Inmune](#)

-5.2)- [Evaluación](#)

-5.3)- [Papel En La Enfermedad](#).

-5.3.1)- [Desórdenes Plaquetarios](#).

-5.3.2)- [Enfermedades e Importancia Clínica de la Trombosis](#).

-5.4)- [Farmacología](#) .

-5.4.1)- [Procoagulantes](#).

-5.4.2)- [Anticoagulantes](#)

-5.4.2.1 [Anticoagulantes para uso in vitro](#)

[5-5\) Factores de Coagulación](#)

-5.6)-[Historia](#) .

-5.6.1)- [Descubrimientos Iniciales](#)

-5.6.2)- [Descubrimiento de los factores de coagulación](#)

-5.7)- [Nomenclatura](#).

-5.8)- [Véase también](#)

-5.9)- [Bibliografía](#)

-5.10)- [Referencias](#)

-5.11)- [Lecturas adicionales](#)

- -5.12)- [Enlaces externos](#)

- -5.12.1)- [Estructuras Tridimensionales](#)

-El proceso de coagulación implica toda una serie de reacciones enzimáticas encadenadas de tal forma, que actúan como un alud o avalancha, amplificándose en cada paso: un par de moléculas iniciadoras activan un número algo mayor de otras moléculas, las que a su vez activan un número aún mayor de otras moléculas, etc. En estas reacciones un **zimógeno**: precursor enzimático inactivo, y su cofactor **glicoproteico**. son activados para convertirse en componentes activos, que luego catalizan la siguiente reacción en la cascada; una enzima activa "recorta" una porción de la siguiente proteína inactiva de la cascada, activándola; finalizando en la formación de fibrina entrecruzada.⁸

-En esta serie de reacciones intervienen más de 12 proteínas, **iones de Ca^{2+}** y algunos **fosfolípidos** de membranas celulares.

-A cada uno de estos compuestos participantes en la cascada de coagulación, se les denomina "Factor" y comúnmente se lo designa por un número romano, elegido de acuerdo al orden en que fueron descubiertos y con una *a* minúscula para indicar la forma activa.⁸

-Siete de los factores de coagulación (**preacelerina** —factor V—, **protrombina** —Factor II—, **proconvertina** —factor VII—, **factor antihemofílico beta** —IX—, **factor Stuart** —X—, **tromboplastina plasmática** —XI— y **factor Hageman** —XII—) son **zimógenos** sintetizados en el **hígado**; esto es, proenzimas que normalmente, cuando circulan en el plasma, no tienen una actividad **catalítica** importante, pero que pueden convertirse en enzimas activas, cuando se hidrolizan determinadas uniones peptídicas de sus moléculas.

-La mayoría de los factores de coagulación son **serina proteasas**, que actúan recortando a las proenzimas que se encuentran por debajo de la cascada, activándolas. Sin embargo, hay algunas excepciones. Por ejemplo los FVIII y FV son **glicoproteínas**, y el factor XIII es una **transglutaminasa**.⁸

-Algunos factores de coagulación requieren vitamina K, durante su síntesis en el hígado, para convertirse en biológicamente activos; entre ellos los factores II (protrombina), VII (proconvertina), IX (antihemofílico beta) y X (Stuart).

-5.1.2.1)- Mecanismo Básico.

-Cada reacción de estas vías, da como resultado el ensamblado de un complejo compuesto por una **enzima** : factor de coagulación activado, un **sustrato** : proenzima de un factor de coagulación, y un **cofactor** que actúa posibilitando la reacción.

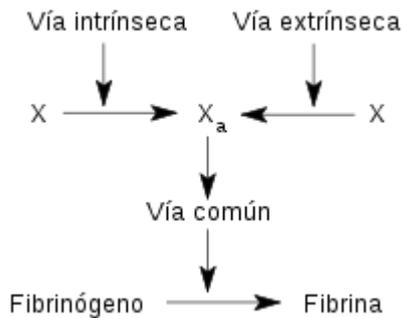
-Estos componentes se ensamblan en general, sobre una superficie **fosfolipídica**, y se mantienen unidos por medio de puentes formados por **iones Ca^{2+}** . Por lo tanto, la reacción en cascada tiende a producirse en un sitio, donde este ensamblaje puede ocurrir; por ejemplo sobre la superficie de **plaquetas** activadas.

-5.1.2.2)- Etapas De La Cascada De Coagulación.

-La cascada de coagulación se divide para su estudio, clásicamente en tres vías: la **vía de activación por contacto** : también conocida como vía intrínseca; la **vía del factor tisular** :también conocida como vía extrínseca; y la **vía común**.

-Las vías de **activación por contacto** y del **factor tisular** son las vías de iniciación de la cascada, mientras que la **vía común** es hacia donde confluyen las otras dos, desembocando

en la conversión de [fibrinógeno](#) en [fibrina](#). Tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca ,desembocan en la conversión del [factor X](#) en X_a (la letra "a" como subíndice "a" significa "activado"), punto en el que se inicia la vía común..



-Esta división es un tanto arbitraria. y tiene más que ver con las deficiencias de las técnicas que en su momento, se utilizaron para desentrañar los mecanismos implicados, que con lo que ocurre realmente en una lesión vascular; ya que en este último caso, se establecen varias interrelaciones entre las vías de iniciación. Antiguamente se pensaba que las dos vías de la cascada de coagulación, tenían igual importancia, pero ahora se sabe que la vía primaria para la iniciación de la coagulación de la sangre, es la *vía del factor tisular* (extrínseca).⁹

-5.1.2.3)- Vía Del Factor Tisular : Extrínseca.

-Recibió este nombre debido a que fue posible notar desde un primer momento, que la iniciación de esta vía requería de factores ajenos a la sangre para ocurrir.

-Cuando la sangre entra en contacto con tejidos lesionados, o se mezcla con extractos de tejidos, se genera muy rápidamente factor X_a . En este caso la activación de la proenzima X, es mediada por un complejo formado por factor VII, Ca^{2+} y [factor tisular](#) (antiguamente este complejo factor tisular-fosfolípidos era conocido como [tromboplastina](#)).

-El [factor tisular](#) es una [lipoproteína](#) sintetizada en el [endotelio](#) de los vasos sanguíneos de todos los tejidos, aunque es especialmente abundante en: [pulmón](#), [cerebro](#) y [placenta](#). El factor tisular se encuentra normalmente "secuestrado" en el interior de las células endoteliales, y es secretado en respuesta a una lesión, o bajo el efecto de algunas [citoquinas](#), tales como el Factor de Necrosis Tumoral ([TNF](#)), Interleucina 1 ([IL-1](#)); o por [endotoxinas bacterianas](#).

-La vía extrínseca es muy rápida, se cumple en apenas unos segundos ,y comprende dos pasos; mientras que la intrínseca insume varios minutos.

-El principal rol de la vía del [factor tisular](#), es la de generar una "ráfaga de trombina", un proceso por el cual la [trombina](#), -el más importante constituyente de la cascada de coagulación, en términos de los papeles en las vías de retroalimentación, que desempeña,- se libera rápidamente. El $FVII_a$ circula en una concentración mucho mayor a la de cualquier otro factor de coagulación activado. El proceso incluye los siguientes pasos:⁸

- Luego del daño en un vaso sanguíneo, el [FVII](#) presente en la circulación general, entra en contacto con el [factor tisular](#) (FT) expresado en las células productoras de

factor tisular (células estromales, fibroblastos y leucocitos), formando un complejo activado (FT-FVII_a)

- El complejo FT-FVII_a activa al [FIX](#) y al [FX](#).
- El propio FVII resulta activado por la trombina, FXI_a, FXII y FX_a.
- La activación del FX (para formar FX_a) mediado por el complejo FT-FVII_a es casi inmediatamente inhibida por el [inhibidor de la vía del factor tisular](#) (TFPI).
- El FX_a y su cofactor FV_a forman el complejo [protrombinasa](#), el cual activa a la [protrombina](#) para formar trombina.
- Luego la trombina activa a los otros componentes de la cascada, incluyendo al FV y FVIII (los cuales forman un complejo con el FIX), y activa y libera al [FVIII](#) que se encontraba unido al [FvW](#).
- El FVIII_a es el cofactor del FIX_a, y juntos forman el [complejo tenasa](#), que activa al [FX](#); y así se propaga el ciclo. (nótese que el nombre es "Tenasa", no tenaza, ya que es una contracción del prefijo "ten" (diez en inglés), y el sufijo "-asa" que denomina a las enzimas. *Tenasa* entonces, es la enzima que trabaja sobre el factor diez.)

-5.1.2.4)- Vía De Activación Por Contacto :Intrínseca.

-Recibe este nombre debido a que antiguamente se pensaba que la sangre era capaz de coagular "intrínsecamente" por esta vía, sin necesidad de contar con la ayuda de factores externos. Actualmente se sabe que esto no es exactamente así. De hecho la vía extrínseca es la que realmente inicia el proceso, y la vía intrínseca sirve como mecanismo de amplificación y red de seguridad del proceso hemostático, además de que parece desempeñar un cierto papel en los mecanismos inflamatorio, y de inmunidad innata.

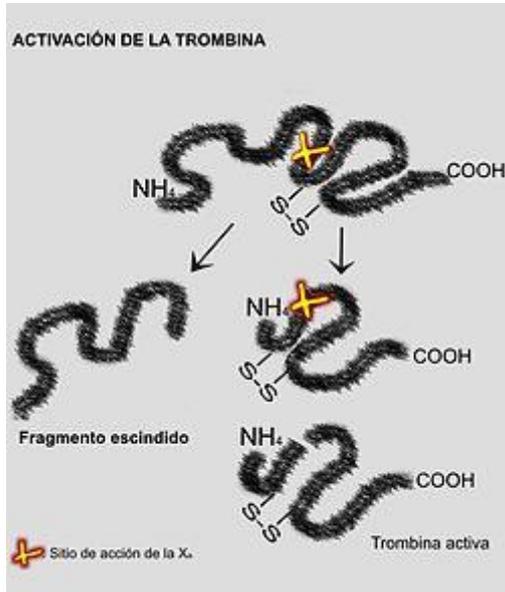
-El proceso de coagulación en esta vía se desencadena cuando la sangre entra en contacto con una superficie "extraña", es decir, diferente al [endotelio](#) vascular. En el caso de una lesión vascular, la [membrana basal](#) del endotelio o las fibras [colágenas](#) del [tejido conectivo](#), proporcionan el punto de iniciación. En general las superficies [polianiónicas](#) : cargadas negativamente, pueden cumplir el mismo papel, tanto materiales orgánicos como la [celulosa](#), o no orgánicos como el [vidrio](#), el [caolín](#) o algunas [resinas](#), pueden actuar como desencadenantes de la reacción.

-*In vivo* vía de activación por contacto comienza con la formación del complejo primario sobre el [colágeno](#), en este complejo participan el [quininógeno de alto peso molecular](#) (HMWK), [precalicreína](#) y [FXII \(factor Hageman\)](#). Esta etapa no requiere de iones calcio. Los cuatro factores se [adsorben](#) sobre la superficie cargada negativamente, formando el complejo cebador o de iniciación. De estos factores, el XII funciona como verdadero iniciador, ya que si bien es una proenzima, posee una pequeña actividad catalítica, que alcanza para activar a la [precalicreína](#) convirtiéndola en [calicreína](#). En segunda instancia, la calicreína actúa catalíticamente sobre el factor XII, para convertirlo en XII_a, una enzima muchísimo más activa. La actividad catalítica de la calicreína se ve potenciada por el HMWK. Como resultado la [precalicreína](#) se convierte en [calicreína](#), y el FXII se activa convirtiéndose en FXII_a. A su vez el FXII_a convierte al FXI en FXI_a. El factor XI_a activa al FIX, el cual en conjunción con su cofactor (FVIII_a) forman el complejo tenasa, que finalmente es el que se encarga de activar el FX a FX_a.

-El rol menor que desempeña la vía de activación por contacto *in vivo*, en el inicio de la formación de un coágulo, queda ilustrado por el hecho de que los pacientes con deficiencias severas de los factores FXII, HMWK y [precalicreína](#); no presentan desórdenes hemorrágicos. En su lugar, parece ser que la vía de activación por contacto tiene una mayor implicación en

el proceso de [inflamación](#),⁸ e [inmunidad innata](#).¹⁰ A pesar de esto, las interferencias con esta vía ,pueden conferir protección contra la trombosis, sin un aumento significativo del riesgo de hemorragia.¹⁰

-5.1.2.5)- Vía Final Común.



-Representación del mecanismo de activación de la trombina.

-Llegando al punto en que se activa el factor X, ambas vías confluyen en la llamada vía común. La vía común termina con la conversión de fibrinógeno en fibrina, y el posterior entrecruzamiento de la misma, estabilizando el coágulo.

-A grandes rasgos implica dos pasos, en primer término el FX_a , actúa sobre la [protrombina](#) convirtiéndola en [trombina](#); en segundo término la trombina activa actúa sobre el [fibrinógeno](#), convirtiéndolo en fibrina, y sobre el [factor XIII](#) convirtiéndolo en FXIII_a.

-La fibrina polimeriza espontáneamente, formando enlaces laxos de tipo electrostáticos y puente hidrógeno entre sus monómeros. El FXIII_a estabiliza el coágulo generando [enlaces covalentes](#) entre los monómeros de fibrina.

-La trombina (también llamada factor II_a) es una proteasa generada por la ruptura de la cadena proteica de la proenzima protrombina (factor II), una [glicoproteína](#) constituida por 582 aminoácidos y con 12 puentes disulfuro intracatenarios.

-La [trombina](#) se activa luego de que la proteasa FX_a [hidroliza](#) dos uniones peptídicas de la protrombina. El FX_a produce en primer término la escisión de un fragmento de 32 KDa de la región N-terminal de la cadena, cortándola sobre una unión [arginina-treonina](#).

.En segundo término, produce la ruptura de un enlace entre una arginina y una [isoleucina](#); sin embargo estos dos últimos fragmentos permanecen unidos por un puente disulfuro.

.La trombina es una [serina proteasa](#) similar a la [tripsina](#), pero mucho más selectiva. En sus sustratos ataca casi de manera exclusiva las uniones de arginina con un aminoácido cargado positivamente. La conversión de protrombina a trombina debida al factor X_a, se acelera notablemente por la formación de un complejo con el factor V_a y Ca²⁺ sobre la superficie de las membranas plaquetarias (fosfolípidos de membrana).

.El factor X_a y la protrombina se adsorben sobre la membrana utilizando iones Ca²⁺ como puentes. El factor V_a se une a la protrombina acelerando la reacción. El factor V_a se produce

por la acción de la trombina sobre el factor V en un claro ejemplo de una reacción que va acelerándose a medida que progresa ([reacción autoacelerada](#)).

-El fibrinógeno (factor I) es una glicoproteína compuesta por seis cadenas polipeptídicas: dos A-alfa, dos B-beta y dos gamma; unidas entre sí por puentes disulfuro. Se trata de una molécula alargada y simétrica formada por tres dominios globulares conectados por segmentos fibrilares. Cada mitad de la molécula se encuentra formada por tres cadenas (A-alfa, B-beta y gamma) que se enrollan en una triple hélice muy compacta en los sectores fibrilares. Los extremos [amino](#) de las seis cadenas se reúnen en el dominio globular central. En un hecho que parecería muy curioso, los extremos N-terminales de las cadenas A-alfa y B-beta emergen como cabos libres del dominio globular central.

.Estas cadenas son muy ricas en [aspartato](#) y [glutamato](#), además las cadenas B-beta poseen en esta región residuos tirosina-O-sulfato formados postraduccionalmente. Estos residuos con una alta tendencia a adquirir carga negativa, contribuyen a formar una región central con una muy alta densidad de carga. Esta región electronegativa central es la responsable de la repulsión entre moléculas de fibrina, que las mantiene en solución.

-La trombina ataca los enlaces [arginina-glicina](#) presentes en estos "cabos libres", separando cuatro péptidos; dos segmentos A de 18 aminoácidos cada uno (provenientes de las cadenas A-alfa), y dos segmentos B de 20 aminoácidos (provenientes de las cadenas B-beta). A estos péptidos se los suele denominar "fibrinopéptidos". El resto que queda de la molécula es un monómero de fibrina de composición $\alpha_2\beta_2\gamma_2$. Al eliminarse los fibrinopéptidos desaparecen las fuerzas de repulsión intermoleculares con lo que los monómeros de fibrina tienden a agruparse espontáneamente formando asociaciones altamente ordenadas. Los monómeros se disponen uno a continuación del otro, cabeza con cabeza en forma de largas hebras. .Estas hebras a su vez forman manojos, emparejándose con otras hebras de tal manera que la región central de los monómeros de fibrina de una, se encuentra rodeada por las cabezas de los monómeros de fibrina de las otras. Este emparejamiento se hace posible gracias a interacciones de tipo electrostático y [puente hidrógeno](#), entre las regiones centrales de los monómeros de una y las cabezas globulares de otras.

-Los haces paralelos de fibrina polimerizada forman una asociación laxa, que se encuentra en equilibrio con la forma monomérica de la molécula; por lo que sería imposible que cumplieran su papel de formar un coágulo estable, sin reforzar esta estructura por medio de enlaces covalentes entre hebras vecinas.

. La formación de estos "puentes" covalentes intercatenarios es catalizada por el [factor XIII_a](#) (una [transglutaminasa](#)) como factor XIII). El FXIII cataliza la formación de enlaces [amida](#) entre restos [glutamina](#) y [lisina](#) de hebras próximas entre sí. En la reacción se libera [amoniaco](#) en forma de ion [amonio](#) (NH_4^+).

-Esta enzima se forma a partir del factor XIII por acción de la trombina.

-La división de la cascada de coagulación en dos vías es principalmente artificial, y tiene su origen en los ensayos de laboratorio, que se utilizaban anteriormente para estudiarla. En la actualidad existen ensayos que permiten evaluar estas vías en forma separada, se mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo, luego de que la cascada se inicia por el contacto con una superficie de vidrio (vía intrínseca), o por [tromboplastina](#) (una mezcla de factor tisular y [fosfolípidos](#)). Sin embargo, *in vivo* la trombina se encuentra presente desde el mismo comienzo del proceso hemostático, desde el momento en que las plaquetas comienzan a formar el tapón primario. La trombina posee un gran número de funciones, no solo se encarga de convertir el [fibrinógeno](#) en [fibrina](#), adicionalmente es el activador de

plaquetas más importante, y por sobre todo activa a los factores [VIII](#) y [V](#) y a su inhibidor, la [proteína C](#) (en presencia de [trombomodulina](#)); también activa al factor XIII, el cual forma [enlaces covalentes](#), entre los polímeros de fibrina formados a partir de los monómeros activados.⁸

-Luego de la activación ya sea por la vía de contacto o por la del factor tisular, la cascada de coagulación se mantiene en un estado protrombótico, causado por la activación continuada de los FVIII y FIX. para formar el complejo tenasa, hasta que se regula a la baja por la acción de las vías anticoagulantes.⁸

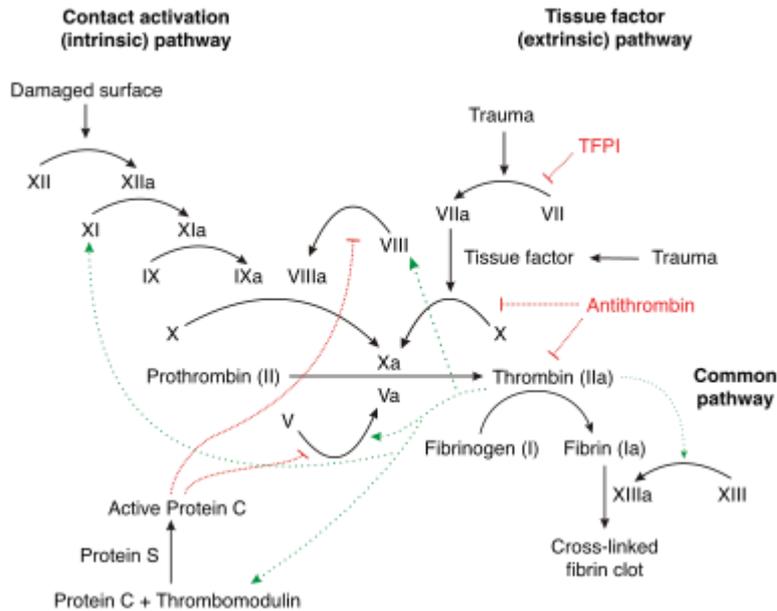
-5.1.3)- Cofactores.

-Se requieren varias sustancias para el funcionamiento adecuado de la cascada de coagulación:

- Se necesita de [calcio](#) y [fosfolípidos](#) (como los de las membranas de las plaquetas) para que los complejos tenasa y protrombinasa puedan funcionar. El calcio media la unión de los complejos a las superficies de fosfolípidos de las plaquetas por medio de los residuos gamma carboxilo terminal en los FXa y FIXa. También se requiere de calcio en otros puntos de la cascada de coagulación.
- La [vitamina K](#) es un factor esencial de la enzima [gamma-glutamil carboxilasa](#) que añade los grupos [carboxilo](#) a los residuos de [ácido glutámico](#) presentes en los factores II, VII, IX y X, como así también a la [proteína S](#), [proteína C](#), y [proteína Z](#). Al añadir los grupos gama carboxilo a los residuos glutamato en los factores inmaduros, la propia vitamina K resulta oxidada; por lo que otra enzima la [vitamina K epóxido reductasa](#) (VKORC) reduce a la vitamina K oxidada de nuevo a su forma activa. La vitamina K epóxido reductasa es farmacológicamente importante como diana de las drogas anticoagulantes [warfarina](#) y las [cumarinas](#), tales como [acenocumarol](#), [fenprocumon](#) y [dicumarol](#). Estas drogas provocan una deficiencia de vitamina K reducida bloqueando a la VKORC, y por lo tanto inhibiendo la maduración de los factores de coagulación. Las deficiencias de vitamina K, por esta o por otras causas (p.ej. [malabsorción](#)) o un metabolismo de la vitamina K defectuoso (p.ej. en [fallo hepático](#)) conducen a la formación de PIVKAs (proteins induced by vitamin K absence), las cuales son factores de coagulación que carecen total o parcialmente de los residuos gamma carboxilo; lo que afecta su capacidad para unirse a fosfolípidos, y por lo tanto, de participar eficientemente en la cascada de coagulación.

-5.1.4)- Reguladores.

-Debido a que la cascada de coagulación consiste en una serie de reacciones que van amplificándose y acelerándose en cada paso, es lógico pensar que debe existir algún mecanismo de regulación; un "freno" a la reacción en cadena; ya que de progresar sin control, en pocos minutos podría provocar un taponamiento masivo de los vasos sanguíneos ([CID](#))..



-Cascada de coagulación con flechas que representan los mecanismos de retroalimentación positiva y negativa.

-Varios mecanismos intervienen en la regulación de la cascada de reacciones, manteniendo la activación plaquetaria y a la cascada de coagulación bajo control. Las anomalías en estos mecanismos pueden conducir a una tendencia aumentada hacia la trombosis:

- El flujo sanguíneo normal, arrastra a los factores activados, diluyendo su acción e impidiéndoles acelerarse. Esta es una de las razones por las cuales cuando existe estasis del flujo sanguíneo, se favorece la formación de trombos.
- El hígado actúa como un filtro quitando de la sangre en circulación los factores activados e inactivándolos.
- Existen además algunas proteasas que degradan específicamente a ciertos factores activados, y otras proteasas y sustancias químicas, que ejercen acciones inhibitorias sobre factores activos.

1. La **proteína C**: Es el principal anticoagulante fisiológico. Se trata de una serina proteasa, que normalmente circula como **proenzima**, y cuya síntesis en el hígado es dependiente de la vitamina K; pero que resulta activada a proteína C activa (PCA), por la misma trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina. La proteína C se activa en una secuencia, que comienza con la proteína C y la trombina unidas a la proteína de superficie celular **trombomodulina**. La trombomodulina une a estas proteínas de una forma tal, que activa a la proteína C. La forma activa de la proteína C, junto con la **proteína S** y utilizando fosfolípidos como factores, degrada a los factores FVa y FVIIIa, con lo que limita la proyección de la cascada. Las deficiencias cualitativas o cuantitativas, tanto de proteína C como de proteína S, pueden conducir a la **trombofilia** (una tendencia a desarrollar **trombosis**). Una actividad inadecuada de la proteína C (resistencia a la proteína C activada), por ejemplo debida a **la variante "Leiden" del factor V** o a niveles demasiado elevados de FVIII también pueden conducir a una tendencia trombótica. Es interesante notar el triple papel que desempeña la trombina: cataliza la formación de fibrina, activa a la enzima responsable de su entrecruzamiento, y una vez que el proceso de coagulación y estabilización del coágulo está en marcha; ejerce acciones tendientes a limitarlo.

2. La **antitrombina**: Es una glicoproteína de 60 kDa sintetizada en el hígado sin depender de la vitamina K, actúa como **inhibidor de serina proteasa** (una **serpina**). Esta proteína actúa degradando irreversiblemente a varios factores procoagulantes activos, el principal de los cuales es la trombina; aunque también actúa sobre la calicreína y los factores IX_a, X_a, XI_a y XII_a. La antitrombina se encuentra constantemente activa, pero su adhesión a estos factores se ve aumentada por la presencia de **heparán sulfato** (un **glicosaminglicano**) o por la administración de **heparinas**. (los diferentes heparinoides aumentan su afinidad por FX_a, trombina, o ambas).
-La heparina se encuentra en el endotelio de los vasos sanguíneos y en los gránulos de las **células cebadas**, tiene una poderosa acción anticoagulante, ya que facilita la unión de la antitrombina III con los factores procoagulantes activos. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de antitrombina (sean innatas o adquiridas, p. ej. en los casos de **proteínuria**) conducen a la trombofilia.
3. El **inhibidor de la vía del factor tisular** (TFPI): Limita la acción del factor tisular. También inhibe la activación excesiva de FVII y FX mediada por el factor tisular.
4. La **plasmina**: Es una proteína que se genera por la acción proteolítica del **activador tisular del plasminógeno** (t-PA), sobre el **plasminógeno**. el t-PA se sintetiza y secreta en el **endotelio**. La plasmina escinde proteolíticamente a la fibrina en productos de degradación de la fibrina (PDFs), lo que inhibe la excesiva formación de fibrina.
5. La **prostaciclina** (PGI₂): Es una sustancia que libera el endotelio y activa los receptores acoplados a proteína G plaquetarios. Estos, a su vez, activan a la **adenilil ciclasa**, la cual sintetiza **AMPC**. El **AMPC** inhibe la activación plaquetaria al provocar la disminución de los niveles citosólicos de calcio, y al hacer esto inhibe la liberación de gránulos, que podrían conducir a la activación de plaquetas adicionales y de la cascada de coagulación.¹¹

-Existen otras anti-proteasas sanguíneas que también ejercen acción anticoagulante, aunque menos potente tales como: la alfa₂ macroglobulina y la alfa₁ antitripsina.

-5.1.5)- Fibrinólisis.

- **Fibrinólisis**

-Después de que el coágulo se ha establecido, comienza la reparación de los tejidos afectados con el proceso de **cicatrización**. Para hacer posible esto, el coágulo es colonizado por células que formarán nuevos tejidos, y en el proceso va siendo degradado. La degradación de la fibrina : fibrinólisis, componente mayoritaria del coágulo, es catalizada por la enzima **plasmina**, una serina proteasa que ataca las uniones peptídicas en la región triple hélice de los monómeros de fibrina, y se encuentra regulada por varios activadores e inhibidores.¹¹

-La plasmina se genera a partir del **plasminógeno**, un precursor inactivo; activándose tanto por la acción de factores intrínsecos : propios de la cascada de coagulación, como extrínsecos, el más importante de los cuales es producido por el endotelio vascular. Se le denomina "activador tisular del plasminógeno" (**t-PA**). El gen de este factor ha sido clonado, y actualmente se puede obtener la proteína producida por tecnología de **ADN recombinante**.

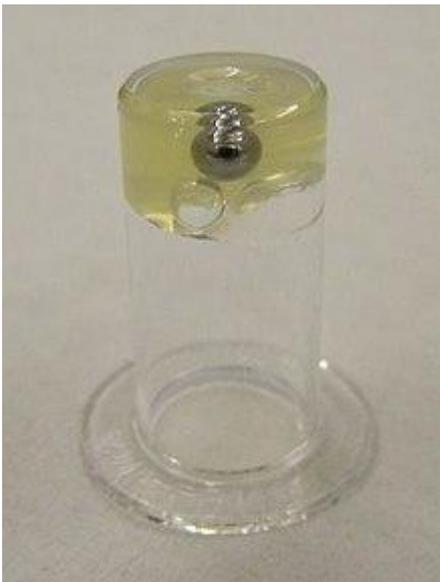
-Este factor suele utilizarse en clínica para favorecer la disolución de trombos.

-5.1.6)- Papel En El Sistema Inmune.

-El sistema de coagulación se solapa con el [sistema inmune](#). El mecanismo de coagulación puede atrapar físicamente a los microbios invasivos en coágulos sanguíneos. Además, algunos productos de la coagulación, pueden contribuir a la acción del sistema inmune por su capacidad de aumentar la permeabilidad vascular, y actuar como [agentes quimiotácticos](#) para las células fagocíticas. Adicionalmente, algunos de los productos del proceso de coagulación son directamente [antimicrobianos](#). Por ejemplo la [beta-lisina](#), un aminoácido que producen las plaquetas durante la coagulación, puede causar la lisis de muchas [bacterias Gram positivas](#), al actuar como [detergente](#) catiónico.¹²

.Muchas [proteínas de fase aguda inflamatorias](#), se encuentran involucradas en el sistema de coagulación. Adicionalmente, muchas bacterias patogénicas pueden secretar agentes que alteran el sistema de coagulación; p. ej. la [coagulasa](#) y la [estreptoquinasa](#).

-5.2)- Evaluación.



-Plasma sanguíneo luego de la adición de factor tisular forma una estructura similar a un gel (test de [tiempo de protrombina](#)).

-Se utilizan numerosos ensayos para evaluar la función del sistema de coagulación:¹³:

- Comunes: [aPTT](#), [PT](#) (también se utiliza para determinar el [INR](#)), ensayo de [fibrinógeno](#) (llevado a cabo a menudo por el [método de Clauss](#)), recuento de [plaquetas](#), ensayo de la función plaquetaria (a menudo por [PFA-100](#)), y [ensayos trombotinámicos](#).
- Otros: [TCT](#), [tiempo de sangría](#), [ensayos de corrección](#) (: donde la anomalía se corrige si el plasma del paciente se mezcla con un plasma normal; ensayos para los factores de coagulación; [anticuerpos antifosfolípidos](#); [dímero D](#); ensayos genéticos (p.ej. [factor V Leiden](#), mutación G20210A de la [protrombina](#)); [tiempo del veneno de la víbora de Russell diluido](#) (dRVVT); varios test funcionales de plaquetas; [tromboelastografía](#) (TEG o Sonoclot), y [tiempo de lisis de euglobulina](#) (ELT).

-La vía de activación por contacto (intrínseca) puede iniciarse por la activación de los factores de contacto del plasma, y puede ser evaluada por el ensayo de [tiempo parcial de tromboplastina](#) (aPPT).

-La vía del factor tisular (extrínseca) se inicia por la liberación del [factor tisular](#) (una lipoproteína celular específica), y puede ser evaluada por el ensayo del [tiempo de protrombina](#). Los resultados del TP a menudo se pueden expresar como un índice ([INR value](#)), para monitorear la dosificación de anticoagulantes orales tales como la [warfarina](#).

.El test de cribado cualitativo y cuantitativo para el fibrinógeno, es el [tiempo de coagulación de trombina](#) (TCT).

.La medición de la cantidad exacta de fibrinógeno presente en el plasma en general se hace por el [método de Clauss](#). Muchos autoanalizadores son capaces de medir un nivel de fibrinógeno, derivado del gráfico del tiempo de coagulación de protrombina.

.Si un factor de coagulación forma parte de sólo una de las vías de coagulación, la de contacto o la de factor tisular; una deficiencia de este factor afectará solamente a uno de los ensayos específicos. Así por ejemplo, la [hemofilia A](#), que es una deficiencia de factor VIII, el cual forma parte de la vía de activación por contacto, resulta en un aPPT anormalmente prolongado, pero un test TP normal. Las excepciones son factores que participan en la vía final : protrombina, fibrinógeno y FX; algunas variantes el FX de hecho pueden ser determinadas por algunos ensayos de aPTT o TP.

-Si se presenta un tiempo de TP o aPPT anormal, se deben llevar a cabo ensayos adicionales ,para determinar cual , si es que lo hay, factor está alterado.

-Las deficiencias de fibrinógeno : cualitativas o cuantitativas, afectan a todos los test de cribado.

- Hallazgos de laboratorio en varios desórdenes de coagulación y plaquetas:

Desórden	Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial	Tiempo de sangría	Recuento de plaquetas
Deficiencia de vitamina K o warfarina	Prolongado	Normal o medianamente prolongado	Sin afectación	Sin afectación
Coagulación intravascular diseminada	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Disminuido
Enfermedad de Von Willebrand	Sin afectación	Prolongado o sin afectación	Prolongado	Sin afectación
Hemofilia	Sin afectación	Prolongado	Sin afectación	Sin afectación
Aspirina	Sin afectación	Sin afectación	Prolongado	Sin afectación
Trombocitopenia	Sin afectación	Sin afectación	Prolongado	Disminuido
Fallo hepático , temprano	Prolongado	Sin afectación	Sin afectación	Sin afectación
Fallo hepático, terminal	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Disminuido
Uremia	Sin afectación	Sin afectación	Prolongado	Sin afectación
Afibrinogenemia congénita	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Sin afectación
Deficiencia de factor V	Prolongado	Prolongado	Sin afectación	Sin afectación
Deficiencia de factor X como se ve en la púrpura amiloide	Prolongado	Prolongado	Sin afectación	Sin afectación
Tromboastenia de Glanzmann	Sin afectación	Sin afectación	Prolongado	Sin afectación

- Hallazgos de laboratorio en varios desórdenes de coagulación y plaquetas:

Desórden	<u>Tiempo de protrombina</u>	<u>Tiempo de tromboplastina parcial</u>	<u>Tiempo de sangría</u>	<u>Recuento de plaquetas</u>
<u>Síndrome de Bernard-Soulier</u>	Sin afectación	Sin afectación	Prolongado	Disminuido o sin afectación
Deficiencia de <u>Factor XII</u>	Sin afectación	Prolongado	Sin afectación	Sin afectación
<u>Deficiencia de C1INH</u>	Sin afectación	Acortado	Sin afectación	Sin afectación

-5.3)- Papel En La Enfermedad.

-Los defectos en la coagulación, pueden causar hemorragias o trombosis, y, ocasionalmente ambas; dependiendo de la naturaleza del defecto.¹⁴.

-5.3.1)- Desórdenes Plaquetarios.

-Los desórdenes plaquetarios pueden ser congénitos, o adquiridos. Algunas patologías congénitas, son por ejemplo: la tromboastenia de Glanzmann, el síndrome de Bernard-Soulier (complejo glicoproteína Ib-IX-V anormal), síndrome de plaquetas grises (deficiencia de gránulos alfa), y la deficiencia de gránulos densos.

. La mayor parte son enfermedades raras. La mayor parte de las patologías congénitas de las plaquetas, predisponen a las hemorragias.

.La enfermedad de Von Willebrand, debida a una deficiencia o función anormal del factor de Von Willebrand, presenta un patrón de sangrado similar; sus formas leves son relativamente comunes.

-Una disminución del número de plaquetas, puede ser debida a varias causas, incluyendo una producción insuficiente ; p.ej. en un síndrome mielodisplásico u otras enfermedades de la médula ósea); destrucción mediada por el sistema inmune : púrpura trombocitopénica inmune/PTI, o por consumo, debida a varias causas : púrpura trombocitopénica trombótica/PTT, síndrome urémico hemolítico (SHU), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN); coagulación intravascular diseminada (CID), trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

. La mayor parte de las patologías por consumo, conducen a la activación plaquetaria, y algunas se asocian con trombosis.

-5.3.2)- Enfermedades e Importancia Clínica De La Trombosis.

-Los desórdenes de los factores de coagulación mejor conocidos son las hemofilias. Hay tres formas principales de hemofilia: la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B (deficiencia de factor IX o "enfermedad de Christmas") y la hemofilia C, que es una deficiencia de factor XI con una tendencia leve a las hemorragias.

.Las hemofilias A y B, son enfermedades genéticas recesivas y ligadas al X, mientras que la hemofilia C, es una enfermedad autosómica recesiva, mucho más rara, que se observa con mayor frecuencia en los judíos Ashkenazi.

.La [enfermedad de von Willebrand](#) , que se comporta más como un desorden plaquetario, excepto en los casos severos, es la causa hereditaria de desórdenes hemorrágicos más común, y se ha caracterizado tanto como un desorden [autosómico dominante](#), como [recesivo](#). En esta enfermedad, existe un defecto en el [factor de von Willebrand](#) (FvW), que media la unión de la [glicoproteína Ib](#) (GPIb) al colágeno. Esta unión media y contribuye a la activación de las plaquetas, y a la formación del tapón primario.

-El [síndrome de Bernard-Soulier](#): Es un defecto o deficiencia en la GPIb. La GPIb, es decir el receptor para el FvW, en este síndrome no funciona como debería, y esto conduce a una falla en la formación del tapón primario (hemostasis primaria), y una tendencia aumentada al sangrado. Se trata de un desorden con un patrón de herencia [autosómico recesivo](#).

-La [tromboastenia de Glanzmann y Naegeli](#): Es una condición extremadamente rara. Se caracteriza por un defecto en el complejo receptor de fibrinógeno GPIIb/IIIa. Cuando el receptor GPIIb/IIIa se presenta como disfuncional, el fibrinógeno no puede formar enlaces cruzados con las plaquetas, lo que inhibe la hemostasis primaria. Se trata de un desorden autosómico recesivo.-

.En un [fallo hepático](#) , ya sea en forma aguda o crónica, hay una producción insuficiente de factores de coagulación en el hígado; lo que puede aumentar el riesgo de sangrado.

-La carencia de vitamina K, también puede contribuir a desórdenes hemorrágicos, debido a que la maduración de los factores de coagulación requiere de [vitamina K](#).

-La [trombosis](#): Es el desarrollo patológico de coágulos sanguíneos. Estos coágulos pueden crecer, fragmentarse, liberarse y convertirse en móviles, causando un [émbolo](#), que ocluye el vaso en el cual se desarrolla. Un [embolismo](#) se presenta cuando el trombo se convierte en móvil ,y migra a otra parte del organismo, interfiriendo con la circulación y por lo tanto, dificultando el funcionamiento del órgano corriente abajo de la oclusión. Esto provoca una [isquemia](#) y a menudo conduce a una [necrosis](#) isquémica del tejido. La mayor parte de los casos de [trombosis venosa](#), son debidos a estados o condiciones adquiridas : edad avanzada, cirugías, cáncer, inmovilidad, [síndrome antifosfolípidos](#), pero en algunos casos pueden ser debidos a [trombofilias](#) hereditarias, por ejemplo por [factor V Leiden](#) y otras varias deficiencias genéticas y variantes.

-Las mutaciones en el [factor XII](#), se han asociado con tiempos de coagulación prolongados y posiblemente una tendencia a la [tromboflebitis](#). Otras mutaciones se han asociado con una forma rara de [angioedema hereditario](#) (tipo III).

-5.4)- Farmacología.

-5.4.1)- Procoagulantes.

-El uso de químicos absorbentes, tales como las [zeolitas](#), y otros agentes hemostáticos es bastante común, para el sellado rápido de heridas severas , como por ejemplo en las hemorragias traumáticas secundarias a las heridas de armas de fuego. También se utilizan quirúrgicamente la trombina y la fibrina, para tratar sangrados y trombosar aneurismas.

-Se suele utilizar la [desmopresina](#), para mejorar la función plaquetaria, activando el receptor 1A ([receptor 1A arginina vasopresina](#)).

-Para el tratamiento de la hemofilia, se utilizan factores de coagulación concentrados, estos factores también se utilizan para revertir los efectos de algunos medicamentos anticoagulantes, y para tratar las hemorragias en pacientes con una síntesis de factores deficiente, o que padecen un consumo excesivo.

.Otros productos utilizados para promover la coagulación son: el [concentrado de complejo protrombina](#), [plasma fresco congelado](#) y [crioprecipitado](#). Un producto con popularidad en aumento, es el factor VII humano recombinante, utilizado para tratar hemorragias mayores.

.El [ácido tranexámico](#) y el [ácido aminocaproico](#), inhiben la fibrinólisis, y conducen a una disminución en la tasa de sangrado. Antes de su desarrollo, se utilizaba la [aprotinina](#), en algunas formas de cirugía mayor, para disminuir el riesgo de sangrado, y la necesidad de derivados sanguíneos..

-5.4.2)- Anticoagulantes.

- [Antiplaquetarios](#) y [Anticoagulantes](#).

-Un anticoagulante es, como su nombre lo indica, una sustancia química, que retrasa o impide la coagulación de la sangre, existen diferentes tipos de anticoagulantes, que actúan dificultando o impidiendo alguno de los pasos de la cascada de coagulación. En su sentido más estricto, este grupo de sustancias se definen como "medicamentos que impiden la coagulación o la agregación plaquetaria". Los anticoagulantes y los agentes antiplaquetarios se encuentran entre las medicaciones más comúnmente recetados. Entre los agentes antiplaquetarios, se incluyen por ejemplo: la [aspirina](#), [dipiridamol](#), [ticlopidina](#), [clopidogrel](#), [ticagrelor](#) y [prasugrel](#); esta familia de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se utilizan durante las [angioplastias](#).

-Entre los medicamentos anticoagulantes, la [warfarina](#) y la familia de compuestos relacionados de la [cumarina](#); como así también la [heparina](#), son los más utilizados. La warfarina y cumarina afectan la maduración de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), como así también a la proteínas C y S; mientras que la heparina y compuestos relacionados, aumentan la acción de la antitrombina sobre la trombina y el factor Xa.

.Actualmente se encuentran en uso y desarrollo, una nueva clase de medicamentos, los inhibidores directos de la trombina : algunos ya están en uso clínico, tales como la [lepirudina](#). También bajo desarrollo se encuentran otros compuestos de bajo peso molecular, que interfieren directamente con la acción enzimática de algunos factores de coagulación en particular : p. ej, [rivaroxaban](#), [dabigatran](#), [apixaban](#)).¹⁵.

- La heparina alarga el tiempo de coagulación, se administra generalmente mediante inyección subcutánea o endovenosa. Ya que es un compuesto fisiológico presente en gran cantidad en los mamíferos; comúnmente se utiliza heparina obtenida de pulmón de vaca o de mucosa intestinal de cerdo, convenientemente purificada. La potencia difiere según el origen, pero hoy en día vienen estandarizadas en UI, por lo que se pueden comparar solo con este índice. Comercialmente se obtiene en forma de dos sales : cálcica y sódica, que no guardan demasiada diferencia en su actividad. Las cálcicas se usan preferentemente por vía subcutánea, ya que resultan menos dolorosas, pero por vía endovenosa pueden utilizarse ambas. La heparina nunca se administra vía intramuscular. La heparina se utiliza cuando se precisa de acción anticoagulante rápida y por poco tiempo. En la prevención de trombosis venosas de cirugía, se utiliza a bajas dosis, 5.000UI, dos horas antes de la

intervención y después cada 12 horas, hasta el alta del paciente. Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de peso molecular entre 3.500 y 6.000, con ello tiene una vida más larga, y aumenta su biodisponibilidad. Tiene una menor inhibición de la agregación plaquetaria. No sustituyen a las heparinas tradicionales, sino que en terapias de baja dosis son más cómodas porque se aplican una sola vez al día. En terapias de altas dosis, se utilizan las heparinas tradicionales.

- **Anticoagulantes Dicumarínicos:** Reciben este nombre genérico un grupo de compuestos derivados del [Dicumarol](#): un compuesto extraído del [trébol dulce](#), entre los que se encuentran el [Acenocumarol](#) (el de uso más frecuente en España, bajo el popular nombre de Sintrom) y la warfarina. Estos medicamentos presentan la ventaja de poder ser administrados por vía oral, y de poseer un efecto prolongado en el tiempo, con gran variabilidad interindividual, por ello necesitan controles periódicos, para su ajuste terapéutico. Todos ellos son inhibidores de la [vitamina K](#) (aVK). Debido a que la vitamina K interviene como cofactor enzimático en la síntesis de los factores II, VII, IX y X (concretamente en la gamma-carboxilación de estos); el resultado es que provoca la aparición en sangre, de unas formas inactivas de los mismos denominadas PIVKAs ("Proteins Induced by Vitamin K Antagonists"). Dada la diferente vida media que presentan los factores de coagulación (el tiempo que permanecen en sangre antes de ser degradados), por ejemplo el VII comienza a descender en 6 horas, pero el II tarda cerca de 70, no se consigue una anticoagulación efectiva hasta el 3º-4º día de tratamiento y el efecto no se estabiliza hasta después de una semana. Curioso es que la activación de dos inhibidores fisiológicos de la coagulación como son las proteínas C y S de importancia fundamental (inhiben a los Factores V y VIII activados), también depende de la vitamina K, por lo que los cumarínicos originan una "paradoja bioquímica" anticoagulante-procoagulante. No obstante, su efecto anticoagulante supera ampliamente al procoagulante, por lo que solo puede tener consecuencias clínicamente significativas en raros casos (déficits congénitos de proteína C o S) y de forma transitoria al inicio del tratamiento.

-5.4.2.1)- Anticoagulantes Para Uso *In Vitro*.

-Se trata de un grupo de compuestos químicos que tienen por finalidad impedir la coagulación de la sangre, una vez que esta ha sido extraída del organismo. La mayoría de estos compuestos actúa como [agentes quelantes](#) del calcio, impidiendo de esta forma la acción de los factores de coagulación dependientes de calcio, y bloqueando la cascada de coagulación, casi en su inicio:

- [EDTA](#) ($C_{10}H_{16}N_2O_8$) o sal disódica, dipotásica o tripotásica del ácido etilendiaminotetraacético. Esta sustancia actúa mediante un efecto quelante sobre el ion calcio (Ca^{2+}), lo que impide la formación de los complejos procoagulantes en los que este ion participa. Este anticoagulante se utiliza fundamentalmente para la realización de recuentos celulares, sobre todo en [autoanalizador](#). Tiene la ventaja de permitir la realización del hematocrito y de frotis sanguíneo hasta dos horas después de la extracción de la muestra. También impide la aglutinación de las plaquetas.
- [Heparina](#) Sódica. Heparina de Litio, es un anticoagulante fisiológico que actúa impidiendo que la protrombina se transforme en trombina. Estructuralmente es un mucopolisacárido ácido que posee grupos sulfato. Esta última característica no la

hace adecuada para muestras, que van a ser examinadas al microscopio, luego de [tinción](#), ya que altera notablemente las coloraciones obtenidas.

- [Citrato Trisódico](#) ($C_6H_5O_7Na_3$) actúa impidiendo que el calcio se ionice, evitando así la coagulación. Se utiliza principalmente para realizar pruebas de hemostasia; así como también para medir la velocidad de [eritrosedimentación](#).
- ACD, es un anticoagulante formado por una mezcla de compuestos (Ácido cítrico Citrato y Dextrosa en una proporción de 0.9, 2 y 2 g respectivamente en 120 ml de agua destilada; se emplea fundamentalmente en bancos de sangre para conservar las unidades de sangre y para realizar estudios metabólicos eritrocitarios ya que permite una buena conservación de los hematíes.

-5.5)- Factores De Coagulación.

-Factores de coagulación y sustancias relacionadas:

Número y/o nombre	Función	Desórdenes genéticos asociados
I (fibrinógeno)	Forma los coágulos de fibrina	Afibrinogenemia congénita , amiloidosis familiar renal
II (protrombina)	su forma activa (II_a) activa a los factores I, V, X, VII, VIII, XI, XIII, proteína C , plaquetas	Protrombina G20210A , trombofilia
III (factor tisular o tromboplastina tisular)	Cofactor del VII_a (antiguamente conocido como factor III)	
IV calcio	Requerido para que los factores de coagulación se unan a los fosfolípidos (antiguamente conocido como factor IV)	
V (proacelerina, factor lábil)	Cofactor del X con el cual forma el complejo protrombinasa	Resistencia a la proteína C activada
VI	<i>No está asignado</i> – antiguo nombre del factor V_a	
VII (factor estable, proconvertina)	Activa a los factores IX, X	Deficiencia congénita de proconvertina/factor VII
VIII (factor antihemofílico A)	Cofactor del IX con el cual forma el complejo tenasa	Hemofilia A
IX (Factor antihemofílico B, factor Christmas)	Activa al factor X: forma el complejo tenasa con el factor VIII	Hemofilia B
X (Factor Stuart-Prower)	Activa al factor II: forma el complejo protrombinasa junto con el factor V	Deficiencia congénita de factor X
XI (antecedente tromboplastínico del plasma)	Activa al IX	Hemofilia C
XII (factor Hageman)	Activa a los factores XI, VII y precalicreína	Angioedema hereditario tipo III

<u>XIII</u> (factor estabilizante de fibrina)	Entrecruza a la fibrina	Deficiencia congénita de factor XIIIa/b
<u>Factor de von Willebrand</u>	Se une al factor VIII, media la adhesión plaquetaria	<u>Enfermedad de von Willebrand</u>
<u>Precalicroína</u> (factor Fletcher)	Activa al factor XII y precalicroína; escinde al HMWK	Deficiencia de precalicroína/factor Fletcher
<u>Quinínogeno de alto peso molecular</u> (HMWK) (factor Fitzgerald)	Sostiene la activación recíproca de XII, XI, y precalicroína	Deficiencia de quinínogeno
<u>Fibronectina</u>	Media la adhesión celular	<u>Glomerulopatía</u> con depósitos de fibronectina
<u>Antitrombina III</u>	Inhibe a los factores IIa, Xa, y a otras proteasas	<u>Deficiencia de antitrombina III</u>
<u>Cofactor heparínico II</u>	Inhibe al IIa, cofactor de la heparina y del <u>dermatán sulfato</u> ("antitrombina menor")	Deficiencia de cofactor heparínico II
<u>Proteína C</u>	Inactiva a los factores Va y VIIIa	<u>Deficiencia de proteína C</u>
<u>Proteína S</u>	Cofactor de la proteína C activada (APC, inactiva cuando se encuentra unida a la proteína de unión a C4b)	<u>Deficiencia de proteína S</u>
<u>Proteína Z</u>	Media la adhesión de la trombina a los fosfolípidos y estimula la degradación del factor X por ZPI	<u>Deficiencia de proteína Z</u>
<u>Inhibidor de proteasa relacionado con la proteína Z</u> (ZPI)	Degrada al factor X (en presencia de proteína Z) y XI (independientemente)	
<u>plasminógeno</u>	Se convierte en plasmina, lisa a la fibrina y a otras proteínas	Deficiencia de plasminógeno
<u>Alfa 2-antiplasmina</u>	Inhibe a la plasmina	Deficiencia de antiplasmina
<u>Activador tisular del plasminógeno</u> (tPA)	Activa al plasminógeno	<u>Hiperfibrinólisis</u> familiar y <u>trombofilia</u>
<u>Uroquinasa</u>	Activa al plasminógeno	<u>Desorden plaquetario de Quebec</u>
<u>Activador inhibidor-1 del plasminógeno</u> (PAI1)	Inactiva al tPA y a la uroquinasa (PAI endotelial)	Deficiencia de activador inhibidor-1 de plasminógeno
<u>Activador inhibidor-2 del plasminógeno</u> (PAI2)	Inactiva al tPA y uroquinasa (PAI placentaria)	
<u>Procoagulante del cáncer</u>	Activador patológico del <u>factor X</u> vinculado a la trombosis en el <u>cáncer</u>	

-5.6)- Historia.

-5.6.1)- Descubrimientos Iniciales.

-Existen teorías sobre el mecanismo de la coagulación desde la antigüedad.

.El fisiólogo [Johannes Müller](#) : 1801–1858, describió a la fibrina, la sustancia que forma los trombos. Su precursor soluble, el [fibrinógeno](#), fue nombrado posteriormente por [Rudolf Virchow](#) : 1821–1902, y fue aislada químicamente por [Prosper Sylvain Denis](#) :1799–1863. El fisiólogo [Alexander Schmidt](#) ,sugirió que la conversión de fibrinógeno a fibrina es el resultado de un proceso [enzomático](#), y etiquetó a la hipotética enzima como "[trombina](#)" y a su precursor como "[protrombina](#)".¹⁶¹⁷ .

.[Nicolas Maurice Arthus](#) descubrió en 1890, que el calcio era esencial para la coagulación.¹⁸¹⁹

.Las [plaquetas](#) fueron identificadas en 1865, y su función fue elucidada por [Giulio Bizzozero](#) en 1882.²⁰

.La teoría de que la trombina se genera por la presencia del [factor tisular](#), fue consolidada por [Paul Morawitz](#) en 1905.²¹ En este punto, ya se sabía que la *tromboquinasa/tromboplastina* (factor III) se libera de los tejidos dañados, reacciona con la *protrombina* (II), la cual, junto con el calcio (IV), forma *trombina*, la cual a su vez convierte el fibrinógeno en *fibrina* (I).²² .

-5.6.2)- Descubrimiento De Los Factores De Coagulación.

-Los factores bioquímicos restantes que participan en la cascada de coagulación fueron en su mayor parte descubiertos en el siglo XX.

-La primera pista sobre la real complejidad del sistema de coagulación, vino con el descubrimiento de la *proacelerina* : llamada más tarde como factor V, de la mano de [Paul Owren](#) : 1905-1990, en 1947. Quién además postuló que su función sería la generación de *acelerina* (factor VI), el cual más tarde se convertiría en la forma activada del factor V (V_a); actualmente el título de factor VI no tiene uso.²²

-El factor VII (también conocido como *acelerador sérico de la conversión de protrombina o proconvertina*, precipitado por sulfato de bario) fue descubierto casi simultáneamente en 1949 y 1951 por diferentes grupos.

El factor VIII, el que se descubrió que era deficiente en la entidad clínica reconocida como [hemofilia A](#), de la cual se desconocía la etiología; fue descubierto en los años 1950, y se la conoce alternativamente *globulina antihemofilicam* debido a su capacidad de corregir la hemofilia A.²²

-El factor IX: fue descubierto en 1952 en un paciente joven con [hemofilia B](#) llamado [Stephen Christmas](#) (1947–1993). Su deficiencia fue descrita por el Dr. Roesemary Biggs y el profesor [R.G. MacFarlane](#) en Oxford, Reino Unido. El factor, por lo tanto, se llamó Factor Christmas. Christmas vivió en Canadá, e hizo campaña en favor de la seguridad en las transfusiones de sangre, hasta que falleció a la edad de 46 a causa de [SIDA](#), adquirido en una transfusión. Un nombre alternativo para el factor, es el de *componente tromboplastínico del plasma*, nombre dado por un grupo independiente en California.²²

-El factor Hageman, conocido actualmente como factor XII, fue identificado en 1955, en un paciente asintomático con un tiempo de sangría prolongado llamado John Hageman. El siguiente fue el factor X, o factor Stuart-Prower, descubierto en 1956. Este factor fue identificado en la señorita Audrey Prower, de Londres; la que toda la vida había presentado una tendencia al sangrado. En 1957, un grupo estadounidense identificó el mismo factor en el señor Rufus Stuart. Los factores XI y XIII fueron identificados en 1953 y 1961 respectivamente.²²

-El punto de vista de que el proceso de coagulación es una cascada , fue enunciado casi simultáneamente por MacFarlane²³ en el Reino Unido y por Davie y Ratnoff²⁴ en los Estados Unidos respectivamente.

-5.7)- Nomenclatura.

-El uso de numerales romanos en vez de epónimos o nombres sistemáticos, fue acordado durante las conferencias anuales de hemostasia , que comenzaron en 1955. En 1962 se alcanzó el consenso para la numeración de los factores del I al XII.²⁵

.Este comité evolucionó hasta el actual *International Committee on Thrombosis and Hemostasis* (ICTH - *Comité Internacional sobre Trombosis y Hemostasia*). La asignación de numerales terminó en 1963, luego de nombrar al factor XIII. Los nombres de factor Fletcher y factor Fitzgerald ,fueron posteriormente dados a otras proteínas, relacionadas con la coagulación, nombrados [precalicreína](#) y [quininógeno de alto peso molecular](#), respectivamente.²²

-Los factores III y VI, actualmente se encuentran sin asignación, ya que la tromboplastina nunca fue identificada, y en realidad resultó consistir en un grupo de diez factores adicionales, mientras que la acelerina, demostró ser en realidad la forma activada del factor V.

-En otras especies: Todos los mamíferos poseen un proceso de coagulación extremadamente relacionado, haciendo uso de una serie de procesos celulares y de serina proteasas combinados. De hecho, es posible para cualquier factor de coagulación mamífero, el activar a su diana equivalente, en cualquiera otro mamífero. El único otro animal conocido que hace uso de serina proteasas, para su proceso de coagulación es el [cangrejo herradura](#).²⁶

-5.8)-Véase También.

- [embolia](#);
- [émbolo](#);
- [factor de coagulación](#);
- [Cicatrización](#).

-5.9)- Bibliografía.

- Ch.4 Haemodynamic diseases. *Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* 8th Ed. 2009 Saunders (Elsevier).

- . Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación E Autoinmunes. 6 Volúmenes. :

.Tomo I: Introducción, Historia Medicina, Generalidades, Características Urológicas; Anestesiológicas, De Coagulación, Coagulación Ontravasculat, Duseminada;Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquideo 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..

-5.10)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) David Lillicrap; Nigel Key; Michael Makris; Denise O'Shaughnessy (2009). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell. pp. 1-5. [ISBN 1-4051-8460-4](#).
2. [Volver arriba ↑](#) Alan D. Michelson (26 de octubre de 2006). *Platelets*. Academic Press. pp. 3-5. [ISBN 978-0-12-369367-9](#). Consultado el 18 de octubre de 2012.
3. [Volver arriba ↑](#) Schmaier, Alvin H.; Lazarus, Hillard M. (2011). *Concise guide to hematology*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. p. 91. [ISBN 978-1-4051-9666-6](#).
4. [Volver arriba ↑](#) Furie B, Furie BC (2005). «[Thrombus formation in vivo](#)». *J. Clin. Invest.* 115 (12): 3355-62. [PMC 1297262](#). [PMID 16322780](#). [doi:10.1172/JCI26987](#).
5. [Volver arriba ↑](#) Javier Rivera Redondo, María Luisa Lozano Almela, Javier Corral, R. González Conejero, C. Martínez, Vicente Vicente (2000). «[Platelet GP Ib/IX/V complex - physiological role](#)». *Journal of physiology and biochemistry* 56 (4): 355-368. [ISSN 1138-7548](#).
6. [Volver arriba ↑](#) Nigel Key, Michael Makris (2009). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell. p. 2. [ISBN 978-1-4051-8460-1](#).
7. [Volver arriba ↑](#) Pallister CJ and Watson MS (2010). *Haematology*. Scion Publishing. pp. 334-336. [ISBN 1-904842-39-9](#).
8. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f ^g ^h](#) Pallister CJ and Watson MS (2010). *Haematology*. Scion Publishing. pp. 336-347. [ISBN 1-904842-39-9](#).
9. [Volver arriba ↑](#) Hoffbrand, A. V. (2002). *Essential haematology*. Oxford: Blackwell Science. pp. 241-243. [ISBN 0-632-05153-1](#).
10. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b](#) Long, Andrew T.; Kenne, Ellinor; Jung, Roman; Fuchs, Tobias A.; Renné, Thomas (2015). «Contact system revisited: An interface between inflammation, coagulation, and innate immunity». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*: n/a. [doi:10.1111/jth.13235](#).
11. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b](#) Hoffbrand, A. V. (2002). *Essential haematology*. Oxford: Blackwell Science. pp. 243-245. [ISBN 0-632-05153-1](#).
12. [Volver arriba ↑](#) [Immunity – Chapter One: Innate ot non-specific immunity](#) Gene Mayer, Ph.D. Immunology Section of Microbiology and Immunology On-line. University of South Carolina
13. [Volver arriba ↑](#) David Lillicrap; Nigel Key; Michael Makris; Denise O'Shaughnessy (2009). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell. pp. 7-16. [ISBN 1-4051-8460-4](#).
14. [Volver arriba ↑](#) Hatton, Chris (2008). *Haematology (Lecture Notes)*. Cambridge, MA: Blackwell Publishers. pp. 145-166. [ISBN 1-4051-8050-1](#).
15. [Volver arriba ↑](#) Soff GA (March 2012). «A new generation of oral direct anticoagulants». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (3): 569-74. [PMID 22345595](#). [doi:10.1161/ATVBAHA.111.242834](#).
16. [Volver arriba ↑](#) Schmidt A (1872). «Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung». *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 6: 413-538. [doi:10.1007/BF01612263](#).
17. [Volver arriba ↑](#) Schmidt A. Zur Blutlehre. Leipzig: Vogel, 1892.
18. [Volver arriba ↑](#) Arthus M, Pagès C (1890). «Nouvelle theorie chimique de la coagulation du sang». *Arch Physiol Norm Pathol* 5: 739-46.
19. [Volver arriba ↑](#) Shapiro SS (2003). «Treating thrombosis in the 21st century». *N. Engl. J. Med.* 349 (18): 1762-4. [PMID 14585945](#). [doi:10.1056/NEJMe038152](#).

20. [Volver arriba ↑](#) Brewer DB (2006). «Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet». *Br. J. Haematol.* 133 (3): 251-8. [PMID 16643426](#). [doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06036.x](#).
21. [Volver arriba ↑](#) Morawitz P (1905). «Die Chemie der Blutgerinnung». *Ergebn Physiol* 4: 307-422. [doi:10.1007/BF02321003](#).
22. [↑ Salta a:](#) ^a ^b ^c ^d ^e ^f Giangrande PL (2003). «Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors». *Br. J. Haematol.* 121 (5): 703-12. [PMID 12780784](#). [doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04333.x](#).
23. [Volver arriba ↑](#) MacFarlane RG (1964). «An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier». *Nature* 202 (4931): 498-9. [Bibcode:1964Natur.202..498M](#). [PMID 14167839](#). [doi:10.1038/202498a0](#).
24. [Volver arriba ↑](#) Davie EW, Ratnoff OD (1964). «Waterfall sequence for intrinsic blood clotting». *Science* 145 (3638): 1310-2. [Bibcode:1964Sci...145.1310D](#). [PMID 14173416](#). [doi:10.1126/science.145.3638.1310](#).
25. [Volver arriba ↑](#) Wright IS (1962). «The Nomenclature of Blood Clotting Factors». *Can Med Assoc J* 86 (8): 373-4. [PMC 1848865](#). [PMID 14008442](#).
26. [Volver arriba ↑](#) Osaki T, Kawabata S (June 2004). «Structure and function of coagulogen, a clottable protein in horseshoe crabs». *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS* 61 (11): 1257-65. [PMID 15170505](#). [doi:10.1007/s00018-004-3396-5](#).

-5.11)- Lecturas Adicionales.

- Hoffman, M; Monroe DM, 3rd (June 2001). «A cell-based model of hemostasis.». *Thrombosis and haemostasis* 85 (6): 958-65. [PMID 11434702](#).
- Hoffman, Maureane; Monroe, Dougal M. (2007). «Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis». *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (1): 1-11. [PMID 17258114](#). [doi:10.1016/j.hoc.2006.11.004](#).
- . Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación E Autoinmunes. 6 Volúmenes. :

.Tomo I: Introducción, Historia Medicina, Generalidades, Características Urológicas; Anestesiológicas, De Coagulación, Coagulación Ontravasculat, Duseminada; Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquideo 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..

-5.12)- Enlaces Externos.

-  [Wikimedia Commons](#) alberga contenido multimedia sobre [Coagulación](#).
- [Coagulación \(material gráfico\)](#).

-5.12.1)- Estructuras Tridimensionales.

- [Plantilla:UMichOPM](#) – Calculated orientations of complexes with [GLA domains](#) in membrane
- [Plantilla:UMichOPM](#) – [Discoidin domains](#) of blood coagulation factors

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coagulación&oldid=99604597>»

Categorías:

- [Fisiología humana](#)
- [Coagulación](#)

-[Editar enlaces](#):Se editó esta página por última vez el 4 junio 2017 a las 12:52.

- 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](#).

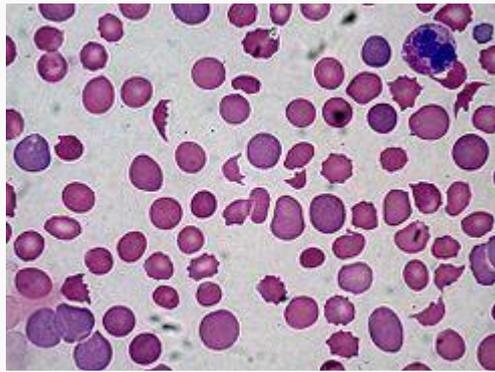
- TOMO II .

- CAPÍTULO VI - -

-6)- COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

Coagulación intravascular diseminada



-Frotis de [sangre](#) de un paciente con CID con [anemia](#) [microangiopática](#) y ausencia de [plaquetas](#)

Clasificación y recursos externos

Especialidad	Hematología
CIE-10	D65
CIE-9	286.6
DiseasesDB	3765
MedlinePlus	000573
eMedicine	med/577
MeSH	D004211

contenida en los eritrocitos. En [1875](#), Landois inyecta sangre humana por vía venosa en perros, y encuentra trombos hialinos en los vasos del mesenterio.⁵

La primera descripción de la CID se debe a W.H. Seegers en [1950](#). Una descripción más extensa y detallada fue publicada en el año [1955](#) por Ratnoff y Pritchard donde describen observaciones respecto del síndrome hemorrágico del embarazo. En el mismo año, McKay y Shapiro, asocian estos trastornos de la coagulación con una [reacción de Schwartzman](#), mientras que Crowell por otra parte, lo asocia a [choque circulatorio](#) irreversible de cualquier etiología. Sin embargo, la primera vez que vemos utilizar la terminología CID es en [1959](#) por el mismo McKay, esta vez junto con Hardaway.⁵

El mecanismo por el cual la CID puede conducir a sangrado fue clarificado en [1961](#), por Lasch y colaboradores, quienes introdujeron el concepto de "Coagulopatía de consumo". McKay en [1965](#) estableció que la CID es un hecho [patogénico](#) que puede ser producto de muchas enfermedades.⁵

En [1969](#), McKay sugirió que, independientemente de su fisiopatología, la CID siempre se presenta como un fenómeno secundario a un estado patológico subyacente.⁴

-6.2)- Fisiopatología.

La CID se le conoce comúnmente como "coagulopatía de consumo" precisamente porque las [proteínas](#) que controlan la cascada de la coagulación están hiperactivas hasta el punto de agotarse. Clínicamente, es una enfermedad trombohemorrágica, es decir, se pueden observar tanto eventos trombóticos como [hemorrágicos](#) en el mismo paciente.⁶ Pese a la gran cantidad de posibles causas de CID, todas tienen en común un esquema similar de patogénesis con cuatro puntos principales:⁴

1. Activación de la cascada de la coagulación: la CID siempre se inicia tras la activación de la vía extrínseca de la coagulación; el factor tisular producido por las células lesionadas, los macrófagos o las células neoplásicas estimula la activación del factor VII, y esto conduce finalmente a la producción de trombina.⁴
2. Generación de trombina: se produce secundaria a la activación de la cascada de la coagulación; la trombina induce agregación de las plaquetas y convierte el fibrinógeno en fibrina. Es, por lo tanto, responsable directa de la aparición de trombos difusos en la circulación.⁴
3. Estímulo de la fibrinólisis: cada vez que se activa la cascada de la coagulación empiezan a operar, en forma simultánea, los mecanismos encaminados a hacer fibrinólisis. La plasmina, que es el efector principal de la fibrinólisis endógena, tiene la capacidad de destruir los complejos de fibrina que se depositan en la circulación. Tras la interacción plasmina-fibrina, se liberan sustancias que normalmente no están presentes en el torrente sanguíneo, las cuales se comportan como neoantígenos que secundariamente estimulan la respuesta inflamatoria del individuo. El más importante de estos productos de degradación de la fibrina es el dímero D, que es fácil de medir y fiel reflejo de la activación fibrinolítica.⁴
4. Activación de respuesta inflamatoria: como ya se mencionó, la inflamación que inicialmente se presenta asociada al proceso patológico subyacente se ve favorecida por la estimulación secundaria del sistema del complemento y de las quininas que se produce tras la aparición en la sangre de neoantígenos como el dímero D. Además de lo anterior, hay una lesión difusa del endotelio que le hace perder sus propiedades antitrombóticas y facilita la aparición de trombosis.⁴

-6.3)- Síntomas.

-Entre los síntomas más comunes encontramos⁷:

- Sangrado, posiblemente, de muchos sitios en el cuerpo.
- Coágulos de sangre: son masas que se presentan cuando la sangre se endurece pasando de líquida a sólida.
- [Hematoma](#).
- Baja presión arterial: Esto se da cuando la presión baja a 90/60 [mmHg](#) o menos.

-6.4)- Tipos de CID.

-CID AGUDA:⁸ Se presenta por:

- Infección localizada
- Trauma tisular
- Calamidades obstétricas
- Sepsis.

-CID CRÓNICA:⁸ Este es común encontrarlo en situaciones de:

- Cáncer
- feto muerto y retenido
- Mieloproliferativos
- Hepatopatías
- Colagenopatías:
- LES(lupus eritematoso sistémico), esclerodermia
- Nefropatías: SUH (síndrome urémico hemolítico).

-CID LOCALIZADA:⁸ Esta se presenta cuando hay:

- hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt).

-Aneurisma Aorta Abdominal:

- Telangiectasia hemorrágica hereditaria SUH(síndrome urémico hemolítico), PTT (Púrpura trombocitopénica trombótica),
- rechazo agudo de trasplante renal.

-6.5)-Causas.

-Se dan inicialmente como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: exposición del colágeno, liberación de mediadores inflamatorios. En respuestas inmunomediadas liberan fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos, detritos celulares y citosinas.⁹

- Trauma y quemaduras⁹
- Shock o acidosis metabólica: exposición del colágeno subendotelial, acelera la respuesta inmune e impide el aclaramiento de las proteínas de coagulación activadas⁹
- Neoplasias: exposición del colágeno y liberación de detritos⁹
- Enfermedad hepática o esplénica: producción inadecuada de proteínas de coagulación y aclaramiento inadecuado de las proteínas activadas.⁹
- Dirofilariasis: liberación de tromboplastina tisular a circulación Envenenamiento: activa la coagulación del factor X¹⁰
- Golpe de calor: expone el colágeno subendotelial⁹
- Endotoxemia: activación de las proteínas de la coagulación⁹
- [Sepsis](#) e infecciones
- Trauma y destrucción de tejidos
- [Neoplasias](#) sólidas y [leucemias](#)
- Reacciones inmunológicas y tóxicas

- [Hemolisis](#)
- [Hipoxia](#) severa
- [Hipotermia](#)
- [Hipertermia](#)

-6.6)- Diagnóstico y Pruebas de Laboratorio.

El diagnóstico de CID debe tomar en cuenta los aspectos clínicos (sangrado, falla orgánica múltiple) y evidencia de una enfermedad de fondo que puede desencadenar en coagulación intravascular diseminada. A continuación se citan las pruebas que son de utilidad en el diagnóstico de CID, sin embargo se debe tomar en cuenta que según la fase puede que no todas se alteren como se esperaría.¹¹

- Plaquetas: es de esperarse encontrar una trombocitopenia moderada a grave, con presencia de activación plaquetaria.¹⁰
- Frotis sanguíneo: encontrar esquistocitos o fragmentocitos, es compatible con microangiopatía. Hay ruptura de los eritrocitos al pasar por los trombos.¹⁰
- Tiempos de coagulación: su utilidad es para evaluar la hemostasia secundaria. La medición de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activa (TTPa) va a estar prolongada, principalmente en la CID aguda. En la presentación subaguda o crónica, en que los signos clínicos son mínimos o casi inaparentes, puede que la alteración no sea tan marcada en estas pruebas, incluso podrían estar disminuidos.¹¹
- Fibrinógeno: esta prueba busca determinar concentraciones disminuidas de fibrinógeno (hipofibrinogenemia), el método de precipitación con calor que se utiliza para detectar aumentos en procesos inflamatorios, por lo tanto para determinar una disminución en el fibrinógeno se debe utilizar trombina agregada al plasma citratado para formar un coágulo, la velocidad de formación de dicho coágulo es proporcional a la concentración del fibrinógeno.¹¹
- Antitrombina III: la concentración de antitrombina disminuye en más de un 60% en desórdenes de hipercoagulabilidad. También puede disminuir en insuficiencias hepáticas graves o en casos de nefropatías o enteropatías con pérdida de proteínas.¹¹

-En las pruebas de laboratorio se encuentra el recuento de plaquetas: el Cid presenta una trombocitopenia moderada de 50-100.000/ μ l, pero no es sensible ni específica.¹²

-Tiempos de coagulación: Hay un aumento en el consumo de factores de coagulación que implica un alargamiento de los tiempos en un aproximado 50-75% de los casos.¹²

-Concentración de fibrinógeno: El descenso de fibrinógeno a niveles menores de 50mg/dl, que provocan un aumento de hemorragias e incremento de PDF, provoca que el tiempo de trombina se encuentre prolongando en un 70-80% de los casos.¹²

-PDF y dímero D: cuando hay un aumento del PDF y dímero D, indican la presencia de hiperfibrinolisis a causa de la generación de pasmina; el dímero D se presentan cuando hay degradación de la fibrina polimerizada, la combinación de PDF y dímero D en un paciente con sospecha clínica de CID es casi un 100% específica de este síndrome.¹²

-8.7)- Tratamiento.

-Control de la enfermedad primaria variará de acuerdo al diagnóstico e incluirá desde antibióticoterapia, hasta quimioterapia o cirugía, entre muchas otras. Inhibición de la

trombosis. Las heparinas actúan uniéndose a la ATIII a través de un «pentasacárido crítico», aumenta el mil veces la capacidad de esta última de inhibir al FIIa, XIIa, XIa, Xa, IXa, calicreína y plasmina.⁸

-Soporte de la microvasculatura y la perfusión tisular. La fluidoterapia agresiva con cristaloides o expansores plasmáticos “diluye” los factores de la coagulación y fibrinolíticos presentes en la circulación, “arrastra” los microtrombos y mantiene la permeabilidad de las arteriolas precapilares, posibilitando la perfusión e intercambio de oxígeno eficiente.⁸

-6.8)-Bibliografía.

1. [Volver arriba ↑](#) Hurtado, G.; Orùe, M. T. y Antelo, M. L. (2008) «[Coagulación Intravascular diseminada](#)». En: *Libro electrónico de Temas de Urgencias*. Servicio Navarro de la Salud. Consultado el 10 de mayo de 2016.
2. [Volver arriba ↑](#) Paramo, J. A. (2006) «[Coagulación intravascular diseminada](#)», *Medicina Clínica (Barc.)*, 127(20): 785-789
3. [Volver arriba ↑](#) Risberg, B; Andreasson, S; Eriksson, E (1991). «[Disseminated intravascular coagulation](#)». *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* (en inglés) 95: 60-71. [PMID 1927229](#). Consultado el 21 de octubre de 2013.
4. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [f](#) [g](#) [h](#) Arango Barrientos, Marcos (octubre/diciembre de 2010). «[Coagulación intravascular diseminada](#)». *Iatreia* (Medellín, Colombia) 23 (4). [ISSN 0121-0793](#). Consultado el 21 de octubre de 2013.
5. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) Guerrero, Pabón R; Ripoll, Leiria M; Velasco, Gimena F. «[Coagulación intravascular diseminada. Historia](#)». Consultado el 21 de octubre de 2013.
6. [Volver arriba ↑](#) University of Maryland Medical Center en Español. [\[1\]](#)
7. [Volver arriba ↑](#) Tango(2013).Coagulación intravascular diseminada (CID).MedlinePlus. recuperado [20 de mayo 2013](#). disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000573.htm>
8. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) Fondevila, C.(2012).Coagulación Intravascular Diseminada. SUPLEMENTO, Vol. 16: 36-40.Recuperado el 29 de mayo de 2014. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol16_supl2012_36_40.pdf
9. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) [e](#) [f](#) [g](#) Martí,A; & Cappa,C & Gonzalez,M, Coagulación Intravascular Diseminada. Revista científica, Hospital el cruce. Recuperado el 29 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.hospitalelcruce.org/revis5/r5coagulacion.pdf>
10. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) (López, 2007).
11. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) Martí,A; & Cappa,C & Gonzalez,M, Coagulación Intravascular Diseminada. Revista científica, Hospital el cruce. Recuperado el 29 de mayo de 2014. Disponible en: <http://www.hospitalelcruce.org/revis5/r5coagulacion.pdf>
12. [Saltar a:](#) [a](#) [b](#) [c](#) [d](#) Páramo,A. (2006).coagulación intravascular diseminada. España: Universidad Vol. 127. Núm. 20. 25. de Navarra. Recuperado el: 29 de mayo de 2014. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/coagulacion-intravascular-diseminada-13095816-diagnosticos-tratamiento-2006>.
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, Coagulación Ontravascular, Duseminada;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..

-6.9)- Enlaces Externos.

-  [Portal:medicina](#). Contenido relacionado con [medicina](#).
- [MedlinePlus](#) Coagulación Intravascular Diseminada
- [Manual Merck](#) Trastornos Hemorrágicos
- [CID y el embarazo](#) Universidad Católica de Chile
- [Caso Clínico](#) Revista Electrónica de Biomedicina.

Obtenido de

«[https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coagulación intravascular diseminada&oldid=102100514](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Coagulación_intravascular_diseminada&oldid=102100514)»

-Categorías:

- [Hematología](#)
- [Enfermedades hematológicas](#)

- Se editó esta página por última vez el 24 septiembre 2017 a las 10:28.

-TOMO II -

-CAPÍTULO VII -

-7)- DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATIAS .

-Aproximadamente 5% del total de los eventos cerebrovasculares (strokes) y 10% de los Strokes en pacientes jóvenes se deben a una variedad de alteraciones hematológicas. La mayoría de las alteraciones se asocian con una tendencia trombótica y un riesgo aumentado de Stroke isquémico. Menos frecuentemente, una diátesis hemorrágica puede predisponer a hemorragias.

-Se debe sospechar un estado de hipercoagulabilidad en individuos con episodios recurrentes de trombosis venosas profundas, embolismo pulmonar, historia familiar de eventos trombóticos, sitios inusuales de trombosis arteriales y venosa y en niños, adolescentes o adultos jóvenes con eventos trombóticos en general.

-La trombosis es uno de los mecanismos patofisiológicos principales en el Stroke isquémico: tanto en enfermedad de grandes como de pequeños vasos y en las embolias. La alteración de los componentes sanguíneos circulantes, los cambios en las paredes arteriales, y los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, contribuyen a la iniciación y propagación de la trombosis.

-Las alteraciones de la hemostasia relacionadas con un riesgo trombótico aumentado son las trombofilias congénitas debidas al déficit de anticoagulantes fisiológicos : Proteína C (PC) y Proteína S (PS) o Antitrombina III (AT), el Síndrome Antifosfolípido Primario (AFL) y las enfermedades mieloproliferativas : trombocitemia y Policitemia Vera en las cuales la trombocitosis, con o sin aumento de la reactividad plaquetaria contribuye a una tendencia trombótica.

-El fibrinógeno y el Factor VII (f VII) son factores de riesgo tan importantes como la hipercolesterolemia para la oclusión arterial. El recuento y volumen plaquetario también son un factor de riesgo. Los mecanismos hemostáticos están probablemente ligados a la aterogénesis, y las plaquetas y la fibrina forman el trombo en una oclusión arterial aguda. El rol de una placa de ateroma ulcerada, con supuesta activación de las plaquetas en el material subendotelial expuesto, está definido en la génesis de los accidentes isquémicos transitorios y de los Strokes.

-Las plaquetas son células altamente reactivas con capacidad para interactuar con componentes del subendotelio vascular inmediatamente luego de su exposición. El endotelio vascular es un órgano secretor complejo que controla todos los aspectos de la hemostasis y el flujo sanguíneo, por ejemplo, la secreción de prostaglandina I₂ (P_gI₂), de óxido nítrico (ON), del factor de Von Willebrand y del activador tisular del plasminógeno (t-PA). La activación de la PC ocurre sobre la superficie endotelial y, las moléculas "heparina-

like" responsables del aumento masivo del efecto inhibitorio de la AT son componentes de la pared de los vasos.

-Esta activación requiere de proteínas adhesivas y receptores glicoproteicos específicos de la membrana de las plaquetas. El factor de Von Willebrand, una macromolécula sintetizada por las células endoteliales vasculares y por los megacariocitos, es la principal molécula involucrada. Posteriormente las plaquetas interactúan en el proceso de agregación para formar un trombo oclusivo. En este proceso el fibrinógeno y otras proteínas adhesivas actúan como puentes intercelulares interactuando con las glicoproteínas (GP) de membrana de las plaquetas.

-La activación inapropiada de las plaquetas es limitada por la secreción local, por parte del endotelio, de potentes inhibidores de acción corta de la adhesión y agregación plaquetaria. Los más importantes son la Pg I2 y el ON, que ejercen su acción inhibitoria a través de la estimulación de la síntesis de nucleótido cíclico en las plaquetas.

-Una serie de zimógenos y cofactores interactúan en la generación de fibrina insoluble a partir de su precursor soluble el fibrinógeno, a través de la reacción con la trombina. La trombina juega un rol central también en la hemostasis ya que es uno de los agonistas más potentes de las plaquetas y además, actúa como activador para un sistema anticoagulante natural mayor: el sistema de PS y PC y trombomodulina.

El paso final en la generación de trombina a partir de protrombina involucra la formación de un complejo activador de factores X y V con calcio sobre la superficie de fosfolípidos provista in vivo por las plaquetas. Este paso final común combina la activación de la vía intrínseca de la coagulación por contacto con la superficie y la vía extrínseca que se activa por liberación del factor tisular (tromboplastina). El resultado de la coagulación y la activación de las plaquetas es el tapón hemostático formado a partir de un agregado de plaquetas y estabilizado por fibrina.

-Existen tres importantes inhibidores de la coagulación : antitrombina III (AT), proteína C (PC) y su cofactor la proteína S (PS). La AT es la mayor proteasa inhibitoria, con actividad inhibidora particularmente contra el factor X activado y trombina pero también contra los factores XIIa, XIa y IXa en la vía extrínseca. Esta capacidad inhibitoria es aumentada en forma considerable por moléculas heparina-like : los glicosaminoglicanos (GAG), presentes in vivo en los tejidos vasculares y en la heparina administrada en forma terapéutica. La proteína C activada (PCA) inhibe la forma activada de los factores VIII y V. Para la completa expresión de la PC, un cofactor, la PS es necesaria. La trombina y un cofactor derivado del endotelio son necesarios para la activación de la PC.

-El mecanismo fibrinolítico : la plasmina, clivada del zimógeno plasminógeno por el Activador Tisular del Plasminógeno (t-PA) o urokinasa, es capaz de digerir la fibrina a productos de degradación de la fibrina solubles. La interrelación entre activadores e inhibidores modulan el efecto inhibitorio.

-7.2)- PLAQUETAS.

-Las plaquetas tienen un rol fundamental en la aterosclerosis, trombosis y síndromes coronarios agudos. La manipulación terapéutica de la función de las plaquetas se ha centrado en la aspirina a pesar de su relativamente escasa acción sobre las mismas. Recientemente el receptor Glicoproteína IIb-IIIa (Gp IIb-IIIa) ha sido identificado como el

elemento fundamental mediador de la agregación plaquetaria haciéndolo el blanco fundamental para el tratamiento.

-La adhesión plaquetaria es el primer paso en el proceso de hemostasis y es desencadenado por el daño de la pared arterial y la exposición local del subendotelio. La cobertura por parte de las plaquetas de los sitios expuestos depende del reconocimiento de ciertas proteínas adhesivas por glicoproteínas de membrana específicas de las plaquetas, que son algunas "Integrinas". La familia de las integrinas consiste en moléculas heterodiméricas compuestas por subunidades alfa y beta. La glicoproteína Ib (no integrina) existe como complejo con la glicoproteína IX y la glicoproteína V en la superficie plaquetaria, liga el factor de Von Willebrand y es la principal glicoproteína involucrada en el contacto inicial entre las plaquetas y la pared vascular. La Gp IIb-IIIa, que es una integrina, además de su acción en la agregación plaquetaria, tiene una función en la adhesión plaquetaria. Esta Gp es un receptor fundamental para el colágeno.

-La activación plaquetaria ocurre luego de la adhesión y puede ser iniciada por varios mecanismos mecánicos o estímulos químicos : uno de los más fuertes es la adhesión de las plaquetas al colágeno y otros componentes del subendotelio y la presencia de trombina. La activación de las plaquetas se asocia con varios pasos metabólicos : un cambio en la forma de las plaquetas, la activación de la Gp IIb-IIIa y la inducción de la capacidad anticoagulante de las plaquetas. Entre las sustancias que estimulan estos cambios están : El Tx A2, la trombina, la norepinefrina, el colágeno y la adenosina difosfato. Estos actúan a través de varios receptores y segundos mensajeros tales como el diacilglicerol y el inositol trifosfato para estimular la movilización del calcio intracelular y la degranulación de las plaquetas. La liberación plaquetaria de Tx A2, de adenosin difosfato y de serotonina estimula el reclutamiento y activación de las plaquetas circundantes.

-Finalmente comienza la agregación plaquetaria mediada por la ligación de proteínas adhesivas a la forma ligante del receptor Gp IIb-IIIa. El fibrinógeno y el Factor de Von Willebrand son las macromoléculas adhesivas principales que unen a las plaquetas ligándose a las Gp IIb-IIIa de la superficie de otras plaquetas.

-La glicoproteína de membrana IIb-IIIa (GpIIb-IIIa) es un receptor de membrana de las plaquetas y miembro de la familia de moléculas adhesivas que, cuando están activadas, ligan el fibrinógeno y el factor de Von Willebrand promoviendo la agregación plaquetaria y trombosis. La agregación plaquetaria normal requiere un receptor de fibrinógeno intacto que consiste en dos glicoproteínas : Gp IIb y IIIa. Los inhibidores selectivos de estos receptores son efectivos para prevenir la trombosis.

-El gen que codifica el brazo de Gp IIIa de la molécula es polimórfico en el exón 3, el alelo más frecuente codifica leucina (P1A1) y el menos frecuente codifica prolina (P1A2).

-Recientemente, el alelo P1A2 de la GpIIb-IIIa ha sido reportado como un factor de riesgo hereditario para eventos coronarios agudos especialmente en adultos jóvenes blancos.

-Este estudio no ha demostrado una asociación importante con Stroke. El P1A2 podría interactuar con otras condiciones que predisponen al Stroke, análogo al FV Leiden en la trombosis venosa central. Tampoco hay una asociación con el riesgo aumentado de IAM o trombosis venosa. Varias mutaciones puntuales en los genes que codifican Gp IIb-IIIa resultan en alteraciones en la agregación plaquetaria.

-El alelo P1A2 es más predominante en poblaciones blancas que en negros (20% VS 16%).

-7.3)- DEFICIT DE ANTITROMBINA III.

-La AT III es un inhibidor de proteasa heparino dependiente, vitamina K independiente, sintetizada en el hepatocito. Actúa sobre los factores de coagulación : XIIIa, XIa, IXa, Xa, y sobre la trombina neutralizándolos en forma irreversible a través de la formación de complejos ATIII- proteasa. Este efecto es marcadamente mayor en presencia de heparina.

-Es el inhibidor de trombina más comun y también inhibe otros factores de la coagulación. Su déficit se hereda con un patrón autosómico dominante con una penetrancia incompleta del 40 al 60%. La incidencia estimada en la población general puede ser tan alta como 1/2000 a 1/ 5000. Los eventos tromboticos son raros en la niñez pero el riesgo de trombosis en un individuo afectado es del 65% entre los 15 y 30 años. El riesgo aumenta con condiciones que predispongan a la hipercoagulabilidad tal como una cirugía mayor o embarazo.

.Se puede medir tanto funcional como inmunológicamente:

-Hay 2 tipos de déficit hereditario : el Tipo 1, caracterizado por una disminución de la actividad inmunológica y biológica de la AT y con una disminución de la síntesis de proteína normal y el Tipo 2 en el cual hay una mutación puntual en la porción de la molécula responsable de la ligación de heparina o trombina, caracterizado por un baja actividad biológica pero con buena actividad inmunológica, y con una función anormal de la molécula.

-El déficit adquirido de AT III puede aparecer en enfermedades hepáticas, en el síndrome nefrótico, en trombosis agudas, en coagulación intravascular diseminada, en la preeclampsia y por el consumo de anticonceptivos orales o administración de tamoxifeno y L-asparaginasa.

-Los fenómenos tromboembólicos afectan fundamentalmente el sistema venoso, y menos frecuentemente el arterial.

.Como la heparina recibe su efecto anticoagulante a partir de un aumento de la actividad de la AT, la resistencia a la anticoagulación sugiere este déficit.

.En el tratamiento de un fenómeno trombotico agudo, se indica heparina sódica más concentrados de AT para mantener niveles de 100%, seguido de administración a largo plazo de warfarina sódica para mantener un RIN de 2-3 como tratamiento profiláctico.

-7.4)-DEFICIT DE PROTEINA C.

-La PC es un factor clave en la regulación de la hemostasis. Es una proteína plasmática vitamina K dependiente que, en presencia de PS se convierte en un inhibidor potente de la coagulación. La PC se sintetiza en el hígado como una forma inactiva y es posteriormente activada por un cofactor llamado trombomodulina. La actividad de la PC está modulada por un inhibidor de 57000 Da y por la PS. Circula en el plasma como un precursor inactivado que es rápidamente convertido a PCA en contacto con trombina que se liga al receptor de trombomodulina en las células endoteliales. Una vez generada la PCA, inactiva dos cofactores de la cascada de coagulación : factor VIIIa y factor Va por proteólisis limitada. Por lo tanto, la PCA controla la conversión del FX a Xa y de la protrombina a trombina.

-La función de la PS como cofactor de la PCA está pobremente entendido. Aproximadamente el 60% de la PS en plasma está ligada a la proteína C4 del complemento. Sólo el 40% restante (libre) es capaz de mediar el efecto anticoagulante de la PCA.

.La alteración de PCA parece ser de 5 a 10 veces más frecuente que el déficit de AT, PC y PS en pacientes con trombosis venosa.

-El déficit de PS no produce resistencia a la PC. La respuesta a PCA está afectada por el nivel de PCA, el reactante usado para determinar el KPTT y la manipulación de la muestra.
.Existen *dos tipos* de déficit de PC : el Tipo 1, asociado a una disminución de la actividad biológica e inmunológica de la proteína-la más común- y la Tipo 2 con disminución de la actividad funcional de la proteína.

-La presentación clínica mas frecuente es la trombosis venosa profunda recurrente (63%) y embolia pulmonar (40%). También puede acelerar la enfermedad de pequeños vasos (infartos lacunares).
.Las enfermedades hepáticas, la administración de L-asparaginasa, la coagulación intravascular diseminada, el distress respiratorio del adulto, estados postoperatorios pueden estar asociados a la deficiencia adquirida de la PC así como cualquier proceso inflamatorio agudo. Los tests de laboratorio deben determinar la cantidad inmunológicamente activa y la actividad biológica funcional de la PC.

La necrosis cutánea a nivel del tronco y extremidades (más frecuente en la forma hereditaria) es una complicación potencial seria del inicio de tratamiento con warfarina. Se cree que resulta de un rápido descenso de los niveles de PC luego de que se han dado dosis de carga de warfarina. Por lo tanto, el tratamiento debe consistir en en la administración rápida de heparina (IV) seguida de bajas dosis de warfarina, con estrecho control del RIN.
.Ya que no se asocia fuertemente con enfermedad arterial, su screening no se justifica en isquemia cerebral.

-7.5)- RESISTENCIA A LA PROTEINA C ACTIVADA.

-La resistencia a la proteína C activada (PCA) ha sido identificada como la causa más común de trombosis familiar ; es por lo menos 210 veces más frecuente que cualquier otro déficit de proteínas de la coagulación. La resistencia a la PC (RPC) puede estar producida por una deficiencia hereditaria por una mutación genética de un factor anticoagulante que funciona como un cofactor de PCA : el factor V (fV Leiden); lo que determina una pobre respuesta anticoagulante a la PCA.

-Su déficit se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta con una prevalencia del 15 al 64% de los pacientes con historia personal y familiar de trombosis, comparado con una prevalencia del 2 al 7% en la población general o, puede ser adquirida. La forma hereditaria puede ser de tipo homo o heterocigota. Es posible que la gente con RPC severa sean homocigotas y presenten una púrpura fulminante neonatal mientras que la respuesta cercana a lo normal indica heterocigocidad y pueden tener trombosis venosas recurrentes y trombosis venosas e infarto cerebrales de jóvenes.

-EL diagnóstico se establece con un estudio funcional de resistencia de la PCA (pobre respuesta anticoagulante a la PCA con un método cronométrico) y un análisis genético que identifica la mutación para el f V Leiden. Recientemente se ha desarrollado un método de detección basado en el factor Xa (Accelerimat, Biomerieux), que no está influido por los niveles disminuidos del F V en plasma, también aumenta la especificidad para la mutación del F V Leiden cuando la prueba basada en el KPTT se realiza luego de la dilución de las muestras en plasma pobre en F V (Coatest modificado).

-El tromboembolismo venoso es la presentación mas frecuente pero también pueden ocurrir Strokes en jóvenes.

-7.6)- DEFICIT DE PROTEINA S.

-Es una proteína vitamina K-dependiente, sintetizada en células hepáticas y endoteliales que funciona como un cofactor para los efectos antioagulantes de la PC. Aumenta la afinidad de la PC por los fosfolípidos (FL) potenciando la inactivación del factor V y factor VIII activando la PC. La PS se encuentra libre- con las propiedades anticoagulantes- y ligada a una proteína ligadora de C4b (aproximadamente el 60%).

-Se hereda como autosómica dominante y hay dos tipos de déficit en el Tipo 1 hay una disminución de la forma libre y de la ligada a proteína y en el Tipo 2 hay una aumento de la proteína libre pero un nivel normal de la proteína en total.

-Puede aparecer como un reactante de fase aguda en inflamaciones agudas, en cuyo caso los niveles de proteína ligada aumentan hasta 400% pero luego vuelven a lo normal. Solo si los niveles siguen altos después de varios meses puede ser considerado como la causa del Stroke. Su déficit se ha asociado a trombosis venosa recurrente aunque la enfermedad arterial es menos frecuente. En adultos jóvenes puede presentar trombosis venosa y Strokes isquémicos.

-Los riesgos aumentan con la edad, en hombres fumadores, con el uso de anticonceptivos orales, luego de cirugías y traumatismos.

-El déficit adquirido puede resultar de enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, anemia falciforme, déficit de vitamina K, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, Lupus Eritematoso Sistémico y administración de L-asparaginasa.

.Se utiliza heparina en el tratamiento agudo de las trombosis seguida de administración a largo plazo de warfarina como prevención de tromboembolismos recurrentes.

-7.7)- DEFICIT DE COFACTOR II DE HEPARINA.

-Esta proteína plasmática es catalizada por la heparina a trombina inactivada.

.Se hereda en forma autosómica dominante asociada a una historia familiar de trombosis venosas y arteriales atípicas. También se encuentra en enfermedades hepáticas y coagulación intravascular diseminada.

.Se identifica por medio de tests serológicos.

.Puede producir AITs, amaurosis fúgax e infartos cerebrales.

-7.8)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS.

-Los anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) son una familia de anticuerpos (Ac) heterogéneos con reacciones cruzadas diversas cuyo origen y función no ha sido completamente dilucidada. El impacto patogénico de los Ac en pacientes individuales con trombosis es controvertido, especialmente cuando se encuentran en bajos títulos, ya que los Ac pueden reflejar la presencia coincidente en respuesta a ciertas medicaciones o infecciones más que ser la causa primaria del Stroke.

-Incluye al Inhibidor Lúpico (IL) y a las Anticardiolipinas (ACL). Se describieron inicialmente en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y se encuentran en hasta 50% de pacientes con esta enfermedad; en pacientes con LES, el riesgo de complicaciones

trombóticas es de 2 a 5 veces mayor si tienen IL. El IL y las ACL son Ac separados que pueden coexistir o no en un individuo. Alrededor de 80% de los pacientes con IL tienen ACL pero menos del 50% de los pacientes con ACL tienen IL. Algunos individuos tienen los dos Ac y, si esto tiene aparejado un riesgo mayor de trombosis, aún se desconoce. La mayoría de los pacientes con ACL no tienen LES. Una persona con IL tiene un riesgo aproximado del 30% de presentar un fenómeno tromboembólico.

-Menos frecuentemente se los ha detectado en pacientes con otras enfermedades autoinmunes tales como en la artritis reumatoidea, en la artritis temporal y trombocitopenia inmune; en el síndrome de Sneddon ; en neoplasias ; en infecciones agudas y crónicas de tipo viral, incluyendo HIV, sífilis y malaria y en relación a la administración de algunas drogas : clorpromazina, fenitoína, procainamida, hidralazina, quinidina, y penicilina. También se han encontrado en niños y adultos jóvenes sanos.

-Los isotipos de ACL son : Ig G, Ig M, e Ig A. Solo el isotipo IgG ha sido asociado a Stroke en forma estadísticamente significativa, el isotipo IgM puede representar un reactante de fase aguda y se puede detectar luego de una variedad de infecciones. El isotipo IgA tiene sólo relación anecdótica con Stroke y se ha asociado a otras entidades tales como Síndrome de Guillain Barré y mielopatías.

-AFL se encuentran en aproximadamente 20% de pacientes con un primer Stroke y son más frecuentes en Strokes de causa no determinada. El infarto cerebral focal es la manifestación más frecuente de trombosis arterial. Se presenta en pacientes más jóvenes, generalmente en mujeres, y con una alta chance de recurrencia.

-El IL y las ACL también se ha considerado como un factor de riesgo para la trombosis venosa cerebral, a edades más tempranas, con mayor extensión y trombosis del sistema venoso profundo con mayor frecuencia.

-Los estudios anatomopatológicos demuestran la presencia de vasculopatía trombótica pero no hay evidencia de vasculitis.

-El Síndrome AFL Primario requiere por lo menos uno de los siguientes elementos: trombosis arteriales- fundamentalmente cerebrales- y venosas, trombocitopenia, abortos espontáneos y la presencia de AFL : Ig G >20 GPL unidades o IL positivo; el significado de una Ig M elevada es menos claro. Los resultados serológicos pueden fluctuar por lo que se recomienda repetir los tests cuando la sospecha clínica de la enfermedad es alta. También pueden producir trombosis severas que lleva a isquemia ocular y cerebral, coronaria, mesentérica y vascular periférica. Así como de la vena cava, vena renal, vena hepática, trombosis venosas profundas y tromboembolismo pulmonar. Los infartos cerebrales múltiples son frecuentes conduciendo a la demencia vascular o encefalopatía isquémica.

-Puede haber una historia de migraña con déficits neurológicos focales transitorios y, menos frecuentemente, corea y livedo reticularis.

-Otras características serológicas del síndrome incluyen un KPTT prolongado, un test de VDRL falso positivo, y un test débilmente positivo de Ac antinuclear. Otras alteraciones del laboratorio menos comunes incluyen un descenso en la fracción 4 del complemento (C4) y anemia hemolítica. Una plaquetopenia está frecuentemente asociada a niveles moderados a altos de ACL e IL. Hasta 30% de los pacientes con AFL tienen Ac antiplaquetas pero no parece posible que los AFL activen a plaquetas intactas. Si otros factores de riesgo activan a las

plaquetas tales como : tabaquismo, diabetes o injuria endotelial, los AFL pueden contribuir a la trombosis relacionada a las plaquetas. Los AFL aumentan la activación de las plaquetas inducida por trombina y la formación de tromboxano y pueden bloquear la inhibición de la beta 2 glicoproteína 1 sobre el factor Xa-generador de la actividad de las plaquetas.

-El screening para AFL se justifica en pacientes con síntomas isquémicos cerebrales u oculares sin una causa clara ; si hay alguna anomalía en el laboratorio que sugiera síndrome AFL aún en presencia de factores de riesgo conocidos; en cualquier paciente con trombosis recurrentes ; cuando ocurre un Stroke en un individuo con antecedentes de trombosis recurrentes, trombocitopenia, manifestaciones de colagenopatías o abortos espontáneos. .Los resultados positivos deben ser confirmados con una prueba de reproducibilidad en un período de por lo menos 3 meses.

-7.9)- Diagnóstico de Laboratorio .

-Los tests de laboratorio incluyen un KPTT prolongado, trombocitopenia, VDRL falsa positiva, disminución de C4, Ac antinuclear positivo.

-El IL inhibe los tests de coagulación dependientes de fosfolípidos tal como el KPTT. La heparina y la warfarina interfieren con casi todos los tests para IL, excepto el STACLOT.

-El IL se diagnostica en 3 pasos : un método de screening debe demostrar una anomalía en los tests de coagulación dependientes de FL. Los estudios con mezclas de plasma deben posteriormente establecer que las anomalías se deben a la presencia de un inhibidor de la coagulación. Finalmente, se debe probar que el inhibidor está dirigido al fosfolípido y no contra otros factores específicos de la coagulación.

-El KPTT es el test más sensible para el IL. El sitio principal de acción del IL en la cascada de coagulación parece ser el paso de protrombina a trombina. Como el KPTT analiza la vía intrínseca de la coagulación, los pocos IL que inhiben la vía extrínseca, no serán detectados por este medio. Otros tests de screening incluyen el tiempo de Russell (veneno de víbora) y el tiempo de sangría. Unos tests adicionales confirmatorios han sido recientemente desarrollados utilizando 2 tipos de veneno de serpiente.

-El segundo paso es la demostración del inhibidor : Si el KPTT no se normaliza cuando se mezcla el plasma del paciente con plasma normal, se ha identificado un inhibidor. Para diferenciar este inhibidor de los que inhiben factores específicos de la coagulación, se debe demostrar su dependencia de los FL. El proceso de neutralización de las plaquetas, neutraliza el inhibidor a través del aumento de la cantidad de FL presentes, disminuyendo el grado de anomalía del KPTT.

-Los tests para el IL tienen sus limitaciones : no hay forma de determinar su título. Puede haber falsos negativos por la presencia de plaquetas y puede haber falsos positivos por la presencia de inhibidores específicos de factores anticoagulantes o infecciones.

-Los tests standard de ELISA para detectar AFL pueden realizarse en pacientes anticoagulados. Estos utilizan cardiopinas como el antígeno (Ag) fosfolipídico. También se pueden usar otros FL : fosfatidilserina o fosfatidiletanolamina. Los resultados se expresan en unidades de Ig G o Ig M. Una unidad es la actividad de un microgramo de inmunoglobulina purificada/ml en el test de ELISA. Los falsos negativos son muy raros pero los falsos positivos

pueden deberse a la presencia de una infección, hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo, edad avanzada, calentamiento de la muestra o multiparidad.

-La cuantificación del título de Ac es importante para la clínica. Hay standards para determinar los títulos de los isotipos Ig G e Ig M. Los títulos elevados de Ig G también se han correlacionado con antecedente de AIT, actividad del IL y trombocitopenia. Los pacientes con isquemia cerebral e IG G > 40 GPL U han tenido más eventos trombo-oclusivos subsecuentes, más frecuentemente y más tempranamente que pacientes similares con títulos de 10 a 40 GPL U. El título > 40 GPL puede ser un marcador pronóstico importante con un aumento de seis veces la probabilidad de AIT subsecuente y dos veces más de chance de Stroke recurrente. Los pacientes con títulos más altos tienen mayor riesgo de Stroke a pesar de iniciar un tratamiento con control de los factores de riesgo, antitrombóticos e inmunosupresores. En pacientes con abortos recurrentes, la presencia de dos o más Ac Ig G AFL de diversa especificidad, es más predictivo de pérdida fetal que la presencia de un solo Ac.

-El manejo de las muestras también es importante : los ciclos de congelado y descongelado de las muestras pueden determinar un descenso en el título que, en algunos casos puede llegar a la normalidad.

-Debido a la fluctuación de los niveles de los Ac muchos autores recomiendan retestear todos los pacientes positivos dentro de las 6-8 semanas. Generalmente, los pacientes con trombosis y ACL positivas permanecen positivos.

-Las características de los Ac que se cree están más relacionadas con complicaciones neurológicas y sistémicas son : altos y persistentes títulos de los subisotipos de Ig G2 e Ig G4. Los AFL que se asocian a drogas infecciones, no están relacionados a trombosis. En general, no hay una sola característica por laboratorio de los AFL que predigan confiablemente la posibilidad de trombosis. Algunos autores consideran que la presencia de una enfermedad autoinmune o un recuento de plaquetas < 50.000/mm³ son factores de riesgo importantes.

-La *fisiopatología* del fenómeno trombótico es controvertida. Puede reflejar la inhibición de la síntesis de prostaciclina que permite el funcionamiento libre del tromboxano A₂, la disminución de la producción de AT o la inhibición de la activación de la PC. Además, estos Ac pueden afectar a las plaquetas, limitar la producción del factor de relajación derivado del endotelio y probablemente también inhibir la vía intrínseca de fibrinólisis mediada por precalicreína.

-Los fosfolípidos (FL) cargados negativamente son cofactores esenciales en la generación de fibrina. FL similares son expuestos en la activación de las plaquetas y también son necesarios para la activación del sistema mayor anticoagulante que involucra a la PC y PS y la trombomodulina. Hay evidencias de la interferencia de los AFL en la función de la PC activada y estos Ac también podrían aumentar la agregabilidad plaquetaria. Otros estudios sugieren una alteración en la función del endotelio vascular en presencia de los AFL con disminución de la síntesis de prostaciclina y aumento de la liberación del cofactor adhesivo de las plaquetas : el factor de Von Willebrand. También se ha notado una interferencia con el sistema fibrinolítico.

-Los AFL pueden estar relacionados con factores genéticos : el HLA-DR3 y 4, DR7 y DWw53 y los alelos nulos del componente C4 del complemento se asocian con la producción de AFL en pacientes con LES. Los individuos con el gen HLA-DR3 tienen bajos niveles de células T

circulantes, bajos niveles de Ac, baja proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos, una alteración en la respuesta de linfocitos a citoquinas y otras anormalidades del sistema inmunológico. Las mujeres jóvenes positivas para HLA-DR3 tienen títulos de ACL más altos que las mujeres negativas. Se ha postulado que los AFL pueden aumentar a partir de una función supresora disminuida.

-El Ag preciso reconocido por los AFL aún no ha sido establecido, aunque es posible que existan varios Ag que desencadenan su patogenicidad. La unión fosfodiéster común a los FL y al ADN ha sido postulada como el epítopo y esto explicaría la reacción cruzada con el ADN.

-Los FL integran todas las membranas pero en una forma no inmunogénica. Los FL son inmunógenos en su forma hexagonal y no en la forma laminar, tal como están en las membranas normales. Para las ACL, la antigenicidad también depende del número de cadenas acilos en su composición ; la distancia entre los grupos fosfodiéster también parece importante y el largo de la cadena de ácidos grasos.

-Se ha postulado que los FL con grupos aniones expuestos pueden ser los Ag para los AFL. El paso crítico para exponer estos grupos aniones puede ser la remodelación de los FL a una forma hexagonal. Es posible que esta remodelación suceda a partir de la exposición a otros factores de riesgo tales como el tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemia. Esto puede explicar la prevalencia de otros factores de riesgo en pacientes con AFL. La remodelación también puede suceder a partir de la unión a cofactores : el FL se puede volver Ag cuando al unirse al cofactor cambia su conformación, o el FL y el cofactor forman un epítopo compartido, o el cofactor sufre un cambio conformacional luego de adherirse al FL. El cofactor es la Beta 2 glicoproteína 1 (b2-GP1), una glicoproteína con una masa molecular de 50 kd. La b2-GP1 representa un potencial nexo entre los AFL y las alteraciones de la coagulación. Se cree que el cofactor inhibe la vía intrínseca de la coagulación y la agregación de las plaquetas mediada por ADP. El cofactor puede inhibir la activación de la PC dependiente de FL al ocupar la superficie del FL ; así, inhibe la generación de factor Xa y la actividad de la protrombina en presencia de plaquetas activadas. Los ACL interfieren con esta inhibición pero no el IL. La glicoproteína puede tener un rol inmunogénico importante en la génesis de los AFL. Algunos investigadores postulan que las diferencias cuantitativas o funcionales de la b2-Gp1 entre los individuos determina si los individuos van a tener o no el síndrome AFL.

-Datos recientes indican que los ILs no están dirigidos a FL solamente pero posiblemente reconozcan un epítopo que es expuesto durante la unión de la protrombina a los FL. Algunas Ig G AFL requieren protrombina y no b2-Gp1 como cofactor.

-Se han descubierto Ac anti B2-Gp1 en pacientes con LES. Estos Ac se han asociado a la presencia de AFL y trombosis. Ac monoclonales anti B2-Gp1 pueden inducir una prolongación del KPTT dosis dependiente que es revertida mediante la agregación de plaquetas semejando el comportamiento del IL. Otros investigadores han encontrado una asociación entre niveles elevados de anti B2-Gp1, trombosis e IL en pacientes con LES. En algunos pacientes, la concentración o la actividad de estos Ac anticofactores puede estar disminuida, resultando en un aumento de AFL libres para unirse a FL de las membranas. Por otro lado, otros autores, han encontrado que los niveles de Ac B2-Gp1 no se correlacionaba fuertemente con los títulos de ACL o síntomas trombóticos.

-Los FL pueden alterar la función normal de los anticoagulantes naturales. Recientemente, se han aislado proteínas anticoagulantes de la placenta (PAP) que tienen una alta afinidad por

los FL cargados en forma negativa. Los AFL pueden inhibir en forma competitiva al PAP local de inhibir la activación de protrombina por los FL, resultando en trombosis de la placenta.

-Los pacientes jóvenes con Stroke e IL tienen un nivel mayor de actividad del inhibidor del plasminógeno inhibiendo potencialmente el mecanismo fibrinolítico y predisponiendo a trombosis. Igualmente, las alteraciones en el inhibidor de la activación del plasminógeno pueden ser sólo la respuesta al evento trombótico.

-El suero de pacientes con IL y otros AFL puede interferir con la activación o con la función de la PC y PS. Estas proteínas normalmente promueven la fibrinólisis e inactivan factores de la coagulación. Se han descrito Ac contra estos inhibidores naturales de la coagulación.

La b2-GP1 puede inhibir la activación de la PC in vitro pero su rol fisiológico relacionado a la PC se desconoce. Algunos AFL pueden interferir con la inactivación de los factores Va y VIIIa mediada por PC y PS y pueden inhibir la activación de la PC mediada por FL ocupando la superficie del FL. El IL no afecta la activación de la PC pero sí inhibe la actividad catalítica de la trombomodulina sin producir un déficit funcional en la PC. Los AFL tienen un efecto inhibitorio sobre el complejo PC activada-PS. La inhibición que producen los AFL del aumento de la degradación del factor V por la PS, se cree que no está mediado por la PS sino a través de la PC o del complejo de protrombina..

-Hay pocos datos que relacionen a los ACL con la actividad de la AT III, que juega un papel crucial en la inactivación de la trombina. Los glicosaminoglicanos (GAG) no expuestos son un componente mayor del endotelio vascular no trombogénico. Los AFL pueden tener reacciones cruzadas con los GAG, con la heparina, y con el sulfato de heparina. Algunos pacientes pueden tener anti-GAG que reaccionan con los GAGs endoteliales

La activación del complemento ocurre en pacientes con Stroke y AFL pero no en los negativos para AFL. Aunque el daño a las células endoteliales mediado por el complemento puede contribuir a la trombosis asociada a AFL, no hay evidencia de citotoxicidad del endotelio mediada por el complemento.

-Algunos estudios han demostrado una alteración en la producción de prostaciclina en el endotelio favorecida por los AFL. En otros estudios, los AFL inhiben la función de la PG I₂, limitando su estabilización de las plaquetas y produciendo vasodilatación. Los pacientes con IL y/o ACL y trombosis tienen una respuesta disminuida de la prostaciclina a la trombina. In vitro, los AFL purificados, reducen la actividad de la fosfolipasa A₂ (FL A₂) hacia los sustratos de FL. Los AFL pueden disminuir la liberación de ácido araquidónico en respuesta al calcio.

-Los AFL fomentan un estado protrombótico inmunomediado. Los trombos se forman directamente en los vasos cerebrales o en las válvulas cardíacas.

-7.10)- Tratamiento .

-No hay un tratamiento de preferencia por lo tanto, el manejo individual de los pacientes es empírico. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento.

-En los pacientes que no presentan una fuente cardioembólica o enfermedad oclusiva de grandes vasos, se puede intentar el tratamiento con aspirina (AAS) asociado a un estricto control de los otros factores de riesgo vasculares.

-El tratamiento puede estar dirigido al fenómeno trombótico, con antitrombóticos o a la respuesta inmunológica, con inmunosupresores. Con ambas estrategias, el tratamiento es aún empírico.

-No ha habido estudios rigurosos de tratamiento o protocolos bien controlados para enfermedades neurológicas asociadas a AFL. El WARSS y el APASS (antiFL Ac Stroke Study) han iniciado los planes para estudios pilotos de tratamiento para evitar eventos trombóticos recurrentes, incluyendo Stroke recurrente en pacientes con stroke y FL.

-En pacientes con Stroke y AFL no ha habido buena respuesta a ningún tratamiento específico. En paciente jóvenes con eventos recurrentes se debería iniciar un tratamiento más agresivo tanto para la trombosis como inmunológico.

-Si se decide anticoagular, se debe mantener un RIN de por lo menos 3. La warfarina con un nivel alto de anticoagulación parece ser más efectiva que la aspirina. Se recomienda el tratamiento por un período prolongado en forma empírica aunque los resultados son variables. A pesar de que la heparina se usa comúnmente para prevenir fenómenos tromboembólicos subsecuentes, aún no hay un acuerdo con respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

-Un fenómeno de rebote de hipercoagulabilidad con eventos tromboembólicos recurrentes puede ocurrir en pacientes con AFL al suspender el tratamiento anticoagulante y se puede manifestar como amaurosis fugax, trombosis venosa profunda o Stroke. El uso de warfarina también puede producir complicaciones en los pacientes con AFL ya que generalmente, esta enfermedad se asocia a otras alteraciones de la coagulación como el déficit de PS y déficit de protrombina, entre otras.

-Se ha utilizado aspirina en el tratamiento de pacientes con AFL y Stroke o AIT, sola o combinada con otras medicaciones. La dosis diaria ha variado entre 80 y 1300 mg. Ha sido efectiva en la prevención de isquemias cerebrales recurrentes anecdóticamente. El APASS ha reportado que 13 de 28 pacientes tratados con AAS tuvieron recurrencia de eventos durante un período de seguimiento de 14,5 meses. No es posible sacar conclusiones sobre la utilidad de la AAS a partir de estos reportes aislados.

-El tratamiento inmunosupresor puede realizarse con corticoides, inmunosupresores, plasmaféreis o inmunoglobulinas (Ig).

-Los corticoides se han utilizado en pacientes con isquemia ocular, tromboembolismo sistémico, trombosis venosa profunda y Stroke, solos o asociados a otros tratamientos, en dosis de 17,5 a 100 mg/d. Los resultados de estos estudios no han mostrado claros beneficios. El APASS reportó que 5 de 13 pacientes que recibían corticoides tuvieron eventos cerebrovasculares durante el seguimiento. Algunos autores han concluido que los corticoides no son efectivos en el tratamiento del síndrome AFL.

-Los inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida y metrotexate) se han indicado en combinación con otras medicaciones tal como prednisona y warfarina aunque la experiencia es limitada. Al dosar los títulos de Ig G ACL se ha constatado un descenso al iniciar el tratamiento. Aunque no todos los pacientes responden. Y los resultados terapéuticos no han sido uniformemente favorables.

-La plasmaféresis puede disminuir la cantidad de Ac circulantes en las enfermedades autoinmunes. Horas después de la remoción aproximada de 2.500 ml de plasma por paciente, se ha detectado un descenso de los títulos de Ig G ACL. Los niveles vuelven a la normalidad en 7 días y el IL vuelve a sus niveles basales en 24 hs. Cuando se la utiliza combinada con inmunosupresores, puede disminuir los niveles de Ac por un período de tiempo más prolongado.

-Se desconoce el mecanismo del tratamiento con Ig intravenosas (IV). Las IG pueden unirse a los receptores de los Ac de las células endoteliales u otras células impidiendo su interacción con los AFL. Los potenciales mecanismos de acción incluyen : una interacción competitiva con Ac antiplaquetas, la disociación de los Ac antiplaquetas de las plaquetas, y un efecto inhibidor directo sobre la función de las células B. Aún no hay demasiada experiencia con este tratamiento. Se debe tener precaución por la asociación temporal de los fenómenos tromboembólicos con tratamiento con Ig IV en pacientes con otras enfermedades neurológicas inmunomediadas. La base de estas complicaciones puede ser un aumento en la viscosidad sanguínea producida por las Ig.

-7.11)- TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA.

-Ocurre en 5 a 10% de los pacientes tratados. Diez por ciento de estos desarrollan tromboembolismo y 9% hemorragias.

-La producción de plaquetas es normal pero hay una disminución del recuento de plaquetas debido a un aumento en la agregabilidad con la formación de anticuerpos anti-plaquetas heparina dependientes. Es probablemente dosis específica pero es independiente de la vía de administración. La incidencia de Stroke arterial es < 2% y también se han reportado infartos venosos y AITs recurrentes. Los Strokes ocurren como consecuencia del daño endotelial con formación de trombos blancos en los vasos cerebrales.

-Hay 2 tipos. La más frecuente : Tipo 1, dentro de horas o días de iniciado el tratamiento es leve, con niveles de plaquetas alrededor de 100000/mm³ (no < 50000/uL), no es de tipo inmunológica, tiende a resolver en forma espontánea y los pacientes permanecen asintomáticos. Los niveles vuelven a la normalidad en pocos días a pesar de continuar el tratamiento con heparina.

.La Tipo 2, más frecuente con el uso de heparina bovina, es un efecto adverso mayor, inmunológicamente mediado contra los complejos heparina-plaquetas o por la agregación intravascular de las plaquetas. del uso de heparina., se caracteriza por niveles aumentados de IgG asociado a plaquetas. Ocurre de 6 a 14 días posteriormente al inicio del tratamiento a no ser que hubiera habido exposición previa. Los recuentos de plaquetas son < 10000/uL. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de trombosis venosa y/o arterial asociado a una alta mortalidad. Las complicaciones hemorrágicas son raras. Se previene con recuentos diarios de plaquetas, y exponer lo mínimo posible a los pacientes a heparina.

-El tratamiento requiere la suspensión inmediata de la heparina y la utilización de otras alternativas como heparinoides de bajo peso, ancrod, dextran, análogos de prostacilinas o warfarina, si son necesarios. En caso de hemorragias severas se han transfundido plaquetas pero este procedimiento de por sí puede predisponer al tromboembolismo. Los agentes antitrombóticos pueden acelerar la recuperación. Los agentes antiagregantes pueden inducir una rápida recuperación con bloqueo de la agregación plaquetaria inducida por la heparina.

Se han usado recientemente agentes trombolíticos con resultados positivos pero son sólo anecdóticos.

-7.12)- ALTERACIONES DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION.

-7.12.1)- ALTERACION EN EL FACTOR V.

El factor V de Leiden (FVR506Q) es un defecto genético en la molécula del factor V que le confiere una resistencia a la proteólisis por la PC activada (PCA). El Factor V Leiden es una mutación en un solo punto en el gen del factor V en el que la adenina es sustituida por guanina en la posición 1691 de un nucleótido. Esta mutación resulta en el cambio de la molécula del F V que la proteína C debería clivar en circunstancias normales y, parcialmente inactivar al F V. El resultado de esto es la resistencia a la PC activada. La PCA es un inhibidor natural de la coagulación que actúa inactivando los factores Va y VIIIa.

Es la anormalidad más frecuentemente detectada en pacientes con trombofilia hereditaria. Su prevalencia es del 3 al 5% en portadores heterocigotas.

Este factor se puede detectar comparando el KPTT en presencia y en ausencia de la PCA, pero este test tiene poca sensibilidad. La sensibilidad aumenta con el test con KPTT modificado utilizando plasma con déficit de F V o el veneno de serpiente de Russell con sangre completa o con plasma pobre en plaquetas.

También se lo puede estudiar por métodos de PCR RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Se ha descrito también una técnica de amplificación de la PCR alelo-específica que agrega más confiabilidad al método debido a un adicional apareamiento (mismatch) en la antepenúltima posición que permite obtener la misma especificidad que con la PCR RFLP.

Este factor puede contribuir a la hipercoagulabilidad de un pequeño pero significativo número de pacientes con AFL

No se ha encontrado una alta asociación entre el F V Leiden y Stroke isquémicos ni hemorrágicos. Se ha descrito una prevalencia del 11 al 21% en pacientes con trombosis venosas centrales.

-La mutación del factor V prevalece en hombres mayores de 60 años con un episodio de trombosis venosa.

-No hay una asociación entre el Factor V Leiden y riesgo de IAM o Stroke tromboembólico.

-7.12.2)- DEFICIT DE F VII.

-Se hereda en forma autosómica recesiva y puede ser homo o heterocigota.-

La presentación clínica es variable e incluye TVP, embolismo pulmonar, epistaxis, gingivorragias, metrorragias y Strokes hemorrágicos. También se han descrito Strokes isquémicos recurrentes.

El diagnóstico se establece a través de la anomalía en el tiempo de trombina y se confirma por los niveles bajos en suero.

Se asocia a enfermedad arterial y venosa en neonatos y niños pero no es un factor de riesgo significativo para Stroke isquémico en adultos.

Tanto los homocigotas como los heterocigotas para factor V Leiden tienen un riesgo aumentado de trombosis a lo largo de toda la vida pero usualmente son asintomáticos en la juventud a no ser que se asocien a otras condiciones protrombóticas genéticas o adquiridas tales como catéteres venosos centrales, traumas, neoplasias, curugías, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, déficit de PC o PS u homocistinuria.

-7.12.3)- HEMOFILIA A.

-Es una alteración recesiva ligada al X, que se presenta típicamente en gente joven.

La severidad del sangrado clínico está en relación a los niveles del factor en el momento del sangrado: <1% : sangrado espontáneos, >5% : sangrado solo luego de traumas leves, > 10% : sangrado solo luego de trauma o cirugía.

La concomitancia de anomalías en las células endoteliales de los pequeños vasos cerebrales, explican la ocurrencia de hemorragias cerebrales en ausencia de trauma o la presencia de sangrados múltiples.

Anomalías en el KPTT sugieren el diagnóstico y éste se confirma con el déficit de los niveles séricos.

-7.12.4)- ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND.

-Es autosómica dominante o autosómica recesiva. Hay una alteración del F VIII localizada en el cromosoma 12. Los pacientes son jóvenes y se presentan con epistaxis, sangrado mucoso, etc.

.El diagnóstico se establece con alteraciones del KPTT, tiempo de sangría y niveles séricos disminuidos.

-7.12.5)- DEFICIT DE F XI.

-Es una causa muy rara de Stroke hemorrágico. Se hereda como autosómica recesiva, usualmente presentada en jóvenes como un sangrado postquirúrgico muy severo.

.Una alteración en el KPTT sugiere su diagnóstico.

-7.12.6)- DEFICIT DE F XII.

-Se asocia a Strokes isquémicos.

.Se hereda en forma autosómica recesiva y se presenta en jóvenes como una tendencia a las trombosis.

.El diagnóstico se establece a partir de anomalías en el KPTT y déficit de sus niveles séricos.

-7.12.7)- DEFICIT DE F XIII.

-El F XIII es activado por la trombina y cliva la subunidad alfa entre Arginina 37 y Glicina 38 liberando el terminal amino de 37 residuos. La subunidad alfa tiene una reacción cruzada selectiva con monómeros de fibrina y otros sustratos incluyendo la alfa-2 antiplasmina. La fibrina ligada a la subunidad alfa muestra una alta resistencia a la fibrinólisis y una fortaleza mecánica aumentada. Se ha estudiado una mutación G a T en el codón 34 del exón 2 que codifica para valina -leucina (factor XIII Val 34 Leu), 3 aminoácidos del sitio de activación de la trombina. Esta mutación es protectora para enfermedad aterosclerótica pero los niveles de PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno) están aumentados y hay una mayor frecuencia del genotipo promotor de PAI-1 4G/4G que produce una inhibición de la fibrinólisis, por lo tanto, negativiza el efecto protector del F XIII Val 34 Leu (por la formación de estructuras de fibrina más débiles). Por lo tanto, protege contra los infartos cerebrales pero predispone a hemorragias intracerebrales.

.Generalmente se asocia a Strokes hemorrágicos. Se hereda en forma autosómica recesiva.

.El diagnóstico se establece con un test de estabilidad del coágulo.

-7.12.8)- DEFICIT DE VITAMINA K.

-Puede estar producido por déficits en la dieta, tratamiento antibiótico con depleción de la flora intestinal, nutrición parenteral, obstrucción del tracto biliar, enfermedades hepáticas severas y por un déficit congénito.

.La presentación neurológica más frecuente es un Stroke hemorrágico.

.El diagnóstico de laboratorio incluye anemia, alteración en KPTT, TP y déficit de factores II, VII, IX y X.

-7.12.9)- AUMENTO DEL F VIII.

-Un aumento mayor de 5 veces se ha asociado a Stroke isquémico.

.Los niveles persistentemente aumentados, luego de meses del Stroke, establecen el diagnóstico, ya que su aumento puede aparecer como un reactante de fase aguda.

-7.12.10)- PROTROMBINA.

-Se ha descrito recientemente una variante alélica del gen de protrombina en la cual la adenina es sustituida por guanina en la posición 20210 (G20210A) en el terminal 3' no codificante. Esta variante está asociada a niveles aumentados de protrombina. Aunque la molécula de protrombina es normal, su expresión no lo es. Su prevalencia es del 1 al 3%.

.La asociación de esta mutación al F V Leiden se ha relacionado con trombosis venosas y no con enfermedad arterial.

-7.12.11)- HOMOCISTINEMIA.

-La Homocistinemia es la suma de la homocisteína libre y la ligada a proteínas y de los derivados homocisteinil. En plasma, la homocisteína libre y el disulfido cisteína-homocisteína son el 20% del total. El resto de la homocisteína está ligada a proteínas.

-La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro sintetizado durante el metabolismo de la metionina y metabolizada vía transulfuración a cistiotina o metilada para formar metionina (como parte del ciclo de conservación del sulfuro). La metilación puede ocurrir a través de varios pasos y es dependiente de folato y de enzimas que contienen vitamina B12 y que se acumula en los tejidos en la enfermedad hereditaria homocistinuria. Algunas

enfermedades genéticas interfieren con la utilización de la homocisteína, afectando ya sea su conversión a cistationona (por déficit de la cistationina beta sintetasa) o su reconversión a metionina por una vía que requiere la formación de derivados metilados de la vitamina B12 y ácido fólico. En estas dos enfermedades, se acumula la homocisteína en una forma anormal en los fluidos sanguíneos, fundamentalmente como el disulfido homocisteína (homocisteína-homocisteína). y filtra en la orina. En el déficit de cistationina beta sintetasa, la metionina también se acumula en una forma anormal, en las otras enfermedades los niveles de metionina son bajos o normales.

-En los homocigotos se asocia frecuentemente con enfermedad vascular severa en la infancia y adolescencia, con una probabilidad estimada del 30% en <20 años y del 60% en < 40 años. La acumulación patológica de homocisteína en tejidos y en la sangre inicia la enfermedad vascular oclusiva a través del daño de las células endoteliales.

-En pacientes jóvenes, los niveles plasmáticos elevados de homocisteína impresionan ser un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular, también puede serlo en pacientes mayores. Los niveles elevados de homocisteína han sido asociados con niveles mayores de aterosclerosis carotídea.

.Un gen para homocistinuria puede estar presente en hasta 1 de 70 individuos.

-La asociación entre déficit de cistationina sintetasa y enfermedad tromboembólica prematura ha sido demostrada en estudios con más de 600 pacientes. Entre los pacientes con otras formas de homocistinuria severa, que han sido examinados por anatomía patológica se han encontrado cambios ateroscleróticos severos. En algunos estudios, la administración de homocisteína o sus derivados a animales de laboratorio ha provocado cambios ateroscleróticos.

-El mecanismo preciso celular y molecular involucrado en la patogénesis del daño vascular y trombosis aún debe ser definido. Los estudios in vitro y experimentos en animales soportan la hipótesis de que la homocisteína en exceso induce el daño celular endotelial e inicia el proceso de aterosclerosis en forma prematura.

-La homocisteína libre no es detectada normalmente por métodos de laboratorio pero un pequeño parte de homocisteína se encuentra ligada a la cisteína (homocisteína-cisteína) y también ligada a proteínas (homocisteína-proteínas). Inmediatamente después de la administración de una dosis de carga importante de metionina, se puede detectar homocisteína libre en plasma y los niveles de homocisteína-cisteína aumentan notablemente. Por lo tanto el nivel de homocisteína total soluble (homocist-cisteína, homocisteína-homocisteína) aumenta marcadamente. La mujeres premenopáusicas tienen menores concentraciones de derivados de homocisteína luego de la carga de metionina que los hombres o las mujeres postmenopáusicas por lo que hay que tener cuidado al hacer comparaciones con controles. Durante el ciclo activo de reproducción, la mujer puede estar protegida del daño vascular por su eficiencia en el metabolismo de la metionina, sin acumulación de homocisteína

-La medición in vivo de la actividad de la cistationona sintetasa se realiza en cultivos de fibroblastos tomados de biopsia de piel

-Recientemente, se han incluido formas más leves de alteración en el metabolismo de la homocisteína asociadas a enfermedades vasculares. Los individuos heterocigotas para el déficit de cistationina sintetasa y tal vez también otros con alteraciones más severas aunque

parciales del metabolismo de la homocisteína están en riesgo para enfermedad cerebrovascular y arterial periférica. La frecuencia de heterocigotas para homocistinuria en la población normal es de 1 en 70.

-Los pacientes con enfermedad vascular temprana sin factores de riesgo deben ser investigados para homocistinemia anormal u otras alteraciones en el metabolismo de la homocisteína.

-El tratamiento con vitamina B6 como cofactor de la cistationina sintetasa, vitamina B12 o ácido fólico, junto con dieta, aumentan en forma relativamente inocua la utilización de la homocisteína. Ningún estudio ha demostrado que el tratamiento con altas dosis de B6 detiene el daño vascular.

-Se han tratado pacientes con déficit de cistiotina beta sintetasa con piridoxina para reducir los niveles plasmáticos de metionina y reducir los niveles de homocisteína en sangre y orina. La respuesta parece depender de la actividad residual de la enzima mutante.

-Niveles plasmáticos normales para sanos varían de 6 micromoles en japoneses y 13 micromoles en Sud América, probablemente debido a técnicas diferentes de análisis o, más probablemente a diferencias reales entre las distintas poblaciones. Es por esto que la homocistinemia puede tener un rol importante en la variación de enfermedad cerebrovascular en las distintas poblaciones.

-7.12.12)- FIBRINOGENO.

-Los niveles elevados de fibrinógeno constituye un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares. Los niveles de fibrinógeno son mayores en mujeres y en individuos con otros factores de riesgo para la aterogénesis tales como hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad y hematocrito elevado y dislipidemia.

-Los efectos deletéreos de esta proteína parecieran estar mediados a través de su rol en el estado hemorreológico, promoviendo un estado de hipercoagulabilidad ; aumentando la viscosidad plasmática y acelerando el mismo proceso de aterogénesis, como un componente esencial en la agregación plaquetaria. La cantidad de fibrinógeno depositado y el tamaño del trombo están directamente relacionados con el nivel de fibrinógeno en plasma. De acuerdo con estudios epidemiológicos prospectivos, el riesgo de presentar un evento cardiovascular es de 1,8 a 4,1 veces mayor en individuos con niveles de fibrinógeno mayor .

-El polimorfismo en el locus del beta-fibrinógeno está asociado con la concentración plasmática de fibrinógeno y la coronariopatía. Se ha propuesto que el genotipo T/T 148 promotor del beta-fibrinógeno sea un factor de riesgo para la aterosclerosis carotídea en los individuos de mediana edad y mayores.

-La afibrinogenemia se asocia con hemorragias intracerebrales, así como sangrado del cordón umbilical, y sangrado gastrointestinal. Se hereda en forma autosómica recesiva.

-En la disfibrinogenemia, la molécula de fibrinógeno es anormal y lleva a la formación de un trombo anormal resistente a la fibrinólisis. Stroke es una complicación rara.

-7.12.13)- t-PA.

-Los niveles elevados de antígeno t-PA (>95% con respecto a la población control) están independientemente asociados con un riesgo 4 veces mayor de Stroke en el futuro. Este hallazgo es consistente con la hipótesis de que la activación del sistema fibrinolítico endógeno ocurre varios años antes de una oclusión vascular arterial. El t-PA es el principal mediador de la fibrinólisis intravascular.

-Las concentraciones de t-PA se correlacionan con la aterosclerosis carotídea.

El inhibidor primario de la fibrinólisis : PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno Tipo 1) está asociado a riesgo de IAM en hombres jóvenes y el t-PA -principal mediador de la fibrinólisis intravascular- está asociado a riesgo de oclusión coronaria.

Como ambos, t-PA y PAI-1 son secretados por el endotelio vascular, es posible que la concentración de estos factores fibrinolíticos aumenten en respuesta a la aterosclerosis, al daño endotelial o a ambos en sujetos asintomáticos.

-7.13)- BIBLIOGRAFIA

-S. Harvey Mudd. Vascular Disease and Homocysteine Metabolism. NEJM, vol 313, N°12 : 751-753,1985

-Heterozygosity for Homocystunuria in Premature Peripheral and Cerebral Godfried H. J. Boers, Antony G. H. Smals, Frans J. M. Trijbels et al. Occlusive Arterial disease. NEJM, Vol 313, N°12 : 709-715, 1985.

-Juan R. Carhuapoma, Panayiotis Mitsias, Steven R. Levine.Cerebral Venous Thrombosis and Anticardiolipin Antibodies. Stroke, 1997 ; 28 : 2363-2369

-Steven R. Levine, Leeza Salowich-Palm, Kara L. Sawaya, et al.Ig G Anticardiolipin Antibody Titer >40 GPL and the Risk of Subsequent Thrombo-occlusive Events and Death. A Prospective Cohort Study. Stroke, 1997 ;28 : 1660-1665

-E.S. Roach, José Biller. Cerebrovascular disease in Young Patients. American Academy of Neurology 1998 Annual Educating Program ; VI : 3AS.004

-Edward Feldmann and Steven R. Levine.Cerebrovascular Disease with Antiphospholipid Antibodies : Inmune Mechanism, Significance, and Therapeutic Options. Ann. Neurol 1995 ; 37 (S1) : S114-S130

-Bhuwan P Garg, André duroche, José Biller. Stroke in Children and Young Adults. Cerebrovascular Disease : Pathophysiology, diagnosis and Management. Myron D. Ginsberg, Julien Bogousslavsky, Vol. II, Ch 6, 1997

-Akhtar M.S., Blair A. J., King T.C., Sweeney J. D. Whole Blood Screening Test for Factor V Leiden using Russell Vipoer Venom Time-based assay. Am. J. Clin. Pathol. Vol 109, N° \$, pp 387-391, 1998

-Hazard N., Cornillet P., Droull C, Gillot L., Potron G., Nguyen P. Factor V Leiden : detection in whole blood by ASA PCR using an additional mismatch in antepenultimate position. Thromb. Res. Vol. 88, N° 1, pp. 59-66, 1997

-Delahousse B., lochmann S., Pouplard C., Fimbel B., Charbonnier B., Gruel Y.Pseudo-homozygous activated prot C resistance due to coinheritance of heterozygous factor V Leiden mutation and type I factor V deficiency. Variable expression when analysed by different activated prot C resistance functional assays. Blood, Coagul Fibrinolysis Vol 8, N°8, pp 503-9, 1997

-Kannel W.B. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. Drugs Vol. 54, Suppl 3, pp 32-40, 1997

-de la Serna G. Fibrinogen : a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature. J. Farm. Pract. Vol 39, N° 5, pp 468-477, 1994.

-Qizilbash N. Fibrinogen and cerebravascular disease. Eur. Heart J. Vol 16, Suppl A, pp 42-45, 1995

-Heunrich J., assmann G. Fibrinogen and cardiovasvcular risk. J. Cardiovascular Risk (ISSN 1350-6277) Vol 2 N ° 3, pp 197-205, 1995

- Schmidt H., Schmidt R., Niederkorn K., Horner S., et al. Beta-fibrinogen gene polymorphism (C148à T) is associated with carotid atherosclerosis : results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (ISSN 1079-5642) Vol 18 N°3, pp 487-92, 1998
- Ames p.R., Tommasino C., D'Andrea G., Iannaccone L., Brancaccio V., Margaglione M. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies- prevalence and significance. *Thromb Haemost.* Vol 79, N°1 pp 46-49, 1998
- Andrew J. Catto, Hans P. Kohler, Sally Rannan, et al. Factor XIII Val 34 Leu. A Novel Association with Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 1998 ; 29 : 813-816.
- W.T. Longstreth Jr, F.R. Rosendaal, D.S. Siscovick, et al. Risk of Stroke in Young Women and Two Prothrombotic Mutations : Factor V Leiden and Prothrombin Gene Variant (G20210-A). *Stroke* 1998 ; 29 : 577-580
- Bentolila S., Ripoll L., Drouet L., Mazoyer E., Woimant F. Thrombophilia due to 20210Gà A Prothrombin polymorphism and Cerebral Ischemia in the Young. *Stroke* 1997 ; 28 : 1846-1847 (letter).
- Kathyn R. Wagner, Wayne H. Giles, Constance J. Johnsons, et al. Platelet Glycoprotein receptor IIIa Polymorphism P1A2 and ischemic Stroke Risk. The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 1998 ; 29 : 581-585.
- Ridker P.M., Hennekens L.H., Schmitz C., Stampfer M.J., Lindpainter K. P1A1/A2 Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIIa and risk of myocardial infarction, Stroke and venous Thrombosis. *Lancet* 1997 ; 349 : 385-388
- Svensson P.J., Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for Venous Thrombosis. *NEJM* 1994 ; 330 : 517-522
- Bauer. Hypercoagulability- a new cofactor in the Protein C anticoagulation Pathway. *NEJM* 1994 ; vol 330 : 566
- Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briet E., Vanderbroucke J.P., Bertina R.M. Venous Thrombosis due to poor anticoagulation response to activated protein C : Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993 ; 342 : 1503-6
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpainter K., Stampfer M.J., Eisenberg P.R., Miletich J.P. Mutation in the Gene Coding for coagulation Factor V and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Venous Thrombosis in Apparently Healthy men. *NEJM* 1995 ; 332 : 912-917
- P.D. Forsyth, G. Dolan. Active Protein C Resistance in Cases of Cerebral Infarction. *Lancet* 1995 : 345 : 795 (letter)
- Paul M. Ridker, Charles H. Hennekens, Meri J. Stampfer, JoAnn e. Manson, Douglas e. Vaughan. Prospective Study of Endogenous Tissue Plasminogen Activator and Risk of Stroke. *Lancet* 1994 ; 343 : 940-943
- Georg Alftan, Antti Aro, K. Fred Gey. Plasma Homocysteine and Cardiovascular disease mortality. *Lancet* 1997 ; 349 : 397
- Thorarensen O., Ryan S., Hunter J., Yomkin D.P. Factor V Leiden Mutation. An unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke and placental thrombosis. *Ann Neurol.* 1997 ; 42 : 372-375
- Press R.D., Lin X. Y., Beanar N., Coull B.M. Ischemic Stroke in the elderly. Role of the common Factor V Mutation Causing resistance to Activated Protein C. *Stroke* 1996 ; 27 : 44-48
- Mandel A., Brenner B., Berant M et al. Coexistence of Hereditary Homocystinemia and Factor V Leiden. *NEJM* 1996 ; 334 : 763-68
- Jeffrey Lefkowitz, Edward F. Plow and Eric J. Topol. Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Receptors in Cardiovascular Medicine. *NEJM* 1995 ; 332 : 1553-1559
- M. Greaves. Coagulation Abnormalities and Cerebral Infarction. Editorial. *Journal of Neurol, Neuros and Psychiatry* 1993 ;56 : 433-439.

1. -. 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: Neuronas 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..

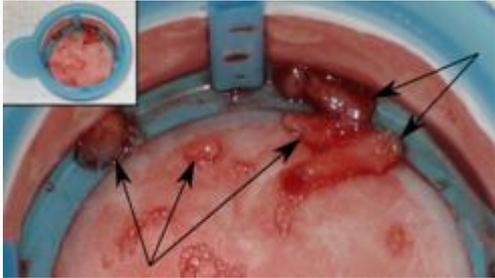
-TOMO II -

CAPÍTULO V III -

-8)- ÉMBOLO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

Émbolo



Trombo intracoronario extraído durante una **intervención coronaria percutánea**, que potencialmente pueden volverse embólicos. Cada flecha indica un trombo.

Clasificación y recursos externos

Especialidad	Medicina de emergencia y cirugía vascular
CIE-10	I74 , I82 , O88 , T79.0-T79.1
CIE-9	444.9
DiseasesDB	18165
PubMed	Buscar en Medline mediante PubMed (en inglés)
MeSH	D004617

-En [medicina](#), un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa que se libera dentro de los vasos y es transportada por la sangre a un lugar del organismo distinto del punto de origen, pudiendo provocar una embolia (oclusión o bloqueo parcial o total de un vaso sanguíneo por un émbolo). El término fue usado por primera vez en 1848 por el médico alemán [Rudolf Virchow](#) (1821-1902).¹ Se contrasta con un [trombo](#), el cual es la formación de un coágulo dentro del vaso sanguíneo, en vez de ser transportado a un lugar distante, como es el caso de un émbolo. La mayoría de los émbolos son trombos o fragmentos de los mismos, por lo que se habla de tromboembolismo.

-Índice.

-8)- ÉMBOLO.

-8.1)- [Definición](#).

-8.2)- [Clasificación](#).

-8.3)- [Patología](#)

-8.3.1)- [Embolismo Graso](#).

-8.3.2)- [Embolismo Aéreo](#).

-8.3.3)- [Otros Embolismos](#).

-8.3.3.1)- [Complicaciones](#).

[3.4 Émbolos cardíacos](#)

-8.4)- [Tratamientos](#).

-8.5)- [Prevención](#).

-8.6)- [Referencias](#)

-8.1)- Definición.

-Hay diferentes tipos de émbolos, definidos de acuerdo al material embólico:

- [Tromboembolismo](#) o [tromboembolia](#): embolismo de un trombo o [coágulo](#) sanguíneo.
- [Embolismo graso](#): embolismo de gotas de [grasa](#).
- Embolismo aéreo o [embolismo gaseoso](#): embolismo de burbujas de aire.
- [Embolismo séptico](#): embolismo de pus que puede contener [bacterias](#).
- [Embolismo tisular](#): embolismo de pequeños fragmentos de tejido.
- [Embolismo de cuerpo extraño](#): embolismo de materiales extraños incluyendo pequeños objetos.
- [Embolismo de líquido amniótico](#): embolismo de [células fetales](#), [cabello](#), etc., que entran al torrente materno.

-8.2)- Clasificación.

-Se distinguen tres tipos de émbolos, dependiendo del estado físico de la partícula a la deriva:

- sólido
- líquido
- gaseoso.

-Estos cuerpos extraños pueden presentarse en distintos tamaños y formas. Las variaciones en tamaño implican la posible obstrucción de casi toda la gama de vasos existentes en el cuerpo: [arterias](#) (caso más común), [arteriolas](#), [capilares](#), [vénulas](#) y [venas](#).

-Los émbolos sólidos son los más frecuentes y generalmente se producen durante la disolución de un trombo, resultando un émbolo trombótico. Pueden alcanzar tamaños considerables, llegando a ser mortales en caso de oclusión a la arteria pulmonar, por

ejemplo.

.Los émbolos líquidos se pueden producir por embolia grasa, causada por fractura, en que ocurre infiltración de restos de tejido adiposo en los vasos, o por embolia de [líquido amniótico](#), observada en partos complicados, donde un desgarro en el [miometrio](#), permite la entrada del líquido, rico en células muertas, grasa, [lanugo](#), trofoblastos, etc, a las venas de la madre.

.Los émbolos gaseosos se producen por una descompresión abrupta, que genera burbujas dentro de la sangre. Este tipo de embolia es común en buzos, cuando ascienden rápidamente desde profundidades considerables del mar hasta la superficie. También puede ocurrir durante cirugías, en [tórax](#) o [cuello](#), o por heridas profundas en tórax.

-Basado en la ruta que toma el émbolo, pueden haber tres tipos:

- anterógrada;
- retrógrada;
- paradójica.

.En un émbolo anterógrado, se dice que el movimiento del émbolo viaja en dirección del flujo sanguíneo.

.En el embolismo retrógrado, un caso poco frecuente, el peso del émbolo es tal, que se opone a la dirección del flujo sanguíneo, usualmente de importancia solo en venas con una velocidad sanguínea baja.²

.En el embolismo paradójico, también llamado embolismo cruzado, el émbolo de una vena cruza al sistema arterial, usualmente se produce en defectos del [corazón](#), donde existe un [shunt](#) sanguíneo o en [fístulas arteriovenosas](#).³

-8.3)-Patología.

-En un tromboembolismo, el trombo :coágulo sanguíneo, creado en un vaso sanguíneo se desprende completa o parcialmente del sitio de implantación inicial. El torrente sanguíneo lo llevará en forma de un émbolo, por la circulación a varias partes del cuerpo, donde tiene el potencial de bloquear la luz o cavidad del vaso , y ocasionar su obstrucción u oclusión.

.La diferencia entre un trombo y un émbolo, es que el trombo está siempre adherido a la pared del vaso sanguíneo, mientras que un émbolo tiene libertad de movimiento dentro del vaso. Esa diferencia es importante para los [patólogos](#), en determinar si la causa del coágulo fue por una trombosis o por una masa coagulada *post mórtem*. Un vaso sanguíneo así bloqueado ,puede conllevar a diferentes patologías como una [estasis](#) o [isquemia](#).

-8.3.1)- Embolismo Graso.

-Un tromboembolismo no es la única causa de obstrucción del flujo sanguíneo, dentro de un vaso, cualquier tipo de embolismo puede ocasionar el mismo problema. Un embolismo graso, por ejemplo, ocurre cuando gotas de grasa endógena , proveniente del mismo organismo, escapa a la circulación sanguínea. La entidad más frecuente que causa este trastorno es la [fractura](#) de un [hueso](#) tubular, como el [fémur](#), produciendo una fuga de tejido graso, proveniente de la [médula ósea](#), hacia los vasos sanguíneos desgarrados.

-8.3.2)- Embolismo Aéreo.

-El embolismo aéreo, por su parte, proviene generalmente de fuentes exógenas, como la ruptura de un [alvéolo](#), haciendo que el aire inhalado se fugue a los vasos sanguíneos. Otra causa común es la perforación de la [vena subclavia](#), por un accidente o durante una operación, en un lugar donde haya presión negativa. El aire es aspirado a las venas por la

gradiente causada con la presión negativa de la expansión [torácica](#), durante la fase de [inhalación](#) respiratoria. Un embolismo aéreo puede también ocurrir durante la infusión de una [terapia intravenosa](#), al inyectar en la vena burbujas de aire, una anomalía [iatrogénica](#) extremadamente rara.

-El embolismo aéreo es usualmente una preocupación para buceadores en aguas profundas porque los gases sanguíneos, usualmente [nitrógeno](#) y [helio](#), pueden ser disueltos con facilidad durante el descenso oceánico. Sin embargo, cuando el buceador asciende de vuelta a la superficie, y a [presiones atmosféricas](#) normales, los gases se vuelven insolubles, causando la formación de pequeñas burbujas en la sangre. Este es el principio conocido en el [síndrome de descompresión](#), una teoría relacionada con la [ley de Henry](#) de la [química física](#).

-8.3.3)- Otros Embolismos.

-Otros embolismos son poco frecuentes, como el embolismo séptico, en el cual una porción de tejido [purulento](#), es desalojada de su foco original. El embolismo tisular es un tanto equivalente a la [metástasis](#) de un [cáncer](#), cuando fragmentos del tejido maligno, se infiltra en los vasos sanguíneos. Otra forma de embolismo es un cuerpo extraño exógeno, proveniente de afuera del cuerpo, que entra al organismo, como por ejemplo, [talco](#), una [bala](#), etc., causando una obstrucción física en algún punto de la circulación sanguínea.⁴ Finalmente, también se puede presentar un embolismo de [líquido amniótico](#), una complicación [obstétrica](#) mortal en el 50% de los casos, que ocurre en el [alumbramiento](#).⁵

-8.3.3.1)- Complicaciones.

-Asumiendo que la circulación sanguínea esté en un estado normal, un émbolo, sea gaseoso, grasa o celular, o un trombo formado y liberado de una vena sistémica, siempre impactará en los pulmones, después de pasar por el lado derecho del corazón. De ese modo se forma un [embolismo pulmonar](#), que puede ser una complicación de una [trombosis venosa profunda](#).⁶ Contrario a la creencia popular, el sitio más común para la formación de una embolia pulmonar, son las [venas femorales](#) y no las venas profundas de la [pantorrilla](#). Si bien es cierto, que las venas de la pantorrilla son sitios predilectos para la formación de trombos, no son un sitio común de origen de émbolos.

-Algunas anomalías congénitas de la circulación, en especial los defectos septales, agujeros en el septum cardíaco, permiten que un émbolo de la circulación sistémica venosa cruce al sistema arterial, y llegue a parar cualquier parte del cuerpo, llamándose así un embolismo cruzado o paradójico.⁷ La más común de estas anomalías es la persistencia del [agujero oval](#), que ocurre en cerca del 25% de la población adulta. Debido a que la presión en el lado izquierdo del corazón es mayor que el derecho, el defecto en este caso funciona como una válvula, estando normalmente cerrado. En ciertas circunstancias puede ocurrir un embolismo cruzado, desviándose el émbolo al sistema arterial al venoso, y potencialmente alojándose en el cerebro, causando un [accidente cerebrovascular](#).⁸

-Los émbolos a menudo tienen consecuencias más serias cuando ocurren en áreas del cuerpo, que no gozan de un suministro redundante de sangre, como el cerebro, el corazón y los pulmones. La causa más frecuente de un infarto renal, es el fenómeno oclusivo de un émbolo, en la mayoría de los casos de origen cardíacos.⁹

-8.3.4)- Émbolos Cardíacos.

-Un émbolo que nace en el corazón ,por ejemplo de un trombo de la [aurícula izquierda](#) a raíz de una [fibrilación auricular](#) o por un émbolo séptico de una [endocarditis](#), puede causar obstrucciones en cualquier parte del cuerpo.¹⁰ Un émbolo que vaya a terminar en el cerebro, sea de origen cardíaco o [carotídeo](#), con gran probabilidad causará un [derrame cerebral isquémico](#).

-Los émbolos de origen cardíaco son eventualidades frecuentemente vistas en la práctica clínica. La formación de un trombo en una de las aurículas, como consecuencia de un [defecto valvular](#), ocurre básicamente en pacientes con trastornos de la [válvula mitral](#),¹¹ en especial aquellos con [estenosis mitral](#) y fibrilación auricular.¹² En la ausencia de una fibrilación auricular, la [insuficiencia mitral](#) por sí sola tiene una muy baja [incidencia](#) de tromboembolismos. El riesgo absoluto de un émbolo por fibrilación auricular idiopática ,depende en otros factores de riesgo, tales como la: [senilidad](#), [hipertensión](#), [diabetes](#), [insuficiencia cardíaca](#) reciente o un previo derrame.

-La formación de un trombo puede ocurrir igualmente en uno de los [ventrículos](#), y ocurre en aproximadamente 30% de los [infartos de miocardio](#) de pared anterior, comparado con solo 5% de infartos inferiores. Otros factores de riesgo incluyen una reducida [fracción de eyección](#) (<35%), la extensión del infarto, así como la presencia concomitante de una fibrilación auricular.⁹ En los primeros tres meses después de un infarto, las [aneurismas](#) del ventrículo izquierdo, tienen un riesgo de embolización cercano a un 10%.

-Los pacientes con válvulas prostéticas, también tienen un riesgo importante de tromboembolismo. El riesgo varía de acuerdo al tipo de válvula implantada ,sea bioprotesis o mecánica, al lugar implantado : mitral o aórtica, y en la presencia de otros factores como: una fibrilación auricular, disfunción del ventrículo izquierdo, un previo émbolo, etc.

-8.4)-Tratamientos.

-El tratamiento para un embolismo depende de varios factores. La causa del embolismo debe ser diagnosticada y tratada con mayor prontitud. Uno de los factores que se toma en consideración es el tipo de embolismo y el tamaño de este. También se toma en consideración el lugar donde el embolismo está localizado.

.Por lo general, medicamentos son administrados, para prevenir la formación y el crecimiento de coágulos sanguíneos, y también para mejorar el fluido de sangre a las partes afectadas del cuerpo.

. Entre algunos de los medicamentos para tratar el embolismo, se encuentran los anticoagulantes como Warfarin y Heparin, los cuales son utilizados para regular y prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

.Obstrucciones serias requieren tratamiento de emergencia.

.Entre estos tratamientos se encuentran: la angioplastia, la embolectomía, y el bypass arterial. La angioplastia consiste en introducir un catéter de balón en la arteria bloqueada ,el cual la dilata y facilita su desbloqueo.¹³

.La embolectomía consiste en remover el coágulo de sangre a través de cirugía, en la cual se introduce un tubo de catéter en el brazo o muslo, y este es guiado hasta llegar a la obstrucción.

.En el bypass arterial, la arteria tapada es reemplazada con una arteria artificial creada en el laboratorio.¹⁴

-8.5)- Prevención.

-Hay muchos factores los cuales ayudan a reducir el riesgo de desarrollar un embolismo. - Entre estos se encuentran llevar una dieta rica en fibras y baja en grasa. También se deben de incluir frutas y vegetales frescos. Limitar la cantidad de [sal ingerida](#), que no sobrepase de seis gramos diarios. El sobrepeso también juega un factor importante por lo cual se debe mantener el peso ideal para cada individuo. ejercitándose diariamente. El no fumar mantiene los niveles de oxígeno en la sangre, y previene de que se acumulen tóxicos que puedan causar una obstrucción.¹⁵

-8.6)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Hellemans, Alexander; Bryan Bunch (1988). *The Timetables of Science*. Nueva York: Simon and Schuster. p. 317. ISBN 0671621300.
2. [Volver arriba ↑](#) Departamento de Anatomía Patológica (Chile): «[Embolia](#)», artículo publicado en el sitio web de la Facultad de Medicina, de la [Universidad de La Frontera](#), 2001.
3. [Volver arriba ↑](#) Blanes Mompó, J. I.; Lozano Vilardell, P.; Flores Mpez, D.; M-Rimbau Muñoz, E.; Corominas Roura, C., Juliá Montoya, J. (2005): «[Embolismo paradójico](#)», artículo publicado en *Angiología*, págs. 163-166; marzo de 2005.
4. [Volver arriba ↑](#) Carlos Chamorro-Mera (1994). «[El caso radiológico](#)». *Colombia Médica*: 65-6. Archivado desde [el original](#) el 27 de noviembre de 2015.
5. [Volver arriba ↑](#) Amado Alejandro Báez, Ediza M. Giraldez y Andrei Pop. [Crónica de una Muerte "no" anunciada: un Caso de Embolismo por Líquido Amniótico](#) Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias.
6. [Volver arriba ↑](#) Por MedlinePlus (marzo de 2006). «[Émbolo pulmonar](#)». *Enciclopedia médica en español*.. «La causa más común de una embolia pulmonar es un coágulo sanguíneo en las venas de las piernas, llamado trombosis venosa profunda (TVP), y muchas se resuelven por sí solas, aunque algunas pueden producir enfermedades graves o incluso la muerte.»
7. [Volver arriba ↑](#) BURNEO DE LAS CASAS, Jorge. Ataques Cerebrovasculares isquémicos en Pacientes Jóvenes: reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hered*. [online]. oct./dic. 1999, vol.10, no.4 [citado 27 de diciembre de 2007], p.167-174. Disponible en la World Wide Web: [\[1\]](#). ISSN 1018-130X.
8. [Volver arriba ↑](#) Por MedlinePlus (marzo de 2006). «[Persistencia del agujero oval](#)». *Enciclopedia médica en español*.. «Ha habido algunos estudios que sugieren que los pacientes de edad avanzada y que padecen de persistencia del agujero oval tienen una tasa mayor de ciertos tipos de accidentes cerebrovasculares (tromboembólicos). Si se presenta persistencia del agujero oval, el coágulo entonces puede pasar del lado derecho al lado izquierdo, desde donde puede viajar al cerebro y alojarse allí, impidiendo que la sangre fluya a esa parte (accidente cerebrovascular).»
9. [Saltar a: ^a ^b](#) XAMBRE, L., CERQUEIRA, M., SILVA, V. et al. Isquemia renal aguda: causa rara de lumbalgia. *Actas Urol Esp*. [online]. 2005, vol. 29, no. 3 [citado 2007-12-27], pp. 322-331. Disponible en: [\[2\]](#). ISSN 0210-4806.
10. [Volver arriba ↑](#) Eddy Rosales Guibert; Yoel A. Fernández Moreno, Orlando Ramos Preves, Rafael Martín Torres (enero - marzo de 2004). «[Infarto agudo del miocardio por embolismo séptico en una paciente con endocarditis infecciosa](#).» (formato en el que está dicha copia, si es distinto al HTML). *MEDISAN* 8 (1): 51-53. identificador, tal como ISSN, PMID, etcétera.
11. [Volver arriba ↑](#) GOMEZ, Rubén, PENAS, José Luis, FLEITAS, Cristina et al. Trombo libre en aurícula izquierda. *Biomédica*. [online]. set. 2005, vol.25, no.3

[citado 28 Dezembro 2007], p.293-294. Disponível na World Wide Web: [\[3\]](#). ISSN 0120-4157.

12. [Volver arriba ↑](#) GOLDSMIT, A, GOMES MARQUES, R, DELUCA, C et al. Tratamiento endovascular de la trombosis aguda por tromboaspiración. Rev. costarric. cardiol. [online]. mayo 2004, vol.6, no.2 [citado 28 de diciembre de 2007], p.73-74. Disponible en la World Wide Web: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422004000200008&lng=es&nrm=iso. ISSN 1409-4142.
13. [Volver arriba ↑](#) www.wikipedia.org/wiki/angioplastia
14. [Volver arriba ↑](#) www.localhealth.com/article/embolism/treatments
15. [Volver arriba ↑](#) www.nhs.uk/conditions/embolism/pages/introduction.aspx

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Émbolo&oldid=101453350>»

-Categorías:

- [Enfermedades hematológicas](#)
- [Enfermedades vasculares](#)
- [Términos médicos](#)

[Editar enlaces](#)

- Se editó esta página por última vez el 27 agosto 2017 a las 14:26.

-TOMO II -

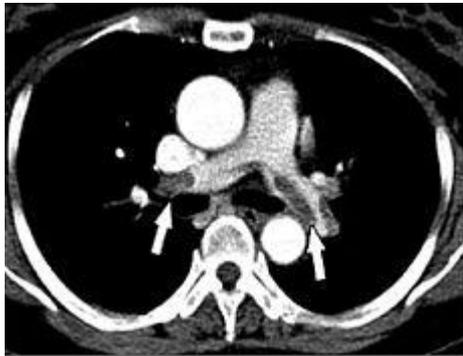
-CAPÍTULO IX -

-9)- TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

obstrucción por un embolo de la circulación pulmonar
(Redirigido desde «[Embolismo pulmonar](#)»)

La tromboembolia pulmonar (TEP) es una situación clínico- patológica desencadenada por la obstrucción [arterial pulmonar](#) por causa de un [trombo](#) desarrollado *in situ* o de otro material procedente del sistema [venoso](#). De ello resulta un defecto de oxígeno en los pulmones. Es una de las principales emergencias médicas. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal; el diagnóstico no es fácil, pues a menudo existen pocos signos que puedan orientar al médico. Más del 70% de los pacientes con TEP presentan [trombosis venosa profunda](#) (TVP), aunque los trombos no sean detectables clínicamente. Por otra parte, aproximadamente el 50% de pacientes con TVP desarrollan TEP, con gran frecuencia asintomáticos.

Tromboembolia pulmonar



[TAC](#) helicoidal con contraste en el que se aprecia defectos de replección en las ramas principales de las arterias pulmonares, debido a embolismos crónicos y agudos.

Clasificación y recursos externos

Especialidad	Cardiología , hematología y neumología
CIE-10	I26
CIE-9	415.1
CIAP-2	K93
DiseasesDB	10956
MedlinePlus	000132
eMedicine	med/1958

-Índice.

-9)- TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.

- 9.1)- [Epidemiología](#)
- 9.2)- [Signos y Síntomas](#) .
- 9.3)- [Diagnóstico](#) .
- 9.4)- [Etiología](#) .
- 9.5)- [Tratamiento](#)
- 9.6)- [Véase También](#) .
- 9.7)- [Referencias](#) .
- 9.8)- [Bibliografía](#) .
- 9.9)- [Enlaces Externos](#)

-9.1)- Epidemiología.

Aunque no existen datos exactos, se ha estimado la [incidencia](#) de TEP en alrededor de 500.000 casos anuales en [EE. UU.](#) con una tasa de mortalidad del 2-10 %. Es la tercera causa de morbilidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Su incidencia anual está próxima a 100 casos de 1000 / 100,000 habitantes y su prevalencia en la población hospitalizada alcanza el 1%^[1] Más del 90% de los TEP tienen su origen en el sistema venoso profundo de las piernas. Otros posibles orígenes son la [vena cava inferior](#), las venas renales, las cavidades cardíacas derechas y las venas de las extremidades superiores.

-9.2)-Signos y Síntomas.

Los síntomas de TEP son fundamentalmente de comienzo súbito, con tos con o sin [hemoptisis](#), [cianosis](#), [disnea](#) súbita (lo más frecuente), [taquipnea](#), dolor torácico pleurítico y subesternal, y en grados graves [hipotensión](#) que puede llevar a shock cardiogénico, pérdida de conciencia (síncope) e incluso muerte, dependiendo del grado de TEP. Los signos son taquipnea, taquicardia, fiebre de más de 38°C (sospechar infarto pulmonar), cianosis, signos de [TVP](#), Signo de Homans, este consta dolor al hacer dorsiflexión.

-9.3)-Diagnóstico.

El diagnóstico de TEP, con sospecha clínica sobre la base de dificultades en la respiración ([disnea](#)) y dolor en el tórax, con o sin [radiografía](#) de tórax anormal, primero se hace cuantificación de Dímero D, después si este está aumentado puede ser confirmado con una [gammagrafía pulmonar](#) de ventilación-perfusión (gammagrafía V/Q Scan), presentando áreas de pulmón no perfundidas pero bien ventiladas. El ECG es normal en el 30% de los casos. Suele presentar taquicardia sinusal, el cual es el signo electrocardiográfico más común, también se puede observar onda S en derivación I, onda Q en derivación III y onda T negativa en derivación III (patrón S1Q3T3: patrón de McGinn-White) este patrón es muy específico pero poco sensible. Puede presentar el eje desviado a la derecha y bloqueo de rama derecha. También arritmias supraventriculares. En la gasometría puede aparecer hipoxemia con hipocapnia y alcalosis respiratoria ([pH](#)>7.45 y [pCO₂](#)<35). Una gasometría normal no excluye TEP. La existencia de hipoxemia marcada orienta a embolia masiva o submasiva. La determinación en sangre del [dímero-D](#) tiene un alto [valor predictivo negativo](#) para descartar el TEP (los D- dímeros son productos de la degradación de fibrina): es muy sensible, poco específico, y nunca confirma el diagnóstico.

Otra técnica que se usa es el [TAC helicoidal](#). El estudio diagnóstico gold-standard es la arteriografía.

-9.4)- Etiología.

-La fuente más común de embolismo son las venas de la región [pélvica](#) y del territorio proximal de las piernas ([trombosis venosa profunda](#)).

-Generalmente el TEP es causado por el sinergismo de varios factores tanto de riesgo como predisponentes, que se pueden dividir en *genéticos* (trombofilias), *adquiridos* y *circunstanciales*:

- **Genéticos**
 - Factor V de Leiden (3% de la población son [heterocigotos](#) para el FVL)
 - Mutación en la [Protrombina](#).
 - Déficit de [Proteína C](#) .
 - Déficit de [Proteína S](#) .
 - Déficit de [Antitrombina III](#).
 - Altos niveles de [homocisteína](#)
 - Alteraciones del [Plasminógeno](#) y de la [fibrinólisis](#).
- **Adquiridos**
 - [Anticuerpos](#) antifosfolípidos
 - Anticuerpos anticardiolípidos o [Anticoagulantes](#) lupus.
 - Enfermedades renales (pérdida renal de antitrombina).
 - Hemoglobinuria nocturna paroxismal
- **Circunstanciales**
 - Inmovilización, por ejemplo: tras una [cirugía](#) o un [traumatismo](#).
 - Uso de [anticonceptivos](#) orales.
 - [Obesidad](#)
 - [Embarazo](#)
 - [Cáncer](#) (Como en el síndrome de Trousseau).

-9.5)-Tratamiento.

-El tratamiento se basa en la hospitalización, anticoagulantes, oxígeno y una exhaustiva vigilancia en una [Unidad de Cuidados Intensivos](#).

-9.6)- Véase También.

- [Criterios de Wells](#)
- [Trombosis venosa profunda](#)

-9.7)- Referencias.

1. [↑ Tromboembolismo alto pulmonar en Uninet](#)

-9.8)- Bibliografía [Editar](#)

- Barritt DW, Jorden SC. *Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial*. [Lancet](#) 1960;1:1309-1312. [PMID 13797091](#).

- Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. *Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview*. *Thromb Haemost* 1994;71:1-6. [PMID 8165626](#).
- Goldhaber SZ. *Pulmonary embolism*. *Lancet* 2004;363:1295-305. [PMID 15094276](#)

2. . Barmaimon Enrique, Libro Anestesia en Urología, Enfermedades de Coagulación E Autoinmunes. 6 Volúmenes :

.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..

-9.9)- Enlaces Externos-

- [Guidelines terapia trombolítica y antitrombótica de la ACCP.Chest](#)
- [Tromboembolismo pulmonar en Medline](#)
- [Score de Wells para Predicción Clínica para Tromboembolismo Pulmonar y Trombosis Venosa Profunda](#), MedicalCriteria.com
- [Tromboembolismo pulmonar agudo en Uninet](#)

Obtenido de

«[https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Tromboembolismo pulmonar&oldid=99941554](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Tromboembolismo_pulmonar&oldid=99941554)»

[Última edición hace 4 meses](#) por [Angelito7](#)

-Páginas relacionadas:

- [Dímero D](#)
- [Trombosis venosa profunda](#)
- [Criterios de Wells](#).

-TOMO II -

-CAPÍTULO X -

-10)- SISTEMAS DE INTEGRACIÓN.

-10.1)-PLASTICIDAD NEURONAL.

-10.1.1)- [Generalidades](#).

-10.1.2)- [Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química](#).

-10.1.2.1)- [Acción Ionotrópica](#) .

-10.1.2.1.1)- [Potencial Excitador Postsináptico \(PEPS\)](#).

-10.1.2.1.2)- [Potencial Inhibidor PostSináptico \(PIPS\)](#).

-10.1.2.2)- [Acción Metabotrópica](#).

-10.1.2.3)- [Neurotransmisión Primaria y Secundaria](#).

-10.1.3)- [Integración de la Información](#) .

-10.1.3.1)- [Suma Espacial](#).

-10.1.3.2)- [Suma Temporal](#).

-10.1.4)- [Aprendizaje y Memoria](#).

-10.1.5)- [Modelos de Aprendizaje en Invertebrados](#) .

-10.1.5.1)- [Habitación y Sensibilización Sináptica](#) .

-10.1.5.1.1)- [Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo](#).

-10.1.5.1.2)- [Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada](#).

-10.1.6)- [Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados](#).

-10.1.7)- [Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados](#) .

-10.1.7.1)- [Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo](#) .

-10.1.7.1.1)- [Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo](#).

-10.1.7.2)- [Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo](#).

-10.1.7.2.1)- [Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa](#).

-10.1.8)- [Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria](#).

-10.1.9)- [Bibliografía](#).

-10.1.10)- [Otras Fuentes Consultadas](#).

-10.1.11)- [Véase También](#).

-10.1.12)- [Enlaces Externos](#).

-10.1)- PLASTICIDAD NEURONAL.

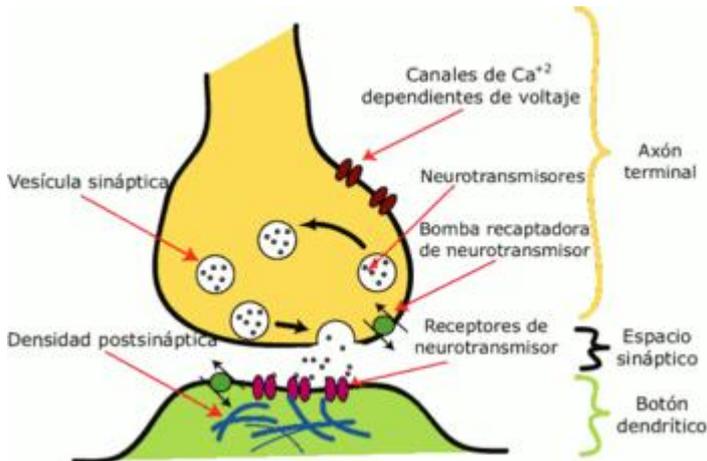
-De Wikipedia, la enciclopedia libre



-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



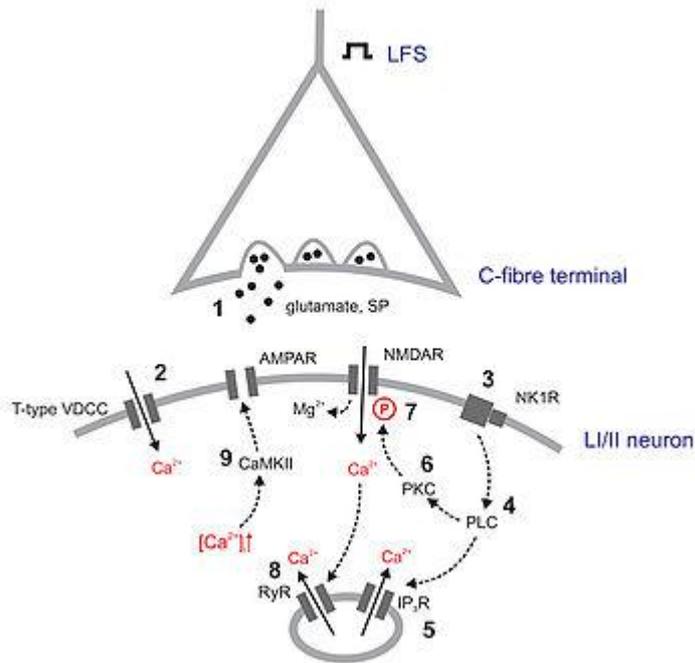
-Esquema con los principales elementos en una sinapsis modelo. La sinapsis permite a las [células nerviosas](#), comunicarse con otras a través de los [axones](#) y [dendritas](#), transformando una [señal eléctrica](#), en otra [química](#).

-10.1.1)-Generalidades.

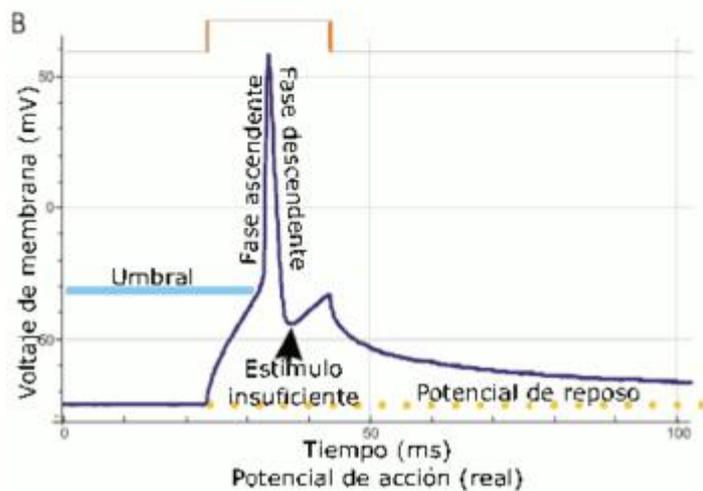
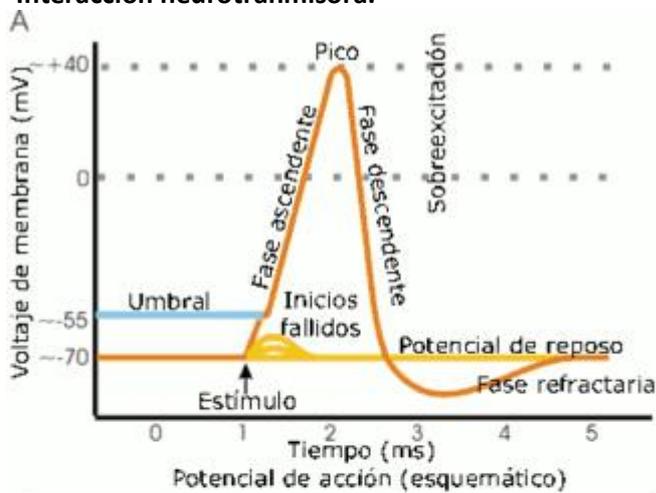
Toda célula posee propiedades [electrolíticas](#), reguladas por [iones](#) comunes al ambiente y la zona de su localización dentro del [sistema homeostático](#).⁵ La diferencia de potencial que aparece entre el medio y el interior celular se compensa por la precipitación de ciertas moléculas que se 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 [señal de pervivencia](#).⁶ Sin estas señales, un programa genético sano codificará la información que provocará la muerte celular.⁷

-10.1.2)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.

-[Sinapsis](#).



-Interacción neurotransmisora.



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.

-10.1.2.1)- 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](#).

-10.1.2.1.1)- 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.

-10.1.2.1.2)- 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 un disminución en el potencial sináptico, y "apagando" la neurona.

-10.1.2.2)- 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

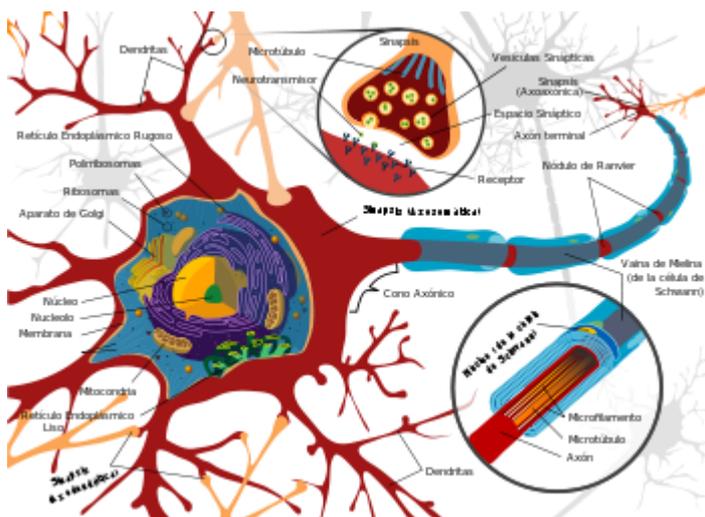
- Pueden modificar la actividad de los receptores ionotrópicos, aumentando el tiempo de apertura de los canales, creados a partir de la interacción ionotrópica.
- Pueden 'movilizar' otros receptores ionotrópicos a una zona concreta de la membrana, aumentando de esa manera la probabilidad de éxito en la sinapsis neuronal.

-10.1.2.3)-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.

-10.1.3)- 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

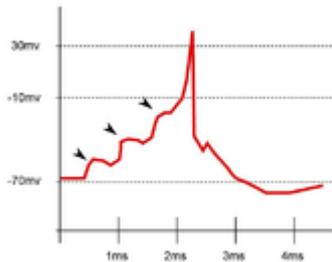
de: 1.000 billones de sinapsis :100.000 millones de neuronas promedio por 10.000 conexiones), un uno seguido de quince ceros.

-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.

-10.1.3.1)- 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

-10.1.3.2)- 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

-10.1.4)- Aprendizaje y Memoria.

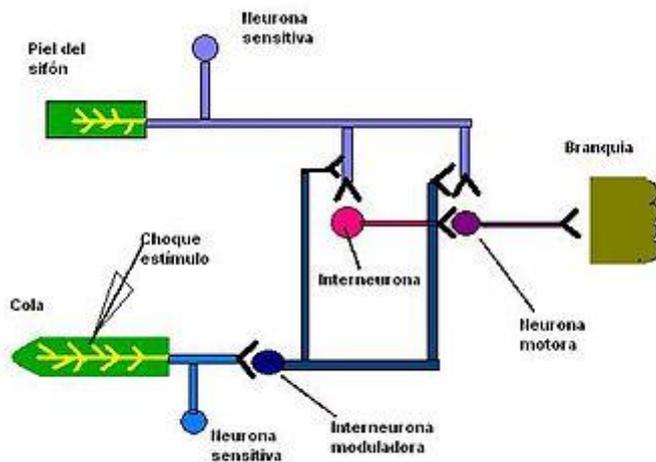
-Los potenciales sinápticos duran entre milisegundos y segundos: el tiempo suficiente para ejercer un efecto transitorio, sobre la excitabilidad de las células postsinápticas, pero en

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

-10.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados.

-10.1.5.1)-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.

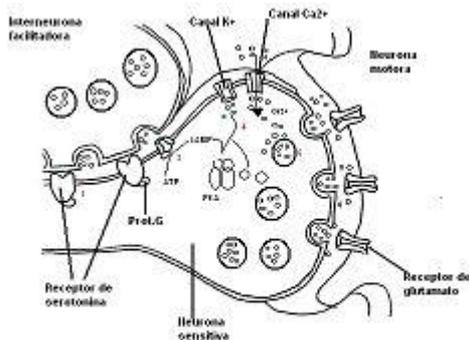
.En la habituación la transmisión en la sinapsis glutamatérgica, entre las neuronas sensitivas y motoras está disminuida. Se cree que este debilitamiento en la transmisión sináptica, denominado *depresión sináptica*, es el responsable de disminuir la capacidad de los estímulos sobre el sifón, para evocar 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.

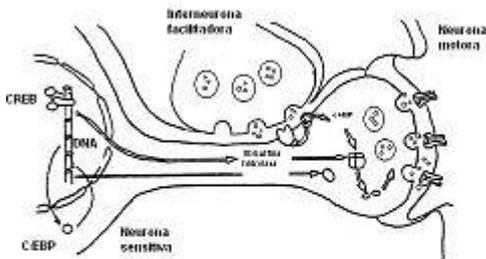
-10.1.5.1.1)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.



-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.

-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.

-10.1.6)- 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.

-10.1.7)-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.

-10.1.7.1)- 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.

-10.1.7.1.1)- 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 Mg²⁺ del canal NMDA, dado que el bloqueo del canal NMDA por el Mg²⁺ es dependiente de voltaje. Sólo cuando el Mg²⁺ se elimina puede entrar Ca²⁺ 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

-10.1.7.2)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 Ca²⁺ desencadenan depresión, mientras que los grandes incrementos conducen a potenciación..

-10.1.7.2)-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.

10.1.8)-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 se 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

-10.19)-Bibliografía.

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*, N° 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*, N°135, 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 Programed Cell Death as a Mechanism for Inmune 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 neyrosciencie for 30 years*, *philosophical Transaction of the Royal Society*, N° 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*, N° 294, 2001, pp. 1030-1038
13. [Volver arriba ↑](#) Cheung, V.G., Spielman, R. S., *The genetics of variation in gene expression*, *Nature Genetics Supplement*, N° 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. [↑ Saltar 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 E Autoinmunes. 6 Volúmenes :
.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: Neuronas 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..

-10.1.10)- 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](#)

--10.1.11)- Véase También.

- [Eric Kandel](#);
- [Transducción de señales](#);
- [Receptor de glutamato](#);
- [Rehabilitación Somatosensorial del Dolor](#).

-10.1.12)- Enlaces Externos.

- [\[1\]](#). Puedes profundizar más en el concepto de plasticidad neural en la página de Aportaciones desde las Neurociencias a la intervención en Atención Temprana y discapacidad.
- [\[2\]](#). Video sin comentarios, solo música e imágenes con letras. Es una mezcla de varios videos relacionados con la sinapsis neuronal.
- [\[3\]](#). Sinopsis del libro de Norman Doidge: The Brain That Changes Itself, análisis de casos clínicos y terapias de neuroplasticidad aplicada.

 width="1" height="1" style="border: none; position: absolute;"/>

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 agosto 2017 a las 15:12

-10.2)- CANALES.

-10.2.1)- CANAL IÓNICO.

-10.2.1.1)-Historia.

-10.2.1.2)- [Descripción Básica](#).

-10.2.1.3)- [Mecanismos para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos](#).

-10.2.1.3.1)- [Canales Regulados por Voltaje](#).

-10.2.1.3.1.1)- [Canales de Sodio \(Na⁺\)](#).

-10.2.1.3.1.2)-Canales de Potasio (K)-

-10.2.1.3.1.3)- [Canales de calcio \(Ca²⁺\)](#).

-10.2.1.3.1.4)- [Canales de cloruro \(Cl\)](#).

-10.2.1.3.2)- [Canales Regulados por Ligandos](#).

-10.2.2.3.3)- [Canales Mecanosensibles](#).

-10.2.1.4)- [Rol Biológico](#).

-10.2.1.5)- [Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes para su Función](#).

-10.2.1.6)- [Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos \(Canalopatías\)](#).

-10.2.1.7)- [Método del Patch-clamp](#).

-10.2.1.8)- [El Canal Iónico en las Artes Plásticas](#).

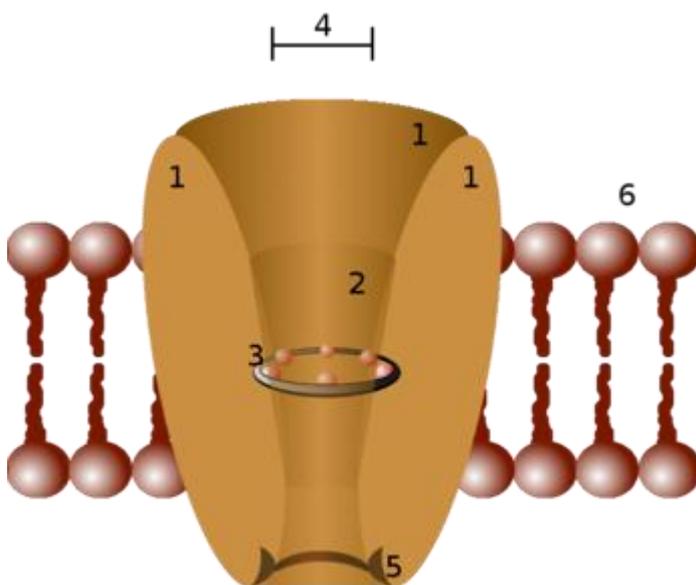
-10.2.1.9)- [Véase También](#).

-10.2.1.10)- [Referencias](#).

-10.2.1.11)- [Enlaces externos](#).

-10.2.1)- CANAL IÓNICO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

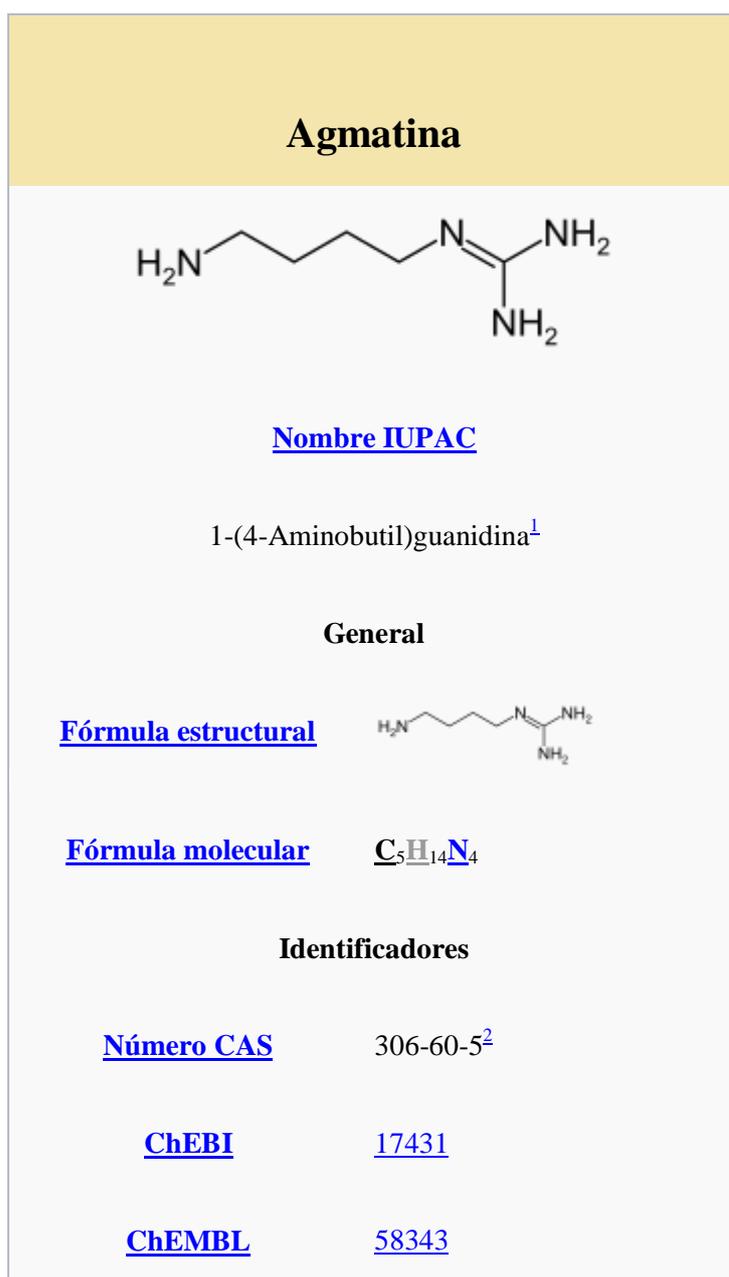


-Diagrama esquemático de un canal iónico. 1 - dominios de canal (normalmente son cuatro por canal), 2 - vestíbulo exterior, 3 - filtro de selectividad, 4 - diámetro del filtro de selectividad, 5 - sitio de [fosforilación](#), 6 - [membrana celular](#).

-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.

-10.2.1.1)- Historia.

-Agmatina:



[ChemSpider](#) [194](#)

[DrugBank](#) [08838](#)

[PubChem](#) [199](#)

[KEGG](#) [C00179](#)

[SMILES](#)[mostrar]

[InChI](#)[mostrar]

Propiedades físicas

[Punto de fusión](#) 102 °C (375 K)

[Punto de ebullición](#) 281 °C (554 K)

Propiedades químicas

[Alcalinidad](#) 0.52 pK_b

Valores en el [SI](#) y en [condiciones estándar](#)

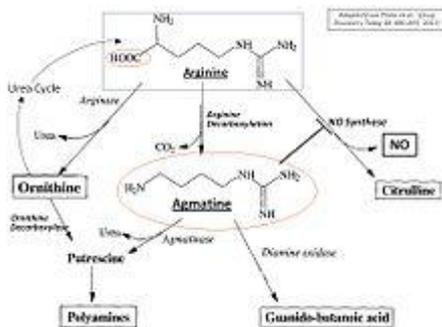
(25 °C y 1 [atm](#)), salvo que se indique lo contrario.

-La agmatina, conocida también como (4-aminobutil)guanidina, es una aminoguanidina descubierta en 1910 por [Albrecht Kossel](#).³ La agmatina es un compuesto químico, que se produce naturalmente en los organismos a partir del [aminoácido arginina](#). Esta molécula ha demostrado ejercer acciones modulatorias en múltiples dianas moleculares, notablemente en sistemas de: neurotransmisores, canales iónicos, síntesis de óxido nítrico (NO) y metabolismo de [poliaminas](#), lo cual provee las bases para futuras investigaciones en potenciales aplicaciones.

-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

-Vías metabólicas:



-Vías metabólicas en las que interviene la agmatina

-La biosíntesis de la agmatina a partir de la [descarboxilación](#) de la [arginina](#), se encuentra bien posicionada para competir con las principales vías dependientes de arginina: el [ciclo de la urea](#), y la [síntesis de poliaminas](#) y [óxido nítrico](#). La degradación de la agmatina ocurre principalmente por hidrólisis, proceso catalizado por la enzima [agmatinasa](#), para producir [urea](#) y [putrescina](#), el precursor diamina de la síntesis de poliaminas. Una vía alternativa, 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 moduladoras 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 moduladoras simultáneamente 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 imidazolinicos, 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 [imidazolinicos](#), 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 cuales 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.

-10.2.1.2)- 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..

-10.2.1.3)- 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

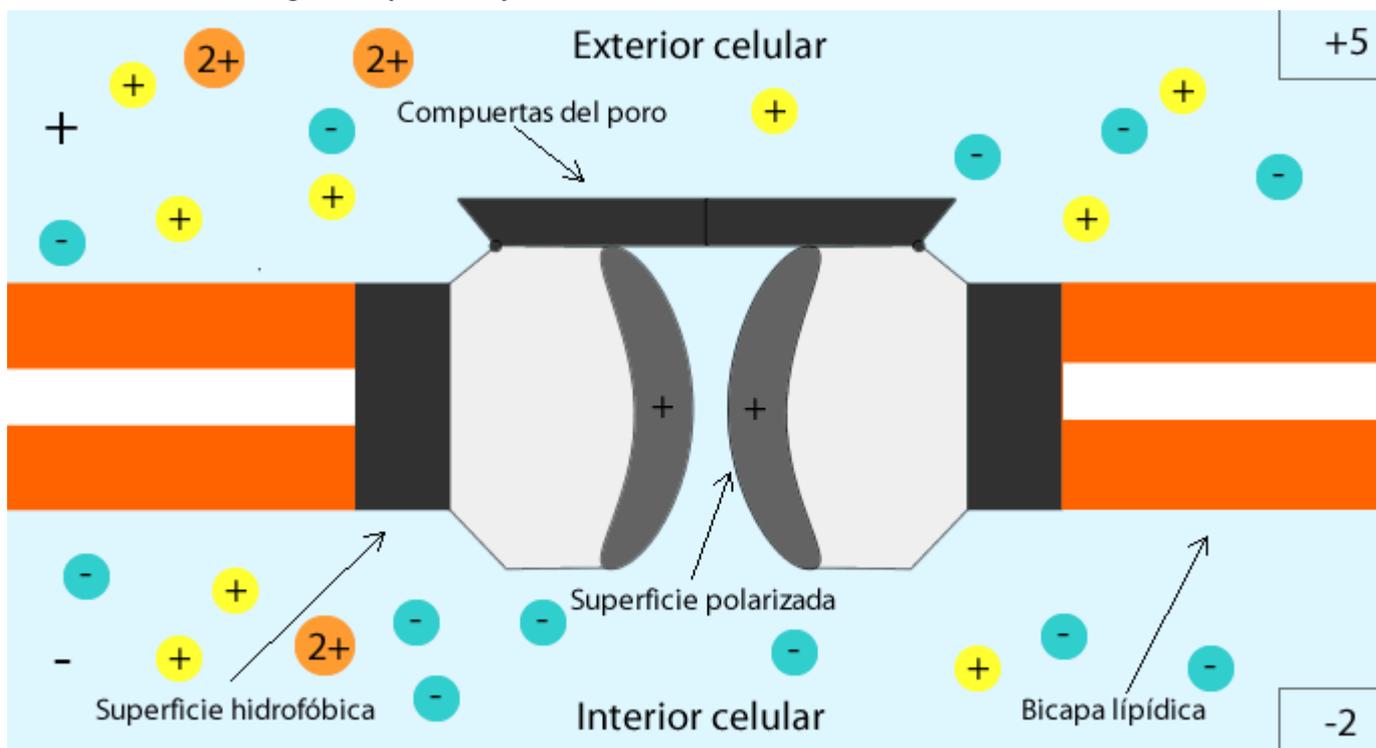
proceso en el que un canal iónico se transforma y pasa de cualquiera de sus estados de conducción a cualquiera de sus estados de no conducción.

-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.

-10.2.1.3.1- 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.

-10.2.1.3.1.1.1)- 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

-10.2.1.3.1.1.2)- 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.

-10.2.1.3.1.1.3)-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.

-10.2.1.3.1.4)- 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 [orgánulos](#) 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.

-10.2.1.3.2)- 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.

-10.2.1.3.3)- 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 membrana¹ o bien se ha propuesto que participa el [citoesqueleto](#) que se encuentra inmediatamente por debajo del canal.

-10.2.1.4)- 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](#).

-10.2.1.5)- 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

-10.2.1.6)- 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 [tetradotoxina](#) (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](#), degeneración neuronal, entre otros.

-10.2.1.7)- 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.

El Canal Iónico en las Artes Plásticas.



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.

-10.2.1.9)- 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](#)

-10.2.1.10)- 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.
12. 12. 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..

-10.2.1.11)- Enlaces Externos.

- [Federación Española de Fibrosis Quística](#)
- [Propagación del potencial de acción](#)

Obtenido de [«https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canal iónico&oldid=101944893»](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 17 septiembre 2017 a las 12:07.

-10.2.2)- CANAL DE SODIO.

-10.2.2.1)- [Genes](#).

-10.2.2.2)- [Estructura Proteica](#).

-10.2.2.3)- [Apertura \(Gating\)](#).

-10.2.2.4)- [Permeabilidad](#).

-10.2.2.5)- [Diversidad](#).

-10.2.2.6)- [Subunidades Alfa](#).

-10.2.2.7)- [Subunidad Beta](#).

- 10.2.2.8)- [Modulación](#).
- 10.2.2.9)- [Funciones](#).
- 10.2.2.10)- [Referencias](#).

- 10.2.3)- BOMBA SODIO-POTASIO.
- 10.2.3.1)- [Descubrimiento](#).
- 10.2.3.2)- [Funcionamiento y Estructura](#).
- 10.2.3.2.1)- [Estructura Proteica](#).
- 10,2,3,2.2)- [Funcionamiento](#).
- 10.2.3.3)- [Funciones](#)
- 10.2.3.3.1)- [Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular](#).
- 10.2.3.3.2)- [Absorción y Reabsorción de Moléculas](#).
- 10.2.3.3.3)- [Potencial Eléctrico de Membrana](#).
- 10.2.3.3.4)- [Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio](#).
- 10.2.3.3.4.1)- [Impulsos Nerviosos](#).
- 10.2.3.3.5)- [Transducción de Señales](#).
- 10.2.3.4)- [Farmacología](#).
- 10.2.3.5)- [Véase También](#).
- 10.2.3.6)- [Notas](#).
- 10.2.3.7)- [Referencias](#).

- 10.2.4)- CANAL DE CALCIO.
- 10.2.4.2)- [Referencias](#).
- 10.2.4.3)- [Véase También](#).

- 10.2.5)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.
- 10.2.5.1)- [Antecedentes Históricos](#).
- 10.2.5.2)- [Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión](#).
- 10.2.5.3)- [Efectos](#).
- 10.2.5.4)- [Modo de Acción](#).
- 10.2.5.5)- [Información Adicional](#).
- 10.2.5.6)- [Referencias](#).

- 10.2.6)- DESPOLARIZACION.
- 10.2.6.1)- [Generalidades](#).
- 10.2.6.2)- [Referencias](#).

- 10.2.7)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.
- 10.2.7.1)- [Vista General](#)-
- 10.2.7.2)- [Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas](#).
- 10.2.7.3)- [El Potencial de Reposo de la Membrana Celular](#).
- 10.2.7.4)- [Fases del Potencial de Acción Cardíaco](#) .
- 10.2.7.4.1)- [Fase 0](#).
- 10.2.7.4.2)- [Fase 1](#).
- 10.2.7.4.3)- [Fase 2](#).
- 10.2.7.4.4)- [Fase 3](#).
- 10.2.7.4.5)- [Fase 4](#).
- 10.2.7.5)- [Automatismo Cardíaco](#) .
- 10.2.7.5.1)- [Localización de las Células Marcapasos](#).
- 10.2.7.5.2)- [Canales Iónicos Marcapasos](#).
- 1.2.7.5.3)- [Variaciones del Automatismo](#).

- 10.2.7.6)- [Referencias](#).
- 10.2.7.7)- [Véase También](#).
- 10.2.7.8)- [Enlaces Externos](#).

- 10.2.8)- CANAL DE SODIO EPITELIAL.
 - 10.2.8.1)- [Estructura](#) .
 - 10.2.8.1.1)- [Subunidad \$\delta\$](#) .
 - 10.2.8.2)- [Ubicación y Función](#).
 - 10.2.8.3)- [Genes](#).
 - 10.2.8.4) [Referencias](#).

- 10.2.9)- CANALOPATÍAS.
 - 10.2.9.1)- [Manifestaciones Clínicas](#) .
 - 10.2.9.1.1)- [Tipos](#).
 - 10.2.9.1.2)- [Canalopatías del Músculo Esquelético](#).
 - 10.2.9.1.3)- [Canalopatías del Sistema Nervioso Central](#).
 - 10.2.9.1.4)- [Canalopatías de Sodio](#).
 - 10.2.9.2)- [Referencias](#).
 - 10.2.9.3) [Enlaces Externos](#).

- 10.3)- INFLAMACIÓN.
 - 10.3.1)- [Agentes Inflamatorios](#).
 - 10.3.2)- [Evolución histórica](#).
 - 10.3.3)- [Inflamación aguda](#) .
 - 10.3.3.1)- [Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo](#).
 - 10.3.3.2)- [Alteración de la Permeabilidad Vascular](#) .
 - 10.3.3.2.1)- [Contracción de las Células Endoteliales](#).
 - 10.3.3.2.2)- [Daño Endotelial](#).
 - 10.3.3.2.3)- [Aumento de la Transcitosis](#).
 - 10.3.3.2.4)- [Respuestas de los Vasos Linfáticos](#).
 - 10.3.3.3)- [Modificaciones Leucocitarias](#).
 - 10.3.3.4)- [Mediadores de la Inflamación](#) .
 - 10.3.3.4.1)- [Metabolitos del Ácido Araquidónico](#).
 - 10.3.3.4.2)- [Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina](#).
 - 10.3.3.4.3)- [Citoquinas](#).
 - 10.3.3.4.4)- [Factor Activador de las Plaquetas](#).
 - 10.3.3.4.5) [Óxido Nítrico](#).
 - 10.3.3.4.6)- [Radicales Libres de Oxígeno \(RLO\)](#).
 - 10.3.3.4.7)- [Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos](#).
 - 10.3.3.4.8)- [Neuropéptidos](#).
 - 10.3.3.4.9)- [Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas](#).
 - 10.3.3.5)- [Efectos Generales de la Inflamación](#).
 - 10.3.3.6)- [Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda](#).
 - 10.3.4)- [Inflamación Crónica](#) .
 - 10.3.4.1)- [Causas](#) .
 - 10.3.4.1.1)- [Infecciones Persistentes](#).
 - 10.3.4.1.2)- [Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune](#).
 - 10.3.4.1.3)- [Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos](#).
 - 10.3.4.2)- [Características](#).
 - 10.3.4.3)- [Células Implicadas en la Inflamación Crónica](#) .
 - 10.3.4.3.1)- [Macrófagos](#).

- 10.3.4.3.2)- [Linfocitos.](#)
- 10.3.4.3.3)- [Células Plasmáticas.](#)
- 10.3.4.3.4)- [Eosinófilos.](#)
- 10.3.4.3.5)- [Mastocitos.](#)
- 10.3.4.3.6)- [Neutrófilos.](#)
- 10.3.4.4)- [Inflamación Granulomatosa.](#)
- 10.3.5)- [Véase También.](#)
- 10.3.6)- [Referencias.](#)

- 10.4)- [CÁNCER \(NEOPLASIAS\).](#)
- 10.4.1)- [Historia.](#)
- 10.4.2)- [Clasificación](#)
- 10.4.2.1 [Nomenclatura](#)
- 10.4.2.2)- [Conceptos semejantes.](#)
- 10.4.3)- [Epidemiología.](#)
- 10.4.4)- [Etiología .](#)
- 10.4.4.1)- [Productos Químicos.](#)
- 10.4.4.2)- [Factores Dietéticos y Ejercicio.](#)
- 10.4.3.3)- [Infección.](#)
- 10.4.4.4)- [Radiación.](#)
- 10.4.4.5)- [Genética.](#)
- 10.4.4.6)- [Agentes Físicos.](#)
- 10.4.4.7)- [Hormonas.](#)
- 10.4.4.8)- [Autoinmunidad e Inflamación.](#)
- 10.4.4.9) [Permeabilidad Intestinal Aumentada.](#)
- 10.4.5)- [Patogenia -](#)
- 10.4.5.1)- [Mecanismos Supresores de Tumores.](#)
- 10.4.5.2)- [Morfología y Crecimiento Tumoral.](#)
- 10.4.5.3)- [Genética.](#)
- 10.4.6)- [Diagnóstico .](#)
- 10.4.6.1)- [Biomarcadores.](#)
- 10.4.6.2)- [Gradación y Estadificación.](#)
- 10.4.7)- [Tratamiento .](#)
- 10.4.7.1)- [Cirugía-](#)
- 10.4.7.2)- [Radioterapia.](#)
- 10.4.7.3)- [Quimioterapia.](#)
- 10.4.7.4) [Inmunoterapia o Terapia Biológica.](#)
- 10.4.7.5)- [Hormonoterapia.](#)
- 10.4.7.6)- [Trasplante de Médula Ósea.](#)
- 1.4.7.7)- [Terapia Génica.](#)
- 1.4.7.8)- [Aspectos Psicológicos.](#)
- 10.4.7.9)- [Cuidados Paliativos.](#)
- 10.4.8)- [Pronóstico.](#)
- 10.4.8.1)- [Profilaxis.](#)
- 10.4.8.2)- [Screening.](#)
- 10.4.9)- [El Cáncer en el Mundo Animal.](#)
- 10.4.10)- [Tumores en el Mundo Vegetal.](#)
- 10.4.11)- [Terminología.](#)
- 10.4.12)- [Referencias.](#)
- 10.4.13)- [Enlaces Externos.](#)

•

0 0 0 0 0 0 0 0.