

-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.

**-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA
CIENCIAS COGNITIVAS. (L. H. P. C. T. C.C.).**

AUTOR: Prof. DR. ENRIQUE BARMAIMON.

-AÑO 2016- 1ª Edición Virtual: (15.01.2016)

MONTEVIDEO, URUGUAY.

Prof. Dr. ENRIQUE BARMAIMON.

Doctor en Medicina.

Cátedras de Anestesiología

Cuidados Intensivos

Neuroanatomía

Neurofisiología

Psicofisiología

Neuropsicología

Montevideo-Uruguay. Año 2016.

- TOMO I -

-CAPÍTULO 1 -

**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 2016. Impresión virtual. email: henribar1@multi.com.
Montevideo, 15 de enero de 2016.**

-ÍNDICE:

-TOMO I- L.H.P.C.T.C.C.-

-PRÓLOGO.

-INTRODUCCIÓN

-CAPÍTULO 1 -

-1)- ALGUNOS PUNTOS BÁSICOS:

-1.1)-PLASTICIDAD NEURONAL.

-1.1.1)- Generalidades.

-1.1.2)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.

-1.1.2.1)- Acción Ionotrópica .

-1.1.2.1.1)- Potencial Excitador Postsináptico (PEPS).

-1.1.2.1.2)- Potencial Inhibidor PostSináptico (PIPS).

-1.1.2.2)- Acción Metabotrópica.

-1.1.2.3)- Neurotransmisión Primaria y Secundaria.

-1.1.3)- Integración de la Información .

-1.1.3.1)- Suma Espacial.

-1.1.3.2)- Suma Temporal.

-1.1.4)- Aprendizaje y Memoria.

-1.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados .

-1.1.5.1)- Habitación y Sensibilización Sináptica .

-1.1.5.1.1)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.

-1.1.5.1.2)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.

-1.1.6)- Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados.

-1.1.7)- Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados .

-1.1.7.1)- Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo .

-1.1.7.1.1)- Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo.

-1.1.7.2)- Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo.

-1.1.7.2.1)- Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.

-1.1.8)- Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.

-1.1.9) Bibliografía.

-1.1.10)- Otras Fuentes Consultadas.

-1.1.11)- Véase También.

-1.1.12)- Enlaces Externos.

-1.2)- CANALES.

-1.2.1)- CANAL IÓNICO.

-1.2.1.1)-Historia.

-1.2.1.1.2)- [Descripción Básica.](#)

-1.2.1.1.3)- [Mecanismos para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos.](#)

-1.2.1.1.3.1)- [Canales Regulados por Voltaje.](#)

-1.2.1.1.3.1.1)- [Canales de Sodio \(\$\text{Na}^+\$ \).](#)

-1.2.1.1.3.1.2)- [Canales de Potasio \(K\).](#)

-1.2.1.1.3.1.3)- [Canales de calcio \(\$\text{Ca}^{2+}\$ \).](#)

-1.2.1.1.3.1.4)- [Canales de cloruro \(\$\text{Cl}^-\$ \).](#)

-1.2.1.1.3.2)- [Canales Regulados por Ligandos.](#)

-1.2.2.3.3)- [Canales Mecanosensibles.](#)

-1.2.1.1.4)- [Rol Biológico.](#)

-1.2.1.1.5)- [Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes para su Función.](#)

-1.2.1.1.6)- [Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos \(Canalopatías\).](#)

-1.2.1.1.7)- [Método del Patch-clamp.](#)

-1.2.1.1.8)- [El Canal Iónico en las Artes Plásticas.](#)

-1.2.1.1.9)- [Véase También.](#)

-1.2.1.1.10)- [Referencias.](#)

-1.2.1.1.11)- [Enlaces externos.](#)

-1.2.2)- CANAL DE SODIO.

-1.2.2.1)- [Genes.](#)

-1.2.2.2)- [Estructura Proteica.](#)

-1.2.2.3)- [Apertura \(Gating\).](#)

-1.2.2.4)- [Permeabilidad.](#)

-1.2.2.5)- [Diversidad.](#)

-1.2.2.6)- [Subunidades Alfa.](#)

-1.2.2.7)- [Subunidad Beta.](#)

-1.2.2.8)- [Modulación.](#)

-1.2.2.9)- [Funciones.](#)

-1.2.2.10)- [Referencias.](#)

-1.2.3)- BOMBA SODIO-POTASIO.

-1.2.3.1)- [Descubrimiento.](#)

-1.2.3.2)- [Funcionamiento y Estructura.](#)

-1.2.3.2.1)- [Estructura Proteica.](#)

-1.2.3.2.2)- [Funcionamiento.](#)

-1.2.3.3)- [Funciones](#)

1.2.3.3.1)- [Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular.](#)

-1.2.3.3.2)- [Absorción y Reabsorción de Moléculas.](#)

-1.2.3.3.3)- [Potencial Eléctrico de Membrana.](#)

-1.2.3.3.4)- [Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio.](#)

-1.2.3.3.4.1)- [Impulsos Nerviosos.](#)

-1.2.3.3.5)- [Transducción de Señales.](#)

-1.2.3.4)- [Farmacología.](#)

-1.2.3.5)- [Véase También.](#)

-1.2.3.6)- [Notas.](#)

-1.2.3.7)- [Referencias.](#)

-1.2.4)- CANAL DE CALCIO.

-1.2.4.1)- Generalidades.

-1.2.4.2)- Referencias.

-1.2.4.3)- Vease También.

-1.2.5)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.

-1.2.5.1)- [Antecedentes Históricos.](#)

-1.2.5.2)- [Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.](#)

-1.2.5.3)- [Efectos.](#)

-1.2.5.4)- [Modo de Acción.](#)

-1.2.5.5)- [Información Adicional.](#)

-1.2.5.6)- [Referencias.](#)

1.2.6)- DESPOLARIZACION.

-1.2.6.1)- Generalidades.

-1.2.6.2)- Referencias.

-1.2.7)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.

-1.2.7.1)- [Vista General](#)-

-1.2.7.2)- [Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas.](#)

-1.2.7.3)- [El Potencial de Reposo de la Membrana Celular.](#)

-1.2.7.4)- [Fases del Potencial de Acción Cardíaco](#) .

-1.2.7.4.1)- [Fase 0.](#)

-1.2.7.4.2)- [Fase 1.](#)

-1.2.7.4.3)- [Fase 2.](#)

-1.2.7.4.4)- [Fase 3.](#)

-1.2.7.4.5)- [Fase 4.](#)

-1.2.7.5)- [Automatismo Cardíaco](#) .

-1.2.7.5.1)- [Localización de las Células Marcapasos.](#)

-1.2.7.5.2)- [Canales Iónicos Marcapasos.](#)

-1.2.7.5.3)- [Variaciones del Automatismo.](#)

-1.2.7.6)- [Referencias.](#)

-1.2.7.7)- [Véase También.](#)

-1.2.7.8)- [Enlaces Externos.](#)

-1.2.8)-CANAL DE SODIO EPITELIAL.

-1.2.8.1)- [Estructura](#) .

-1.2.8.1.1)- [Subunidad \$\delta\$.](#)

-1.2.8.2)- [Ubicación y Función.](#)

-1.2.8.3)- [Genes.](#)

-1.2.8.4) [Referencias.](#)

-1.2.9)- CANALOPATÍAS.

-1.2.9.1)- [Manifestaciones Clínicas](#) .

-1.2.9.1.1)- [Tipos](#).

-1.2.9.1.2)- [Canalopatías del Músculo Esquelético](#).

-1.2.9.1.3)- [Canalopatías del Sistema Nervioso Central](#).

-1.2.9.1.4)- [Canalopatías de Sodio](#).

-1.2.9.2)- [Referencias](#).

-1.2.9.3 [Enlaces Externos](#).

-1.3)- INFLAMACIÓN.

-1.3.1)- [Agentes Inflamatorios](#).

-1.3.2)- [Evolución histórica](#).

-1.3.3)- [Inflamación aguda](#) .

-1.3.3.1)- [Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo](#).

-1.3.3.2)- [Alteración de la Permeabilidad Vascular](#) .

-1.3.3.2.1)- [Contracción de las Células Endoteliales](#).

-1.3.3.2.2)- [Daño Endotelial](#).

-1.3.3.2.3)- [Aumento de la Transcitos](#).

-1.3.3.2.4)- [Respuestas de los Vasos Linfáticos](#).

-1.3.3.3)- [Modificaciones Leucocitarias](#).

-1.3.3.4)- [Mediadores de la Inflamación](#) .

-1.3.3.4.1)- [Metabolitos del Ácido Araquidónico](#).

-1.3.3.4.2)- [Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina](#).

-1.3.3.4.3)- [Citoquinas](#).

-1.3.3.4.4)- [Factor Activador de las Plaquetas](#).

-1.3.3.4.5) [Óxido Nítrico](#).

-1.3.3.4.6)- [Radicales Libres de Oxígeno \(RLO\)](#).

-1.3.3.4.7)- [Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos](#).

-1.3.3.4.8)- [Neuropéptidos](#).

-1.3.3.4.9)- [Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas](#).

-1.3.3.5)- [Efectos Generales de la Inflamación](#).

-1.3.3.6)- [Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda](#).

-1.3.4)- [Inflamación Crónica](#) .

-1.3.4.1)- [Causas](#) .

-1.3.4.1.1)- [Infecciones Persistentes](#).

-1.3.4.1.2)- [Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune](#).

-1.3.4.1.3)- [Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos](#).

-1.3.4.2)- [Características](#).

-1.3.4.3)- [Células Implicadas en la Inflamación Crónica](#) .

-1.3.4.3.1)- [Macrófagos](#).

-1.3.4.3.2)- [Linfocitos](#).

-1.3.4.3.3)- [Células Plasmáticas](#).

-1.3.4.3.4)- [Eosinófilos](#).

-1.3.4.3.5)- [Mastocitos](#).

-1.3.4.3.6)- [Neutrófilos](#).

-1.3.4.4)- [Inflamación Granulomatosa](#).

-1.3.5)- [Véase También](#).

[-1.3.6\)- Referencias.](#)

-1.4)- CÁNCER (NEOPLASIAS).

-1.4.1)- Historia.

-1.4.2)- [Clasificación](#)

-1.4.2.1 [Nomenclatura.](#)

-1.4.2.2)- [Conceptos semejantes.](#)

-1.4.3)- [Epidemiología.](#)

-1.4.4)- [Etiología .](#)

-1.4.4.1)- [Productos Químicos.](#)

-1.4.4.2)- [Factores Dietéticos y Ejercicio.](#)

-1.4.3.3)- [Infección.](#)

-1.4.4.4)- [Radiación.](#)

-1.4.4.5)- [Genética.](#)

-1.4.4.6)- [Agentes Físicos.](#)

-1.4.4.7)- [Hormonas.](#)

-1.4.4.8)- [Autoinmunidad e Inflamación.](#)

-1.4.4.9) [Permeabilidad Intestinal Aumentada.](#)

-1.4.5)- [Patogenia -](#)

-1.4.5.1)- [Mecanismos Supresores de Tumores.](#)

-1.4.5.2)- [Morfología y Crecimiento Tumoral.](#)

-1.4.5.3)- [Genética.](#)

-1.4.6)- [Diagnóstico .](#)

-1.4.6.1)- [Biomarcadores.](#)

-1.4.6.2)- [Gradación y Estadificación.](#)

-1.4.7)- [Tratamiento .](#)

-1.4.7.1)- [Cirugía-](#)

-1.4.7.2)- [Radioterapia.](#)

-1.4.7.3)- [Quimioterapia.](#)

-1.4.7.4) [Inmunoterapia o Terapia Biológica.](#)

-1.4.7.5)- [Hormonoterapia.](#)

-1.4.7.6)- [Trasplante de Médula Ósea.](#)

-1.4.7.7)- [Terapia Génica.](#)

-1.4.7.8)- [Aspectos Psicológicos.](#)

-1.4.7.9)- [Cuidados Paliativos.](#)

-1.4.8)-[Pronóstico.](#)

-1.4.8.1)- [Profilaxis.](#)

-1.4.8.2)- [Screening.](#)

-1.4.9)- [El Cáncer en el Mundo Animal.](#)

-1.4.10)- [Tumores en el Mundo Vegetal.](#)

-1.4.11)- [Terminología.](#)

-1.4.12)- [Referencias.](#)

-1.4.13)- [Enlaces Externos.](#)

-1.5)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-1.5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

- [-1.5.1.1\)- Historia de la Inmunología.](#)
- [-1.5.1.2\)- Órganos Primarios y Secundarios.](#)
- [-1.5.1.3\)- Líneas Inmunitarias de Defensa.](#)
- [-1.5.1.4\)- Características del Sistema Inmunitario.](#)
- [-1.5.1.5\)- Barreras Superficiales y Químicas.](#)
- [-1.5.1.6\)- Inmunidad Innata .](#)
- [-1.5.1.6.1\)- Barreras Humorales y Químicas .](#)
- [-1.5.1.6.1.1\)- Fiebre.](#)
- [-1.5.1.6.1.2\)- Inflamación.](#)
- [-1.5.1.6.1.3\)- Sistema del Complemento.](#)
- [-1.5.1.6.2\)- Barreras Celulares del Sistema Innato.](#)
- [-1.5.1.7\)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .](#)
- [-1.5.1.7.1\)- Linfocitos .](#)
- [-1.5.1.7.1.1\)- Linfocitos T - citotóxicos.](#)
- [-1.5.1.7.1.2\)- Linfocitos T- colaboradores.](#)
- [-1.5.1.7.1.3\)- Células T y \$\delta\$](#)
- [-1.5.1.7.1.4\)- Anticuerpos y Linfocitos B.](#)
- [-1.5.1.7.1.5\)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.](#)
- [-1.5.1.7.2\)- Memoria Inmunitaria .](#)
- [-1.5.1.7.2.1\)- Inmunidad Pasiva.](#)
- [-1.5.1.7.2.2\)- Inmunidad Activa e Inmunización.](#)
- [-1.5.1.8\)- Trastornos de la Inmunidad Humana .](#)
- [-1.5.1.8.1\)- Inmunodeficiencias.](#)
- [-1.5.1.8.2\)- Autoinmunidad.](#)
- [-1.5.1.8.3\)- Hipersensibilidad.](#)
- [-1.5.1.9\)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.](#)
- [-1.5.1.10\)- Inmunología de Tumores.](#)
- [-1.5.1.11\)- Regulación Fisiológica.](#)
- [-1.5.1.12\)- Manipulación en la Medicina.](#)
- [-1.5.1.13\)- Manipulación por los Patógenos.](#)
- [-1.5.1.14\)- Véase También.](#)
- [-1.5.1.15\)- Referencias.](#)
- [-1.5.1.16\)- Enlaces Externos.](#)
-
- [-1.5.2\)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.](#)
- [-1.5.2.1\)- Etiopatogenia.](#)
- [-1.5.2.2\)- Clínica.](#)
- [-1.5.2.3\)- Tratamiento.](#)
- [-1.5.2.4\)- Pronóstico.](#)
- [-1.5.2.5\)- Complicaciones.](#)
- [-1.5.2.6\)- Prevención.](#)
- [-1.5.2.7\)- Prevención.](#)

-1.5.2.8)- Formas Clínicas.

-1.5.2.9)- Lea Más.

-1.5.1.10)- Referencias.

-1.5.3)- ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

-1.5.3.1)- Etiopatogenia.

-1.5.3.2)-Clínica.

-1.5.3.3)- Tratamiento.

-1.5.3.4)- Pronóstico.

-1.5.3.5)-Complicaciones.

-1.5.3.6)- Referencias.

-1.5.4)- -L.E.S.- LUPUS ERITEMATOSO MULTIPLE

-1.5.4.1)- Etiopatogenia.

-1.5.4.2)- Clínica.

-1.5.4.3)-Tratamiento.

-1.5.4.4)- Pronóstico.

-1.5.4.5)-Complicaciones.

-1.5.4.6)-Prevención.

-1.5.4.7)-Prevención.

-1.5.4.8)- Formas Clínicas.

-1.5.4.9)- Lea Más.

-1.5.4.10)- Referencias.

-1.5.5)- DIABETES I-

-1.5.5.1)- Etiopatogen.

-1.5.5.2)- Clínica.

-1.5.5.3)-Tratamiento.

-1.5.5.4)- Pronóstico.

-1.5.5.5)-Complicaciones.

-1.5.5.6)-Prevención.

-1.5.5.7)- Referencias.

--1.5.6)--SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-1.5.6.1) - Historia.

-1.5.6.2)- Mecanismo .

-1.5.6.3) Signos y Síntomas .

-1.5.6.4)- Factores de Riesgo .

-1.5.6.5)- Diagnóstico .

-1.5.6.5.1).- Anticoagulante Lúpico .

-1.5.6.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.

-1.5.6.6)- Criterios .

-1.5.6.7)- Tratamiento .

-1.5.6.8)- Pronóstico

-1.5.6.9)- Véase También.

-1.5.6.10)- Referencias .

-1.5.6.11)- Bibliografía .

-1.5.6.12)- Enlaces Externos.

-1.5.7)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-1.5.7.1)- Historia .

-1.5.7.2) Naturaleza y Clasificación .

-1.5.7.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) .

-1.5.7.4)- Anticoagulante Lúpico (AL) .

-1.5.7.5)- Anti β_2 glicoproteína I (a β_2 GPI) .

-1.5.7.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT) .

-1.5.7.7)- Otras Especificidades.

-1.5.7.8)- Véase También .

-1.5.7.9)- Referencias.

-1.5.8)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-1.5.8.1)- Historia .

-1.5.8.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.

-1.5.8.3)- Utilidad Clínica .

-1.5.8.4)- Véase También .

-1.5.8.5)- Referencias.

-1.5.9)- ANTICOAGULANTES LÚPICOS.

-1.5.9.1)- Etiopatogenia.

-1.5.9.2)- Clínica.

-1.5.9.3)- Tratamiento.

-1.5.9.4)- Pronóstico.

-1.5.9.5)- Prevención.

-1.5.9.6)- Véase También.

-1.5.9.7)- Referencias.

-1.5.10)- AUTOANTICUERPO.

-1.5.10.1)- Producción .

-1.5.10.2)- Causa y origen genético .

-1.5.10.3)- Tipos.

-1.5.10.3.1)- Factor Reumatoide.

-1.5.10.3.2)- Anticuerpos Anti péptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP) .

-1.5.10.3.3) Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL) .

-1.5.10.3.3.1)- Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL) .

-1.5.10.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-1.5.10.3.4)- Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) .

-1.5.10.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) .

-1.5.10.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA) .

-1.5.10.3.6.1)- Anti-ADN .

-1.5.10.3.6.2)- Anti-ENA.

-1.5.10.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas

-1.5.10.5)- Bibliografía .

-1.5.10.6)- Referencias.

-1.5.10.7)- Véase También .

-1.5.10.8)- Enlaces Externos.

-1.5.11)-ENFERMEDAD AUTOINMUNE-

-1.5.11.1)- Etiología.

-1.5.11.2)- Clasificación .

-1.5.11.2.1)- Específicas de Órgano .

-1.5.11.2.2)- Multiorgánicas o Sistémicas.

-1.5.11.3)- Bibliografía .

-1.5.11.4)- Referencias.

-1.5.11.5)- Editar Enlaces.

-1.5.12)- -ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS-

-1.5.12.1)- Introducción.

-1.5.12.2)- Patogénesis.

-1.5.12.3)- Clínica.

-1.5.12.4)- Tratamiento.

-1.5.12.5)- Referencias.

-1.5.13)- -DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATIAS-

-1.5.13.1)- Generalidades.

-1.5.13.2)- Elementos Actuantes.

-1.5.13.2.1)- Plaquetas.

-1.5.13.2.2)- Déficit de Antitrombina III.

-1.5.13.2.3)- Déficit de Proteína C.

-1.5.13.2.4)- Resistencia a la Proteína C Activada.

-1.5.13.2.5)- Deficit de Proteína S.

-1.5.13.2.6)- Déficit de Cofactor II de Heparina.

-1.5.13.2.7)- Anticuerpos Antifosfolipidos.

-1.5.13.3)- Formas Clínicas.

-1.5.13.3.1)- Síndrome AFL.

-1.5.13.3.2)- Trombocitopenia Inducida por Heparina.

-1.5.13.3.3)- Alteraciones de los Factores de la Coagulación.

-1.5.13.3.3.1)- Alteración en el Factor V.

-1.5.13.3.3.2)- Alteración Déficit de Factor VII.

-1.5.13.3.3.3)- Hemofilia A .

-1.5.13.3.3.4)- Enfermedad de Von Willebrand .

-1.5.13.3.3.5)- Déficit de Factor XI.

-1.5.13.3.3.6)- Déficit de Factor XII.

-1.5.13.3.3.7)- Déficit de Factor XIII.

-1.5.13.3.3.8)- Déficit de Vitamina K.

-1.5.13.3.3.9)- Aumento del Factor VIII

-1.5.13.3.3.10)- Alteración Protrombina.

-1.5.13.3.3.11)- Homocistinemia.

-1.5.13.3.3.12)- Alteración Fibrinógeno.

-1.5.13.3.3.13)- Antígeno t-PA Alto.

-1.5.13.4)- Bibliografía.

-1.5.14)- SINDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-1.5.14.1)- Definición y Detección de los Anticuerpos Antifosfolípidos.

-1.5.14.1.1.)- Anticoagulantes Lúpicos.

-1.5.14.1.1.1)- Principio de las Diferentes Pruebas Que Detectan Anticoagulante Lúpico.

-1.5.14.1.1.2)- Diagnóstico.

-1.5.14.1.2)- Anticuerpos Antifosfolípidos Detectados por Métodos Inmunológicos.

-1.5.14.1.2.1)- Definición.

-1.5.14.1.2.2)- Pruebas Inmunológicas.

-1.5.14.2)- Circunstancias de Aparición de los Anticuerpos Antifosfolípidos e Interpretación.

-1.5.14.3)- Síndrome de antifosfolípidos (SAPL).

-1.5.14.3.1)- Definición del SAPL.

-1.5.14.3.2)- SAPL primario y SAPL secundario.

-1.5.14.3.3)- Manifestaciones clínicas.

-1.5.14.3.4)- Síndrome catastrófico del SAPL.

-1.5.14.3.5)- Fisiopatología.

-1.5.14.3.6)- [Diagnóstico Diferencial](#): etiologías de las trombosis en el adulto

-1.5.14.3.7)- Principios del Tratamiento.

-1.5.14.4)- Conclusiones.

-1.5.14.5)- Bibliografía.

-1,5.15)- DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ANTIFOSOLIPÍDICO DE HUGHES.

-1.5.15.1)- Introducción.

-1.5.15.2)- Material y Métodos.

-1.5.15.3)- Criterios Clínicos.

-1.5.15.4)- Conclusiones.

-1.5.15.5)- Resumen.

-1.5.15.6)- Bibliografía.

-1.5.16)- TERAPIAS ANTIFOSFOLÍPIDOS-

-1.5.16.1)-Introducción.

-1.5.16.2)- Tromboprofilaxis Primaria.

-1.5.16.3)- Tromboprofilaxis Secundaria.

-1.5.16.4)- Prevención de las Recurrencias Venosas.

-1.5.16.5)- Prevenciion de las Recurrencias Arteriales.

-1.5.16.6)- Tratamiento del Síndrome Antifosfolipidico Catastrofico.

-1.5.16.6.1)- Terapias de Primera Linea.

-1.5.16.6.2)- Terapias de Segunda Linea.

-1.5.16.6.3)- Otras Terapias.

-1.5.16.6.4)- Terapias Poco Frecuentes.

-1.5.16.6.5)- Terapias de Cuidados Intensivos.

-1.5.16.7)- Prevencion de las Perdidas Gestacionales.

-1.5.16.8)- Tratamiento de las Alteraciones Hematologicas.

-1.5.16.9)- Tratamiento de las Alteraciones Cardiacas.

-1.5.16.10)- Trombosis Recurrentes.

-1.5.16.11)- Bibliografía.

--1.5.17)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-1.5.17.1)- [Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas](#)

-1.5.17.2)- [Formas de Anticuerpos.](#)

-1.5.17.2.1)- [Forma Soluble.](#)

-1.5.17.2.2)- [Forma Anclada a Membrana.](#)

-1.5.17.3)- [Isotipos, Alotipos e Idiotipos.](#)

-1.5.17.3.1)- [Alotipos.](#)

-1.5.17.3.2)- [Idiotipo.](#)

-1.5.17.4)- [Estructura .](#)

-1.5.17.4.1)- [Primeros Trabajos.](#)

-1.5.17.4.2)- [Dominios de Inmunoglobulina.](#)

-1.5.17.4.3)- [Cadena Pesada.](#)

-1.5.17.4.4)- [Cadena Ligera.](#)

-1.5.17.4.5)- [Regiones Fab y Fc.](#)

-1.5.17.5)- [Función .](#)

-1.5.17.5.1)- [Activación del Complemento.](#)

-1.5.17.5.2)- [Activación de Células Efectoras.](#)

-1.5.17.6)- [Diversidad de las Inmunoglobulinas.](#)

-1.5.17.6.1)- [Variabilidad de Dominios.](#)

-1.5.17.6.2)- [Recombinación V \(D\) J](#)

-1.5.17.6.3)- [Hipermutación Somática y Maduración de la Afinidad.](#)

-1.5.17.6.4)- [Cambio de Clase.](#)

-1.5.17.6.5)- [Conversión Génica.](#)

-1.5.17.6.6)- [Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.](#)

-1.5.17.7)- [Evolución de las Inmunoglobulinas .](#)

-1.5.17.7.1)- [Animales Pluricelulares](#)

-1.5.17.7.2)- [Deuteróstomos.](#)

-1.5.17.7.3)- [Gnatostomados.](#)

-1.5.17.8)- [Aplicaciones Médicas.](#)

-1.5.17.8.1)- [Diagnóstico de Enfermedades.](#)

-1.5.17.8.2)- [Tratamientos Terapéuticos.](#)

-1.5.17.8.3)- [Terapia Prenatal.](#)

-1.5.17.9)- [Aplicaciones en la Investigación Científica.](#)

-1.5.17.10)- [Variantes de Anticuerpos en Medicina e Investigación.](#)

-1.5.17.11)- [Véase También.](#)

-1.5.17.12)- [Referencias.](#)

-1.5.17.13)- [Bibliografía.](#)

-1.5.17.14)- [Enlaces Externos.](#)

-1.5.18)- CÉLULA MADRE.

-1.5.18.1)- [Generalidades.](#)

-1.5.18.2)- [Tipos de Células Madre.](#)

-1.5.18.3)- [Métodos de Obtención de Células Madre.](#)

-1.5.18.4)- [Reprogramación de Células Somáticas.](#)

-1.5.18.5)- [Células Madre del Cordón Umbilical.](#)

-1.5.18.6)- [Células Madre del Líquido Amniótico.](#)

-1.5.18.7)- [Tratamientos con Células Madre .](#)

- 1.5.18.7.1)- [Tratamientos del Cáncer.](#)
- 1.5.18.7.2)- [Inmunohematología.](#)
- 1.5.18.8)- [Clonación.](#)
- 1.5.18.9)- [Controversia Sobre las Células Madre.](#)
- 1.5.18.10)- [Puntos de Vista.](#)
- 1.5.18.11)- [Políticas sobre Células Madre y Clonación en Por Países.](#)
- 1.5.18.12)- [Referencias.](#)
- 1.5.18.13)- [Bibliografía adicional.](#)
- 1.5.18.14)- [Véase También.](#)

-TOMO II- L.H.P.C.T.C.C.-

-CAPÍTULO 2-

-2)- SISTEMA NERVIOSO.

2.1)- EXPECTATIVAS DE VIDA.

- 2.1.1)- Generalidades.
- 2.1.2)- Definiciones del Envejecimiento.
- 2.1.3)- Teorías del Envejecimiento.
- 2.1.4)- Variedades Funcionales de los Órganos.
- 2.1.5)- Epidemiología.
- 2.1.6)- Censos Profesionales.
- 2.1.6.1)- Número de Profesionales.
- 2.1.6.1.1)- Censo de Médicos.
- 2.1.6.1.2)- UDELAR. Área de Salud.
- 2.1.6.1.3)- Reforma del Plan de Estudios de Medicina,
- 2.1.6.1.4)- UDELAR. Censo.
- 2.1.7)- Bibliografía.

-2.2)- LAS BASES NEUROANATÓMICAS FUNCIONALES DEL COGNITIVO-

- 2.2.1)- Generalidades.
- 2.2.2)- Regularización.

-2.2.3)- HISTORIA DE LAS CIENCIAS.

- 2.2.3.1)- Antigua.
- 2.2.3.2)- China.
- 2.2.3.3)- India.
- 2.2.3.4)- Mesopotamia.
- 2.2.3.5)- Egipto.
- 2.2.3.6)- América.
- 2.2.3.7)- Grecia.
- 2.2.3.8)- Escuela Alejandría.
- 2.2.3.9)- Época Romana.
- 2.2.3.10)- Noche Científica.
- 2.2.3.11)- Siglo XIV:
- 2.2.3.12)- El Humanismo.

- 2.2.3.13)- La Reforma.
- 2.2.3.14)- Siglos XVII y XVIII.
- 2.2.3.15)- Biología Contemporánea.
- 2.2.3.16)- Siglo XX
- 2.2.3.17)- Escuela Reflexológica.
- 2.2.3.18)- Últimos Años. Tiempo Actual y Futuro.

- 2.2.4)- ORGANIZACIÓN GENERAL NERVIOSA ,
- 2.2.4.1)- [Consideraciones Generales.](#)
- 2.2.4.2)- Neuroembriología Evolutiva..
- 2.2.4.3)- [Neurohistología](#) .
- 2.2.4.3.1 [Células gliales](#)
- 2.2.4.3.1.1)- [Clasificación Topográfica.](#)
- 2.2.4.3.1.2)- [Clasificación Morfo-funcional.](#)
- 2.2.4.3.2 [Neuronas](#) .
- 2.2.4.3.2.1)- [Clasificación Morfológica.](#)
- 2.2.4.3.2.2)- [Clasificación Fisiológica.](#)
- 2.2.4.3.3)- [Señales Neuronales.](#)
- 2.2.4.4)- [Sistema Nervioso en los Animales](#)
- 2.2.4.4.1)- [Animales diblásticos](#)
- 2.2.4.4.2)- [Animales protóstomos](#)
- 2.2.4.4.3)- [Animales deuteróstomos](#)
- 2.2.4.5)- [Sistema Nervioso Humano](#)
- 2.2.4.5.1)- [Sistema Nervioso Central.](#)
- 2.2.4.5.2)- [Sistema Nervioso Periférico.](#)
- 2.2.4.5.3)- [Clasificación Funcional.](#)
- 2.2.4.6)- [Neurofarmacología.](#)
- 2.2.4.7)- [Véase también.](#)
- 2.2.4.8)- [Notas.](#)
- 2.2.4.9)- [Referencias.](#)
- 2.2.4.10)- [Bibliografía.](#)
- 2.2.4.11)- [Enlaces Externos.](#)

- 2.2.5)- NEUROANATOMÍA.
- 2.2.5.1)- [División Neuroanatómica Estructural.](#)
- 2.2.5.2)- [División Neuroanatómica Funcional.](#)
- 2.2.5.3)- [Recursos para la investigación neurofuncional.](#)
- 2.2.5.4)- [Arquitectura de la Médula Espinal.](#)
- 2.2.5.5)- [Encéfalo.](#)
- 2.2.5.6)- [Neuroanatomía Celular.](#)
- 2.2.5.7)- [Recursos para la Investigación Neurocelular](#) .
- 2.2.5.7.1)- [Materia de estudio](#)
- 2.2.5.8)- [Referencias.](#)
- 2.2.5.9)- [Bibliografía.](#)
- 2.2.5.10)- [Enlaces Externos.](#)

- 2.2.6)-CAMBIOS ANATOMOFUNCIONALES.

- 2.2.6.1)- Generalidades.**
- 2.2.6.2)- Sistemas de Integración. Sistema Nervioso Central.**
- 2.2.6.3.)- Sistemas Nervioso Periférico, Autónomo, Hormonal y Enzimático.**
- 2.2.6.4) Los Cambios Producidos.**
- 2.2.6.5)- . Estatura, Hábitos y Composición Corporal, y Hepática.**
- 2.2.6.6)- . Función Renal, Sanguínea, Medio Interno y Capacidad de Reserva.**
- 2.2.6.7)- . Sistema Cardiovascular.**
- 2.2.6.8)- . Aparato Respiratorio.**

-2.2.7) - CAMBIOS PSÍQUICOS, SOCIALES, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES.

- 2.2.7.1)- Generalidades.**
- 2.2.7.2)- Factores Nutricionales.**
- 2.2.7.3)- Factores Físicos Predisponentes.**
- 2.2.7.4)- Factores Psíquicos.**
- 2.2.7.5)- Factores sociales.**
- 2.2.7.6)- Factores Económicos.**
- 2.2.7.7)- Factores Comunitarios y Ambientales.**
- 2.2.7.8)- Teorías Explicativas de la Decadencia Senil.**
- 2.2.7.9)- .Paliativos y Consuelos del Envejecimiento.**
- 2.2.7.10)- Bibliografía.**

-2.2.8)-DIVERSAS PARTES NERVIOSAS.

- 2.2.8.1)- Sinapsis y Funciones Mentales.**
- 2.2.8.2)- Circulación Cerebral.**
- 2.2.8.3)- Insuficiencia Cerebral.**
 - 2.2.8.3.1)- Insuficiencia Cerebrovascular.**
 - 2.2.8.3.2)- Insuficiencia Cerebrometabólica.**
- 2.2.8.4) - Barrera Hematoencefálica.**
- 2.2.8.5)- Metabolismo Neuronal.**
 - 2.2.8.5.1)- Características.**
 - 2.2.8.5.2)- Función del ATP y del AMPc.**
 - 2.2.8.5.3)- Alteraciones del Metabolismo Energético.**
 - 2.2.8.5.4)- Neurotransmisores y Envejecimiento Cerebral.**
 - 2.2.8.5.4.1)- Envejecimiento.**
 - 2.2.8.5.4.2)- Demencia Senil.**
 - 2.2.8.5.4.3)- Isquemia Cerebral.**
 - 2.2.8.5.4.4)- Síndromes Extrapiramidales.**
 - 2.2.8.5.4.5. Deficiencias Funcionales.**
- 2.2.8.6)- Bibliografía.**

-CAPÍTULO 3-

-3)- SISTEMAS DE INTEGRACIÓN.

-3.1)- REACCIÓN DE LUCHA O HUIDA.

- 3.1.1)- [Fisiología](#)
- 3.1.1.1)- [Sistema Nervioso Autónomo](#)
- 3.1.1.1.1)- [Sistema Nervioso Simpático.](#)
- 3.1.1.1.2)- [Sistema Nervioso Parasimpático.](#)
- 3.1.1.2)- [Respuesta.](#)
- 3.1.1.3)- [Función de los Cambios Fisiológicos.](#)
- 3.1.1.4)- [Perspectiva Evolutiva.](#)
- 3.1.1.5)- [Ejemplos.](#)
- 3.1. 1.6)- [Variedad de Reacciones.](#)
- 3.1.2)- [Componentes Emocionales .](#)
- 3.1.2.1)- [Regulación Emocional.](#)
- 3.1.2.2)- [Reactividad Emocional.](#)
- 3.1.3)- [Componentes Cognitivos .](#)
- 3.1.3.1)- [Especificidad del Contenido.](#)
- 3.1.3.2)- [Percepción de Control.](#)
- 3.1.3.3)- [Procesamiento de Información Social](#)
- 3.1.4)- [Efectos Negativos de la Reacción de Estrés en Humanos.](#)
- 3.2)- [INTOXICACIONES.](#)
- 3.3)- [DOPAMINA.](#)
- 3.3.1)- [Historia .](#)
- 3.3.2)- [Bioquímica](#)
- 3.3.2.1)- [Nombre y familia.](#)
- 3.3.2.2)- [Biosíntesis.](#)
- 3.3.2.3)- [Inactivación y Degradación.](#)
- 3.3.3)- [Funciones en el Sistema Nervioso .](#)
- 3.3.3.1)- [Anatomía.](#)
- 3.3.3.2)- [Movimiento.](#)
- 3.3.3.3)- [Cognición y Corteza Frontal.](#)
- 3.3.3.4)- [Regulación de la Secreción de Prolactina.](#)
- 3.3.3.5)- [Motivación y Placer .](#)
- 3.3.3.5.1)- [Refuerzo.](#)
- 3.3.3.5.2)- [Inhibición de la Recaptación, Expulsión.](#)
- 3.3.3.5.3)- [Estudios en Animales.](#)
- 3.3.3.5.4)- [Drogas Reductoras de Dopamina en Seres Humanos.](#)
- 3.3.3.5.5)- [Transmisión Cannabinoide y Opioide.](#)
- 3.3.3.5.6)- [Socialización.](#)
- 3.3.3.5.7)- [Saliencia.](#)
- 3.3.4)- [Desórdenes del Comportamiento .](#)
- 3.3.4.1)- [Inhibición Latente y Creatividad.](#)
- 3.3.5)- [Relación con la Psicosis.](#)
- 3.3.6)- [Uso Terapéutico.](#)
- 3.3.7)- [La Dopamina y la Oxidación de la Fruta.](#)

-3.3.8)- [Otros Datos.](#)

-3.3.9)- [Véase También.](#)

-3.3.10)- [Referencias.](#)

-3.3.11)- [Enlaces Externos.](#)

-3.4)- CATECOLAMINAS.

-3.4.1)- [Estructura.](#)

-3.4.2)- [Metabolismo .](#)

-3.4.2.1)- [Formación de Catecolaminas.](#)

-3.4.2.2)- [Rutas Metabólicas Relacionadas.](#)

-3.4.2.3)- [Inactivación.](#)

-3.4.2.4)- [Receptores](#)

-3.4.3)- [Funciones .](#)

-3.4.3.1)- [Disfunciones.](#)

-3.4.3.2)- [Funciones Motrices.](#)

-3.4.4)- [Catecolaminas Sobre el Sistema Inmunitario .](#)

-3.4.4.1)- [Efecto "in vitro" de las Catecolaminas Sobre los Macrófagos.](#)

-3.4.4.2)- [Quimiotaxis de los Linfocitos en los Órganos Inmunocompetentes.](#)

-3.4.4.3)- [Efectos "in vitro" de las Catecolaminas en las Células NK.](#)

-3.4.4.4)- [Modelo de Actuación de Catecolaminas "in vivo" en Respuesta a Linfocitos.](#)

-3.4.5)- [Véase También.](#)

-3.4.6)- [Bibliografía.](#)

-3.4.7)- [Enlaces Externos.](#)

-3.5)- SISEMAS GABAERGICOS.

-3.5.1)- [Función .](#)

-3.5.1.1)- [Neurotransmisor.](#)

-3.5.1.2)- [Desarrollo Cerebral.](#)

-3.5.1.3)- [Más Allá del Sistema Nervioso.](#)

-3.5.2)- [Estructura y Conformación.](#)

-3.5.3)- [Historia.](#)

-3.5.4)- [Biosíntesis.](#)

-3.5.5)- [Catabolismo.](#)

-3.5.6)- [Farmacología.](#)

-3.5.7)- [Medicamentos GABAérgicos.](#)

-3.5.8)- [GABA Como Suplemento.](#)

-3.5.9)- [En Plantas.](#)

-3.5.10)- [Referencias.](#)

-3.5.11)- [Enlaces externos.](#)

-3.6)-SEROTONINA

-3.6.1 [Neurotransmisión](#)

-3.6.2)- [Historia.](#)

-3.6.3)- [Relación Anatómica.](#)

-3.6.4)- [Microanatomía .](#)

-3.6.4.1)- [Receptores.](#)

-3.6.4.2)- [Factores Genéticos.](#)

- 3.6.4.3)- [Terminación.](#)
- 3.6.5)- [Otras Funciones.](#)
- 3.6.6)- [Síntesis.](#)
- 3.6.7)- [Las Propiedades Afrodisíacas de la Serotonina.](#)
- 3.6.8)- [Referencias.](#)
- 3.6.9)- [Enlaces Externos.](#)

- 3.7)- SISTEMA LÍMBICO
- 3.7.1)- [Historia.](#)
- 3.7.2)- [Evolución, Filogenia.](#)
- 3.7.3)- [Esbozo Desde la Perspectiva Fisiológica.](#)
- 3.7.4 [Partes .](#)
- 3.7.4.1)- [Hipotálamo.](#)
- 3.7.4.2)- [Hipocampo.](#)
- 3.7.4.3)- [Amígdala Cerebral.](#)
- 3.7.4.4)- [Zonas relacionadas.](#)
- 3.7.5)- [Véase También.](#)

- 3.8)- HOMEOSTASIS.
- 3.8.1)- [Interacción Entre Ser Vivo y Ambiente: Respuestas a los Cambios.](#)
- 3.8.2)- [Homeostasis y Sistemas de Control .](#)
- 3.8.2.1)- [Homeostasis de la Glucemia.](#)
- 3.8.3)- [Homeostasis Psicológica.](#)
- 3.8.4)- [Homeostasis Cibernética.](#)
- 3.8.5)- [Véase También.](#)
- 3.8.6)- [Referencias.](#)
- 3.8.7)- [Enlaces Externos.](#)

- 3.9)- NECESIDADES.
- 3.9.1)- [Características.](#)
- 3.9.2)- [Microeconomía.](#)
- 3.9.3)- [Derecho.](#)
- 3.9.4)- [Véase También.](#)
- 3.9.5)- [Referencias.](#)
- 3.9.6)- [Enlaces Externos.](#)

- 3.10) -COMPORTAMIENTO o CONDUCTA.
- 3.10.1)- [Delimitación del Término.](#)
- 3.10.2) [Comportamiento en psicología .](#)
- 3.10.2.1)- [Conducta.](#)
- 3.10.2.2)- [Aspectos Psico-sociales.](#)
- 3.10.3)- [Comportamiento en Psicología.](#)
- 3.10.4)- [Comportamiento de los Sistemas Sociales .](#)
- 3.10.4.1)- [Agrupaciones y Sociedades.](#)
- 3.10.4.2)- [Costes y Beneficios de Vivir en Grupo.](#)
- 3.10.4.3)- [Las Adaptaciones a la Vida en Grupo.](#)
- 3.10.5)- [Conducta Formal.](#)

- 3.10.6)- [Realización Voluntaria.](#)
- 3.10.7) [Comportamiento del Consumidor.](#)
- 3.10.8)- [Véase También.](#)
- 3.10.9)- [Referencias .](#)
- 3.10.10)- [Bibliografía.](#)
- 3.10.11)- [Enlaces Externos .](#)

-3.11)-REALIMENTACIÓN.

- 3.11.1)- [Historia](#)
- 3.11.1.1)- [Aspecto Social.](#)
- 3.11.1.2)- [Aspecto Tecnológico.](#)
- 3.11.1.3)- [Aspecto Político-económico.](#)
- 3.11.2)- [Lazo Abierto y Cerrado.](#)
- 3.11.3)- [Visión General.](#)
- 3.11.4)- [Realimentación Positiva y Realimentación Negativa.](#)
- 3.11.4.1)- [Sistemas Abiertos y Sistemas Cerrados.](#)
- 3.11.5)- [Tipos de Realimentación](#)
- 3.11.5.1)- [Realimentación negativa](#)
- 3.11.5.2) [Realimentación Positiva.](#)
- 3.11.6)- [Norbert Wiener.](#)
- 3.11.7)- [Principales Aportes de la Realimentación.](#)
- 3.11.8)- [Véase También.](#)
- 3.11.9)- [Referencias.](#)

-CAPÍTULO 4-

-4)- TEST PSICOLÓGICOS.

- 4.1)-Generalidades.
- 4.2)- [Clasificaciones](#)
- 4.2.1)- [Clasificación general.](#)
- 4.2.1.1)-Test Psicométricos.
- 4.2.1.1.1)- Algunas Fichas Técnicas.
- 4.2.1.1.2)-Algunas Subcategorías de Tests Psicológicos.
- 4.2.1.1.3)- Algunos Tests Psicológicos (35).
- 4.2.1.2)- Tests Proyectivos.
- 4.2.1.2.1)- Clasificación.
- 4.2.1.2.1.1)- Test de *Rorschach*.
- 4.2.1.2.1.1.1)- Generalidades.
- 4.2.1.2.1.1.2)- [Método.](#)
- 4.2.1.2.1.1.3)- [Controversias.](#)
- 4.2.1.2.1.1.4)- [Argumentos a Favor de la Validez Científica del Test.](#)
- 4.2.1.2.1.1.5)- [Las Diez Láminas del Test de Rorschach.](#)
- 4.2.1.2.1.1.6) [Véase También.](#)
- 4.2.1.2.1.1.7)- [Referencias.](#)
- 4.2.1.2.1.1.8)- [Bibliografía Complementaria.](#)
- 4.2.1.2.1.1.9)- [Enlaces Externos.](#)

- 4.2.1.2.1.2)- Test de Holtzman.Z.
- 4.2.1.2.1.3)- Técnicas Temáticas.
- 4.2.1.2.1.4)- Técnicas Expresivas.
- 4.2.1.2.1.5)- Técnicas Constructivas.
- 4.2.1.2.1.6)- Técnicas Asociativas.
- 4.2.1.2.2)- Tests Estandarizados.
- 4.2.2)- [Clasificación por niveles](#)
- 4.2.3)- [Áreas de aplicación](#).
- 4.3)-Relación de Test Psicológicos.
- 4.4)- Exámenes y Pruebas.
- 4.5)- Diagnóstico Médico.
- 4.6)- Pruebas Psicológicas.
- 4.7)- Evaluación Psicológica.
- 4.8)- Psicometría.
- 4.9)- [Véase También](#).

-TOMO III- LHPCTCC- Capítulos: 5 , 6 y 7-

.Capitulo 5:

- 5.1) -PATOLOGÍA.
- 5.1.1)- [Concepto](#).
- 5.1.2)- [Proceso patológico](#).
- 5.1.2.1)- [Etiología](#).
- 5.1.2.2)- [Patogenia](#).
- 5.1.2.3)- [Cambios Morfológicos](#).
- 5.1.2.4)- [Manifestaciones Clínicas](#).
- 5.1.3)- [Diagnóstico Patológico](#).
- 5.1.4)- [Véase También](#).
- 5.1.5)- [Notas](#).
- 5.1.6)- [Referencias](#).
- 5.1.7)- [Enlaces Externos](#)

- 5. 2)- ANATOMÍA PATOLÓGICA.
- 5.2.1 [Historia](#).
- 5.2.2)- [Etimología](#).
- 5.2.3 [Respuestas Patológicas](#).
- 5.2.4)- [Aspectos de la Enfermedad](#).
- 5.2.5)- [Patología Celular y de los Espacios Intersticiales](#)
- 5.2.5.1)- [Lesión Celular](#) .
- 5.2.5.1.1)- [Causas de Lesión](#).

-5.2.[5.1.2\)- Adaptación Celular.](#)

-5.2.[5.1.3\)- Muerte Celular.](#)

-5.2.[5.2 Enfermedades de Depósito: Tumorismos.](#)

-5.2.[6\)- Inflamación.](#)

-5.2.[7\)- Patología Vascular.](#)

-5.2.[8\)- Referencias.](#)

-5.3)- RESERVA COGNITIVA.

5.3.[1\)- Reserva Cognitiva y Reserva Cerebral.](#)

-5.3.[2\)- Tipos de Reserva Cognitiva y Reserva Cerebral.](#)

-5.3.[3\)- Reserva Cognitivas y Enfermedades Neurológicas Asociadas.](#)

-5.3.[4\)- Alzheimer y Reserva Cognitiva.](#)

-5.3.[5\)- Referencias.](#)

-5.4)- HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

-5.4.[1\)- Etapas de las Enfermedades .](#)

-5.4.[1.1\)- Período Prepatogénico .](#)

-5.4.[1.2\)- Período Patogénico .](#)

-5.4.[1.2.1\)- Período Subclínico o de Incubación o de Latencia .](#)

-5.4.[1.2.2\)- Período Clínico .](#)

-5.4.[2\)- Tipos de Prevención .](#)

-5.4.[2.1\)- Prevención Primaria .](#)

-5.4.[2.2\)- Prevención Secundaria .](#)

-5.4.[2.3\)- Prevención Terciaria .](#)

-5.4.[2.4\)- Prevención Cuaternaria.](#)

-5.4.[3 \)- Véase También.](#)

-5.4.[4\)- Referencias.](#)

-5.4.[5\)- Bibliografía.](#)

5.5)- TELEPATOLOGÍA

-5.5.[1\)- Historia .](#)

-5.5.[1.1\)- Advenimiento del Siglo XXI.](#)

-5.5.[1.2\)- Actualidad.](#)

-5.5.[2\)- Características Técnicas .](#)

-5.5.[2.1\)- Estándares Informáticos.](#)

-5.5.[2.2\)- Equipos.](#)

-5.5.[2.3\)- Manejo de Imágenes y Color.](#)

-5.5.[3\)- Véase También.](#)

-5.5.[4\)- Referencias. .](#)

-5.5.[5\)- Bibliografía.](#)

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

-5.6)- MEDIO AMBIENTE.

-5.6.[1\)- Origen Etimológico .](#)

-5.6.[1.1\)- Medio Ambiente.](#)

- 5.6.2)- [Concepto de Ambiente.](#)
- 5.6.3)- [Desarrollo Histórico del Concepto Ambiental.](#)
- 5.6.4)- [Factores Naturales](#) .
- 5.6.4.1)- [Organismos Vivos.](#)
- 5.6.4.2)- [Clima.](#)
- 5.6.4.3)- [Relieve.](#)
- 5.6.4.4)- [Deforestación.](#)
- 5.6.4.5)- [Sobreforestación.](#)
- 5.6.4.6)- [Incendios Forestales.](#)
- 5.6.5)- [Día Mundial del Medio Ambiente.](#)
- 5.6.6)- [Véase También.](#)
- 5.6.7)- [Referencias.](#)
- 5.6.8)- [Bibliografía.](#)
- 5.6.9)- [Enlaces Externos](#)
- 5.6.9.1)- [Medios de Comunicación Especializados en Medio Ambiente.](#)

- 5.7)- SECUELA SALUD.
- 5.7.1)- [Clasificación.](#)
- 5.7.2)- [Valoración.](#)
- 5.7.3)- [Véase También.](#)
- 5.7.4)- [Referencias.](#)

- 5.8)- TRATAMIENTO : MEDICINA O SALUD
- 5.8.1)- [Tipos de Tratamiento.](#)
- 5.8.2)- [Formas de Aplicar Tratamientos.](#)
- 5.8.3)- [Problemas del Tratamiento.](#)
- 5.8.4)- [Véase También.](#)
- 5.8.5)- [Referencias.](#)
- 5.8.6)- [Bibliografía.](#)
- 5.8.7)- [Enlaces Externos.](#)

- 5.9)- MEDICALIZACIÓN.
- 5.9.1)- [Causas.](#)
- 5.9.2)- [Protagonistas](#)
- 5.9.3)- [Áreas de medicalización](#)
- 5.9.3.1)- [Desviación de la Normalidad.](#)
- 5.9.3.2)- [Riesgos Para la Salud.](#)
- 5.9.4)- [Resistencia a la Medicalización.](#)
- 5.9.5)- [Véase También.](#)
- 5.9.6)- [Referencias](#)
- 5.9.7)- [Bibliografía](#)
- 5.9.8)- [Enlaces Externos.](#)

- 5.10)- TELEMEDICINA.

5.11)- RESULTADO SANITARIO

- 5.11.1)- [Cambio de la Salud.](#)
- 5.11.2)- [Medición.](#)
- 5.11.3)- [Resultados en Atención Primaria](#)
- 5.11.4)- [Véase También.](#)
- 5.11.5)- [Referencias](#)
- 5.11.6)- [Enlaces Externos.](#)

-5.12)- PSICOTERAPIA.

- 5.12.1)- [Escuelas de Psicoterapia.](#)
- 5.12.2)- [Escuelas y Enfoques.](#)
- 5.12.3)- [Lista de Modalidades Psicoterapéuticas.](#)
- 5.12.4)- [Objetivos de las Psicoterapias.](#)
- 5.12.5)- [Eficacia de la Psicoterapia.](#)
- 5.12.5.1)- [Estudios Comparativos de Eficacia.](#)
- 5.12.5.2)- [Tratamientos Científicamente Validados.](#)
- 5.12.6)- [Véase También.](#)
- 5.12.7)- [Referencias.](#)
- 5.12.8)- [Bibliografía](#)
- 5.12.8.1)- [Escuelas Psicodinámicas.](#)
- 5.12.8.2)- [Escuelas Humanistas.](#)
- 5.12.8.3)- [Escuelas Conductistas.](#)
- 5.12.8.4)- [Psicoterapia en General.](#)
- 5.12.9)- [Enlaces Externos.](#)

-5.13)- CIBERPSICOTERAPIA.

- 5.13.1)- [La entrevista.](#)
- 5.13.2)- [Principio, Desarrollo y Trayectoria de la Ciberpsicoterapia.](#)
- 5.13.3)- [Terapias de Conducta de Tercera Generación](#)
- 5.13.4)- [Véase También.](#)

-5.14)- PERSONALIDAD.

- 5.14.1)- [Historia del Concepto.](#)
- 5.14.2)- [Definición](#)
- 5.14.2.1)- [Teoría de Enfoques Cognitivos-sociales de la Personalidad Bandura.](#)
- 5.14.2.2)- [Definiciones Aditivas e Integradoras.](#)
- 5.14.2.3)- [Definiciones Jerárquicas.](#)
- 5.14.2.4)- [Definiciones de Ajuste al Medio.](#)
- 5.14.2.5)- [Definiciones Diferenciales.](#)
- 5.14.2.6)- [Otras Definiciones.](#)
- 5.14.3)- [Estudios.](#)
- 5.14.4)- [Un modelo de Factores Primarios.](#)
- 5.14.5)- [Un modelo de Tipos.](#)
- 5.14.6)- [Modelo de los Cinco Grandes.](#)
- 5.14.7)- [Influencias del Ambiente en la Personalidad.](#)

-5.14.8)- [Véase También.](#)

-5.14.9)- [Referencias.](#)

-5.14.10)- [Bibliografía.](#)

-5.14.11)- [Enlaces Externos.](#)

-5.15)- PSICOLOGÍA DE LA PERSONALIDAD.

-5.16)-TRASTORNO DE PERSONALIDAD.

-5.16.1)- [Fundamentación.](#)

-5.16.2)- [Clasificación .](#)

-5.16.2.1)- [Lista de Trastornos de Personalidad Definidos en el DSM.](#)

-5.16.2.2)- [Grupo A : Trastornos Raros o Excéntricos.](#)

-5.16.2.3)- [Grupo B : Trastornos Dramáticos, Emocionales o Erráticos.](#)

-5.16.2.4)- [Grupo C : Trastornos Ansiosos o Temerosos.](#)

-5.16.3)- [Diagnóstico.](#)

-5.16.3.1)- [DSM-IV.](#)

-5.16.3.2)- [CIE-10.](#)

-5.16.4)- [Trastorno de Personalidad Versus Personalidad Sana.](#)

-5.16.5)- [Véase También.](#)

-5.16.6)- [Referencias.](#)

-5.16.7)- [Bibliografía.](#)

-5.17)- TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD.

-5.17.1)- [Epidemiología.](#)

-5.17.2)- [Etiología .](#)

-5.17.2.1)- [Factores Ambientales.](#)

-5.17.2.2)- [Factores Socioculturales.](#)

-5.17.2.3)- [Factores Biológicos.](#)

-5.17.2.4)- [Problemas de Tipo Fisiológico.](#)

-5.17.3)- [Patogenia.](#)

-5.17.4)- [Diagnóstico .](#)

-5.17.4.1)- [Evaluación Inicial.](#)

-5.17.4.2)- [Semiología Adicional del TLP y Biomarcadores.](#)

-5.17.4.3)- [Criterios del *DSM-IV-TR*.](#)

-5.17.4.4)- [Estudios para el *DSM-5*.](#)

-5.17.4.5)- [Otros Sistemas Diagnósticos Distintos al *DSM*.](#)

-5.17.5)- [Diagnóstico Diferencial .](#)

-5.17.5.1)- [Con Trastornos de la Afectividad.](#)

-5.17.5.2)- [Con el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.](#)

-5.17.5.3)- [Con Otros Trastornos de Personalidad.](#)

-5.17.6)- [Cuadro Clínico .](#)

-5.17.6.1)- [Características Según el Sexo.](#)

-5.17.6.2)- [Psicopatología I: Características Generales de las Personas con TLP.](#)

-5.17.6.3)- [Psicopatología II: Formas \(Tipología\) de la Personalidad Límite.](#)

-5.17.6.4)- [Comorbilidad.](#)

-5.17.6.5)- [Curso.](#)

-5.17.7 [Pronóstico .](#)

- 5.17.[7.1](#))- [El Riesgo de Suicidio en el TLP.](#)
- 5.17.[8](#))- [Tratamiento .](#)
- 5.17.[8.1](#))- [Psicoterapia .](#)
- 5.17.[8.1.1](#))- [Terapia Cognitivo Conductual.](#)
- 5.17.[8.1.2](#))- [Terapia Dialéctica Conductual.](#)
- 5.17.[8.1.3](#))- [Terapia Cognitiva Focal de Esquemas.](#)
- 5.17.[8.1.4](#))- [Terapia cognitivo-analítica.](#)
- 5.17.[8.1.5](#))- [Psicoanálisis.](#)
- 5.17.[8.1.6](#))- [Psicoterapia Enfocada a la Transferencia.](#)
- 5.17.[8.1.7](#))- [Psicoterapia Basada en la Mentalización.](#)
- 5.17.[8.1.8](#))- [Terapia de Pareja, Conyugal o de Familia.](#)
- 5.17.[8.2](#))- [Medicación .](#)
- 5.17.[8.2.1](#))- [Antidepresivos.](#)
- 5.17.[8.2.2](#))- [Antipsicóticos.](#)
- 5.17.[8.2.3](#))- [Otros.](#)
- 5.17.[9](#))- [Servicios Mentales de Salud y Recuperación .](#)
- 5.17.[9.1](#))- [Combinar la Farmacoterapia y la Psicoterapia.](#)
- 5.17.[9.2](#))- [Dificultades en la Terapia .](#)
- 5.17.[9.2.1](#))- [Otras Estrategias.](#)
- 5.17.[10](#))- [Aspectos Sociológicos y Culturales .](#)
- 5.17.[10.1](#))- [Coste Social del TLP.](#)
- 5.17.[10.2](#))- [Referencias Culturales.](#)
- 5.17.[11](#))- [Véase También.](#)
- 5.17.[12](#))- [Referencias.](#)
- 5.17.[13](#))- [Bibliografía .](#)
- 5.17.[13.1](#))- [En Español.](#)
- 5.17.[13.2](#))- [En Alemán.](#)
- 5.17.[13.3](#))- [En Inglés.](#)
- 5.17.[14](#) [Enlaces Externos.](#)
- 5.17.[14.1](#))- [En Español.](#)
- 5.17.[14.2](#))- [En Inglés.](#)

-5.18)-TRASTORNO HISTRIÓNICO DE LA PERSONALIDAD.

- 5.18.[1](#))- [Descripción.](#)
- 5.18.[2](#))- [Causas.](#)
- 5.18.[3](#))- [Características.](#)
- 5.18.[4](#))- [Véase También.](#)
- 5.18.[5](#))- [Referencias.](#)
- 5.18.[6](#))- [Bibliografía.](#)

-5.19)-TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD.

- 5.19.[1](#))- [Definición e Identificación de la Conducta.](#)
- 5.19.[2](#))- [Características de la Conducta Antisocial.](#)
- 5.19.[3](#))- [Causas.](#)
- 5.19.[4](#))- [Síntomas y Síndrome Antisocial.](#)
- 5.19.[5](#))- [Factores Influyentes a la Conducta Antisocial en Niños y Adolescentes.](#)
- 5.19.[6](#))- [Tratamiento.](#)

-5.19.7)- [Véase También.](#)

-5.19.8)- [Referencias.](#)

-5.19.9)- [Bibliografía.](#)

-5.20)- PERSONALIDAD AUTORITARIA.

-5.20.1)- [La Teoría Original.](#)

-5.20.2)- [Validez.](#)

-5.20.3)- [Reinterpretaciones Actuales.](#)

-5.20.4)- [Experimentos.](#)

-5.20.5)-[Véase También.](#)

-5.20.6)- [Referencias.](#)

-5.21)- TRASTORNO ESQUIZOIDE DE LA PERSONALIDAD.

-5.21.1)- [Diagnóstico Según DSM IV.](#)

-5.21.2)- [Relaciones Sociales.](#)

-5.21.3)- [Diagnóstico Diferencial .](#)

-5.21.3.1)- [Perfil Fenomenológico de Akhtar.](#)

-5.21.4)- [Véase También.](#)

-5.21.5)- [Referencias.](#)

-5.21.6)- [Bibliografía-](#)

-5.21.7)- [Enlaces Externos.](#)

-5.22)- COMPORTAMIENTO.

-5.22.1)- [Delimitación del Término.](#)

-5.22.2)- [Comportamiento en Psicología .](#)

-5.22.2.1)- [Conducta.](#)

-5.22.2.2)- [Aspectos Psico-sociales.](#)

-5.22.3)- [Comportamiento en Psicología.](#)

-5.22.4)- [Comportamiento de los Sistemas Sociales .](#)

-5.22.4.1)- [Agrupaciones y Sociedades.](#)

-5.22.4.2)- [Costes y Beneficios de Vivir en Grupo.](#)

-5.22.4.3)- [Las Adaptaciones a la Vida en Grupo.](#)

-5.22.5)- [Conducta Formal.](#)

-5.22.6)- [Realización Voluntaria.](#)

-5.22.7)- [Comportamiento del Consumidor.](#)

-5.22.8)- [Véase También.](#)

-5.22.9)-[Referencias .](#)

-5.22.10)- [Bibliografía.](#)

-5.22.11)- [Enlaces Externos.](#)

-5.23)- PENSAMIENTO.

-5.23.1)- [Definiciones.](#)

-5.23.2)-[Características.](#)

-5.23.3)- [Clasificación.](#)

-5.23.4)- [Relación entre el Pensamiento y el Lenguaje.](#)

-5.23.5)- [Operaciones Racionales.](#)

- 5.23.6)- [El pensamiento en la Tipología Psicológica.](#)
- 5.23.7)- [Enfermedades](#) .
- 5.23.7.1)- [Trastornos del Curso del Pensamiento](#) .
- 5.23.7.1.1)- [Trastornos de la Velocidad](#) .
- 5.23.7.1.2)- [Trastornos de la Forma](#) .
- 5.23.7.2)- [Trastornos del Contenido del Pensamiento](#) .
- 5.23.8)- [Véase También](#) .
- 5.23.9)- [Referencias](#) .
- 5.23.10)- [Bibliografía](#) .
- 5.23.11)- [Enlaces Externos](#) .

- 5.24)- SENTIMIENTO.
- 5.24.1)- [Introducción](#)
- 5.24.1.1)- [Psicodinámica](#) .
- 5.24.1.2)- [Memoria y Motivación](#) .
- 5.24.2)- [Tipología Psicológica](#) .
- 5.24.3)- [Referencias](#)
- 5.24.4)- [Bibliografía](#) .
- 5.24.5)- [Enlaces Externos](#) .

- 5.25)- IDENTIDAD.
- 5.25.1)- [Nombres de Grupos o Movimientos Políticos o Sociales](#) .
- 5.25.2)- [Obras Artísticas o Literarias](#) .
- 5.25.3)- [Anatomía y Fisiología](#) .
- 5.25.4)- [Economía](#) .
- 5.25.5)- [Filosofía](#) .
- 5.25.6)- [Matemática](#) .
- 5.25.7)- [Psicología y Sociología](#) .
- 5.25.8)- [Identificación Documental e Informática](#) .
- 5.25.9)- [Literatura](#) .
- 5.25.10)- [Enlaces Externos](#) .

- 5.26)- INTELIGENCIA.
- 5.26.1)- [Etimología](#) .
- 5.26.2)- [Definición de la Inteligencia](#) .
- 5.26.3)- [Ámbito Psicológico](#) .
- 5.26.3.1)- [Definiciones](#) .
- 5.26.3.1.1)- [Definición Diferencial de la American Psychological Association](#) .
- 5.26.3.1.2)- [Definición General del *Mainstream Science on Intelligence*](#) .
- 5.26.3.2)- [Teorías](#) .
- 5.26.3.2.1)- [Inteligencias Múltiples](#) .
- 5.26.3.2.2)- [Teoría Triárquica de la Inteligencia](#) .
- 5.26.3.2.3)- [Inteligencia Emocional](#) .
- 5.26.4)- [Intentos de Medir la Inteligencia](#) .
- 5.26.4.1)- [Controversias](#) .
- 5.26.4.2)- [Sociedades de Superdotados en el Mundo](#) .
- 5.26.5)- [Teoría de la Evolución de la Inteligencia](#) .

-5.26.[5.1](#))- [Evidencias](#).

-5.26.[5.2](#))- [Grados](#).

-5.26.[5.3](#))- [Inteligencia Primaria](#).

-5.26.[5.4](#))- [Inteligencia Humana](#).

-5.26.[6](#))- [Desarrollo de la Inteligencia](#)

-5.26.[6.1](#))- [Principio de Lateralidad](#).

-5.26.[7](#))- [Véase También](#).

-5.26.[8](#))- [Notas y Referencias](#).

-5.26.9)-[Bibliografía](#).

-5.26.[10](#))- [Enlaces Externos](#).

-5.27). [SENSACIÓN](#).

-5.27.[1](#))- [Diferencias Entre Sensación y Percepción](#).

-5.27.[2](#))- [La Sensación en la Tipología Psicológica](#).

-5.27.[3](#))- [Sentidos](#).

-5.27.[4](#))- [Véase También](#).

-5.27.[5](#))- [Bibliografía](#).

-5.28)- [INTUICIÓN](#).

-5.28.[1](#))- [Enfoques Racionales de la Intuición](#)

-5.28.[2](#))- [Desde la Psicología Cognitiva y la Psicología Analítica](#).

-5.28.[2.1](#))- [La Intuición en la Tipología Psicológica](#).

-5.28.[3](#))- [Aspectos Cognitivos](#).

-5.28.[4](#))- [Esoterismo](#).

-5.28.[5](#))- [Referencias](#).

-5.28.[6](#))- [Bibliografía](#).

-5.28.[7](#))- [Véase También](#).

-5.28.[8](#))- [Enlaces Externos](#).

-5.29)- [SENTIMIENTO](#).

-5.29.[1](#))- [Introducción](#) .

-5.29.[1.1](#))- [Psicodinámica](#).

-5.29.[1.2](#))- [Memoria y Motivación](#).

-5.29.[2](#))- [Tipología Psicológica](#).

-5.29.[3](#))- [Referencias](#)

-5.29.[4](#))- [Bibliografía](#).

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

-5.29.1)- [Introducción](#).

-5.30)- [MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES](#).

-5.30.[1](#))- [Definición de Trastorno](#).

-5.30.[2](#))- [Historia y Contexto](#).

-5.30.[3](#))- [Diagnóstico a Través del DSM-IV](#).

-5.30.[4](#))- [Clasificación de los Diferentes Trastornos](#).

-5.30.[4.1](#))- [Trastornos de Inicio en la Infancia, la Niñez o la Adolescencia](#).

-5.30.[4.2](#))- [Trastornos Específicos](#).

-5.30.[4.3](#))- [Delirium, Demencia, Trastornos Amnésicos y Otros Trastornos Cognoscitivos](#).

- 5.30.4.4)- [Trastornos Mentales Debidos a Enfermedad Médica.](#)
- 5.30.4.5)- [Trastornos Relacionados con Sustancias.](#)
- 5.30.4.6)- [Esquizofrenia y Otros trastornos Psicóticos.](#)
- 5.30.4.7)- [Trastornos del Estado de Ánimo.](#)
- 5.30.4.8)- [Trastornos de Ansiedad.](#)
- 5.30.4.9)- [Trastornos Somatomorfos.](#)
- 5.30.4.10)- [Trastornos Facticios.](#)
- 5.30.4.11)- [Trastornos Disociativos.](#)
- 5.30.4.12)- [Trastornos Sexuales y de la Identidad Sexual.](#)
- 5.30.4.13)- [Trastornos de la Conducta Alimentaria.](#)
- 5.30.4.14)- [Trastornos del sueño.](#)
- 5.30.4.15)- [Trastornos del Control de Impulsos No Clasificados en Otros Apartados.](#)
- 5.30.4.16)- [Trastornos Adaptativos.](#)
- 5.30.4.17)- [Trastornos de la personalidad](#)
- 5.30.4.18)- [Otros Problemas Que Pueden Ser Objeto de Atención Clínica.](#)
- 5.30.4.19)- [Propuestas Excluidas.](#)
- 5.30.5)- [DSM-5.](#)
- 5.30.6)- [Críticas.](#)
- 5.30.7)- [Véase También.](#)
- 5.30.8)- [Referencias.](#)
- 5.30.9)- [Bibliografía](#)
- 5.30.10)- [Enlaces externos.](#)

Capítulo 6: Diversas Patologías Cognitivas

-6)- Diversas Patologías Cognitivas.

-6.1)- CATEGORÍA "DEMENCIAS".

- 6.1.1)- AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA.
 - 6.1.1.1)- [Etimología.](#)
 - 6.1.1.2)- [Clasificación.](#)
 - 6.1.1.3)- [Etiología.](#)
 - 6.1.1.4)- [Cuadro Clínico.](#)
 - 6.1.1.5)- [Diagnóstico.](#)
 - 6.1.1.6)- [Técnicas de Neuroimagen.](#)
 - 6.1.1.7)- [Véase También.](#)
 - 6.1.1.8)- [Referencias.](#)
 - 6.1.1.9)- [Enlaces Externos.](#)
- 6.1.2)- COMPLEJO DE DEMENCIA ASOCIADO AL SIDA.
 - 6.1.2.1)- [Historia.](#)
 - 6.1.2.2)- [Diagnóstico.](#)
 - 6.1.2.3)- [Estadía.](#)
 - 6.1.2.4)- [Notas.](#)

-6.1.3)- DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

-6.1.3.1)- [Histología](#).

-6.1.3.2)- [Genética](#).

-6.1.3.3)- [Técnicas de Neuroimagen](#).

-6.1.3.4)- [Referencias](#).

-6.1.3.5)- [Véase También](#).

-6.1.4)- DEMENCIA CORTICAL.

-6.1.5)- DEMENCIA DE CUERPOS DE LEWY

-6.1.5.1)- [Epidemiología](#).

-6.1.5.2)- [Histología](#).

-6.1.5.3)- [Neuroimagen](#).

-6.1.5.4)- [Genética](#).

-6.1.5.5)- [Síntomas](#).

-6.1.5.6)- [Evolución de la Enfermedad](#).

-6.1.5.7)- [Diagnóstico diferencial](#).

-6.1.5.8)- [Tratamiento](#).

-6.1.5.9)- [Referencias](#).

-6.1.5.10)- [Enlaces Externos](#).

-6.1.6)- DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.

-6.1.6.1)- [Signos y Síntomas](#).

-6.1.6.2)- [Patología](#).

-6.1.6.3)- [Diagnóstico](#).

-6.1.6.4)- [Estudios Genéticos](#).

-6.1.6.5)- [Tratamiento](#).

-6.1.6.6)- [Diagnóstico Evolutivo](#).

-6.1.6.7)- [Referencias](#).

-6.1.6.8)- [Véase También](#).

-6.1.6.9)- [Enlaces Externos](#).

-6.1.7)- DEMENCIA SEMÁNTICA

-6.1.7.1)- [Historia](#).

-6.1.7.2)- [Cuadro Clínico](#).

-6.1.7.3)- [Diagnóstico](#).

-6.1.7.3.1)- [Pruebas Neuropsicológicas](#).

-6.1.7.3.2)- [Técnicas de Neuroimagen](#).

-6.1.7.3.3)- [Histopatología](#).

-6.1.7.3.4)- [Estudios Genéticos](#).

-6.1.7.4)- [Tratamiento](#).

-6.1.7.5)- [Véase También](#).

-6.1.7.6)- [Referencias](#).

-6.1.7.7)- [Enlaces Externos](#).

-6.1.8)- DEMENCIA VASCULAR.

-6.1.9)- DETERIORO COGNITIVO LEVE

- 6.1.9.1)- [Síntomas](#).
- 6.1.9.2)- [Diagnóstico](#).
- 6.1.9.3)- [Evolución](#).
- 6.1.9.4)- [Tratamiento](#).
- 6.1.9.5)- [Véase También](#).
- 6.1.9.6)- [Referencias](#).

-6.2)- CATEGORÍA: "TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS".

-6.3)- CATEGORÍA: "TRASTORNOS COGNITIVOS".

-6.4)- .TRASTORNOS COGNITIVOS.

-6.5)- AMNESIA.

- 6.5.1)- [Tipos de Amnesia](#).
- 6.5.1.1)- [Según su Clasificación Cronológica](#).
- 6.5.1.2)- [Según su Clasificación Etiológica](#)
- 6.5.2)- [La Amnesia en la Ficción](#).
- 6.5.3)- [Véase También](#).
- 6.5.4)- [Enlaces Externos](#).

-6.6)- DEMENCIA

- 6.6.1)- [Déficit Cognitivo](#).
- 6.6.2)- [Evolución de la Enfermedad](#).
- 6.6.3)- [Tipos de Demencia Según Etiología](#) .
- 6.6.3.1)- [Demencias Degenerativas o Primarias](#).
- 6.6.3.2)- [Demencias Secundarias](#).
- 6.6.4)- [Importancia de las Demencias Degenerativas](#).
- 6.6.5)- [Referencias](#).
- 6.6.6)- [Véase También](#).
- 6.6.7)- [Enlaces Externos](#).

-6.7)- DELÍRIUM.

- 6.7.1)- [Descripción](#).
- 6.7.2)- [Epidemiología](#)
- 6.7.3)- [Factores de Riesgo](#).
- 6.7.4)- [Incubación](#).
- 6.7.5)- [Medicación](#).
- 6.7.6)- [Síntomas](#).
- 6.7.7)- [Recomendaciones Para Reconocer un S.C.A.](#)
- 6.7.8)- [Tratamiento](#) .
- 6.7.8.1)- [Prevención](#).
- 6.7.8.2)- [Tratamiento Específico](#).
- 6.7.8.3)- [Tratamiento de Soporte](#).
- 6.7.9)- [Véase También](#).

-6.8)- TRASTORNO DE ANSIEDAD.

-6.8.1)- [Clasificación.](#)

-6.8.1.1)- [Trastorno de Ansiedad Generalizada.](#)

-6.8.1.2)- [Trastorno de Pánico.](#)

-6.8.1.3)- [Trastorno de Pánico con Agorafobia.](#)

-6.8.1.4)- [Trastorno Fóbico.](#)

-6.8.1.5)- [Trastorno de Ansiedad Social.](#)

-6.8.1.6)- [Trastorno Obsesivo-compulsivo.](#)

-6.8.1.7)- [Trastorno de Estrés Post-traumático.](#)

-6.8.1.8)- [Trastorno de Ansiedad por Separación.](#)

-6.8.1.9)- [Trastornos de Ansiedad en la Infancia.](#)

-6.8.2)- [Causas .](#)

-6.8.2.1)- [Biológicas .](#)

-6.8.2.1.1)- [Amígdala.](#)

-6.8.2.1.2)- [Hipocampo.](#)

-6.8.2.2)- [Estresores.](#)

-6.8.3)- [Epidemiología.](#)

-6.8.4)- [Patogenia .](#)

-6.8.4.1)- [Psicoterapia.](#)

-6.8.4.2)- [Farmacoterapia.](#)

-6.8.4.3)- [Biblioterapia.](#)

-6.8.5)- [Pronóstico.](#)

-6.8.6)- [Referencias.](#)

-6.8.7)- [Enlaces Externos.](#)

-6.9)- FOBIAS.

-6.9.1)- [Historia y Datos Estadísticos.](#)

-6.9.2)- [Tratamiento.](#)

-6.9.3)- [Componentes de la Respuesta Fóbica.](#)

-6.9.4)- [Casos No Psicológicos.](#)

-6.9.5)- [Clases de Fobias.](#)

-6.9.6)- [Fobia Escolar.](#)

-6.9.7)- [Usos No Clínicos del Término.](#)

-6.9.8)- [Véase También.](#)

-6.9.9)- [Referencias.](#)

-6.9.10)- [Bibliografía.](#)

-6.9.11)- [Enlaces Externos.](#)

-6.10)- PÁNICO.

-6.11)- TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO.

-6.11.1)- [Definición.](#)

-6.11.2)- [Tipos de TOC y Obsesiones Recurrentes .](#)

-6.11.2.1)- [Tipos de TOC.](#)

-6.11.2.2)- [Obsesiones y Compulsiones Recurrentes.](#)

-6.11.3)- [Variables Cognitivas.](#)

-6.11.4)- [Causas de los Síntomas del TOC.](#)

- 6.11.5)- [Diagnóstico](#) .
- 6.11.5.1)- [DSM-V](#).
- 6.11.5.2)- [CIE-10](#) .
- 6.11.5.2.1)- [F42.0](#).
- 6.11.5.2.2)- [F42.1](#).
- 6.11.5.2.3)- [F42.2](#).
- 6.11.5.2.4)- [F42.8 y F42.9](#).
- 6.11.6)- [Comorbilidad](#) .
- 6.11.6.1)- [Depresión](#).
- 6.11.6.2)- [Trastornos del Espectro Obsesivo-compulsivo](#).
- 6.11.7)- [Tratamientos del TOC](#) .
- 6.11.7.1)- [Psicofármacos](#).
- 6.11.7.2)- [Psicoterapia Conductual \(Exposición con Prevención de Respuesta, EPR\)](#).
- 6.11.7.3)- [Psicoterapia Cognitiva](#).
- 6.11.7.4)- [Psicoterapia de Orientación Psicoanalítica](#).
- 6.11.8)- [Prevalencia](#).
- 6.11.9)- [Véase También](#).
- 6.11.10)- [Referencias](#).
- 6.11.11)- [Bibliografía Adicional](#).
- 6.11.12)- [Enlaces Externos](#).

- 6.12)- [TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO](#).
- 6.12.1)- [Introducción](#).
- 6.12.2)- [Síntomas y Diagnóstico](#) .
- 6.12.2.1)- [Trastorno de Estrés Postraumático \[309.81\] \(F43.10\) según DSM-V](#).
- 6.12.2.2)- [Trastorno de Estrés Postraumático en Niños Menores de 6 Años](#).
- 6.12.3)- [Epidemiología](#).
- 6.12.4)- [Etiología](#).
- 6.12.5)- [Tratamiento](#).
- 6.12.6)- [Véase También](#).
- 6.12.7)- [Referencias](#).
- 6.12.8)- [Enlaces Externos](#).

- 6.13)- [TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO](#)
- 6.13.1)- [Historia](#) .
- 6.13.2)- [Epidemiología](#).
- 6.13.3)- [Clasificación](#) .
- 6.13.3.1)- [Trastornos Depresivos](#).
- 6.13.3.2)- [Trastornos Bipolares](#).
- 6.13.3.3)- [Trastornos del Estado del Ánimo Inducidos por Sustancias](#) .
- 6.13.3.3.1)- [Inducidos por el Alcohol](#).
- 6.13.3.3.2)- [Inducidos por las Benzodiacepinas](#).
- 6.13.3.4)- [Trastorno del Estado de Ánimo No Especificado](#).
- 6.13.4)- [Véase También](#).
- 6.13.5)- [Referencias](#).
- 6.13.6)- [Bibliografía](#).

- 6.14)- **DEPRESIÓN.**
- 6.14.1)- **Historia.**
- 6.14.2)- **Clasificación.**
- 6.14.3)- **Epidemiología.**
- 6.14.4)- **Etiología.**
- 6.14.5)- **Depresión Infantil .**
- 6.14.5.1)- **Etiología de la Depresión Infantil**
- 6.14.5.2)- **Teoría Inflamatoria**
- 6.14.5.3)- **Factores Ambientales .**
- 6.14.5.3.1)- **Estrés Psicosocial y Trauma.**
- 6.14.5.3.2)- **Dieta.**
- 6.14.5.3.3)- **Permeabilidad Intestinal e Intolerancia Alimentaria.**
- 6.14.5.3.4)- **Ejercicio.**
- 6.14.5.3.5)- **Obesidad.**
- 6.14.5.3.6)- **Tabaquismo.**
- 6.14.5.3.7)- **Trastornos Atópicos.**
- 6.14.5.3.8)- **Enfermedades Periodontales.**
- 6.14.5.3.9)- **Sueño.**
- 6.14.5.3.10)- **Vitamina D.**
- 6.14.5.3.11)- **Valoración del Riesgo Suicida.**
- 6.14.5.3.12)- **Otros.**
- 6.14.5.4)- **Genética.**
- 6.14.6)- **Cuadro Clínico .**
- 6.14.6.1)- **Trastorno Depresivo Mayor, Episodio Único o Recidivante.**
- 6.14.6.2)- **Trastorno Distímico.**
- 6.14.6.3)- **Trastorno Adaptativo con Estado de Ánimo Depresivo o Mixto (ansiedad y ánimo depresivo).**
- 6.14.6.4)- **Trastorno Depresivo No Especificado.**
- 6.14.6.5)- **Otros Tipos.**
- 6.14.6.6)- **Trastorno Depresivo Asociado a Duelo Patológico.**
- 6.14.6.7)- **Clasificación de la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental.**
- 6.14.6.8)- **Situaciones Particulares.**
- 6.14.6.8.1)- **En las Mujeres.**
- 6.14.6.8.2)- **En los Varones.**
- 6.14.6.8.3)- **En la Vejez.**
- 6.14.6.8.4)- **En la Infancia.**
- 6.14.7)- **Diagnóstico.**
- 6.14.8)- **Tratamiento .**
- 6.14.8.1)- **Farmacológico.**
- 6.14.8.2)- **Psicoterapia .**
- 6.14.8.2.1)- **Psicoterapia Interpersonal.**
- 6.14.8.2.2)- **Terapia Cognitiva.**
- 6.14.8.2.3)- **Terapia Conductual.**
- 6.14.8.2.4)- **Psicoterapias Psicodinámicas Breves.**
- 6.14.8.2.5)- **Acompañamiento Terapéutico y Casas de Medio Camino.**
- 6.14.8.3)- **Medidas Coadyuvantes.**
- 6.14.9)- **Pronóstico.**
- 6.14.10)- **Profilaxis.**

-6.14.[11](#))- Véase También.

-6.14.[12](#))- Bibliografía.

-6.14.[13](#))- Referencias.

-6.14.[14](#))- Enlaces Externos.

-6.15)- TRASTORNO BIPOLAR.

-6.15.[1](#))- Historia.

-6.15.[2](#))- Clasificación .

-6.15.[2.1](#))- Trastorno Bipolar Tipo I.

-6.15.[2.2](#))- Trastorno Bipolar Tipo II.

-6.15.[2.3](#))- Trastorno Bipolar Tipo III.

-6.15.[2.4](#))- Ciclotimia.

-6.15.[2.5](#))- Trastorno Bipolar No Especificado.

-6.15.[3](#))- Epidemiología.

-6.15.[4](#))-Etiología .

-6.15.[4.1](#))- Eventos Exógenos.

-6.15.[4.2](#))- Heredabilidad o Herencia.

-6.15.[5](#))- Patogenia.

-6.15.[6](#))- Cuadro Clínico.

-6.15.[6.1](#))- Período Depresivo.

-6.15.[6.2](#))- Período Maníaco.

-6.15.[6.3](#))- Hipomanía.

-6.15.[6.4](#))- Período Mixto.

-6.15.[6.5](#))- En el Anciano.

-6.15.[6.6](#))- Recaídas.

-6.15.[6.7](#))- Rasgos Asociados .

-6.15.[6.7.1](#))- Deterioro Cognitivo.

-6.15.[6.7.2](#))- Suicidio.

-6.15.[7](#))- Diagnóstico .

-6.15.[7.1](#))- Evaluación Inicial.

-6.15.[7.2](#))- Demora en el Diagnóstico.

-6.15.[7.3](#))- Niños

-6.15.[7.4](#))- Otros Modelos Teóricos.

-6.15.[8](#))- Diagnóstico Diferencial.

-6.15.[9](#))- Tratamiento .

-6.15.[9.1](#))- Estabilizantes del Estado de Ánimo.

-6.15.[9.2](#))- Anticonvulsivantes.

-6.15.[9.3](#))- Antipsicóticos.

-6.15.[9.4](#))- Antidepresivos .

-6.15.[9.4.1](#))- Antidepresivos Tricíclicos.

-6.15.[9.4.2](#))- Antidepresivos Inhibidores de la Reabsorción Selectiva de la Serotonina.

-6.15.[9.4.3](#))- Antidepresivos Inhibidores de la Monoaminoxidasa.

-6.15.[9.4.4](#))- Benzodiazepinas.

-6.15.[9.4.5](#))- Efectos Secundarios.

-6.15.[9.5](#))- Sales de Litio.

-6.15.[9.6](#))- Antipsicóticos Atípicos.

-6.15.[9.7](#))- Nuevos Tratamientos.

- 6.15.[10](#))- [El ritmo Circadiano: Nuevos Estudios.](#)
- 6.15.[11](#))- [Véase También.](#)
- 6.15.[12](#))- [Referencias.](#)
- 6.15.[13](#))- [Bibliografía](#)
- 6.15.[13.1](#))- [Sobre el Trastorno Bipolar Pediátrico.](#)
- 6.15.[14](#))- [Enlaces Externos.](#)

- 6.16)- PSICOSIS
- 6.16.[1](#))- [Definición.](#)
- 6.16.[2](#))- [Etiología.](#)
- 6.16.[3](#))- [Clasificación.](#)
- 6.16.[4](#))- [Cuadro Clínico.](#)
- 6.16.[5](#))- [Tratamiento.](#)
- 6.16.[6](#))- [Psicosis y Locura.](#)
- 6.16.[7](#))- [Véase También](#)
- 6.16.[8](#))- [Referencias.](#)

- 6.17)- TRASTORNO PSICÓTICO BREVE
- 6.17.[1](#))- [Definición.](#)
- 6.17.[2](#))- [Epidemiología.](#)
- 6.17.[3](#))- [Etiología](#)
- 6.17.[3.1](#))- [Punto de Vista Psicoanalítico.](#)
- 6.17.[4](#))- [Diagnóstico.](#)
- 6.17.[5](#))- [Cuadro Clínico.](#)
- 6.17.[6](#))- [Pronóstico.](#)
- 6.17.[7](#))- [Véase También.](#)
- 6.17.[8](#))- [Referencias.](#)
- 6.17.[9](#))- [Enlaces externos.](#)

- 6.18)- ESQUIZOFRENIA.
- 6.18.[1](#))- [Historia .](#)
- 6.18.[1.1](#))- [Antes de 1800.](#)
- 6.18.[1.2](#))- [Demencia Precoz.](#)
- 6.18.[1.3](#))- [Esquizofrenia.](#)
- 6.18.[1.4](#))- [Síntomas Positivos y Negativos.](#)
- 6.18.[1.5](#))- [Presente](#)
- 6.18.[2](#) [Clasificación.](#)
- 6.18.[3](#))- [Epidemiología .](#)
- 6.18.[3.1](#))- [Prevalencia Mundial.](#)
- 6.18.[3.2](#))- [Antecedentes Familiares.](#)
- 6.18.[3.3](#))- [Morbilidad y Mortalidad.](#)
- 6.18.[3.4](#))- [Factores Demográficos .](#)
- 6.18.[3.4.1](#))- [Género.](#)
- 6.18.[3.4.2](#))- [Edad.](#)
- 6.18.[3.4.3](#) [Socioculturales.](#)
- 6.18.[3.4.4](#))- [Alimentación.](#)

- 6.18.4)- Etiología .
- 6.18.4.1)- Hipótesis Multifactoriales.
- 6.18.4.2)- Aspectos Genéticos.
- 6.18.4.3)- Factores Prenatales.
- 6.18.4.4)- Factores Sociales.
- 6.18.4.5)- Drogodependencia.
- 6.18.4.6)- Conexión Intestino-cerebro.
- 6.18.4.7)- Otras Hipótesis.
- 6.18.5)- Patogenia .
- 6.18.5.1 Anormalidades de la Neurotransmisión .
- 6.18.5.1.1)- Dopamina.
- 6.18.5.1.2)- Serotonina.
- 6.18.5.1.3 Glutamato.
- 6.18.5.2)- Hallazgos Neuropatológicos.
- 6.18.5.2.1)- Hallazgos de Neuroimagen.
- 6.18.5.2.2)- Hallazgos Histopatológicos.
- 6.18.6)- Cuadro Clínico.
- 6.18.6.1)- Abordaje Clínico.
- 6.18.6.2)- Semiología de la Esquizofrenia .
- 6.18.6.2.1)- Síntomas Negativos.
- 6.18.6.2.2)- Síntomas Positivos.
- 6.18.6.2.3)- Síndrome de Desorganización.
- 6.18.6.3)- Evolución Natural .
- 6.18.6.3.1)- Fase Premórbida y Prodrómica.
- 6.18.6.3.2)- Fase de Progresión.
- 6.18.6.3.3)- Fase de Recidivas Estables.
- 6.18.6.4)- Trastornos Asociados.
- 6.18.7)- Diagnóstico .
- 6.18.7.1)- Síntomas Característicos.
- 6.18.7.2)- Disfunción Social/ocupacional.
- 6.18.7.3)- Duración.
- 6.18.7.4)- Otros Criterios.
- 6.18.7.5)- Controversias Sobre el Diagnóstico.
- 6.18.8)- Tratamiento.
- 6.18.8.1)- Farmacología .
- 6.18.8.1.1)- Antipsicóticos .
- 6.18.8.1.1.1)- Antipsicóticos Típicos.
- 6.18.8.1.1.2)- Antipsicóticos Atípicos.
- 6.18.8.1.2)- Benzodiazepinas.
- 6.18.8.2)- Rehabilitación.
- 6.18.8.3)- Psicoterapia Individual.
- 6.18.8.4)- Terapia Electroconvulsiva.
- 6.18.8.5)- Educación Familiar.
- 6.18.8.6)- Terapia de Grupo .
- 6.18.8.6.1)- Grupos de Autoayuda.
- 6.18.8.7)- Derechos del Paciente Psiquiátrico.
- 6.18.9)- Pronóstico .

- 6.18.[9.1\)- Desempeño Social.](#)
- 6.18.[9.2\)- Prognosis de Remisiones y Recidivas.](#)
- 6.18.[9.3\)- Comorbilidad y Esperanza de Vida.](#)
- 6.18.[10\)- Véase También.](#)
- 6.18.[11\)- Bibliografía.](#)
- 6.18.[12\)- Referencias](#)
- 6.18.[13\)- Enlaces Externos.](#)

- Capítulo 7: DIVERSAS PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS.

- 7.1)- CATEGORÍA ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS TIPO A.
- 7.1.1)- Enfermedades Inflamatorias del Sistema Nervioso Central.
- 7.1.2)- Atrofias Sistémicas con Afección Primaria del Sistema Nervioso Central.
- 7.1.3)- Trastornos Extrapiramidales y del Movimiento.
- 7.1.4)- Demencias.
- 7.1.5)- Enfermedades Desmielinizantes.
- 7.1.6)- Trastornos Episódicos y Paroxísticos.
- 7.1.7)- Trastornos de los Nervios, de las Raíces y de los Plexos Nerviosos.
- 7.1.8)- Polineuropatías.
- 7.1.9)- Enfermedades Musculares y de la Unión Neuromuscular.
- 7.1.10)- Parálisis Cerebral y otros Síndromes Paralíticos.
- 7.1.11)- Otras Enfermedades del Sistema Nervioso.
- 7.1.12)- Neoplasias del Sistema Nervioso.
- 7.1.13)- Patología Vascular.
- 7.1.14)- SINTOMAS NEUROLOGICOS.
- 7.2)- SUBGATEGORIA ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS TIPO B. (Por orden Alfabético).

-Índice:

- 7.3)-ESTRÉS.
- 7.3.[1\)- Información General.](#)
- 7.3.[2\)- Historia.](#)
- 7.3.[3\)- Eustrés y Distrés.](#)
- 7.3.[4\)- Eustrés.](#)
- 7.3.[5\)- Distrés.](#)
- 7.3.[6\)- Fisiopatología.](#)
- 7.3.[7\)- Reacciones Psicológicas.](#)
- 7.3.[8\)- Factores Desencadenantes.](#)
- 7.3.[9\)- Endocrinología.](#)
- 7.3.[10\)- Cuadro clínico](#)
- 7.3.[10.1\)- Estados de Adaptación](#)
- 7.3.[10.2\)- Estrés Postraumático.](#)
- 7.3.[10.3\)- Estrés en el Magisterio.](#)
- 7.3.[10.4\)- Adicciones Causadas por el Estrés ,](#)
- 7.3.[10.4.1\)- Adicciones.](#)
- 7.3.[11\)- El Estrés en la Empresa.](#)

- 7.3.[12\)](#)- [Tratamiento](#) .
- 7.3.[12.1\)](#)- [La resistencia al Estrés](#).
- 7.3.[13\)](#)- [Véase también](#).
- 7.3.[14\)](#)- [Referencias](#).
- 7.3.[15\)](#)- [Enlaces Externos](#).

- 7.4)- ENZIMAS.
- 7.4.[1\)](#)- [Etimología e Historia](#).
- 7.4.[2\)](#)- [Estructuras y Mecanismos](#).
- 7.4.[2.1\)](#)- [Especificidad](#) .
- 7.4.[2.1.1\)](#)- [Modelo de la "llave-cerradura"](#).
- 7.4.[2.1.2\)](#)- [Modelo del Encaje Inducido](#).
- 7.4.[2.2 \)](#)- [Mecanismos](#) .
- 7.4.[2.2.1\)](#)- [Estabilización del Estado de Transición](#).
- 7.4.[2.2.2\)](#)- [Dinámica y Función](#).
- 7.4.[2.3\)](#)- [Modulación Alostérica](#).
- 7.4.[3\)](#)- [Cofactores y Coenzimas](#).
- 7.4.[3.1\)](#)- [Cofactores](#).
- 7.4.[3.2\)](#)- [Coenzimas](#).
- 7.4.[4\)](#)- [Termodinámica](#).
- 7.4.[5\)](#)- [Cinética](#).
- 7.4.[6\)](#)- [Inhibición](#).
- 7.4.[7\)](#)- [Función Biológica](#).
- 7.4.[8 \)](#)- [Control de la Actividad](#).
- 7.4.[9\)](#)- [Implicaciones en Enfermedades](#).
- 7.4.[10\)](#)- [Clasificación y Nomenclatura de Enzimas](#).
- 7.4.[11\)](#)- [Aplicaciones Industriales](#).
- 7.4.[12\)](#)- [Véase También](#).
- 7.4.[13\)](#)- [Referencias](#).
- 7.4.[14\)](#)- [Lecturas Complementarias](#).
- 7.4.[15\)](#)- [Enlaces Externos](#).

- 7.5)- TOMA DE DECISIONES.
- 7.5.[1\)](#)- [Clasificación de las Decisiones](#) .
- 7.5.[1.1\)](#)- [Decisiones Programadas](#).
- 7.5.[1.2 \)](#)- [Decisiones No Programadas](#).
- 7.5.[2\)](#)- [Indecisión](#) .
- 7.5.[2.1\)](#)- [¿En Qué Etapa Son Más Frecuentes Las Indecisiones?](#).
- 7.5.[2.2\)](#)- [¿A Qué Se Debe La Indecisión?](#).
- 7.5.[3\)](#)- [Análisis de la Indecisión](#).
- 7.5.[3.1\)](#)- [El Estado de Ánimo](#).
- 7.5.[3.2\)](#)- [La Importancia de la Situación](#).
- 7.5.[3.3\)](#)- [El Miedo al Cambio](#).
- 7.5.[3.4\)](#)- [Múltiples Opciones a Tomar](#).
- 7.5.[3.5\)](#)- [Baja Autoestima](#).
- 7.5.[4 \)](#)- [Las Decisiones en el Contexto Empresarial](#) .
- 7.5.[4.1\)](#)- [Modelo Racional](#).

- 7.5.4.2)- [Modelo de Racionalidad Limitada.](#)
- 7.5.4.3)- [Modelo Político.](#)
- 7.5.5)- [Estilo de Toma de Decisiones.](#)
- 7.5.5.1)- [Estilo Directivo.](#)
- 7.5.5.2)- [Estilo Analítico.](#)
- 7.5.5.3)- [Estilo Conceptual.](#)
- 7.5.5.4)- [Estilo Conductual.](#)
- 7.5.6)- [Situaciones o Contextos de Decisión .](#)
- 7.5.6.1)- [Ambiente de Certeza.](#)
- 7.5.6.2)- [Ambiente de Riesgo.](#)
- 7.5.6.3)- [Ambiente de Incertidumbre.](#)
- 7.5.7)- [Proceso de Toma de Decisiones .](#)
- 7.5.7.1)- [Identificar y Analizar el Problema.](#)
- 7.5.7.2)- [Identificar los Criterios de Decisión y Ponderarlos.](#)
- 7.5.7.3)- [Definir la Prioridad Para Atender el Problema.](#)
- 7.5.7.4)- [Generar las Opciones de Solución.](#)
- 7.5.7.5)- [Evaluar las Opciones.](#)
- 7.5.7.6)- [Elección de la Mejor Opción.](#)
- 7.5.7.7)- [Aplicación de la Decisión.](#)
- 7.5.7.8)- [Evaluación de los Resultados.](#)
- 7.5.7.9)- [Procesos Cognitivos Implicados en la Toma de Decisiones.](#)
- 7.5.8)- [La Información Como Materia Prima.](#)
- 7.5.9)- [Sesgos Cognitivos en la Toma de Decisiones.](#)
- 7.5.10)- [Véase También.](#)
- 7.5.11)- [Referencias.](#)
- 7.6)- CERTEZA Y OPINIÓN.
- 7.6.1)- [Introducción](#)
- 7.6.2)- [Dos Modos de Concebir el Conocimiento y Su Relación Con la Verdad](#)
- 7.6.2.1)- [El Realismo.](#)
- 7.6.2.2)- [El Escepticismo.](#)
- 7.6.3)- [El Problema del Conocimiento y la Afirmación Como Certeza u Opinión .](#)
- 7.6.3.1)- [En la Filosofía Tradicional.](#)
- 7.3.2)- [En la Edad Moderna .](#)
- 7.6.3.2.1)- [El Subjetivismo.](#)
- 7.6.3.2.2)- [Las Ideologías.](#)
- 7.6.3.2.3)- [El Cientifismo y la Crisis de la Ciencia Como Conocimiento Cierto.](#)
- 7.6.4)- [La Situación Actual: ¿Conocimiento de la verdad o valor performativo del conocimiento?.](#)
- 7.6.5)- [Conclusión.](#)
- 7.6.6)- [Véase También.](#)
- 7.6.7)- [Notas y Referencias.](#)
- 7.6.8)- [Bibliografía-](#)
- 7.7)- INCONSCIENTE.
- 7.7.1)- [Historia del Término.](#)
- 7.7.2)- [Procesos Inconscientes y La Mente Inconsciente.](#)
- 7.7.3)- [Psicoanálisis .](#)

- 7.7.[3.1\)- El Inconsciente en la Obra de Sigmund Freud.](#)
- 7.7.[3.2\)- Lo Inconsciente Colectivo en Carl Gustav Jung.](#)
- 7.7.[3.3\)- El Inconsciente en Jacques Lacan.](#)
- 7.7.[4\)- Mente Inconsciente en Psicología Cognitiva Contemporánea .](#)
- 7.7.[4.1\)- Investigación.](#)
- 7.7.[4.2\)- Procesamiento Inconsciente de la Información Sobre Frecuencia.](#)
- 7.7.[4.3\)- Gramáticas Artificiales.](#)
- 7.7.[4.4\)- Adquisición Inconsciente de Conocimiento Procedural.](#)
- 7.7.[4.5\)- Inconsciencia Versus No Conciencia.](#)
- 7.7.[5\)- Controversia.](#)
- 7.7.[6\)- Véase También.](#)
- 7.7.[7\)- Notas y Referencias.](#)
- 7.7.[8\)- Bibliografía.](#)
- 7.7.[9\)- Enlaces Externos .](#)
- 7.7.[9.1\)- Documentales.](#)

-7.8)- PSICONEUROINMUNOLOGÍA.

- 7.8.[1\)- Definición.](#)
- 7.8.[2\)- Historia .](#)
- 7.8.[2.1\)- Antecedentes.](#)
- 7.8.[2.2 \)- Nacimiento y Desarrollo.](#)
- 7.8.[3 \)- Estrés.](#)
- 7.8.[4\)- Relaciones Entre Sistemas.](#)
- 7.8.[5\)- Estudios .](#)
- 7.8.[5.1\)- Sugestión](#)
- 7.8.[5.1.1\)- Efecto Placebo.](#)
- 7.8.[5.1.2\)- Efecto Nocebo.](#)
- 7.8.[6\)- Véase También.](#)
- 7.8.[7\)- Referencias-](#)
- 7.8.[8\)- Bibliografía.](#)
- 7.8.[9\)- Enlaces Externos.](#)

-7.9)- SUEÑO.

- 7.9.[1\)- Etapas del Sueño .](#)
- 7.9.[1.1 \)- Necesidades de Sueño y Edad.](#)
- 7.9.[2\)- Función Biológica del Sueño .](#)
- 7.9.[2.1\)- Eliminación de Residuos Celulares del Cerebro.](#)
- 7.9.[3\)- Efectos del Sueño .](#)
- 7.9.[3.1\)- Consolidación de la Memoria .](#)
- 7.9.[3.1.1\)- Procesamiento de la Memoria.](#)
- 7.9.[3.2 \)- La Privación del Sueño Aumenta la Eficacia del Sueño.](#)
- 7.9.[4\)- Áreas del Encéfalo Implicadas en el Sueño .](#)
- 7.9.[4.1\)- Fármacos Que Afectan Al Sueño.](#)
- 7.9.[4.2\)- Enfermedades del Sueño.](#)
- 7.9.[5\)- El Sueño en los Animales.](#)

-7.9.6)- [Véase También.](#)

-7.9.7)- [Referencias.](#)

-7.9.8)- [Bibliografía.](#)

-7.9.9)- [Enlaces Externos.](#)

-7.10)- RITMO CIRCADIANO.

-7.10.1)- [Características.](#)

-7.10.2)- [Historia.](#)

-7.10.3)- [Orígenes.](#)

-7.10.4)- [Ritmos Circadianos Animales .](#)

-7.10.4.1)- [El Núcleo Supraquiasmático.](#)

-7.10.4.2)- [Hormonas Afectadas por el Ciclo Circadiano.](#)

-7.10.4.3)- [Más Allá del "Reloj Maestro".](#)

-7.10.5)- [Interrupción de Ritmos Circadianos.](#)

-7.10.6)- [Control Celular del Ciclo Circadiano.](#)

-7.10.7)- [Véase También.](#)

-7.10.8)- [Referencias,](#)

-7.11)- EL YO.

-7.11.1)- [El Yo en la Lingüística.](#)

-7.11.2)- [El Yo en la Antropología.](#)

-7.11.3)- [El Yo en Filosofía.](#)

-7.11.4)- [El Yo en Psicología .](#)

-7.11.4.1)- [El Yo Según el Psicoanálisis.](#)

-7.11.4.2)- [El Yo Según la Psicología Analítica.](#)

-7.11.4.3)- [El Yo Según el Posracionalismo \(Cognitivo-constructivista\)](#)

-7.11.5)- [El Yo en la Filosofías Místicas Orientales.](#)

-7.11.6)- [Debates en Torno a la Idea del Yo.](#)

-7.11.7)- [Formas Adjetivas: Yoico, Yoica.](#)

-7.11.8)- [Véase También.](#)

-7.11.9)- [Referencias.](#)

-7.12)- DROGODEPENDENCIA.

-7.12.1)- [Criterios Diagnósticos.](#)

-7.12.2)- [Circuitos Neurales Implicados en la Dependencia.](#)

-7.12.3)- [Aspectos Relacionados con la Drogodependencia .](#)

-7.12.3.1)- [Causas de la Adicción.](#)

-7.12.3.2)- [Perfil Psicosocial del Drogadicto, Consecuencias y Centros de Apoyo.](#)

-7.12.3.3)- [Efectos.](#)

-7.12.3.4)- [El Deporte en la Lucha Contra las Adicciones.](#)

-7.12.4)- [La Drogadicción en la Infancia; Causas y Prevención.](#)

-7.12.5)- [Abuso en el Consumo de Sustancias Controladas .](#)

-7.12.5.1)- [Antecedentes.](#)

-7.12.5.2)- [Consumo de Sustancias Controladas en las Escuelas.](#)

-7.12.5.3)- [Actualidad.](#)

-7.12.5.4)- [Acciones Internacionales.](#)

-7.12.6)- [Referencias.](#)

-7.12.7)- [Bibliografía.](#)

-7.12.8)- [Enlaces Externos.](#)

-7.13)- ALCOHOLISMO.

-7.13.1)- [El Alcoholismo como Enfermedad Incurable, Progresiva y Mortal.](#)

-7.13.2)- [Tipos de Alcoholismo.](#)

-7.13.3)- [Efectos Crónicos en el Embarazo.](#)

-7.13.4)- [Impacto Social.](#)

-7.13.5)- [Adolescencia: Etapa Vulnerable.](#)

-7.13.6)- [Datos y Cifras .](#)

-7.13.6.1)- [País por País.](#)

-7.13.7)- [Tratamiento.](#)

-7.13.8)- [Ayuda Para la Recuperación.](#)

-7.13.9)- [Véase También.](#)

-7.13.10)- [Referencias.](#)

-7.13.11)- [Enlaces Externos.](#)

-7.14)- MEMORIA (PROCESO) .

-7.14.1)- [Historia.](#)

-7.14.2)- [Fases.](#)

-7.14.3)- [Memoria Sensorial.](#)

-7.14.4)- [Memoria a Corto Plazo .](#)

-7.14.4.1)- [Subsistemas.](#)

-7.14.4.2)- [Consecuencias de la Limitación de Recursos.](#)

-7.14.5)- [Memoria a Largo Plazo .](#)

-7.14.5.1)- [Clasificación por Tipo de Información .](#)

-7.14.5.1.1)- [Memoria Procedimental \(Implícita\).](#)

-7.14.5.1.2)- [Memoria Declarativa \(Explícita\).](#)

-7.14.6)- [Los Recuerdos.](#)

-7.14.7)- [Patologías .](#)

-7.14.7.1)- [Alteraciones Cuantitativas .](#)

-7.14.7.1.1)- [Amnesias.](#)

-7.14.7.1.2)- [Hipomnesia.](#)

-7.14.7.1.3)- [Hipertermnesia.](#)

-7.14.7.1.4)- [Dismnesia.](#)

-7.14.7.2)- [Alteraciones Cualitativas.](#)

-7.14.7.3)- [Tratamientos Contra la Pérdida de la Memoria.](#)

-7.14.8)- [Mecanismos de Olvido.](#)

-7.14.9)- [Los 7 Pecados de la Memoria : Según Schacter.](#)

-7.14.10 [Véase También.](#)

-7.14.11)- [Referencias.](#)

-7.14.12)- [Bibliografía.](#)

-7.14.13)- [Enlaces Externos.](#)

-7.15)- OPTIMISMO.

-7.15.1)- [Concepto.](#)

-7.15.2)- [Historia.](#)

-7.15.3)- [Referencias](#)

-7.15.4)- [Bibliografía](#)

-7.15.5)- [Enlaces Externos](#).

-7.16)- ANSIEDAD.

-7.16.1)- [Descripción General](#).

-7.16.2)- [Ansiedad Patológica](#) .

-7.16.2.1)- [Diferencia Entre Ansiedad Normal y Patológica](#).

-7.16.3)- [Síntomas](#) .

-7.16.3.1)- [Escala de Ansiedad Hamilton](#).

-7.16.3.2)- [Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg](#).

-7.16.4)- [Diagnóstico Diferencial](#)

-7.16.5)- [Pronóstico](#).

-7.16.6)- [Véase También](#).

-7.16.7)- [Referencias](#).

-7.16.8)- [Enlaces Externos](#).

-7.17)- POSMODERNISMO.

-7.17.1)- [Dónde y Cuándo Surgió la Posmodernidad](#).

-7.17.2)- [Como Periodo Histórico](#).

-7.17.2.1)- [Características Histórico Sociales](#).

-7.17.2.2)- [Características Sociopsicológicas](#).

-7.17.3)- [Como Actitud Filosófica](#) .

-7.17.3.1)- [Crítica Posmoderna](#).

-7.17.3.2)- [Posmodernidad e Historiografía](#).

-7.17.3.2.1)- [La Introducción de la Posmodernidad en la Historia](#).

-7.17.3.2.2)- [Consecuencias Para la Historiografía](#).

-7.17.4)- [Como Movimiento Artístico](#) .

-7.17.4.1)- [Arquitectura](#).

-7.17.4.2)- [Artes Plásticas. Música](#).

-7.17.4.3)- [Cine](#).

-7.17.4.4)- [Literatura](#).

-7.17.5)- [Definiciones y Críticas de Posmodernidad Según Autores](#).

-7.17.6)- [Véase También](#).

-7.17.7)- [Referencias](#)

-7.17.8)- [Bibliografía](#).

-PRÓLOGO.

- En este libro el Profesor Dr. Enrique Barmaimon presenta en español, los nuevos conceptos y bases que se deben conocer sobre ciencias cognitivas, que han sido descritas extensamente en su libro anterior : Historia de las Ciencias Cognitivas, que tiene tres tomos : Historia de Ciencias Cognitivas; Psiconeurobiología de la Atracción y el Amor; y Anexos Básicos para las Ciencias Cognitivas.

- Un texto de estas características debería considerar cuestiones como: "¿Qué es la neuropsicología cognitiva?" o "¿En qué se diferencian las características distintivas de esta disciplina, de las de otros acercamientos a las relaciones cerebro/conducta?".

- Historicamente los egipcios conocían, que el cerebro y la conducta estaban relacionados: El papiro quirúrgico de Edwin Smith, habla: de olvidadas , de las excentricidades, de las fobias, de las adiciones, de las costumbres, y tantos otros; que data de 1700 a.c., describía claramente las alteraciones del lenguaje como consecuencia de una lesión cerebral, debida a un traumatismo craneoencefálico. Más de un milenio

después, en el año 425 a.c., aproximadamente, en el "Corpus Hipocrático", se afirmaba que todas las funciones mentales tienen su sede en el cerebro.

. Algo que debería ser conocido por todos, es que la fuente de nuestro placer, nuestra alegría, nuestra risa y nuestra diversión; y lo mismo que nuestra pena, nuestro dolor y nuestras lágrimas, representan manifestaciones de nuestro cerebro; siendo especialmente éste, el órgano que nos permite pensar, ver y oír, y diferenciar lo hermoso de lo feo, lo bueno de lo malo, y lo placentero de lo desagradable, entre otros. Pero también se sabe, que el cerebro es también, la sede de la locura y del delirio, de los estrés, de los temores y de los sustos que nos asaltan, con frecuencia por la noche, pero, a veces, incluso durante el día; de que en él, residen las causas del insomnio, del sonambulismo, de los pensamientos que se nos van, de las obligaciones

. Pero, sin embargo, se ha tenido que esperar otros dos milenios, para que se descubrieran las relaciones relativamente fiables entre el daño en un "locus" particular del cerebro y la naturaleza del déficit mental resultante : afasia, agnosia, amnesia, apraxia..., entre otros.. Esta primera edad de oro de la neuropsicología , de 1861 a 1919, estuvo asociada con los nombres de Bastian, Bianchi, Broca, Charcot, Déjerine, Goldstein, Jackson, Liepmann, Lissauer, Pick, Poppelreuter y Wernicke, entre otros; siendo contemporánea de las principales publicaciones de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) , que establecieron los cimientos de la moderna neuroanatomía.

. Así mismo, la sofisticación continuamente creciente de nuestro conocimiento, de la forma y de las conexiones de las células nerviosas, no siempre ha ido acompañada de una comprensión comparable de las funciones cognitivas, cuya materialización neurológica subyacente se estaba buscando: ¿Cómo podríamos descubrir las estructuras neuronales que sustentaban el lenguaje o la memoria, si no disponíamos de una explicación valedera de la naturaleza de esas funciones mentales?

. Con la escuela reflexológica, que expresó que: la función o Sistema Funcional, era un conjunto de complejas conexiones temporales, secundarias a la compleja actividad refleja, dada por los sectores excitadores e inhibidores de los sistemas nervioso, enzimático, humoral y hormonal, asegurando un equilibrio con el medio, donde esta adaptación será fisiológica y psicológica, existiendo centros dinámicos, donde habrá elementos diferenciados, y otros integrados entre ellos; estando en este grupo: Luria (1947); Conrad (1954); Russell (1961); Kleitz (1962); Milner (1964); Zangwill (1967); Benton (1971); Geschwind (1975); Barmaimon (1984); y otros. usándose mediadores químicos como: neurotransmisores, hormonas, enzimas, que variaban las composiciones proteicas, alterando en los canales iónicos de las membranas, variando los potenciales de membrana, variando la plasticidad sináptica, los intercambios celulares, los equilibrios del medio interno; medio intracelular y medio extracelular, representado por el equilibrio bioquímicoeléctrico; y donde del punto de vista anatomofuncional se consideran cuatro grandes regulaciones: la Regulación Enzimática, la Regulación Humoral, la Regulación Hormonal, y la Regulación Nerviosa; tres grandes Sistemas de Integración: el Sistema Promundo, el Sistema Miostático, y el Sistema de Activación Reticular.

-Las tres principales unidades funcionales: Lúria y la Escuela Reflexológica, describieron toda actividad mental en base a tres unidades funcionales del cerebro:

.1) Unidad para regular el tono o la vigilia.

.2) Unidad para obtener, procesar y almacenar información que llega del mundo exterior.

. 3) Unidad para programar, regular y verificar la actividad mental. siendo la organización de la actividad consciente.

.Destacándose que cada una de estas unidades, es de estructura jerárquica y consiste en tres zonas corticales una sobre la otra:

.A) El área primaria (de proyección) que recibe impulsos de, o los manda a, la periferia.

.B) El área secundaria (de proyección-asociación) donde la información que recibe es procesada, o donde se preparan los programas.

. C) El área terciaria (zonas de superposición), los últimos sistemas en desarrollarse en los hemisferios cerebrales, y responsables en el hombre de las más complejas formas de actividad mental, que requieren la participación concertada de muchas áreas corticales.

-Con respecto al lenguaje, los tipos de problemas que se plantean, incluyen cuál es la forma más idónea de describir la fonología, la morfología, la sintaxis y la semántica del lenguaje natural; donde viene el hecho de como se producen esas representaciones en la producción y la comprensión del lenguaje, por el hablante/oyente sano.

-Con respecto a la memoria, conocer cuántos tipos diferentes de memoria: memoria a corto plazo frente a memoria a largo plazo; memoria de los eventos pasados frente a "memoria" de lo que tenemos que hacer en el futuro; las cuestiones referentes al grado de eficiencia de esos diferentes "almacenes" de memoria; y a la mejor manera de recuperar la información contenida en ellos.

-También, se vió, que, antes de estar en condiciones de investigar cómo se ejecutan físicamente en el cerebro los componentes de la cognición ,y sus interacciones, , era necesario tener de explicaciones plausibles, apoyadas en datos empíricos, acerca de la organización psicológica de las funciones cognitivas. El renacimiento de la psicología cognitiva en los años sesenta, marcó un camino a seguir: La muerte del conductismo, el nacimiento de la gramática transformacional , la inspiración de la teoría de la información y de la ciencia computacional, provocaron un interés renovado por la "mente". Los psicólogos y neurocientíficos experimentales se sintieron motivados en las décadas venideras, a proponer y evaluar modelos cognitivos de competencia y ejecución capaces de realizar tantas "computaciones mentales" como lo requirieran las tareas y apoyaran los datos empíricos.

.La neuropsicología cognitiva experimentó, a su vez, un renacimiento entre los años sesenta y setenta, en parte bajo el impulso de los mismos factores que habían revitalizado la psicología experimental. La meta general de la disciplina consistió en lograr la integración de la neuropsicología clínica : la descripción, basada en principios científicos, de los déficit originados por una patología cerebral, en su mayor parte, demostrable, con la psicología cognitiva normal : la construcción y la validación empírica de modelos generales de funciones mentales complejas. El carácter distintivo de la neuropsicología cognitiva residió en el intento explícito de interpretar los déficit de la cognición, en relación con los modelos formales de procesamiento de la información de los sistemas , con cerebro/mente normales.

-Desde esta perspectiva, el estudio de las patologías de la cognición, cumple un triple propósito:

- 1) El fraccionamiento neuropatológico de la cognición impone fuertes restricciones a las teorías del sistema normal. Las llamativas disociaciones entre funciones preservadas y dañadas, que se observan tras el daño cerebral, indican que las habilidades conductuales observables, no pueden ser analizadas en bloque, como si fueran manifestaciones de una única función subyacente.

-2) La interpretación de la ejecución patológica por referencia a la teoría normal, permite ir más allá de la mera descripción de la sintomatología, para explicar los procesos subyacentes que están afectados.

-3) En todo sistema complejo, fallos y errores manifiestos idénticos, pueden proceder del mal funcionamiento de componentes subyacentes diferentes. Estas ambigüedades han de ser resueltas poniendo en relación los patrones de ejecuciones alteradas y preservadas con componentes específicos y justificados, del sistema de procesamiento de la información.

- Los primeros progresos se hicieron en la descripción y la interpretación de las alteraciones de la lectura y de la memoria verbal a corto plazo. Pero el enfoque característico de la neuropsicología cognitiva colonizó progresivamente todos los dominios clásicos de la neurología conductual: alteraciones del lenguaje,

reconocimiento de caras y objetos, cálculo, procesamiento espacial, praxias, memoria episódica y planificación y control ejecutivo.

.Los primeros trabajos que cartografiaron la ejecución de pacientes individuales en los modelos normales del dominio afectado, mostraron rápidamente que los complejos de síntomas al uso en neurología conductual : afasia de Broca, dislexia con disgrafia, amnesia retrógrada, agnosia asociativa, apraxia ideativa...entre otros; se fraccionaban en una amplia variedad de formas clínicas diferenciadas , y teóricamente significativas.

.Además, el conocimiento del "*locus*" (*area*) de la lesión , con el correlato tradicional de los síndromes conductuales, resultaba ser irrelevante para la descripción de los déficit cognitivos inducidos por la patología correspondiente. La neuropsicología cognitiva "radical" logró pronto un éxito notable, debido a su capacidad para comprender la estructura de las funciones mentales afectadas y para promover cambios justificados en los modelos de cognición normal.

.El trabajo actual continúa profesando, en amplia medida, una clara desconfianza en los síndromes; los estudios de caso único continúan desempeñando un papel supremo en la innovación teórica y en la fundamentación científica de la confirmación y la refutación de los modelos cognitivos.

No obstante, en la actualidad se reconoce la importancia de los estudios de grupo, cuando por ejemplo, la magnitud de los efectos es pequeña o cuando se requiere un análisis correlacional de patrones de ejecución afectada y preservada.

.También ha crecido el interés por la localización neuroanatómica y neurofisiológica, ampliamente motivado por los recientes avances en las imágenes cerebrales funcionales : PET, RM-f y EMG. En consecuencia, se concibe la esperanza de que las técnicas de neuroimagen y los procedimientos de análisis , incluyendo el cálculo de conectividad funcional o efectiva entre regiones cerebrales, permita abordar más directamente la arquitectura funcional de la cognición y sus alteraciones.

-Espero, que con el libro: HISTORIA DE LAS CIENCIAS COGNITIVAS y con este libro, los investigadores y clícos permitan un mayor desarrollo de la NEUROPSICOLOGÍA COGNITIVA : PATOLOGÍA, CLÍNICA Y TERAPEÚTICA.

-Como escribió Ramón y Cajal en su autobiografía "*Recuerdos de mi vida*", "... La naturaleza viva, lejos de estar drenada y exhausta, nos oculta inconmensurables tramos, grandes y pequeños, de territorio desconocido. Incluso en los campos aparentemente más estudiados quedan todavía muchas cosas ignotas por aclarar".

- INTRODUCCIÓN .

-Tradicionalmente, se ha definido la neuropsicología como el estudio de las relaciones entre la conducta y el cerebro. Como ocurre en todas las disciplinas, tanto los planteamientos teóricos y metodológicos de la neuropsicología como sus objetivos han ido evolucionando a lo largo de su siglo y medio de existencia. Esta evolución ha sido más importante en las tres últimas décadas, a tenor de la evolución de los conocimientos que han ido acumulando las otras disciplinas a las que está estrechamente vinculada y que hoy se agrupan bajo la denominación de *Neurociencia Cognitivas*.

.El origen de la neuropsicología se relaciona fundamentalmente con el hecho de que, hasta recientemente, no existían técnicas que permitieran observar el cerebro

in vivo. Por ello, las lesiones cerebrales no podían ser estudiadas más que directamente, lo que sólo era posible en circunstancias excepcionales como, por ejemplo,

heridas por penetración de cuerpo extraño. Esto condujo al intento de encontrar un método que permitiera determinar la existencia de lesiones cerebrales y de su localización, a partir del estudio de las alteraciones conductuales producidas por dichas lesiones, en el denominado "método de la correlación clínicoanatómica".

. No obstante, los primeros neuropsicólogos no se limitaron a constatar y describir las relaciones entre esas conductas alteradas y la localización de esas lesiones. Por el contrario intentaron, además, explicarlas desde sus conocimientos y con sus medios rudimentarios.

.En efecto, los orígenes de la neuropsicología coinciden con un período ,desde la segunda mitad del siglo XIX hasta los años cuarenta del siglo XX, donde la psicología estaba en sus albores, donde no disponía de un marco teórico para el estudio de las alteraciones conductuales producidas por las lesiones cerebrales.

Por ello, los primitivos neuropsicólogos idearon unos diagramas constituidos por unos "centros", en cada uno de los cuales residía un componente de la función cognitiva afectada, y unas vías nerviosas, que conectaban estos centros entre sí. Estos diagramas implicaban que las funciones cognitivas eran disociables y estaban constituidas por componentes también disociables. Hoy están considerados como los precursores de los actuales diagramas de flujo, utilizados por los modelos de procesamiento de la información. Sin embargo, no hay que perder de vista, que existe una diferencia fundamental entre unos y otros: los primeros, son modelos del cerebro; los segundos, son modelos de la función cognitiva.

.Aunque las conclusiones de los autores primitivos, son en parte, compatibles con las actuales formulaciones de la neuropsicología, su metodología clínica escasamente rigurosa , estudio clínico de casos únicos, provocó la reacción de otros neuropsicólogos que buscaban un mayor rigor para la disciplina.

.Por lo tanto, a partir de los años cuarenta, apareció una *neuropsicología psicométrica*; que desarrolló una actividad científica básica que ha estado restringida a ciertos equipos selectos de investigación. Esta neuropsicología psicométrica trabajaba con diseños de grupo , que incluían siempre, al menos, dos grupos de pacientes complementarios; con instrumentos de evaluación psicométricos. Su objetivo consistía en determinar qué funciones cognitivas resultaban alteradas por el daño en cada hemisferio cerebral o en cada uno de los diferentes lóbulos corticales, dentro de cada hemisferio. Se trataba de estudios descriptivos de las relaciones entre las diferentes regiones corticales y la conducta.

.Paralelamente a esta actividad, desarrollada dentro de la neuropsicología, se desarrolló otra actividad complementaria, dentro de la psicometría clínica; que tenía por objeto idear o detectar los instrumentos psicométricos de evaluación, que permitieran asignar un paciente, a partir de sus puntuaciones en ellos, a un grupo nosológico o al grupo "normal", con el menor porcentaje de error posible; para permitir asignar la etiqueta diagnóstica más probable, a un individuo que acudía a consultar y acerca del cual se planteaba

la sospecha de una lesión cerebral. Esta actividad clasificatoria, tan difundida entonces, y en la que trabajaron todos los que hacían clínica en aquellas décadas, hasta bien avanzada la década de los ochenta; que ni siquiera forma hoy parte de la historia de la neuropsicología; porque, al haberse desarrollado al margen de toda teoría neuropsicológica, no ha aportado nada al progreso de esta disciplina.

-En cuanto a la investigación básica desarrollada dentro del marco de la neuropsicología psicométrica, debido a las limitaciones inherentes a la metodología que le es propia, sólo logró muy escasa productividad. Por ésto, un grupo de investigadores retornó a los planteamientos que los primeros neuropsicólogos plasmaban en sus diagramas, buscando en otras disciplinas una nueva vía que les permitiera ahondar en ellos, esta vez dentro de un marco conceptual teórico y con una metodología científica.

-A finales de los años sesenta, se produjo el encuentro entre la neuropsicología y la ciencia cognitiva; donde se concibe al cerebro como un sistema de procesamiento de la información y generando modelos de dicho procesamiento, para cada función cognitiva. Cada uno de estos modelos permitía predecir determinadas alteraciones conductuales en caso de "lesión" virtual de uno u otro de sus componentes.

.Los modelos de procesamiento de la información, generados en el seno de la psicología cognitiva, ofrecen al neuropsicólogo la posibilidad de formular hipótesis que guíen las evaluaciones neuropsicológicas, y explicar; y no sólo describir, como ocurría con la neuropsicología psicométrica, los resultados de estas evaluaciones.

.Complementariamente, la neuropsicología ofrece al neuropsicólogo cognitivo la posibilidad de verificar con individuos reales, lesionados cerebrales, las predicciones hechas desde sus modelos teóricos. Este encuentro entre ambas disciplinas, supuso así un enriquecimiento mutuo. La neuropsicología va a poder ahora contribuir de modo importante a la verificación de los modelos procedentes de la psicología cognitiva.

.Cuando los modelos generados desde la ciencia cognitiva no permiten explicar la conducta alterada de los pacientes, esos modelos resultan cuestionados. En este caso, la neuropsicología genera modelos propios. Si un modelo permite explicar los datos de los pacientes neuropsicológicos debe permitir, a la vez, explicar los datos procedentes de los individuos con el cerebro intacto. Es decir, debe poder contribuir a determinar, con una base científica, cómo procesa la información un cerebro normal.

-Un modelo que ha sido verificado con datos procedentes de la neuropsicología, permite explicar las alteraciones conductuales de cada nuevo paciente, lo que constituye un diagnóstico neuropsicológico científicamente fundamentado; lo que constituye una contribución valiosa al diagnóstico neurológico: permitiendo establecer un programa de rehabilitación, basado en la identificación del componente del sistema que está dañado, por un lado, y en el conocimiento del estado de los demás componentes del sistema, susceptibles de participar en la rehabilitación del paciente, por el otro. Esta fundamentación científica de la práctica clínica en Neuropsicología Cognitiva, estaba ausente en las metodologías previas clínica y psicométrica anteriormente aplicadas.

-Por lo tanto, la Neuropsicología Cognitiva va a ser la disciplina que podrá explicar las alteraciones conductuales de un paciente neuropsicológico en la vida cotidiana, tras la lesión cerebral, en términos de su patrón de funcionamiento cognitivo, y cómo ese patrón interactuará con las variables psicológicas no cognitivas de ese paciente. Entonces, al poderse saber que componentes de su sistema cognitivo están

dañados, qué componentes funcionan de modo anómalo como consecuencia del daño en aquellos otros componentes dañados, y qué componentes funcionan normalmente.

-Este conocimiento permite a la disciplina fijarse tres objetivos principales:

.Un objetivo inmediato: consistente en determinar *qué* componentes del sistema cognitivo del paciente han de ser tratados, y cómo pueden participar óptimamente en ese tratamiento de los otros componentes del sistema ; y lo que contribuye al diagnóstico neurológico, si fuera necesario.

.Un objetivo a medio plazo: consistente en contribuir , junto con las otras disciplinas que integran la ciencia cognitiva, a determinar cómo es y cómo funciona el sistema cognitivo normal.

.Un objetivo a largo plazo: consistente en contribuir , con el conjunto de las disciplinas que integran la Neurociencia Cognitiva, determinar las relaciones entre la conducta y el cerebro.

-Con esto, se contribuye a conocer la Patología y la Clínica de las Ciencias Cognitivas y poder realizar el tratamiento de las alteraciones que puedan existir, y rehabilitar un sistema cognitivo dañado.

- Por lo que, las relaciones entre la conducta y el cerebro han dejado de ser la meta específica de la neuropsicología, para pasar a serlo de la actividad pluridisciplinar, coordinada, del conjunto de disciplinas que integran la Neurociencia Cognitiva, que comprende: tanto las funciones psíquicas como las funciones biológicas del cerebro, y sus bases anatomofisiológicas ; que son mucho más complejas de lo que se había venido pensando; Debido a que en el presente cada una de las disciplinas actuantes debe profundizar en su propio campo, permaneciendo atenta a los logros de las demás.

.Los modernos modelos conexionistas, o de procesamiento distribuido en paralelo, se han ido desarrollando a lo largo de la última década, que ofrecen perspectivas sumamente interesantes para la investigación y para la clínica; intentando reproducir los componentes y los procesos del cerebro real, aprovechando lo que, en cada momento vamos sabiendo; donde los mencionados modelos, ayudados por los avances de las Ciencias de la Computación, de las Redes Neuronales, y de la Inteligencia Artificial, así como de la Lingüística, de la Filosofía y de la Antropología Cognitivas, lo suplen con componentes y con algoritmos, que en unos casos son plausibles en el cerebro normal; pero que en algunos casos, todavía no sabemos, si se producen en la realidad en cogniciones dañadas.

-En cuanto a los estudios funcionales con técnicas de neuroimagen, que constituyen un nuevo campo apasionante, que requiere de equipos de trabajo pluridisciplinarios, constituidos por especialistas altamente cualificados. La contribución del Neuropsicólogo Cognitivo a dichos equipos consiste en idear tareas cognitivas muy específicas, que permitan aislar adecuadamente el componente de un subsistema cognitivo que se desea estudiar, y en contribuir a explicar los datos obtenidos mediante ellas.

.En efecto, debido a que las puntuaciones obtenidas por un individuo en un test, corresponden a un conglomerado de funciones cognitivas indiferenciadas, las meras correlaciones entre la puntuación en un test y un patrón de activación, carecen de todo interés científico o clínico ; a pesar de lo cual constituyen un porcentaje muy elevado de las publicaciones sobre estudios de neuroimagen. El resto del trabajo corresponde a los demás especialistas del equipo, que no suelen ser psicólogos ni neuropsicólogos.

.Sin restar importancia a estas técnicas, es importante no perder de vista que la interpretación de los datos que aportan presenta, hoy por hoy, más dificultades que logros auténticos.

.Las funciones cognitivas no son las únicas que resultan afectadas por el daño cerebral; donde las funciones afectivo-emocionales pueden resultar tanto o más afectadas que aquéllas. Sin embargo, en este terreno es extremadamente difícil determinar qué componentes de la conducta alterada son la consecuencia directa de la lesión, qué componentes son el resultado de la reacción del paciente a las consecuencias discapacitadoras de la lesión, y a su repercusión personal, familiar y social, y cuáles

corresponden a componentes de la personalidad premórbida del paciente.

-A esto se podría añadir:

.1.) el hecho verificado , y acorde con el sentido común, de la escasa o nula validez de las técnicas de autoinforme en los individuos lesionados cerebrales,

.2). que no se sabe hasta qué punto las alteraciones que sufren las variables psicofisiológicas, en un determinado estado emocional son en estos individuos comparables

a las que sufren en los individuos con un cerebro intacto. Por todo ello, en neuropsicología humana, el estudio de las variables afectivo-emocionales en los pacientes lesionados cerebrales camina mucho más despacio, que el estudio de las variables cognitivas.

-Partiendo de que no se puede pretender lograr una comprensión de las alteraciones cognitivas producidas por las lesiones cerebrales, sin una buena comprensión de la función cognitiva normal, ni se puede pretender lograr una fundamentación adecuada de esta última ; sin comprender sus alteraciones, cabe esperar que este libro pueda aportar alguna luz, tanto para los estudiosos que tratan de comprender la función cognitiva normal como a los que tratan de comprender las alteraciones de ésta producidas por las lesiones cerebrales.

.Pero también para los estudiosos de las diferentes disciplinas que trabajan conjuntamente para lograr un mejor conocimiento de las relaciones entre la función cognitiva y la anatomía y la fisiología del cerebro; tanto para los que intentan adentrarse en el estudio y en la investigación en este campo, y sobre todo, a los que intentan compenetrarse en el ejercicio de la Neuropsicología Cognitiva aplicada a la clínica. Para todos se pretende ofrecer una síntesis sencilla, dentro de la complejidad del tema, y de los planteamientos actuales de la Neuropsicología Cognitiva; tanto en el LIBRO HISTORIA DE LAS CIENCIAS COGNITIVAS; y LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA y TERAPEÚTICA DE LAS CIENCIAS COGNITIVAS, que, a modo de introducción, facilite la comprensión de las fuentes de cada tema, en las diversas disciplinas que la conforman: Psicología Cognitiva, Epistemología, Linguística, Red Neuronal Artificial, Neuropsicología Cognitiva, Antropología Cognitiva, Neurotecnologías, Inteligencia Artificial, Ciencias Informáticas, Feromonas, Psiconeurobiología de la Atracción y el Amor; Gestión del Conocimiento, la Mente, Logica, Álgebra, y Matemáticas Cognitivas, Gnoseología, Filosofías Cognitivas, Neurociencias Médicas, Aprendizaje, Memoria, Percepción, Razonamiento, Conocimiento, Conductismo, Neuroanatomía Funcional con: Plasticidad Neuronal, Canales, Despolariuzación, Inflamación, Neoplasias, Sistemas Autoinmunes, Célula Madre, entre otros; que muestra la interdisciplinariedad existente.

-En Neuropsicología Cognitiva: la diferencia entre la práctica clínica y la investigación reside en el hecho de que, mientras en aquélla, se trabaja con todos los pacientes que llegan a la consulta, en investigación se trabaja sólo con aquellos pacientes que son potencialmente relevantes para aclarar alguna cuestión que la disciplina tiene planteada. En ambos casos, es preciso poseer conocimientos todo lo sólido, que lo permiten los datos actuales acerca de los componentes y de los procesos que sustentan la función cognitiva normal; acerca de cómo se altera ésta, cuando alguno de esos componentes está dañado, y acerca de la metodología de trabajo neuropsicológica , que es la misma en investigación básica y en neuropsicología aplicada.

.Tanto la neuropsicología de los primitivos diagramas, como la neuropsicología clínica de la escuela soviética, han sido suplantadas por la neuropsicología cognitiva.

Si bien el patrón de funcionamiento cognitivo de un paciente, subyace de una forma u otra a su perfil de puntuaciones en los tests, ambos distan de ser coincidentes.

Pero, sobre todo, se trata de dos conceptos diferentes. Un perfil de puntuaciones en los tests es *cuantitativo* y exclusivamente *descriptivo*. Un patrón de funcionamiento cognitivo es *cualitativo* y es, ante

todo, *explicativo*. Establecer el perfil de puntuaciones de un paciente sólo requiere conocimientos de psicometría. Establecer su patrón de funcionamiento cognitivo requiere, además, una formación sólida en neuropsicología cognitiva. La Neuropsicología moderna o cognitiva, depende de la neuropsicología psicométrica, en el sentido de que todo estudio neuropsicológico parte de un estudio psicométrico. Pero la neuropsicología comienza donde termina la psicometría. Este es el sentido del término, "más allá de la psicometría". Actualmente, el concepto de "test neuropsicológico" no tiene sentido en neuropsicología cognitiva. Los tests no son ni dejan de ser neuropsicológicos; lo que es o no es neuropsicológico, es la metodología de trabajo con la que se aplica un test, y el marco conceptual dentro del cual se interpretan los resultados. Esto es aplicable incluso a aquellos tests, cuyo uso sólo tiene sentido con pacientes neuropsicológicos.

-La neuropsicología Cognitiva es también diferente de la práctica de la psicología clínica, con pacientes neuropsicológicos. Ésta tiene un doble objetivo: modificar las conductas interactivas del paciente, que han de ser modificadas, y tratar la ansiedad y la depresión generadas por la propia lesión cerebral, o por la conciencia de los déficit que padece aquél. En ambos casos, esa práctica depende de la neuropsicología, ya que ha de estar basada en el conocimiento que ésta proporciona, acerca de cómo funciona, y no cuánto, en cada momento el sistema cognitivoafectivo del paciente.

.Aunque la neuropsicología trabaja dentro del marco conceptual de la psicología cognitiva, y aunque los objetivos de la investigación básica en aquélla, coinciden con los de ésta, que es determinar cómo es y cómo funciona el sistema cognitivo normal; la metodología de trabajo de una y otra disciplina, son básicamente diferentes. Esto se debe a que las prácticas metodológicas posibles o más productivas en el caso de los individuos normales no son posibles o no son las más productivas en el caso de los pacientes, y *viceversa*.

.La Neuropsicología Cognitiva está en condiciones de hacer aportaciones importantes a la investigación básica, a la investigación aplicada, y especialmente a la evaluación de los tratamientos y a la práctica clínica, sin solución de continuidad entre esas tres vertientes de la disciplina. Ahora bien, para que esta continuidad se materialice, es preciso crear departamentos clínicos pluridisciplinarios, en los que clínica e investigación: básica y aplicada, puedan complementarse mutuamente.

-Los hospitales universitarios suelen ser el lugar indicado para la ubicación de esos departamentos. Por ello, los responsables de estas instituciones, dentro de la Administración Pública, pueden ser también destinatarios principales de este libro. Un handicap en estos equipos pluridisciplinarios suele ser la tendencia, tan común de pensar que todos sabemos de todo, tendencia que sólo conduce a entorpecer, y hasta inhabilitar, el trabajo de un equipo. Hoy sólo podemos saber lo suficiente de una disciplina, como para colaborar constructivamente en un equipo, si nos especializamos en un campo restringido dentro de esa disciplina, a la vez que poseemos unos conocimientos básicos acerca de los campos en los que trabajan los restantes miembros del equipo, suficientes para poder dialogar con ellos.

-La variada gama de posibilidades que ofrece actualmente el campo de la Neuropsicología Cognitiva resulta muy atractivo:

.1). En primer lugar: es preciso tener presente que el creciente auge que ha adquirido la neuropsicología a lo largo de las tres últimas décadas, sólo ha sido posible cuando los otros planteamientos de la disciplina, (el clásico y el psicométrico, resultaron superados y progresivamente reemplazados por la Neuropsicología Cognitiva. Sin embargo, aprovechando ese auge, y hasta utilizando la denominación de "neuropsicología cognitiva", se ejercen ampliamente, y se enseñan no menos ampliamente en los diferentes programas de «formación» tan difundidos hoy a lo ancho y largo, esos otros planteamientos previos que, no sólo nada tienen que ver con el que permitió ese auge, sino que, por el

contrario, son los responsables de que la disciplina haya permanecido tanto tiempo en la sombra; lo que es explicable en virtud de una seria falta de información por parte de los usuarios de la disciplina : los pacientes y sus familias, los neurólogos, los gerontólogos o los psiquiatras, de los alumnos de esos programas y de los profesionales que dan empleo a esos alumnos diplomados en esas neuropsicologías hoy claramente superadas.

.2).En segundo lugar: se tiende a olvidar ,o a ignorar, que la metodología de trabajo con individuos cuyo cerebro está dañado, es cualitativamente muy diferente, además de ser mucho más compleja, que la metodología de trabajo con individuos que tienen un cerebro intacto. La consecuencia de ese olvido, es que numerosos psicólogos se han lanzado como espontáneos a la arena de la neuropsicología, sin la necesaria formación especializada previa. A todos ellos es preciso decirles que no se puede, simplemente, extrapolar al trabajo con los pacientes neuropsicológicos, donde los conocimientos, los procedimientos y los principios metodológicos que se aprenden en psicología clínica o en psicología cognitivo-experimental; en unos casos, pueden desde resultar irrelevantes, hasta distorsionar el sentido del trabajo clínico o de investigación; y, en todos los casos, pueden incrementar las alteraciones cognitivo-conductuales de los pacientes, producidas por la lesión cerebral.

.Un ejemplo claro de este problema, es la tendencia a confundir las técnicas de «mejora de la inteligencia», con las técnicas de rehabilitación neuropsicológica; donde las primeras están basadas en las posibilidades de un cerebro intacto, que tienden a maximizar, mientras que las segundas, están encaminadas a lograr que las funciones residuales de un cerebro dañado, compensen las funciones deficitarias o perdidas. Uno y otro objetivo requieren técnicas muy diferentes. No se pueden aplicar técnicas de mejora de la inteligencia a un paciente neuropsicológico, pudiendo crearle un grave perjuicio para él.

.3). En tercer lugar : están todos aquellos que actúan como si estuvieran convencidos de que es neuropsicología, todo lo que se hace con un paciente neuropsicológico. Nada más lejos de la realidad, con pacientes neuropsicológicos, trabajan el neurólogo, el psicólogo, el logopeda, el fisioterapeuta, pero también el odontólogo, el cardiólogo, el podólogo o el peluquero. Pero ninguno de ellos, está, por esa razón, haciendo neuropsicología. Cada uno de esos especialistas, está simplemente ejerciendo su especialidad con esos pacientes.

-Tampoco se convierte nadie en neuropsicólogo, por el simple hecho de haber cursado un par de asignaturas en la carrera. Estas asignaturas tienen dos objetivos principales, que son diferentes de convertir en neuropsicólogos, a los alumnos que las cursan:

.1). El primero de ellos es proporcionar a los distintos especialistas que ejercen sus respectivas especialidades , diferentes de la neuropsicología, con pacientes neuropsicológicos, un conocimiento acerca de las diferencias existentes entre éstos y los pacientes con el cerebro intacto.

.2). El segundo, es el de prepararles para que puedan dialogar adecuadamente con los neuropsicólogos. Pero en ningún caso les capacita para ejercer ellos como neuropsicólogos, del mismo modo que la formación que reciben en neuroanatomía y en neurofisiología , no les capacita , ni a ellos ni a los psicólogos que se especializan en neuropsicología, para ejercer como neurólogos.

.Cada disciplina tiene su campo propio, que es cada vez más difícil llegar a conocer a fondo. Sólo ese atrevimiento que acompaña a la ignorancia, permite a los no expertos en un campo, creer que lo son, y ejercer como si lo fueran, con el consiguiente perjuicio para los destinatarios de su trabajo. Tampoco poseen la formación necesaria para trabajar como neuropsicólogos los diplomados en diferentes especialidades que, no siendo psicólogos o médicos, obtienen un título de «experto» en neuropsicología. Y ello, aunque legalmente se les permita hacerlo , será siempre en detrimento de los pacientes.

.En el terreno de la investigación, están aquellos que creen que están haciendo investigación neuropsicológica, por el mero hecho de incluir en ella a "pacientes neuropsicológicos", o de usar "tests

neuropsicológicos" , o de combinar ambas cosas; o, incluso, simplemente por añadir el adjetivo "neuropsicológico" al título de su trabajo., siendo este, el caso de un número creciente de tesis doctorales. Conviene aclarar que una investigación sólo es neuropsicológica, si las hipótesis que intenta verificar son relevantes para esta disciplina, y si esa verificación se hace mediante la metodología que le es propia.

.No hay que perder de vista que, para los pacientes neuropsicológicos, las consecuencias que se derivan de un diagnóstico o de un programa de rehabilitación erróneos, pueden ser sumamente graves. Muchos autores postulan que una de las consecuencias de toda lesión cerebral , es la pérdida de recursos de procesamiento. Si los recursos disponibles , pocos o muchos, pero siempre reducidos, con respecto al fondo de recursos premórbido, se dedican a hacer algo que no contribuye directamente a la rehabilitación, o que puede, incluso, interferir con la recuperación espontánea de la función, el resultado sólo puede ser negativo; y debido precisamente a ese proceso de recuperación espontánea, presente en todos los pacientes; el argumento de que "el paciente ha mejorado", no demuestra que haya mejorado todo lo que habría podido mejorar si no hubiera interferido en dicho proceso, una intervención profesional errónea.

. En cuanto al diagnóstico, hay que tener presente que tan grave es afirmar falsamente que a un paciente no le pasa nada, como afirmar falsamente que le ocurre algo, o que le ocurre algo diferente de lo que en realidad le ocurre.

.Es importante que este elevado riesgo sea comprendido por las autoridades competentes, a fin de que pongan los medios para impedir que trabajen con pacientes neuropsicológicos, profesionales que, aun teniendo una titulación oficial, no poseen la sólida formación en neuropsicología, que se requiere para evitarlo.

- Segun algunos autores, se podría afirmar que reunir un grupo cognitivamente homogéneo, de pacientes neuropsicológicos., puede requerir no menos de cinco años, si se dispone de un equipo de no menos de seis ayudantes de investigación bien entrenados , y bien pagados, a fin de que no abandonen y haya que entrenar a otros.

.Por su parte, un estudio de caso único, se suele poder llevar a cabo en unos tres años, si el investigador puede dedicarle no menos de 15 horas semanales. Todo esto hace que, en investigación básica, se prefiera llevar a cabo estudios de caso, que reúnan las indispensables condiciones de validez, que estudios de grupo difícilmente las logran.

.Esto debería ser especialmente cierto en nuestro país, teniendo en cuenta que , salvo en casos muy excepcionales, en los que el investigador dispone de un becario, cuya misión principal es, además, hacer su propia tesis doctoral, los investigadores en este campo no suelen disponer de ayudantes de investigación.

.Quizá la aportación más importante al progreso de la ciencia , sea la que procede de las críticas que los investigadores hacen al trabajo de sus colegas en las revistas o en las reuniones científicas. En efecto, son estas críticas, las que obligan a un investigador, a cuestionarse sus planteamientos teóricos y metodológicos y, eventualmente, a formular otros alternativos. Ahora bien, para que supongan una aportación a la ciencia, tanto las críticas como las respuestas de los autores a ellas, han de estar sólidamente fundamentadas en argumentos científicos. De lo contrario, no pasarán de ser afirmaciones gratuitas que, en tanto que tales, son irrelevantes para la ciencia.

-La verdadera formación que la Universidad puede dar a sus alumnos consiste en entrenarles en la crítica científica de las innumerables publicaciones que salen a la luz en cada campo del saber. Sólo si sabe identificar los límites que la fundamentación teórica, el diseño y la metodología de trabajo imponen a las

conclusiones de una publicación, podrá el futuro licenciado continuar su formación mediante lecturas, una vez abandonada la Universidad, sin el peligro de verse confundido. científica y académica.

- En muchos países, desde los orígenes de la disciplina, la Neuropsicología Cognitiva ha venido manteniendo una permanente dialéctica entre la investigación básica, por un lado, y la investigación aplicada y la práctica clínica, por otro.

.Los progresos en el tratamiento de un paciente ,o la ausencia de ellos o la regresión, deben estar sólida y claramente documentados con datos psicométricos y no menos claramente diferenciados de la recuperación espontánea que, por lo general, tiene lugar tras una lesión cerebral. Es bastante probable que en la Unión Europea se adopte en breve, dichos requisitos. En todo caso, deberían exigirlos en cada país, tanto la Administración Pública como los familiares de los pacientes.

-El libro está dividido en varias secciones:

-. En el Tomo I (capítulo 1): Se realiza una revisión de algunos puntos básicos para poder comprender la patología. la clínica y la terapéutica de las Ciencias cognitivas como: una revisión de cómo, desde sus raíces históricas, la neuropsicología, la neurociencias, la lingüística, la antropología, la medicina, la ingeniería, la informática y la filosofía, entre otros, han ido desembocando en sus planteamientos más recientes.

.Luego se desarrollan puntos básicos de : la plasticidad neuronal; los canales: iónicos, de sodio, de la bomba sodio- potasio, de calcio, de los bloqueadores de los canales de calcio; de la despolarización; del potencial de acción cardíaco; del canal de sodio epitelial; de las canalopatías; de la inflamación; del cáncer (neoplasias); de los Sistemas Autoinmunes : Sistema Inmunitario, Trastornos Autoinmunitarios, de la Esclerosis Múltiple, del Lupus Eritematoso Múltiple (L.E.S.), de la Diabetes I, del Síndrome Antifosfolípidos, de los Anticuerpos Antifosfolípidos, de los Anticuerpos Anticardiolipinas, de los Anticoagulantes Lúpicos, de Anticuerpos, de la Enfermedad Autoinmune, de la Enfermedad Cerebrovascular y Síndrome Antifosfolípidos, el Diagnóstico y Tratamiento de las Coagulopatías, del Síndrome Anticuerpo Antifosfolípido, del Diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido de Hughes, de las Terapias Antifosfolípidos, de Anticuerpos (Inmunoglobulinas), y de la Célula Madre.

-.En el Tomo II: (capítulo 2) : Se realiza una revisión sobre el Sistema Nervioso Central, con Expectativas de Vida, Historia de las Ciencias, Organización General Nerviosa, Neuroanatomía, Cambios Anatomofuncionales; Cambios Psíquicos, Sociales, Nutricionales y Ambientales; (capítulo 3); los Sistemas de Integración: Acción de Lucha o Huida, Dopamina, Catecolaminas, Sistemas Gabaérgicos, Serotonina, Sistema Límbico, Homeostasis, Comportamiento, y Realimentación; (capítulo 4) sobre los Test Tests Psicológicos y Diagnóstico Médico .

-.En el Tomo III: Se realiza una revisión, en el capítulo 5, sobre: la Patología, la Anatomía Patológica, la Reserva Cognitiva, la Historia Natural de la Enfermedad, la Telepatología, el Medio Ambiente, la escuela Salud, el Tratamiento: Medicina o Salud, la Medicalización, la Telemedicina, la Personalidad, la Psicología de la Personalidad, los Trastornos de la Personalidad, el Trastorno Límite de la personalidad, el Trastorno Histriónico de la personalidad, el Trastorno Antisocial de la Personalidad, la Personalidad Autoritaria, el Trastorno Esquizoide de la Personalidad, y el Comportamiento.

.En el capítulo 6: sobre Diversas Patologías Cognitivas: En la categoría Demencias: Afasia Progresiva Primaria, Complejo de Demencia en SIDA, Degeneración Lobular Frontotemporal, Demencia Cortical, Demencia de Cuerpos de Lewy, Demencia Frontotemporal, Demencia Semántica, Demencia Vascular, y Deterioro Cognitivo Leve; en la Categoría Trastornos Neurodegenerativos; en la Categoría Trastornos Cognitivos; en la Amnesia; en la Demencia; en el Delirium; en los Trastornos de Ansiedad; en las Fobias, en el Pánico; en el trastorno de Estrés Posttraumático; en los Trastornos del estado de Ánimo; en el trastorno Bipolar; en la Psicosis; en el Trastorno Psicótico Breve; y en la Esquizofrenia.

.En el capítulo 7: Se realiza una revisión sobre Categoría Enfermedades Neurológicas tipo A : Enfermedades Inflammatorias; Atrofias Sistémicas con Afección Primaria del Sistema Nervioso Central; Trastornos Extrapiramidales y del Movimiento; Demencias; Enfermedades Desmielinizantes; Trastornos Episódicos y Paroxísticos; Trastornos de los Nervios, de las Raíces y de los Plexos Nerviosos; Polineuropatías; Enfermedades Musculares y de la Unión Neuromuscular; Parálisis Cerebral y otros Síndromes Paralíticos; Otras Enfermedades del Sistema Nervioso; Neoplasias del Sistema Nervioso; Patología Vascular; y Síntomas Neurológicos. Luego en Categoría Enfermedades Neurológicas Tipo B. se detalla por orden alfabético una serie de procesos neurológicos que pueden ser consultados; luego se desarrollan: Estrés, Enzimas, la Toma de Decisiones, la Certeza y la Opinión, el Inconsciente, la Psiconeuroinmunología, el Sueño, el Ritmo Circadiano, el Yo, la Drogodependencia, el Alcoholismo, la Memoria, el Optimismo, la Ansiedad, y el Posmodernismo.

-Mi primer contacto con la neuropsicología se inició durante mis años de formación como médico, a partir del año 1949, pensando desarrollar mi preparación hacia la medicina, en el campo especializado de la cirugía, empezando con el campo de la Histología y Embriología, por lo que en el año 1950, me presenté a concurso de Oposición, para profesor ayudante, de la Cátedra de Histología y Embriología, ganando el concurso. Posteriormente me presenté a concursos de oposición de practicante externo y de practicante interno. Siendo el primer practicante interno en ir al interior a la ciudad de Paysandú.

.En el año 1955, en forma fortuita y accidental fui a una beca en Francia, sobre Anestesiología y Reanimación, donde lo aprendido sobre esta nueva especialidad me fue apasionante, cambiando mi derrotero de aprendizaje, sobre hechos nuevos y la creación novedosa de otros, en los campos de la Anestesiología, de la Reanimación, de los Cuidados Intensivos, de la Neuroanatomía Funcional, dentro de las Ciencias Cognitivas y la Escuela Reflexológica.

.Esto me llevó a desarrollar, primero en Uruguay, una nueva especialidad la Anestesiología, la Reanimación, los Cuidados Intensivos y la organización del Centro Quirúrgico; por lo que se impulsó el desarrollo de todos estos campos en Uruguay y otros países sudamericanos. Se ganó el concurso de la Jefatura del Departamento de Anestesia del Hospital Pasteur de Montevideo, (1956); de la Jefatura de Clínica Anestesiológica en el Hospital de Clínicas de la facultad de Medicina de Uruguay (1961); luego de haber obtenido el título de Médico, concursé por la Jefatura de Clínica Anestesiológica; y en 1962, obtuve el Título de Especialista de Anestesiología y Reanimación de UDELAR, Uruguay;

. También, en 1963, obtuve el Doctorado en Medicina, con la Tesis: "Reanimación Cardiovascularrespiratoria de Emergencia Fuera de la Sala de Operaciones" de UDELAR.

.Posteriormente, me hice cargo de la Cátedra de Anestesiología y Reanimación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia de Lima, Perú (año 1967) y de la Jefatura del Departamento de Centro Quirúrgico, de su Hospital Universitario.

-En 1977. por concurso, fui Profesor Principal de Neuroanatomía, Neurofisiología, Psicofisiología, y Neuropsicología, de USMP, Lima, Perú; y la Dirección de Proyectos de creación de Programas Académicos de: Medicina, Ecología, Odontología, Enfermería, Obstetricia, Psicología, y otros.

-En 1984 y 1985, escribí el Libro: Tratado de Neuroanatomía Funcional - 3 Tomos. (Dentro de la Escuela Reflexológica) (UPSMP). (Desarrollado en mi año sabático).

-En 2002. SMU: Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay; Comisión de Asuntos Universitarios del SMU a la fecha; y Delegado ante la Agrupación Universitaria del Uruguay (AUDU).

-2004. UDELAR: Comité Central Gestión, Comisión Central Presupuesto y Comisión Central Administrativa a la fecha.

-2004. Facultad de Medicina. y Hospital Universitario de Clínicas: Comisiones Presupuesto y Administrativa (por el orden de Egresados).

-2006. Asamblea General del Claustro: delegado orden egresados medicina a las fecha.

-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.

-Libros realizados :

.2010. Libro Envejecimiento. Ed. Virtual. Montevideo.

.2011 a 2014: . Libro Historia de la Anestesia, de la Reanimación y de los Cuidados Intensivos. . Tomo I, II, III, y IV. Ed. Virtual. Montevideo.

.2013.Historia del General San Martín: Aspectos de Salud. Ed. Virtual. Montevideo.

-2013.Colaboración al Libro El Chumbo Ríos: Ética, Coraje y Humanidad del Dr. Antonio Turnes.Ed. Granada. Montevideo, Uruguay.

-2015.Libro Historia de las Grandes Guerras Mundiales y su Influencia sobre Evolución de Anestesia Y Reanimación. Ed. Virtual. Montevideo.

-2015. Libro Historia de la Medicina, de la Psiquiatría, de la Gerontología, del Envejecimiento, y de la Geriatria. Ed. Virtual. Montevideo.

-2015. Libro Historia Ciencias Cognitivas. Ed. Virtual. Montevideo.

-2016. Libro Historia Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas (L.H.P.C.Y.C.C.)- Ed. Virtual. (En prensa). Montevideo.

-Tuve: Especialización en Planificación Universitaria y de Salud; y en Construcción y Equipamiento Hospitalario; Miembro de varias Sociedades Científicas nacionales y extranjeras; Autor de libros y múltiples trabajos científicos: 109 trabajos y 11 Libros; y Asistencia a múltiples Congresos Internacionales.

-Si verdaderamente se desea realizar algo en Neuropsicología, Neurociencias, Ingenierías, Psicopatología y otros anexos en Ciencias Cognitivas, se necesita la creación de una carrera transversal de Maestría en Ciencias Cognitivas, juntando a todas las facultades y especialistas en el tema, de acuerdo, a esta nueva Ciencias Cognitivas, por lo que estos dos libros: " Historia de las Ciencias Cognitivas" y " Libro Historia, Patología, Clínica, y Terapéutica de Ciencias Cognitivas"; representando un aporte, para aquellos interesados en el tema, proporcionando algunos conocimientos básicos necesarios, para la comprensión y desarrollo de las Ciencias Cognitivas.

.Actualmente, en muchas universidades, departamentos, y laboratorios científicos, se realizan estudios, seminarios, trabajos científicos de investigación, conferencias de actualidad científica, y cursos, que no vamos a enumerar, siendo insospechado. También se desarrollan Doctorados en Neuropsicología, y la especialización en Neuropsicología Clínica Cognitiva, sobretodo en Estados Unidos y otros países europeos, donde cada vez existen más pacientes a ser tratados. Representando un largo proceso, que en Uruguay está en su comienzo.

-Estos dos libros sobre Ciencias Cognitivas, intentan proporcionar algunos conocimientos básicos necesarios para el desarrollo del quehacer neuropsicológico, donde se desarrollan algunos puntos básicos relevantes que se tratan aquí, sin entrar a discutirlos; donde las críticas son bien venidas, porque pueden ayudar a perfeccionar estos conocimientos.

-Por último, importa señalar que hace unos años el haber descubierto la expectativa representada por un nuevo aspecto organizativo de los sistemas de integración humanos por un lado; y por el otro, los nuevos conceptos imperantes dentro de la anestesiología, con sus siete postulados básicos; han permitido crear y desarrollar los nuevos conceptos de la regulación del medio interno humano, y de sus capacidades de reserva; donde además, todo esto permitiría la aplicación de un aprendizaje, de una comunicación con sus semejantes, y un enriquecimiento de esa experiencia humana, que crearía un medio ambiente y una sociedad viviente nueva natural. Pero donde, estos estudios permitieron, tomado como ejemplo, el desarrollo de circuitos neuronales artificiales, que crearon una inteligencia artificial, que llevaron al desarrollo de las ciencias informáticas. A todo ésto, se agregan nuevas: Neuropsilología

-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.

Cognitiva, Neurociencias Cognitiva, Neuroanatomía Funcional Cognitiva, Psicolinguística Cognitiva, Psicopatología Cognitiva, Ingeniería Cognitiva, Neuroantropología Cognitiva, Filosofía Cognitiva, Neuromedicina Cognitiva, entre otros; que han permitido el conocimiento de la mente y de su comportamiento humano normal y patológico, en los aspectos educativos y socioeconómicos del hombre individual y social; comenzándose a desarrollar y a emplear, una terapéutica que proporcione soluciones dentro de las ciencias cognitivas, que permitan al hombre recuperar su aspecto normal individual y social. En estos libros, se aportan algunos conocimientos básicos que ayuden al estudioso en su tarea.

-PARTE I : ALGUNAS BASES CONCEPTUALES.

-1)- ALGUNOS PUNTOS BÁSICOS:

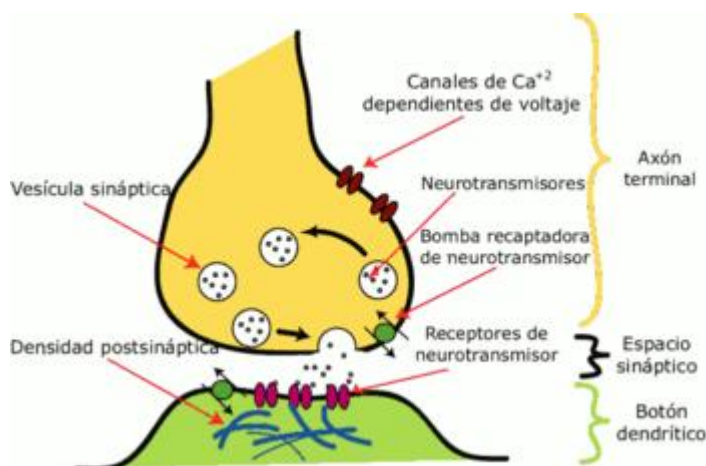
-1.1)-PLASTICIDAD NEURONAL.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre). (Redirigido desde «[Neuroplasticidad](#)»).



-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 éstas establecen comunicación, y 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](#).

-Índice:

-1.1)-Plasticidad Neuronal.

-1.1.1)- [Generalidades](#).

-1.1.2)- [Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química](#).

-1.1.2.1)- [Acción Ionotrópica](#) .

-1.1.2.1.1)- [Potencial Excitador Postsináptico \(PEPS\)](#).

-1.1.2.1.2)- [Potencial Inhibidor PostSináptico \(PIPS\)](#).

-1.1.2.2)- [Acción Metabotrópica](#).

-1.1.2.3)- [Neurotransmisión Primaria y Secundaria](#).

-1.1.3)- [Integración de la Información](#) .

-1.1.3.1)- [Suma Espacial](#).

-1.1.3.2)- [Suma Temporal](#).

-1.1.4)- [Aprendizaje y Memoria](#).

-1.1.5)- [Modelos de Aprendizaje en Invertebrados](#) .

-1.1.5.1)- [Habitación y Sensibilización Sináptica](#) .

-1.1.5.1.1)- [Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo](#).

-1.1.5.1.2)- [Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada](#).

-1.1.6)- [Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados](#).

-1.1.7)- [Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados](#) .

-1.1.7.1)- [Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo](#) .

-1.1.7.1.1)- [Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo](#).

-1.1.7.2)- [Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo](#).

-1.1.7.2.1)- [Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa](#).

-1.1.8)- [Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria](#).

-1.1.9) [Bibliografía](#).

-1.1.10)- [Otras Fuentes Consultadas](#).

-1.1.11)- [Véase También](#).

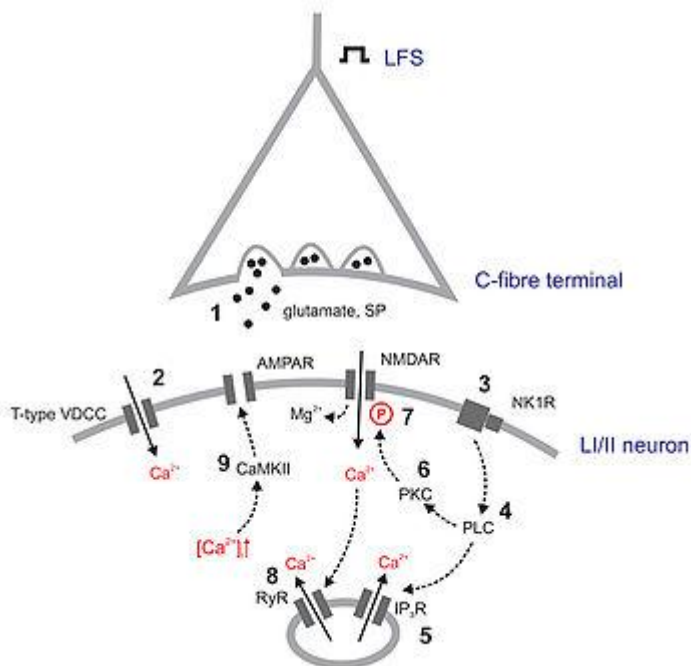
-1.1.12)- [Enlaces Externos](#).

-1.1.1.1.)- Generalidades-

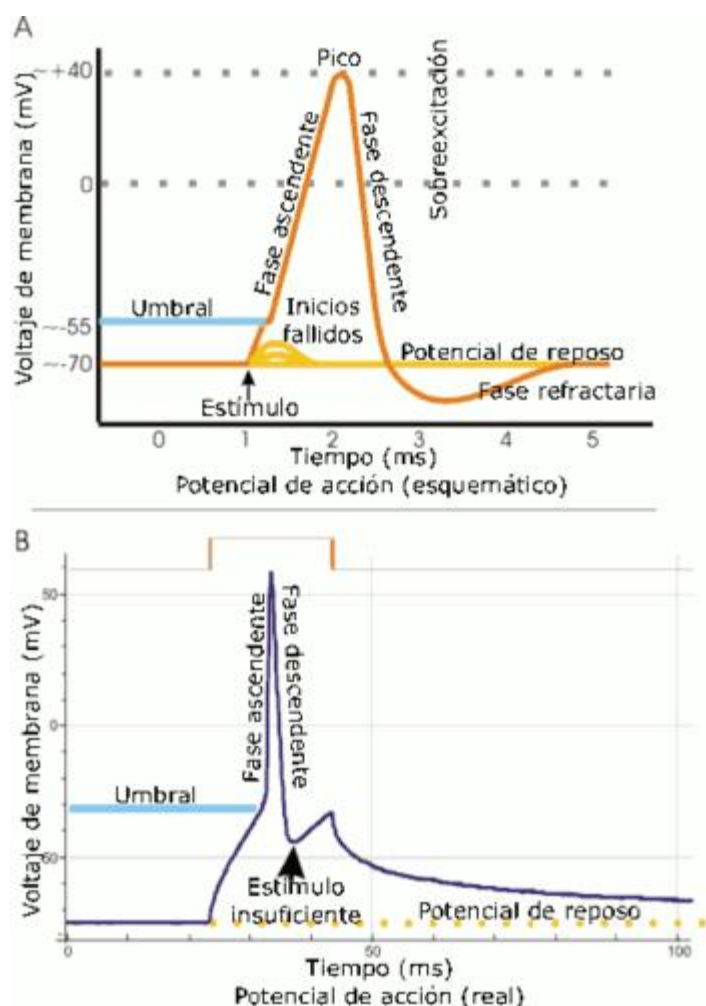
Toda célula posee propiedades [electrolíticas](#), reguladas por [iones](#) comunes al ambiente y la zona de su localización dentro del [sistema homeostático](#).⁵ La diferencia de potencial que aparece entre el medio y el interior celular se compensa por la precipitación de ciertas moléculas que se 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

-1.1.2)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.

-Sinapsis.



-Interacción neurotrasmisora.



-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 [SNC](#) 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](#) y es 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.

-1.1.2.1)- 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](#).

-1.1.2.1.1)- 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.

-1.1.2.1.2)- 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 una disminución en el potencial sináptico y "apagando" la neurona.

-1.1.2.2)- Acción Metabotrópica[[editar](#)]

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 y responsables de la formación de nuevas moléculas denominadas [segundos mensajeros](#).

Dependiendo con cual se combinen, pueden manifestar dos propiedades distintas:⁹

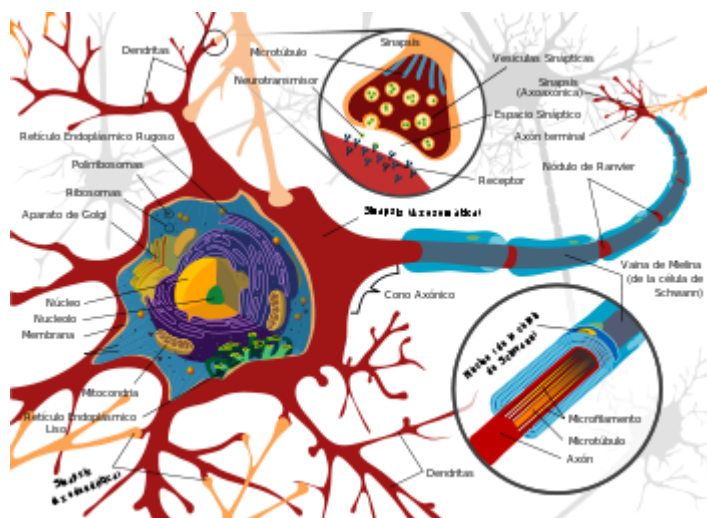
- Pueden modificar la actividad de los receptores ionotrópicos, aumentando el tiempo de apertura de los canales, creados a partir de la interacción ionotrópica.
- Pueden 'movilizar' otros receptores ionotrópicos a una zona concreta de la membrana, aumentando de esa manera la probabilidad de éxito en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

-1.1.2.3)- 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.

-1.1.3)- 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

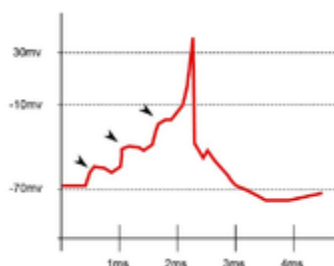
-Una sola neurona puede integrar entre 10.000 y 15.000 conexiones, todas procedentes de otras neuronas y/o células gliales. Si todo el cerebro cuenta con 100.000 millones de neuronas promedio, el promedio de sinapsis existente en un cerebro humano es de una simple regla de tres, cuyo número deja de tener 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..

-1.1.3.1)- 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

-1.1.3.2)- Suma Temporal.

Partiendo del mismo supuesto que en el caso de la suma espacial, tomamos como ejemplo una dendrita, en donde se establece sinápsis 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

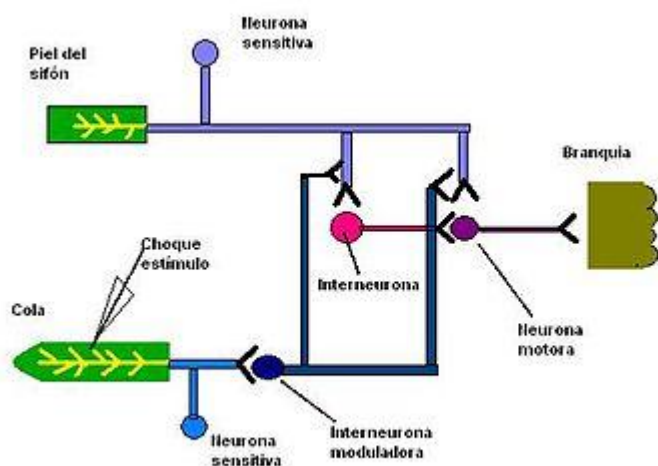
-1.1.4)- Aprendizaje y Memoria.

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

-1.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados.

-1.1.5.1)- 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.

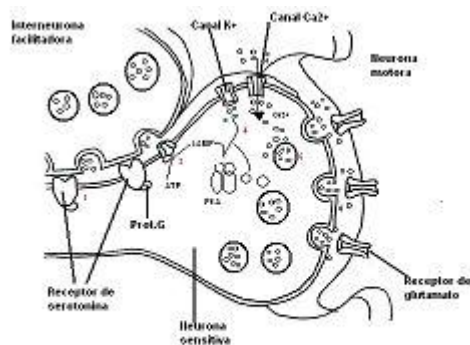
-Kandel y Tauc, mapearon el circuito nervioso del reflejo de retirada de la aleta y determinaron el locus sináptico de la habituación y de la sensibilización. Entre las neuronas críticas se incluyen las mecanosensitivas que inervan la piel del sifón, las motoras que inervan los músculos de la aleta, 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.

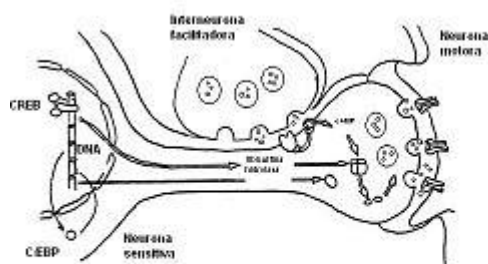
-1.1.5.1.1)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.



-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.

-1.1.5.1.2)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.



-Sensibilización a Largo Plazo.

-La duración prolongada de esta forma de plasticidad se debe a cambios en la expresión genética, y por lo tanto de la síntesis proteica. Con un entrenamiento repetido (choques adicionales en la cola), la PKA fosforila y estimula al activador transcripcional [CREB](#) y éste a su vez estimula la síntesis de la [Ubiquitina](#) hidroxilasa, que degrada la subunidad reguladora de la PKA, produciendo un aumento persistente en la cantidad de subunidad catalítica libre, lo que significa que cierta cantidad de PKA está continuamente activa y no requiere serotonina para activarse.

-El CREB también estimula otra proteína activadora de la transcripción, denominada C/EBP. Ésta estimula la [transcripción](#) de otros genes desconocidos que producen el agregado de terminaciones sinápticas, lo que genera un aumento prolongado de la cantidad de sinapsis entre las [neuronas sensitivas](#) y [motoras](#). Estos incrementos estructurales no se observan en la sensibilización a largo plazo y pueden ser la causa final del cambio prolongado en la fuerza global de las conexiones relevantes del circuito que producen un refuerzo prolongado en la respuesta de la retirada de la aleta.²¹

-1.1.6)- 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 posttetánica (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.

-1.1.7)- Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados.

-La facilitación, la depresión y la potenciación posttetánica 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

-1.1.7.1)- 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.

-1.1.7.1.1)- 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 Mg^{2+} del canal NMDA, dado que el bloqueo del canal NMDA por el Mg^{2+} es dependiente de voltaje. Sólo cuando el Mg^{2+} se elimina puede entrar Ca^{2+} en la célula postsináptica. La entrada de calcio inicia la facilitación persistente de la transmisión sináptica activando proteincinasas: la proteincinasa C (PKC), la proteincinasa Ca^{2+} /dependiente de calmodulina (CaMKII), y protincinasa de tirosina fyn.²⁴

-1.1.7.2)- 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 Ca^{2+} desencadenan depresión, mientras que los grandes incrementos conducen a potenciación.

-1.1.7.2.1)- 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 piamadre, por una capa 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.

-1.1.8)- Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.

-Estudios teóricos mostraron 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 pronunciaron, parece que la PLP, la DLP y el aprendizaje tienen muchas necesidades en común.

-El enfoque genético es poderoso, pero tiene limitaciones importantes. La pérdida de una función, como PLP o el aprendizaje, podría ser una consecuencia secundaria de alteraciones del desarrollo, causadas por el crecimiento sin una determinada proteína. Además, como la proteína sed ha perdido en todas las células que normalmente la expresan, puede ser difícil precisar dónde y cómo, una molécula contribuye al aprendizaje. Por estas razones, los investigadores han tratado de idear formas de limitar sus manipulaciones genéticas, a localizaciones y momentos específicos. En un interesante ejemplo de este enfoque Tonegawa y su grupo, 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, mostraron 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.

-1.1.9)- 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, Nº 358, 2003, pp. 773-786.
2. [Volver arriba ↑](#) Kandel, E.R., *Psychotherapy and the single synapse: the impact of psychiatric thought on neurobiological research*, J.Neuropsychiatry Clin. Neurosci, 13: 2, 2001, pp. 290-300.
3. [Volver arriba ↑](#) François Ansermet & Pierre Magistretti: *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Discusiones. pp. 47.
4. [Volver arriba ↑](#) Blake, D.T., Byl, N.N., Mercenich, M., *Representation of the hand in the cerebral cortex*, Behavioral Brain Research, Nº135, 2002, pp. 179-184.
5. [Volver arriba ↑](#) *Mechanisms and genes of cellular suicide*. H Steller Science 10 March 1995 267: 1445-1449 (DOI: 10.1126/science.7878463)
6. [Volver arriba ↑](#) From AIDS to Parasite Infection: *Pathogen-mediated Subversion of Programmed Cell Death as a Mechanism for Immune Dysregulation*. J.-C. Ameisen, J. estaquier y T. Idziorek en Immunological Reviews, vol. 142, pages. 9-51, 1994

7. [Volver arriba ↑](#) Apoptosis in a Unicellular Eukaryote, J.-C. Ameisen et al. en Cell Death and Differentiation, vol.2, pags. 185-300, 1995.
8. [Volver arriba ↑](#) Bliss, T.V., Collingridge, G.L., Morris, R. G. M., *Long-term potentiation: enhancing neuroscience for 30 years*, philosophical Transaction of the Royal Society, Nº 1432, 2003
9. [Volver arriba ↑](#) François Ansermet & Pierre Magistretti: *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Discusiones. pp. 35-43.
10. [Volver arriba ↑](#) *Dinamic Signaling between Astrocytes and neurons*. A. Araque, G. Carmignoto, P. G. Haydon en *annual Review of physiology*, vol. 63, pags. 795-813; 2001
11. [Volver arriba ↑](#) Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., *Neuroscience, exploring the brain 2ª ed.*, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
12. [Volver arriba ↑](#) Kandell, E.R., *The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses*, Science, Nº 294, 2001, pp. 1030-1038
13. [Volver arriba ↑](#) Cheung, V.G., Spielman, R. S., *The genetics of variation in gene expresion*, Nature Genetics Supplement, Nº 32, 2002, pp. 522-525
14. [Volver arriba ↑](#) François Ansermet & Pierre Magistretti: *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Discusiones. pp. 26.
15. [↑ 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

-Otras fuentes consultadas:

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Enrique Barmaimon. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.

- Barmaimon, Enrique-(2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay .
- Françoise Ansermet & Pierre Magistretti. *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente Discusiones*. Primera edición: 2006 ISBN: 84-935187-0-0.

[Wikiproyecto:Verificabilidad LPPI/CertificadoDeExportacion/Caja.](#)

- [Neuroglia e interacción nerviosa.](#)

-1.1.11)- Véase también.

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

-1.1.12)- Enlaces Externos.

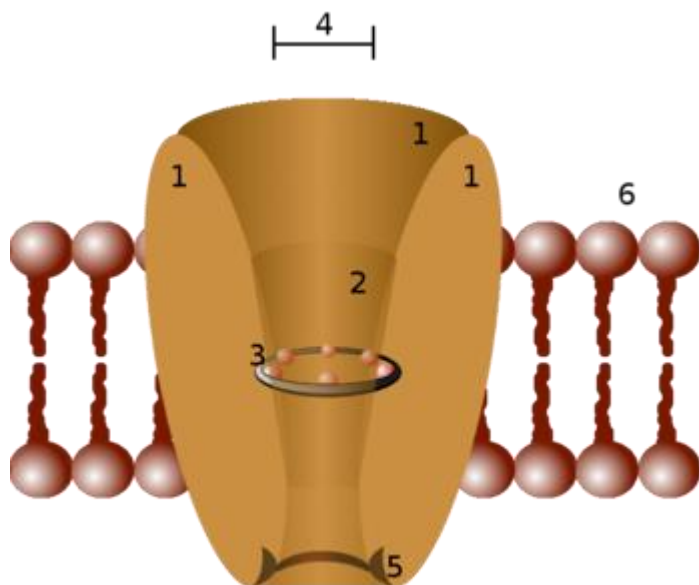
- [\[1\]](#). Puedes profundizar más en el concepto de plasticidad neural en la página de Aportaciones desde las Neurociencias a la intervención en Atención Temprana y discapacidad.
- [\[2\]](#). Video sin comentarios, solo música e imágenes con letras. Es una mezcla de varios videos relacionados con la sinapsis neuronal.
- [\[3\]](#). Sinopsis del libro de Norman Doidge: The Brain That Changes Itself, análisis de casos clínicos y terapias de neuroplasticidad aplicada.
- [\[4\]](#). Ver el Libro: de Prof. Dr. Enrique Barmaimon. Tratado de Neuroanatomía Funcional.

-Esta página fue modificada por última vez el 18 de octubre del 2015 a las 07:11.

-1,2) CANALES.

-1.2.1)- 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.

-Índice:

-1.2)- Canales.

-1.2.1)- Canal Iónico.

-1.2.1.1)-Historia.

-1.2.1.1.2)- [Descripción Básica](#).

-1.2.1.1.3)- [Mecanismos para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos](#).

-1.2.1.1.3.1)- [Canales Regulados por Voltaje](#).

-1.2.1.1.3.1.1)- [Canales de Sodio \(\$\text{Na}^+\$ \)](#).

-1.2.1.1.3.1.2)- [Canales de Potasio \(K\)](#).

-1.2.1.1.3.1.3)- [Canales de calcio \(\$\text{Ca}^{2+}\$ \)](#).

-1.2.1.1.3.1.4)- [Canales de cloruro \(\$\text{Cl}^-\$ \)](#).

-1.2.1.1.3.2)- [Canales Regulados por Ligandos](#).

-1.2.2.3.3)- [Canales Mecanosensibles](#).

-1.2.1.4)- [Rol Biológico](#).

- 1.2.1.5)- [Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes para su Función.](#)
- 1.2.1.6)- [Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos \(Canalopatías\).](#)
- 1.2.1.7)- [Método del Patch-clamp.](#)
- 1.2.1.8)- [El Canal Iónico en las Artes Plásticas.](#)
- 1.2.1.9)- [Véase También.](#)
- 1.2.1.10)- [Referencias.](#)
- 1.2.1.11)- [Enlaces externos.](#)

-1.2.1.1)- Historia.

- 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.

-1.2.1.2)- 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, donde a ambas se le llaman [fuerza electromotriz](#). 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; diciéndose 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.

-1.2.1.3)- 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 las compuertas deben estar abiertas, para que los iones pasen a través del poro. Diversos cambios celulares pueden disparar la activación de las compuertas, en función del tipo de canal iónico de que se trate; entre otros, pueden ser: 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, diciéndose 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, permitiendo en entonces que algunos iones pasen a través de ellos y, por consiguiente, a través

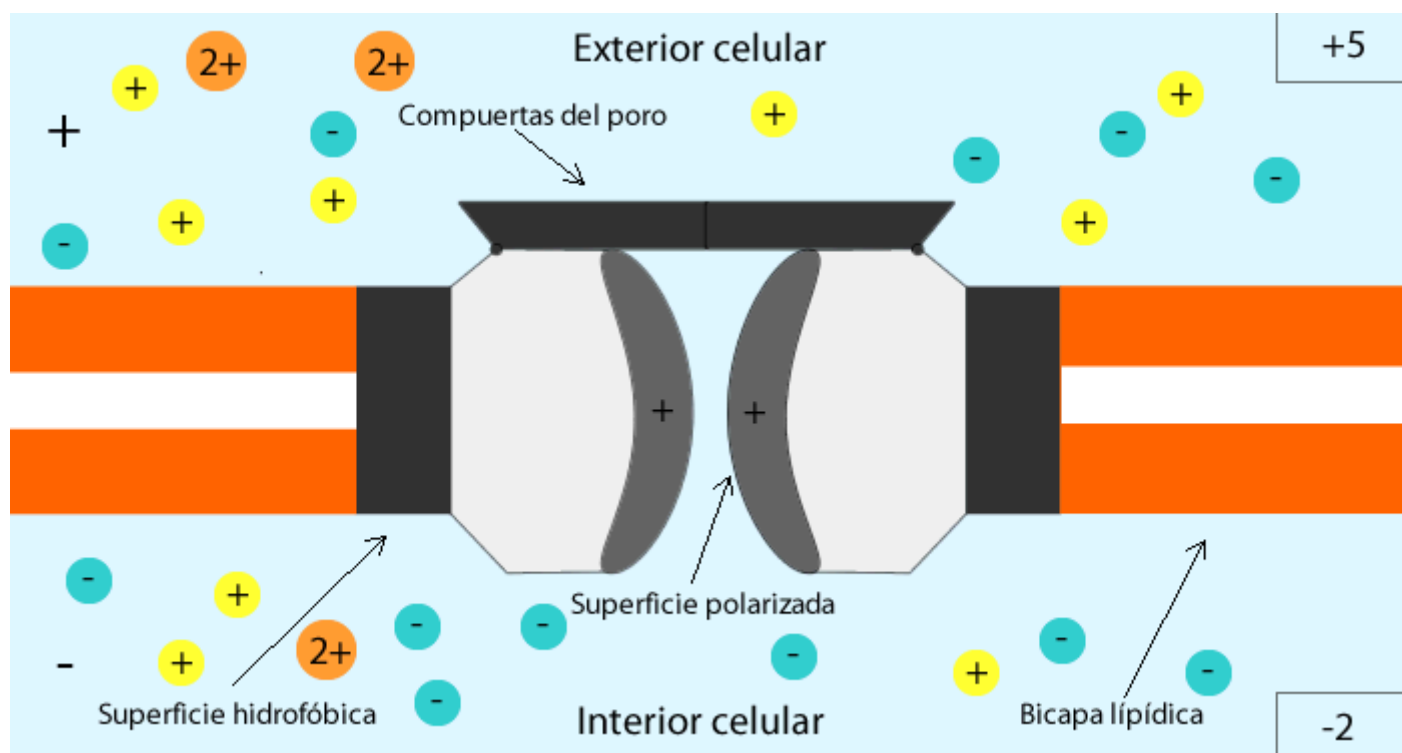
de la [membrana plasmática](#) de la [célula](#). Estos flujos de iones generan una corriente eléctrica a través de la membrana. La dirección en que se mueven, tal y como se mencionó anteriormente, está determinada por el [gradiente electroquímico](#), que representa la suma del gradiente químico a través 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 sería 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.

-1.2.1.3.1)- 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.

-1.2.1.3.1.1)- Canales de Sodio (Na^+).

-La fase de la rápida [despolarización](#) del [potencial de acción](#) de las [células nerviosas](#) y musculares : esqueléticas, lisas y cardíacas, y, en general, de las células excitables, depende de la entrada de Na^+ a través de canales activados por cambios de voltaje. Esta entrada de Na^+ produce una despolarización del potencial de membrana que facilita, a su vez, la apertura de más canales de Na^+ y permite que se alcance el potencial de equilibrio para este ion en 1-2 mseg. Cuando las células se encuentran en reposo, la

probabilidad de apertura de los canales de Na^+ es muy baja, aunque durante la despolarización produzca un dramático aumento de su probabilidad de apertura.⁶

-1.2.1.3.1.2)- Canales de Potasio (K^+).

-Los canales de K^+ constituyen el grupo más heterogéneo de [proteínas](#) estructurales de membrana. En las células excitables, la despolarización celular activa los canales de K^+ y facilita la salida de K^+ de la célula, lo que conduce a la repolarización del potencial de membrana. Además, los canales de K^+ juegan un importante papel en el mantenimiento del [potencial de reposo](#) celular, la frecuencia de disparo de las células automáticas, la liberación de [neurotransmisores](#), la secreción de [insulina](#), la excitabilidad celular, el transporte de [electrolitos](#) por las [células epiteliales](#), la contracción del músculo liso y la regulación del volumen celular. También existen canales de K^+ cuya activación es independiente de cambios del potencial de membrana que determinan el potencial de reposo y regulan la excitabilidad y el volumen extracelular. La mosca del [vinagre](#) (*Drosophila melanogaster*) ha sido la clave que nos ha permitido conocer la topología y la función de los canales K^+ . La identificación del primer canal de K^+ fue la consecuencia del estudio electrofisiológico del mutante *Shaker* de la *D. melanogaster*, denominada así porque presenta movimientos espasmódicos de las extremidades al ser anestesiada con [éter](#). Una función importante de los canales de K^+ es la activación linfocitaria en la respuesta inmune del organismo.

-1.2.1.3.1.3)- Canales de Calcio (Ca^{2+}).

-En las células en reposo, la concentración intracelular de Ca^{2+} es 20.000 veces menor que su concentración en el medio extracelular; por otro lado, el interior celular es electronegativo (-50 a -60 mV), es decir, que existe un [gradiente electroquímico](#) que favorece la entrada de iones Ca^{2+} en la célula. Sin embargo, en una célula en reposo, la membrana celular es muy poco permeable al Ca^{2+} , por lo que la entrada del mismo a favor de este gradiente es reducida. Ahora bien, durante la activación celular, la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta como consecuencia de la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de la membrana, bien a través de canales voltaje-dependientes. La entrada de Ca^{2+} a través de los canales voltaje-dependientes de la membrana celular participa en la regulación de numerosos procesos biológicos: génesis del [potencial de acción](#) y la duración de éste, acoplamiento excitación-contracción, liberación de [neurotransmisores](#), [hormonas](#) y [factores de crecimiento](#), sinaptogénesis, osteogénesis, procesos de [diferenciación celular](#), [hipertrofia](#) y remodelado, entre otros.

-1.2.2.3.1.4)- 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; pudiendo 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 (ejemplo 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.

-1.2.1.3.2)- Canales Regulados por Ligandos.

-Los canales iónicos se 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.⁷ 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.

-1.2.2.3.3)- Canales Mecanosensibles.

-Canales iónicos regulados por un impulso mecánico, que se 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.

-1.2.1.4)- 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](#).

-1.2.1.5)- 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

-1.2.1.6)- 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.

-1.2.17)- 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.

-Historia:

.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. 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 $3.2\text{ \AA}$.

-1.2.1.8)- 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.

-1.2.1.9)- 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.](#)

-1.2.1.10)- 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.
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 =.
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 (March de 2008). «The crucible: Art inspired by science should be more than just a pretty picture». *Chemistry World* 5 (3): 42–43.

-1.2.1.11)- Enlaces Externos.

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

-Esta página fue modificada por última vez el 20 may 2015 a las 18:23.

-1.2.2)- CANAL DE SODIO.

- (De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-Los [canales](#) de sodio dependientes de potencial son [proteínas transmembrana](#), que permiten el paso de iones [sodio](#), a través de la [membrana celular](#). El transporte de los iones sodio a través de estos canales es [pasivo](#), y solo depende del [potencial electroquímico](#) del [ion](#) , que no requiere energía en la forma de ATP:

1. En células excitables, tales como [neuronas](#) y [cardiomiocitos](#), los canales de sodio son responsables de la fase ascendente del [potencial de acción \(despolarización\)](#) .2,3. Los canales de sodio dependientes de potencial ([voltaje](#)) son una familia de aproximadamente 9 canales, los cuales se abren por cambios en la [diferencia de potencial](#) de la [membrana plasmática](#), producidos por estímulos como [neurotransmisores](#) .

-Índice:

-1.2.2)- Canal de Sodio.

- 1.2.2.1)- [Genes](#).
- 1.2.2.2)- [Estructura Proteica](#).
- 1.2.2.3)- [Apertura \(Gating\)](#).
- 1.2.2.4)- [Permeabilidad](#).
- 1.2.2.5)- [Diversidad](#).
- 1.2.2.6)- [Subunidades Alfa](#).
- 1.2.2.7)- [Subunidad Beta](#).

-1.2.2.8)- [Modulación](#).

-1.2.2.9)- [Funciones](#).

-1.2.2.10)- [Referencias](#).

-1.2.2.1)- Genes.

-Esta familia de canales está compuesta por 9 genes (SCN), que derivan en 9 proteínas distintas (Nav 1.1 – Nav 1.9), y una nueva subfamilia llamada Nav_x (tabla 1). En los humanos, los genes para estas proteínas, se encuentran en distintos [cromosomas](#) : [2](#), [3](#), [12](#) y [17](#), y son regulados de manera diferencial durante el desarrollo.

-1.2.2.2)- Estructura Proteica.

-Los canales de sodio están compuestos por una gran subunidad proteica alfa, la que puede asociarse con otras [proteínas](#) : subunidades beta. La parte central de un canal de sodio es la subunidad alfa; la expresión de esta, en una célula es suficiente y necesaria, para conducir sodio a través de la membrana. La subunidad beta cumple roles de modulación, tanto en la activación como en la conducción de iones a través del canal 4. La subunidad alfa posee 4 [dominios](#) repetidos, compuestos de 6 segmentos que atraviesan la membrana plasmática (S1-S6). En particular, la apertura de estos canales está determinada por la presencia de varios [aminoácidos](#) cargados positivamente ([argininas](#)) en el segmento S4, los cuales cumplen la función de “sensar” los cambios en el potencial de membrana. Los cambios en el potencial de membrana producen el movimiento de estos motivos aminoácidos, los cuales transmiten este movimiento al resto de la proteína, permitiendo la apertura del canal. Para que se produzca la apertura del canal, los 4 segmentos S4 presentes en los dominios de la proteína, deben estar en la posición activada al mismo tiempo (W. A Catterall 1992). El poro de conducción del canal se forma entre los segmentos S5 y S6 de cada uno de los dominios de la proteína (loop-P). En la región cercana a la porción extracelular se encuentra el filtro de selectividad, en esta zona el ion es deshidratado y seleccionado para atravesar la membrana plasmática 1. En la región de unión entre los dominios III y IV, se encuentra la “partícula de inactivación”, la cual es un motivo aminoácido, que inactiva rápidamente el canal luego de su apertura 6.

-1.2.2.3)- Apertura (Gating).

-Los canales de sodio dependientes de potencial, poseen al menos tres estados: desactivado (cerrado), activado (abierto) e inactivado (cerrado). En estado normal: los canales se encuentran en estado desactivado, en este estado el canal se encuentra cerrado a la conducción de iones 1. Cuando ocurre un cambio en el potencial de membrana, los sensores de potencial en el segmento S4, comienzan a moverse en el [campo eléctrico](#) de la membrana plasmática, una vez que los 4 segmentos S4 de cada uno de los dominios se encuentran en la posición activada, donde el canal se abre 7.

.La apertura del canal es de corta duración : aproximadamente 2-5 milisegundos, y una vez abierto el canal comienza el proceso de inactivación, el cual consiste en la oclusión del poro en la cara intracelular, producido por la partícula de inactivación : el segmento aminoácido de unión entre los dominios III y IV. En este estado, el canal permanece abierto, pero se encuentra en un estado de no conducción iónica, por lo tanto en términos prácticos está cerrado 5.

. La remoción de la inactivación ocurre una vez que la membrana se repolariza , y la partícula de inactivación vuelve a su posición original. Este proceso permite que el canal vuelva a estar disponible para la conducción iónica, frente a un cambio del potencial de membrana.

-1.2.2.4)- Permeabilidad.

- El poro del canal de sodio contiene un filtro de selectividad entre los segmentos S5 y S6, en esta zona se encuentran una serie de aminoácidos cargados negativamente, que cumplen la función de atraer los iones positivos y repeler los iones negativos, a su vez el poro se vuelve más estrecho : 0.2 - 0.3 nm. hacia el interior, en esta zona se encuentra un [ácido glutámico](#) (aminoácido), el cual “sensa” el tamaño del ion sodio, y permite el paso de este, por sobre otros iones positivos; también en esta zona ocurre la deshidratación del ion. Una vez dentro de esta región, el ion sodio pasa a través del poro, y luego a la salida este se vuelve a hidratarse, y ocurre la movimiento del ion a través de la célula 8.

-1.2.2.5)- Diversidad.

- Los canales de sodio dependientes de potencial, se componen generalmente de una subunidad alfa, que es la que forma la unidad conductora, y una o dos subunidades beta, que modulan la actividad y “gating” del canal. La presencia de una subunidad alfa en una célula es necesaria y suficiente, para producir un canal funcional 1.

-1.2.2.6)- Subunidades alfa.

-La familia de los canales de sodio, tiene 9 miembros conocidos con una identidad > 50 % en las regiones transmembrana y la región del “loop” extracelular. Una nomenclatura estandarizada para los canales de sodio se usa actualmente, y es mantenida por la IUPHAR. Los canales de sodio dependientes de potencial son llamados Nav y son numerados desde 1.1 a 1.9. A su vez los genes son llamados SCN, y se denominan desde 1A hasta SCN11A (el gen SCN6/7A es parte de la subfamilia Nax y su función es desconocida) (Tabla 1). Los canales de sodio se diferencian entre ellos, no solo por su secuencia, sino también por sus cinéticas y perfiles de expresión 5.

-Tabla 1. Nomenclatura y algunas funciones de los canales de sodio dependientes de potencial (subunidades alfa).

Proteína	Gen	Perfil de expresion	Canalopatía humana asociada
Nav1.1	HGNC SCN1A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas y cardiomiocitos	.Epilepsia febril, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, síndrome de Dravet (también conocido como epilepsia febril mioclónica de la infancia), síndrome de Doose (epilepsia mioclónica astática), epilepsia intratable de la niñez con convulsiones tónico clónicas), síndrome de Panayiotopoulos, y migraña familiar hemiplejica (FHM)
Nav1.2	HGNC SCN2A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas	.Convulsiones febriles hereditarias y epilepsia
Nav1.3	HGNC SCN3A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas y cardiomiocitos	.No se conocen hasta el momento
Nav1.4	HGNC SCN4A	.Musculo esqueletico	.Parálisis periódica hipercálemicaparamiotónica congenita, y miotonia agravada por potasio
Nav1.5	HGNC SCN5A	.Cardiomiocito, musculo esqueletico no innervado, neuronas centrales	.Síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, y fibrilacion ventricular idiopática

Na_v1.6	HGNC SCN8A	.Neuronas centrales, Ganglios de la raíz dorsal , neuronas periféricas , corazón, células gliales	.No se conocen hasta el momento
Na_v1.7	HGNC SCN9A	. Ganglios de la raíz dorsal , neuronas simpáticas, células de Schwann , y células neuroendocrinas	. Eritromelalgia , desorden paroxístico de dolor extremo y canalopatía asociada a insensibilidad al dolor
Na_v1.8	HGNC SCN10A	. Ganglios de la raíz dorsal	.No se conocen hasta el momento
Na_v1.9	HGNC SCN11A	. Ganglios de la raíz dorsal	.No se conocen hasta el momento
Na_x	HGNC SCN7A	.Corazón, útero, músculo esquelético, astrocitos, Ganglios de la raíz dorsal	.no se conocen hasta el momento

-1.2.2.7)- Subunidad beta.

-Las subunidades beta del canal de sodio son [glicoproteínas](#) transmembrana, tipo 1 con el [N-terminal](#) y extracelular, y el [C-terminal](#) en la cara [citoplasmática](#). Como miembro de la superfamilia de las [inmunoglobulinas](#), las subunidades beta contienen un loop Ig, en su dominio extracelular. Las subunidades beta del canal de sodio, no comparten homología con su contraparte en los canales de potasio y calcio, más bien ellas son homólogas a moléculas de [adhesión celular](#) (CAMs). Existen 4 subunidades betas conocidas: SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B. Beta 1 y beta 3 interactúan con las subunidades alfa de manera no [covalente](#), mientras que la beta 2 y beta 4, se asocian con la subunidad alfa mediante puentes [disulfuro](#).

-Tabla 2. Nomenclatura y algunas funciones de las subunidades beta de los canales de sodio dependientes de potencial.

Proteína	Enlace al Gen	Se une con	Perfil de expresión	Canalopatía humana asociada
Na_vβ1	HGNC SCN1B	Na _v 1.1 to Na _v 1.7	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, músculo esquelético, corazón, glia	.epilepsia
Na_vβ2	HGNC SCN2B	Na _v 1.1, Na _v 1.2, Na _v 1.5 to Na _v 1.7	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, corazón, glia	.No se conocen
Na_vβ3	HGNC SCN3B	Na _v 1.1 to Na _v 1.3, Na _v 1.5	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, glándula adrenal, riñón,	.No se conocen
Na_vβ4	HGNC SCN4B	Na _v 1.1, Na _v 1.2, Na _v 1.5	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, músculo esquelético, corazón	.No se conocen

-1.2.2.8)- Modulación.

-Los canales de sodio pueden ser modulados por [fosforilación](#)/desfosforilación mediada, por diversas [quinasas](#) tales como: ERK1/2, p38, PKA y PKC. En general, estas fosforilaciones cambian la cinética de activación y/o de inactivación del canal 10-13.

-1.2.2.9)- Funciones.

-En general los canales de sodio dependientes de potencial, tienen un papel muy importante en la generación del potencial de acción; si suficientes canales se abren cuando hay un cambio del potencial de membrana, un pequeño pero significativo flujo de iones sodio, se mueven hacia dentro de la célula : a favor de su gradiente electroquímico, despolarizando la célula 3,6. De esta manera, mientras más canales se encuentren en una región de la célula, más fácil será gatillar o sea ser más excitable, y propagar un potencial de acción 14. Estos canales participan en la fase ascendente del potencial de acción, permiten la despolarización de la neurona y de los miocitos 1. Los canales de sodio se abren y cierran más rápido, que los canales de potasio; esto produce una entrada de cargas positivas (Na⁺), durante el comienzo del potencial de acción, y una salida (K⁺) hacia el final del potencial de acción 3. La capacidad de estos canales de encontrarse en un estado cerrado-inactivado, produce el [periodo refractario](#), y es crítico para la propagación del potencial de acción en el [axón](#) de las neuronas 2. Por otra parte, mutaciones en los [genes](#) para los canales de sodio, pueden conducir a patologías tales como: la [epilepsia](#), [miocardiopatías](#), [arritmias](#) 15-19.

-1.2.2.10)- Referencias.

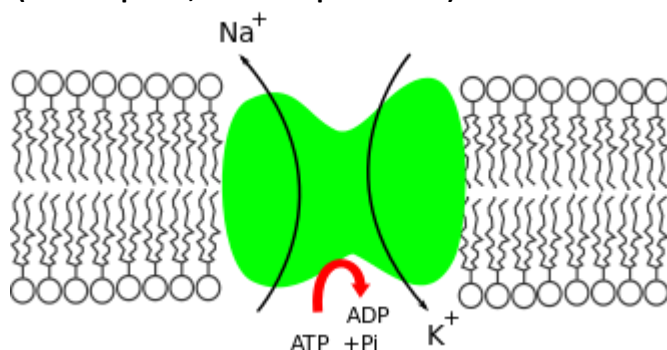
- 1. Hille, B. Ion Channels of Excitable Membranes. 730 (Sinauer Associates: 2001).
- 2. Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T. Principles of Neural Science. 1414(McGraw-Hill Medical: 2000).
- 3. Bean, B.P. The action potential in mammalian central neurons. Nature reviews. Neuroscience 8, 451-65(2007).
- 4. Catterall, W.A., Goldin, A.L. & Waxman, S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacological Reviews 57, 397-409(2005).
- 5. Catterall, W. a Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiological reviews 72, S15-48(1992).
- 6. Carter, B.C. & Bean, B.P. Sodium entry during action potentials of mammalian neurons: incomplete inactivation and reduced metabolic efficiency in fast-spiking neurons. Neuron 64, 898-909(2009).
- 7. Mackinnon, R. Structural biology. Voltage sensor meets lipid membrane. Science (New York, N.Y.) 306, 1304-5(2004).
- 8. Duclouhier, H. et al. Sodium channel fragments: contributions to voltage sensitivity and ion selectivity. Bioscience reports 18, 279-86(1998).
- 9. Patino, G.A. & Isom, L.L. Electrophysiology and beyond: multiple roles of Na⁺ channel β subunits in development and disease. Neuroscience letters 486, 53-9(2010).
- 10. Rush, A.M. et al. Differential modulation of sodium channel Na(v)1.6 By two members of the fibroblast growth factor homologous factor 2 subfamily. European Journal Of Neuroscience 23, 2551-2562(2006).
- 11. Wittmack, E.K. et al. Voltage-gated sodium channel Nav1.6 Is modulated by p38 mitogen-activated protein kinase. Journal of Neuroscience 25, 6621-6630(2005).

- 12. Rougier, J.-S. et al. Molecular determinants of voltage-gated sodium channel regulation by the Nedd4/Nedd4-like proteins. American journal of physiology. Cell physiology 288, C692-701(2005).
- 13. Gasser, A. et al. Two Nedd4-binding motifs underlie modulation of sodium channel Nav1.6 By p38 MAPK. Journal of Biological Chemistry 285, 26149-26161(2010).
- 14. Foust, A. et al. Action potentials initiate in the axon initial segment and propagate through axon collaterals reliably in cerebellar Purkinje neurons. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 30, 6891-902(2010).
- 15. Kalume, F. et al. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 27, 11065-74(2007).
- 16. Barela, A.J. et al. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 26, 2714-23(2006).
- 17. Vanoye, C.G. et al. Single-channel properties of human Nav1.1 and mechanism of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy. The Journal of general physiology 127, 1-14(2006).
- 18. Fozzard, H. a & Hanck, D. a Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. Physiological reviews 76, 887-926(1996).
- 19. Mantegazza, M. et al. Role of the C-terminal domain in inactivation of brain and cardiac sodium channels. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98, 15348-53(2001).
- 20. Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres),Lima. Perú.1984.
- 21. Barmaimon, Enrique-(2012).Envejecimiento. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Esta página fue modificada por última vez el 15 oct 2015 a las 20:36.

-1.2.3)- BOMBA SODIO- POTASIO.

(De Wikipedia, la enciclopedia libre)



-Na⁺-K⁺-ATPasa.

- En [bioquímica](#), la bomba sodio-potasio es una [proteína integral de membrana](#) , fundamental en la [fisiología](#) de las [células](#), que se encuentra en todas nuestras [membranas celulares](#). Su función es el [transporte](#) de los [iones](#) inorgánicos, más importantes en [biología](#) : el sodio y el potasio, entre el medio extracelular y el [citoplasma](#), proceso fundamental en todo el [reino animal](#). La bomba expulsa a la matriz extracelular: 3 [iones sodio](#) (Na⁺) a la vez que ingresa 2 iones [potasio](#) (K⁺), por [transporte activo](#) (gasto de

[ATP](#)), lo que mantiene el [gradiente](#) de [solutos](#), y la polaridad eléctrica de la membrana : escaso sodio y abundante potasio intracelulares.

-Índice.

-1.2.3)- Bomba Sodio-potasio.

- -1.2.3.1)- [Descubrimiento](#).
- -1.2.3.2)- [Funcionamiento y Estructura](#).
 - -1.2.3.2.1)- [Estructura Proteica](#).
 - -1.2.3.2.2)- [Funcionamiento](#).
- -1.2.3.3)- [Funciones](#)
 - -1.2.3.3.1)- [Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular](#).
 - -1.2.3.3.2)- [Absorción y Reabsorción de Moléculas](#).
 - -1.2.3.3.3)- [Potencial Eléctrico de Membrana](#).
 - -1.2.3.3.4)- [Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio](#).
 - -1.2.3.3.4.1)- [Impulsos Nerviosos](#).
 - -1.2.3.3.5)- [Transducción de Señales](#).
- -1.2.3.4)- [Farmacología](#).
- -1.2.3.5)- [Véase También](#).
- -1.2.3.6)- [Notas](#).
- -1.2.3.7)- [Referencias](#).

-1.2.3.1)- Descubrimiento.

- Esta [proteína](#) fue descubierta por el danés [Jens Skou](#) de forma casual en 1957,¹ y por ello recibió el [premio Nobel](#) en 1997. Desde entonces la investigación ha determinado muchos de los aspectos, tanto de la estructura y funcionamiento de la [proteína](#), como de su función en la [fisiología](#), de tremenda importancia en la [medicina](#).

-1.2.3.2)- Funcionamiento y Estructura.

-1.2.3.2.1)- Estructura Proteica.-

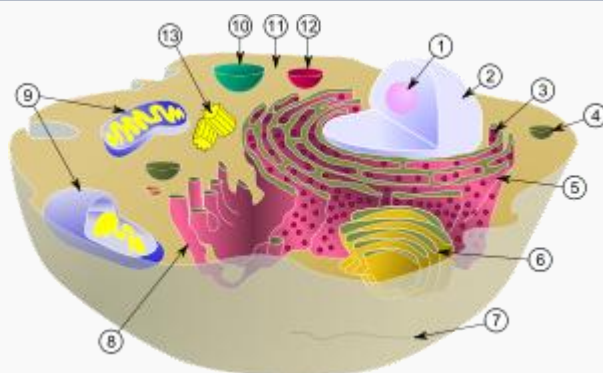
- La bomba sodio potasio [ATP](#) (adenosin trifosfato) es una proteína transmembrana, que actúa como un transportador de intercambio antiporte : transferencia simultánea de dos solutos, en diferentes direcciones, que hidroliza ATP : función [ATPasa](#). Es una ATPasa de transporte tipo P, es decir, sufre fosforilaciones reversibles durante el proceso de transporte. Está formada por dos subunidades, alfa y beta, que forman un tetrámero integrado en la membrana. La subunidad alfa está compuesta por diez segmentos transmembrana, y en ella se encuentra el centro de unión del ATP, que se localiza en el lado citosólico de la membrana , teniendo un peso molecular de aproximadamente 100.000 daltons. También, posee dos centros de unión al potasio extracelulares, y tres centros de unión al sodio intracelulares, que se encuentran accesibles para los iones, según si la proteína está fosforilada. La subunidad beta contiene una sola región helicoidal transmembrana, y no parece ser esencial para el transporte ni para la actividad, aunque podría realizar la función de anclar, el complejo proteico a la membrana lipídica.

-1.2.3.2.2)- Funcionamiento.

- El funcionamiento de la bomba electrogénica de Na^+ / K^+ (sodio-potasio) , se debe a un cambio de conformación en la proteína, que se produce cuando es fosforilada por el ATP. Como el resultado de la [catálisis](#), es el movimiento transmembrana de [cationes](#), y se consume [energía](#) en forma de ATP, su función se denomina transporte activo. La demanda energética es cubierta por la molécula de ATP, que al ser [hidrolizada](#), separa un grupo [fosfato](#), generando [ADP](#), y liberando la energía necesaria para la actividad [enzimática](#). En las [mitocondrias](#), el ADP es fosforilado durante el proceso de [respiración](#), generándose un reservorio continuo de ATP, para los procesos celulares que requieren energía. En este caso, la energía liberada induce un cambio en la conformación de la proteína, una vez unidos los tres cationes de sodio a sus lugares de unión intracelular, lo que conlleva su expulsión al exterior de la [célula](#). Esto hace posible la unión de dos iones de potasio en la cara extracelular, que provoca la desfosforilación de la ATP, y la posterior traslocación, para recuperar su estado inicial, liberando los dos iones de potasio en el medio intracelular..

-Los procesos que tienen lugar en el transporte son:

1. Unión de tres Na^+ a sus sitios activos.
2. Fosforilación de la cara [citoplasmática](#) de la bomba, que induce a un cambio de conformación en la proteína. Esta fosforilación se produce por la transferencia del grupo terminal del ATP, a un residuo de [ácido aspártico](#) de la proteína.
3. El cambio de conformación hace que el Na^+ sea liberado al exterior.
4. Una vez liberado el Na^+ , se unen dos iones de K^+ a sus respectivos sitios de unión de la cara extracelular de las proteínas.
5. La proteína se desfosforila produciéndose un cambio conformacional de ésta, lo que produce una transferencia de los iones de K^+ al [citósol](#).



Dibujo de una [célula animal](#) típica:

1. [Nucléolo](#)
2. [Núcleo celular](#)
3. [Ribosoma](#)
4. [Vesículas de secreción](#)
5. [Retículo endoplasmático rugoso](#)
6. [Aparato de Golgi](#)

7. [Citoesqueleto](#)
8. [Retículo endoplasmático liso](#)
9. [Mitocondria](#)
10. [Vacuola](#)
11. Citosol
12. [Lisosoma](#)
13. [Centríolo](#)

- Célula animal (citosol).

-1.2.3.3)- Funciones.

-La bomba de sodio-potasio es crucial e imprescindible, para que exista la vida [animal](#), ya que tiene las funciones que serán expuestas a continuación; Por lo que se encuentra en todas las membranas celulares de los animales, en mayor medida en las [células](#) excitables, como: las células nerviosas y las células musculares, donde la bomba puede llegar a acaparar los dos tercios del total de la energía, en forma de ATP de la célula.

-1.2.3.3.1)- Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular.

-La bomba de Na^+/K^+ juega un papel muy importante en el mantenimiento del volumen celular. Entre el interior y el exterior de la célula, existen diferentes niveles de [concentración](#) de solutos. Como quiera que la bomba extrae de la célula más [moléculas](#) de las que introduce, tiende a igualar las [concentraciones](#), y consecuentemente, la [presión osmótica](#). Sin la existencia de la bomba, dado que los solutos orgánicos intracelulares, a pesar de contribuir en sí mismos poco a la presión osmótica total, tienen una gran cantidad de solutos inorgánicos asociados, la concentración intracelular de estos, que generalmente son iones, es mayor que la extracelular. Por ello, se produciría un [proceso osmótico](#), consistente en el paso de agua a través de la [membrana plasmática](#) hacia el interior de la célula, que aumentaría de volumen y diluiría sus componentes. Las consecuencias serían catastróficas, ya que la célula podría llegar a reventar : proceso conocido como [lisis](#).

-1.2.3.3.2)- Absorción y Reabsorción de Moléculas.

-El gradiente producido por el Na^+ impulsa el transporte acoplado activo secundario, de diferentes moléculas al interior de la célula. Lo que quiere decir que el fuerte gradiente, que impulsa al [sodio](#) a entrar en la célula, es aprovechado por [proteínas](#) especiales de membrana, para "arrastrar" otros solutos de interés, utilizando la energía que se libera, cuando el sodio se introduce en la célula. Ejemplos de este proceso, son la absorción de nutrientes, en las células de la mucosa intestinal y en la reabsorción de solutos en el túbulo renal.

-1.2.3.3.3)- Potencial Eléctrico de Membrana.

- Esta bomba es una [proteína](#) electrogénica, que bombea a tres iones [cargados positivamente](#) hacia el exterior de la célula, e introduce dos iones positivos hacia el interior celular. Esto supone el establecimiento de una [corriente eléctrica](#) neta a través de la [membrana celular](#), lo que contribuye a generar un [potencial eléctrico](#) entre el interior y el exterior de la célula, ya que el exterior de la célula está cargado positivamente, con respecto al interior de la célula. Este efecto electrogénico directo en la célula es mínimo, ya que sólo contribuye a un 10% del total del potencial eléctrico de la membrana celular. No obstante, casi todo el resto del potencial deriva indirectamente de la acción de la bomba de sodio y potasio, y se debe en su mayor parte al potencial de reposo para el potasio.

-Véase : [Potencial de membrana](#).

-1.2.3.3.4)- Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio.

-1.2.3.3.4.1)- Impulsos Nerviosos.

-La [concentración](#) intracelular de sodio es alrededor de 5 mM, mientras que la extracelular es mucho mayor : 145 mM. Sin embargo, las concentraciones intra y extracelulares de [potasio](#), son: 140 mM y 5 mM respectivamente. Esto indica que hay un fuerte [gradiente electroquímico](#), que impulsa a las dos sustancias a moverse: el [sodio](#) hacia adentro y el [potasio](#) hacia afuera de la célula. Como la membrana es impermeable a estos solutos, controlando la entrada y salida de estas sustancias principalmente, la célula genera cambios de concentración de iones a ambos lados de la membrana, y como los iones tienen carga eléctrica, también se modifica el potencial a través suyo. Combinando estos dos factores, las células de un organismo son capaces de transmitirse [señales eléctricas](#) : véase: [potencial de acción](#), y comunicarse entre ellas, paso fundamental para la evolución del [reino animal](#).

-La bomba de Na^+/K^+ contribuye a equilibrar el potencial de membrana, y mantener el potencial de reposo , es decir, las concentraciones constantes a ambos lados, cuando el [impulso nervioso](#) ya se ha transmitido. Este impulso nervioso hace que los canales de Na^+ , se abran generando un desequilibrio en la membrana , y despolarizándola, debido a la entrada de sodio a favor de gradiente, que al ser un catión, revierte localmente el estado de electronegatividad del lado interno de la membrana. Cuando el impulso ha pasado, los canales de Na^+ se cierran, y se abren los de K^+ , lo que implica la salida de potasio de la célula, restaurando la electronegatividad intracelular. Para que el potencial de membrana sea normal, la bomba de Na^+/K^+ funciona manteniendo las concentraciones de los iones constantes: expulsando el sodio que entra e introduciendo el potasio que sale.

-1.2.3.3.5)- Transducción de señales.

- Recientemente se ha descubierto que, independientemente de su función de transporte iónico, la bomba tiene una función como [receptor](#) de señales. Así, se ha descrito en [miocitos](#) de rata en cultivo, una modificación en el ritmo de crecimiento, tanto celular como [mitótico](#), cuando se añaden al medio, análogos de [ouabaina](#), que actúan sobre la proteína. Este cambio no se debe a la modificación de las concentraciones iónicas, sino a proteínas, señal que actúa en la cascada de las [MAP kinasas](#).

-1.2.2.4)- Farmacología.

-La bomba de sodio-potasio encontrada en la células del [corazón](#), es una diana importante para los glucósidos cardiacos , como: [digoxina](#) y [ouabaína](#), [drogas inotrópicas](#) positivas, ampliamente usadas, en la clínica para incrementar la fuerza de contracción.

-1.2.3.5)- Véase También.

- [Hormona tiroidea](#)
- [Potencial de acción](#)
- [ATP1A1](#)
- [ATP1A2](#)
- [ATP1A3](#)

-1.2.3.6)- Notas.

1. [Volver arriba ↑](#) Skou J (1957). «The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves.». *Biochim Biophys Acta* 23 (2): 394–401. doi:[10.1016/0006-3002\(57\)90343-8](#). PMID [13412736](#).

-1.2.3.7)- Referencias.

1. . Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres),Lima. Perú.1984.
2. . Barmaimon, Enrique-(2012).Envejecimiento. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.
3. .B. Alberts y col. Biología Molecular de la Célula, 3ª ed., Editorial Omega, 1998, pp. 34-39, 78, 94.
4. .A Lehninger. Principios de Bioquímica. 3ª ed., Editorial Omega, 2001, pp. 67-69, 80, 84.
5. .Guyton y Hall. Fisiología médica. 11º Edición. pp.54.

-Esta página fue modificada por última vez el 5 oct 2015 a las 23:57.

-1.2.4)- CANAL CALCIO.

- (De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-1.2.4.1)- Generalidades.

-Los canales de calcio son [canales iónicos](#) : estructuras [macromoleculares](#) transmembrana, provistas de un poro, y situadas en la [membrana plasmática](#) de las [células](#), que permiten la entrada de [iones \$\text{Ca}^{2+}\$](#) al [citósol](#), y por tanto, hacen que aumente la concentración intracelular de este ion, produciendo una [despolarización](#), lo que constituye una señal para la activación de muchas funciones celulares.

-El [calcio](#) está más concentrado fuera de la [célula](#) que dentro, de manera que existe una [diferencia de potencial](#) : [potencial de acción](#), a ambos lados de la membrana. Cuando los canales de sodio se abren, el ion Ca^{2+} tiende a entrar pasivamente en la célula, ya que pueden penetrar a través de dichos canales; por tanto las concentraciones de Ca^{2+} , tienden a igualarse a ambos lados de la membrana, produciéndose una

despolarización; lo mismo sucede con los [canales de sodio](#). La despolarización que producen los canales de calcio, es menos acentuada que la producida por los canales de sodio, porque la concentración intracelular de calcio : 3 [mM](#), no es tan grande como la concentración extracelular de sodio : 145 mM.

-Cuando un [impulso nervioso](#) generado por el [sistema nervioso central](#), o un estimulador nervioso periférico, es propagado a la [terminación nerviosa](#), este [potencial de acción](#) nervioso, induce un cambio en la permeabilidad de los canales de sodio, iniciándose la despolarización y permitiendo el influjo de iones de calcio.

-Los iones de calcio promueven la fusión de la membrana de la [vesícula sináptica](#), con la membrana terminal del [axón](#) en la [neurona](#), provocando la liberación de la [acetilcolina](#) a la [hendidura sináptica](#), por un mecanismo de [exocitosis](#).

.Una vez que la acetilcolina entra en la hendidura sináptica, se puede unir a los [receptores colinérgicos](#), cuya unión es muy breve (1 ms), ya que es rápidamente metabolizada por la [enzima acetilcolinesterasa](#), a [colina](#) y [acetato](#). La colina es nuevamente retomada, y reutilizada para nueva síntesis de acetilcolina.

-Los receptores colinérgicos los podemos clasificar como muscarínicos y nicotínicos:

- [Receptores muscarínicos](#): Se encuentran los receptores muscarínicos en el [corazón](#) ([bradicardia](#)), en el [músculo liso](#) de [tracto gastrointestinal](#) ([peristalsis](#) y relajación de [esfínteres](#)), en [glándulas exocrinas](#) (aumento de secreciones), en [bronquios](#) ([espasmo bronquial](#)), en [tracto urinario](#), en [ojo](#) (contracción del músculo circular del [iris](#)), etc. La [atropina](#) bloquea los efectos muscarínicos de la acetilcolina, pero la intensidad de la respuesta, depende de la dosis. Dosis bajas bloquearán los receptores muscarínicos cardíacos, mientras no lo hace con las respuestas del músculo liso.
- [Receptores nicotínicos](#): Los receptores nicotínicos se encuentran en los [ganglios autónomos simpáticos](#) y [parasimpáticos](#)) y en la unión [neuromuscular](#). Parece que los receptores nicotínicos de la unión mioneural y de los ganglios, tienen algunas diferencias, y de ahí sus distintas respuestas ante una misma [droga](#).¹

-1.2.4.2) -Referencias.

1. [Volver arriba ↑ Torales-Ibañez: Bloqueantes de los canales de calcio](#). Sección III, cap 18. Consultado el 10 de junio de 2012.

-1.2.4.3)- Véase También.

- [Dihidropiridina](#)
- [Ryanodina](#)

Obtenido de «https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canal_de_calcio&oldid=81148057»

[Categoría: Canal iónico](#)

-Esta página fue modificada por última vez el 2 abril 2015 a las 04:52.

-1.2.5)- BLOQUEADOR CANALES DE CALCIO.

(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), también conocidos como *antagonistas del calcio*, *bloqueadores de la entrada de calcio*, o *bloqueadores del canal lento*, son medicamentos que actúan mediante el bloqueo de la corriente de calcio hacia el interior, y afectan particularmente a las células donde la entrada de calcio es relativamente más importante. Sin embargo, las diferencias en la especificidad tisular significa que no todos los BCC tienen propiedades antiarrítmicas. El principal uso de los BCC es en el tratamiento de la [angina de pecho](#) y la [hipertensión](#), algunos se utilizan también en arritmias cardíacas.

-Índice:

-1.2.5)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.

-1.2.5.1)- [Antecedentes Históricos](#).

-1.2.5.2)- [Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión](#).

-1.2.5.3)- [Efectos](#).

-1.2.5.4)- [Modo de Acción](#).

-1.2.5.5)- [Información Adicional](#).

-1.2.5.6)- [Referencias](#).

-1.2.5.1)- [Antecedentes Históricos](#).

- [Historia de la hipertensión](#).

-Las investigaciones que [Fleckenstein](#) y [Godfraind](#) y colaboradores, que realizaron en el decenio de 1960, fueron el punto de partida del concepto de que los fármacos modifican la contracción cardíaca y del músculo liso, al bloquear la penetración del calcio en los miocitos; demostrando que la capacidad de los análogos de difenilpiperazina, [cinarizina](#) y [lidoflazina](#), para evitar la contracción del músculo liso en los vasos, inducida por algunos agonistas, podía ser rebasada, si se incrementaba la concentración del calcio en el medio extracelular; para describir a tales agentes, utilizaron el término *antagonista del calcio*.¹

-En 1962, Hass y Hartfelder informaron que el verapamilo, un vasodilatador coronario putativo, poseía efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, que no se observaron al utilizar otros vasodilatadores, como la nitroglicerina.

.En 1967, Fleckenstein sugirió que el efecto inotrópico negativo, dependía de la inhibición del acoplamiento entre excitación y contracción, y que el mecanismo comprendía reducción del movimiento de Calcio, hacia los miocitos cardíacos. También se demostró después, que un derivado del verapamilo, el [galopamilo](#), y otros compuestos, como la nifedipina, bloqueaban el movimiento del Ca^{2+} , a través del canal del calcio del miocito en el corazón o el canal lento, y con ello alteraron la fase “estable” del potencial de acción del corazón. Más adelante, se ha señalado que fármacos de muy diversas clases químicas, alteran la contracción del músculo cardíaco y de la fibra lisa, al bloquear o “antagonizar” la penetración del calcio por los canales en la membrana del miocito.

-1.2.5.2)- [Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión](#).

-El calcio puede penetrar a la célula por diferentes canales, se han descrito cuatro tipos de canales selectivos para el calcio: L, T, N y P. Los bloqueadores de los canales de calcio, actúan en los canales tipo L o canales lentos, que se localizan en el miocardio, nodo auriculoventricular y células del músculo liso vascular. Producen vasodilatación arteriolar y una reducción en la resistencia vascular periférica.²

-1.2.5.3)- Efectos.

-Las principales acciones de los bloqueadores de los canales de calcio, incluyen la dilatación de las arterias coronarias y periféricas, y arteriolas, con poco o ningún efecto sobre el tono venoso, dando una acción inotrópica negativa, la reducción de la frecuencia cardíaca, y la desaceleración de la conducción aurículoventricular (AV). Sin embargo, los efectos de los fármacos individuales, y por lo tanto sus usos, se modifican por su selectividad de acción en sitios tisulares diferentes, y por reflejos barorreceptores.³

-1.2.5.4)- Modo de Acción.

- Bloqueo de los canales de Ca^{2+} : Estos fármacos actúan por inhibición de los canales de calcio, dependientes de voltaje de tipo L del músculo liso y del corazón, que son receptores encargados de la dilatación. Durante la fase 2 de cada potencial de acción cardíaco: **sístole**: se abren los canales de calcio L, lo que ocasiona la entrada del calcio extracelular al interior del **miocito** cardíaco, con la consiguiente movilización de calcio del **retículo sarcoplásmico**, el incremento en la concentración sistólica de calcio, y la contracción muscular. Los principales efectos electrofisiológicos originados por el bloqueo de los canales de calcio cardíacos, ocurren en tejidos con respuesta lenta, el nódulo sinusal y nodo aurículoventricular. Las dihidropiridinas, que suelen usarse en angina e hipertensión, bloquean de preferencia los canales de calcio en el músculo liso vascular; sus efectos electrofisiológicos cardíacos, como aceleración de la frecuencia cardíaca, resultan sobre todo de la activación simpática refleja, secundaria a vasodilatación periférica. Únicamente el verapamilo, diltiazem y bepridilo bloquean los canales de calcio en células cardíacas a las dosis que se utilizan en clínica. Con esos medicamentos, por lo general se torna lenta la frecuencia cardíaca, aunque la hipotensión, si es notoria, puede causar activación simpática refleja y taquicardia. A medida que disminuye la rapidez de conducción por el nodo aurículoventricular, también aumenta el intervalo PR. El bloqueo del nodo aurículoventricular ocurre como resultado de conducción decreciente, así como del incremento de la refractariedad del nodo aurículoventricular. Estos últimos efectos constituyen la base de las acciones antiarrítmicas de los bloqueadores de los canales de calcio, en arritmias de reentrada cuyo circuito comprende el nodo aurículoventricular, como la taquicardia de reentrada aurículoventricular.⁴

-Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son muy diferentes entre sí, ya que es una familia de fármacos extensa y heterogénea. Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos, y sus mecanismos de acción. Se clasifican en **dihidropiridinas** y no dihidropiridinas. Los primeros tienen mayor selectividad vascular, y los segundos mayor selectividad miocárdica e inhibición del sistema de conducción, especialmente actúan sobre los nodos sinauricular y aurículoventricular.⁵

-A esta lista de BCC, pertenecen también dos agentes: el **bepridilo**: un éter de diarilaminopropilamina, que sólo se utiliza para angina resistente, que bloquea los canales de calcio y sodio con efectos inotrópicos negativos, y el **mibefradilo**, un derivado de la Bencilimidazoliltetralina, el cual muestra preferencia por los canales de calcio tipo T y selectividad por el músculo liso vascular. Ambos fármacos fueron retirados del mercado.

-Independientemente de esta clasificación, la mayoría de los BCC pueden mostrar, en mayor o menor grado, efectos inotrópicos negativos, por lo que el médico tratante, tomará una actitud prudente en pacientes con disfunción ventricular.⁶

-Las dihidropiridinas de segunda generación, como: amlodipino, felodipino y nicardipino, que poseen mayor selectividad vascular, producen menor efecto inotrópico negativo que el nifedipino. En general, no han podido demostrar efectos beneficiosos en estudios de insuficiencia cardíaca sistólica, debido a estos efectos inotrópicos negativos, o su tendencia a inducir retención de líquidos.².

-Los BCC dihidropiridínicos, habitualmente, se pueden asociar a los beta-bloqueadores, y éstos amortiguan el aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO
I. Dihidropiridinas
Amlodipino
Felodipino
Isradipino
Lacidipino
Lercanidipino
Nicardipino
Nifedipino
Nimodipino
Nisoldipino
Nitrendipino
Nivaldipino
II. Fenilalquilaminas
Verapamilo
III. Benzotiazepina
Diltiazem
IV. Bencilimidazoliltetralina
Mibefradilo

-1.2.5.5)- Información Adicional.

-El tratamiento de la angina de Prinzmetal: que debe ser tratada como una angina inestable, con la adición de un bloqueador del canal de calcio. El médico tratante hace la selección de un bloqueador del canal de calcio, apropiado para el tratamiento de la angina de pecho estable. Una vez estabilizado, y si el médico lo analiza, el mantenimiento debe incluir un nitrato o un bloqueador de canales de calcio, o ambos, para proteger contra el espasmo adicional.³.

-Preeclampsia: Para las pacientes con preeclampsia, la terapia antihipertensiva se da para reducir el riesgo de complicaciones en la madre. Antagonistas del calcio tales como nifedipina, son una alternativa, pero nunca como primera elección.³.

-1.2.5.6)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Godfraind, T.; Salomone, S., Dessy, C., et al. (1992). «Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies.». *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20: 34–41.
2. [Volver arriba ↑](#) Aristil Chéry, Pierre Mitchel (2010). *Manual De Farmacología Básica Y Clínica* (Quinta Edición edición). México: McGraw-Hill. p. 95. [ISBN 978-607-15-0306-0](#).
3. [↑ Salta a: ^a ^b ^c](#) C. Sweetman, Sean (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference* (36ª edición). United Kingdom: The Pharmaceutical Press. p. 1154. [ISBN 978-0-85369-840-1](#). Error en la cita: Etiqueta <ref> no válida; el nombre "Martindale:_The_Complete_Drug_Reference" está definido varias veces con contenidos diferentes Error en la cita: Etiqueta <ref> no válida; el nombre "Martindale:_The_Complete_Drug_Reference" está definido varias veces con contenidos diferentes
4. [Volver arriba ↑](#) Goodman Gilman, Alfred; Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker (2006). *Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics* (11ª edición). México: The McGraw-Hill. p. 914. [ISBN 0-07-142280-3](#).
5. [Volver arriba ↑](#) McVan, B. (1995). *Indice de medicamentos*. México D.F.: El manual moderno.
6. [Volver arriba ↑](#) Sellén Crombet, Joaquín (2008). *Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control*. Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior. p. 291. [ISBN 978-959-16-0935-2](#) |isbn= incorrecto ([ayuda](#)).
7. [Volver arriba ↑](#) Opie, L.H. (1992). «Antagonistas de los canales del calcio: uso y eficacia comparativa en la hipertensión arterial y en las arritmias supraventriculares. Indicaciones menores.». *Empleo clínico de los fármacos antagonistas de los canales del calcio* (Boston: Parke-Davis): 123 – 181.

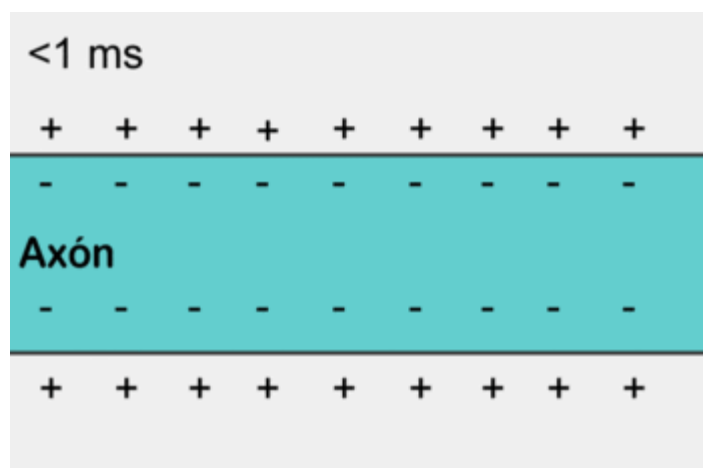
-Categorías:

- [Antihipertensivos](#)
- [Bloqueadores de los canales de calcio](#)
- [Páginas con errores de referencia.](#)
- [Wikipedia:Páginas con referencias con parámetros obsoletos](#)
- [Wikipedia:Páginas con referencias sin URL y con fecha de acceso](#)
- [Wikipedia:Páginas con ISBN incorrectos.](#)
- Esta página fue modificada por última vez el 26 oct 2015 a las 21:31.

1.2.6)- DESPOLARIZACION.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-1.2.6.1)- Generalidades.



-Impulso nervioso neuronal unidireccional por el cambio de potencial transmembrana

- La despolarización es una disminución del valor absoluto del [potencial de membrana](#) en una [neurona](#).¹ El potencial de membrana de una neurona en reposo es normalmente negativo en la zona intracelular : -70 mV. Este potencial negativo se genera por la presencia en la membrana de [bombas sodio/potasio](#) , que extraen de forma activa 3 iones Na⁺ (sodio) desde el interior hacia el exterior celular, e introducen 2 iones [K⁺](#) (potasio), consumiendo 1 molécula de [ATP](#), canales para el potasio : que permiten el intercambio libre de los iones K⁺, y bombas para Cl⁻ : que extraen cloruro de forma activa. Como resultado, el exterior celular es más rico en [Na⁺](#) y [Cl⁻](#) que el interior, mientras que los iones [K⁺](#) se acumulan en el interior respecto al exterior. El balance neto de cargas es negativo, porque salen 3 iones Na⁺ por cada 2 iones K⁺, y también, por la presencia de moléculas con carga negativa en el interior celular como ATP y proteínas.

-Cuando una neurona recibe un estímulo, se abren los [canales de sodio](#) presentes en la membrana, y por tanto el Na⁺, entra en la célula a favor del gradiente de concentración, de manera que el potencial de membrana cambia a positivo, mediante el intercambio de iones, produciéndose una despolarización. Si la despolarización alcanza un determinado valor umbral, se genera un [potencial de acción](#). El siguiente paso es la apertura de los canales de potasio, y el cierre de los canales de sodio, de manera que se produce la repolarización de la membrana. Este proceso forma parte de la [transmisión sináptica](#).

-1.2.6.2)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Vander, A.J.; Sherman, J.H.; Luciano, D.S., «[Human physiology](#)», 7th ed., <http://orton.catie.ac.cr/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=BIBUN.xis>,

-Esta página fue modificada por última vez el 16 may 2015 a las 05:36.

-1.2.7)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-El potencial de acción cardíaco es un [potencial de acción](#) especializado que tiene lugar en el [corazón](#), que presenta propiedades únicas necesarias para el funcionamiento del [sistema de conducción eléctrica del corazón](#).¹

-El potencial de acción (PA) cardíaco difiere de forma significativa en diferentes porciones del corazón. Esta diferenciación de PA genera diferentes características eléctricas de las distintas zonas del corazón. Por ejemplo, el tejido conductivo especializado del corazón tiene la capacidad de [despolarizarse](#) sin ninguna influencia externa. Esta propiedad se conoce como el *automatismo* del músculo cardíaco.

-La actividad eléctrica de los tejidos especializados de conducción no son aparentes en el [electrocardiograma](#) de superficie (ECG o EKG - de la palabra alemana). Esto se debe a la pequeña masa de estos tejidos en comparación al [miocardio](#).

-Índice:

-1.2.7)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.

-1.2.7.1)- [Vista General](#)-

-1.2.7.2)- [Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas](#).

-1.2.7.3)- [El Potencial de Reposo de la Membrana Celular](#).

-1.2.7.4)- [Fases del Potencial de Acción Cardíaco](#) .

-1.2.7.4.1)- [Fase 0](#).

-1.2.7.4.2)- [Fase 1](#).

-1.2.7.4.3)- [Fase 2](#).

-1.2.7.4.4)- [Fase 3](#).

-1.2.7.4.5)- [Fase 4](#).

-1.2.7.5)- [Automatismo Cardíaco](#) .

-1.2.7.5.1)- [Localización de las Células Marcapasos](#).

-1.2.7.5.2)- [Canales Iónicos Marcapasos](#).

-1.2.7.5.3)- [Variaciones del Automatismo](#).

-1.2.7.6)- [Referencias](#).

-1.2.7.7)- [Véase También](#).

-1.2.7.8)- [Enlaces Externos](#).

-1.2.7.1)- Vista General.

Concentraciones iónicas intra- y extracelulares (mmol/L)				
Elemento	Ion	Extracelular	Intracelular	Ratio
Sodio	Na ⁺	135 - 145	10	14:1
Potasio	K ⁺	3.5 - 5.0	155	1:30
Cloruro	Cl ⁻	95 - 110	20 - 30	4:1

-El músculo cardíaco tiene algunas similitudes con el [músculo esquelético](#), así como importantes propiedades únicas. Como los [miocitos](#) esqueléticos (y los [axones](#) para esta propiedad), un miocito cardíaco dado tiene un [potencial de membrana](#) negativo cuando está en reposo. Una diferencia importante es la duración de los PA:

- En un nervio típico, la duración de un PA es de alrededor de 1 milisegundo (ms).
- En células musculares esqueléticas, la duración es aproximadamente 2-5 ms.
- Sin embargo, la duración del PA ventricular es de 200 a 400 ms.

Calcio	Ca ²⁺	2	10 ⁻⁴	2 x 10 ⁴ :1
Aunque el contenido intracelular de Ca ²⁺ es alrededor de 2 mM, en su mayoría está unido a moléculas o secuestrado en orgánulos intracelulares (mitocondrias y retículo sarcoplásmico).				

-Estas diferencias se basan en variaciones en la conductancia iónica de cada tipo celular, que son las responsables de los cambios en el potencial de membrana.

-Comparando el músculo esquelético y el cardíaco, una diferencia importante es la manera en la que ambos aumentan la concentración mioplásmica de Ca²⁺ para inducir la contracción:

- Cuando el músculo esquelético es estimulado por axones motores somáticos, un flujo de Na⁺ hacia el interior de la célula rápidamente despolariza el miocito esquelético y desencadena la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico.
- En miocitos cardíacos, sin embargo, la liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico es inducido por el flujo de Ca²⁺ hacia el interior celular, a través de [canales de calcio voltaje-dependientes](#) en el [sarcolema](#). Este fenómeno se denomina [liberación de calcio inducida por calcio](#), e incrementa la concentración mioplásmica de Ca²⁺ libre, lo que produce la [contracción muscular](#).

-En ambos tipos de músculo, después de un periodo muerto (el [periodo refractario absoluto](#)), los [canales de potasio](#) se reabren y el flujo resultante de K⁺ hacia el exterior celular produce la [repolarización](#) hasta el estado de reposo. Los [canales de calcio voltaje-dependientes](#) en el sarcolema cardíaco normalmente se activan, debido a un flujo de sodio hacia el interior celular durante la fase "0" del potencial de acción (ver más adelante).

-Debe observarse que hay importantes diferencias fisiológicas entre las células nodales y las células ventriculares; las diferencias específicas en los canales iónicos y los mecanismos de polarización, generan propiedades únicas de las células del [nodo sinusal](#), sobre todo las despolarizaciones espontáneas (automatismo del músculo cardíaco), necesarias para la actividad de [marcapasos](#) del nodo sinusal.

-1.2.7.2)- Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas.

-Los canales iónicos son selectivos para diferentes aniones y cationes. Por ejemplo, algunos canales iónicos son selectivos para iones sodio, potasio, calcio y cloro. Es más, un ion particular puede tener diferentes canales responsables de su movimiento a través de la membrana, como ocurre con el potasio. Existen dos tipos de canales iónicos:

- dependientes de voltaje, que se abren o cierran en respuesta a cambios en el potencial de membrana; la mayor parte de los canales iónicos que participan en el PA cardíaco son de este tipo;

- canales operados por receptores, que se abren o cierran en respuesta a señales químicas, que se detectan por receptores en la membrana celular (el [sarcolema](#)). Por ejemplo, la [acetilcolina](#) (el neurotransmisor liberado por el [nervio vago](#) del [sistema parasimpático](#)) se une a receptores del sarcolema, y produce la apertura de un tipo especial de canales para el potasio ($I_{K, ACh}$).¹

-Corrientes principales durante el potencial de acción ventricular.					
Ion	Corriente	Apertura dep.	Proteína	Gen	Fase / función
Na^+	Rápida Na^+ : I_{Na}	Voltaje	$Na_v1.5$	SCN5A	Fase 0 de los miocitos
Na^+	Lenta Na^+ (<i>funny</i>): I_f	Voltaje y receptor			Fase 4 de la corriente marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV
Ca^{2+}	Tipo L (lenta): $I_{Ca(L)}$	Voltaje	$Ca_v1.2$	CACNA1C	Entrada lenta, de larga duración; fase 2 miocitos y fases 4-0 de las células del nodo sinusal y nodo AV
Ca^{2+}	Tipo T (transitoria): $I_{Ca(T)}$	Voltaje			Corriente transitoria; contribuye a la fase 4 de la corriente marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV
K^+	<i>Inward rectifying</i> : I_{K1}	Voltaje	K_v2.1/2.2/2.3	KCNJ2/KCNJ12/KCNJ4	Mantiene el potencial negativo en la fase 4; se cierra con la despolarización; su descenso contribuye a las

					corrientes marcapasos
K ⁺	<i>Transient outward: I_{to1}</i>	Voltaje	K _V 4.2/4.3	KCND2 / KCND3	Contribuye a la fase 1 en los miocitos
K ⁺	<i>Delayed rectifier slow: I_{Ks}</i>	Voltaje	K _V 7.1	KCNQ1	2,3
K ⁺	<i>Delayed rectifier rapid: I_{Kr}</i>	Voltaje	K _V 11.1 (hERG)	KCNH2	Repolarización: fase 3
K ⁺	Sensible a ATP: I _{K, ATP}	Receptor			El ATP lo inhibe; se abre cuando el ATP disminuye
K ⁺	Activado por acetilcolina: I _{K, ACh}	Receptor			Activado por acetilcolina ; acoplado a una proteína G
Na ⁺ , Ca ²⁺	I _{NaCa}	Voltaje	intercambiador 3Na⁺-1Ca²⁺	NCX1 (SLC8A1)	homeostasis iónica
Na ⁺ , K ⁺	I _{Na,K}	Voltaje	3Na⁺-2K⁺-ATPase	ATP1A	homeostasis iónica
Ca ²⁺	I _{pCa}	Voltaje	transportador de Ca²⁺-ATPase	ATP1B	homeostasis iónica

-Los canales iónicos pueden estar en conformación abierta, cerrada o inactiva. Los iones sólo pueden pasar a través de los canales cuando están en conformación abierta. En los canales dependientes de voltaje, el paso de una conformación a otra está regulado por el potencial de membrana. El caso mejor estudiado es el de los canales rápidos de sodio. Cuando la membrana está en reposo (-90 mV), estos canales están cerrados, impidiendo la entrada de sodio al interior celular. Cuando la membrana se despolariza (+20 mV), el canal pasa a la conformación abierta, y el sodio entra. Durante la fase de repolarización, el canal está en estado inactivo, que tampoco permite la entrada de sodio. Cuando el potencial vuelve a alcanzar el estado de reposo, el canal recupera la conformación cerrada original. Cuando están en situación de [hipoxia](#), los miocitos se despolarizan hasta un nivel de reposo menos negativo (a -55 mV), en el que los canales de sodio están en un estado inactivo, lo que altera los PA de los miocitos, ya que las corrientes rápidas de sodio se encuentran bloqueadas. Otros canales iónicos también presentan conformaciones abiertas y cerradas, pero los detalles a nivel molecular no se conocen bien aún.¹

-Los canales de calcio: Existen dos tipos de canales de calcio voltaje-dependientes, y ambos juegan un papel crítico en la fisiología del [músculo cardíaco](#). Estos canales responden de forma diferente a los cambios de voltaje a través de la membrana:

- Los [canales de calcio tipo L](#) ('L' por "larga" duración) responden a potenciales más altos, se abren más despacio y permanecen abiertos más tiempo que los de tipo T. Debido a sus propiedades, los canales tipo L son importantes para *mantener* un PA en los miocitos. Los canales tipo L son las dianas de un tipo de drogas denominadas [dihidropiridinas](#), que bloquean las corrientes producidas por estos canales.
- Los [canales de calcio tipo T](#) ('T' por "transitorios") son importantes en la *iniciación* de los PA. Por su rápida cinética, los canales de calcio tipo T se encuentran comúnmente en células que tienen un comportamiento eléctrico rítmico:
 - neuronas implicadas en actividades rítmicas como caminar o respirar;
 - células marcapasos del corazón (en el nodo sinusal y el nodo AV), que controlan los latidos cardíacos.

-1.2.7.3)- El Potencial de Reposo de la Membrana Celular.

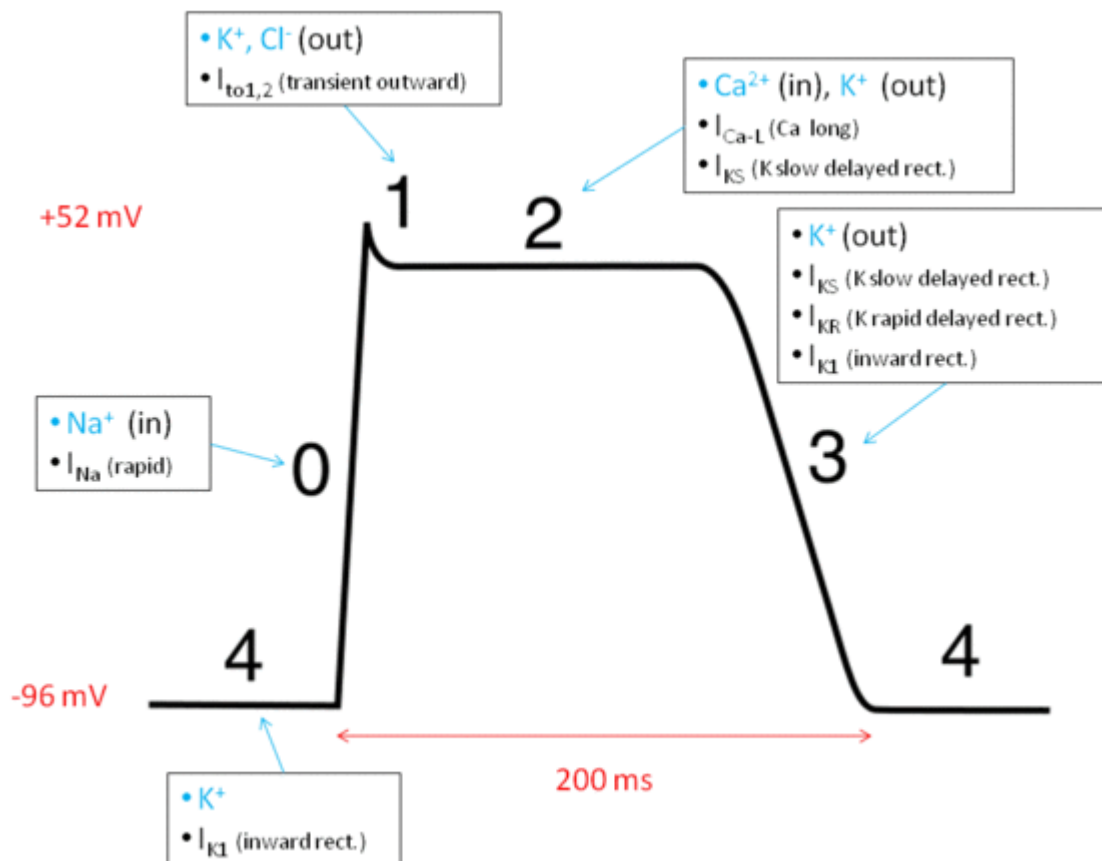
-El [potencial de reposo](#) de la membrana está generado por la diferencia en concentraciones iónicas y conductancias a través de la membrana celular durante la fase 4 del potencial de acción. El potencial de reposo normal en el miocardio ventricular varía entre -85 a -95 mV. Este potencial está determinado por la permeabilidad selectiva de la membrana celular a varios iones. La membrana es permeable sobre todo al [K⁺](#) y relativamente impermeable al resto de los iones. El potencial de membrana está por ello, dominado por el [potencial de equilibrio](#) del K⁺, siguiendo el gradiente de K⁺ a través de la membrana celular. El potencial de Nernst para el K⁺ a 37 °C, puede calcularse utilizando la [ecuación de Nernst](#):¹

$$E_K = -61 \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = -96mV$$

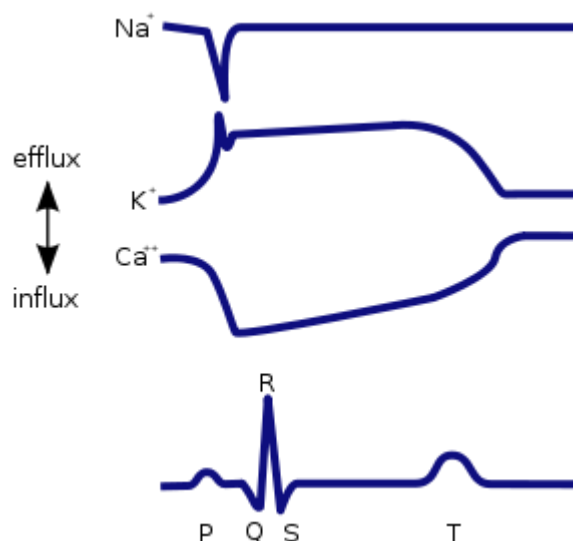
-El mantenimiento de este gradiente iónico se debe a la acción de diferentes bombas iónicas y mecanismos de intercambio, que incluyen la [ATPasa Na⁺-K⁺](#), el intercambiador Na⁺-[Ca²⁺](#) y el canal de K⁺ denominado *inward rectifier* (rectificador de entrada) I_{K1}.

-En el interior celular, el K⁺ es el [catión](#) principal, y el [fosfato](#) y las [bases conjugadas](#) de los [ácidos orgánicos](#) son los [aniones](#) dominantes. En exterior celular, predominan el [Na⁺](#) y el [Cl⁻](#).

-1.2.7.4)- Fases del Potencial de Acción Cardíaco.



-El potencial de acción cardíaco tiene cinco fases:



-Corrientes relativas de iones en relación con las fases en el [ECG](#).

-El modelo estándar para comprender el potencial de acción cardíaco es el PA del [miocito](#) ventricular y las células de Purkinje. El PA tiene 5 fases, numeradas del 0 al 4. La fase 4 es el potencial de reposo de la membrana, y describe el PA cuando la célula no está estimulada.

-Cuando la célula es estimulada eléctricamente (normalmente por una corriente eléctrica procedente de una célula adyacente), empieza una secuencia de acciones, que incluyen la entrada y salida de múltiples cationes y aniones, que conjuntamente producen el [potencial de acción](#) celular, propagando la estimulación eléctrica a las células adyacentes. De esta manera, la estimulación eléctrica pasa de una célula a todas las células que la rodean, alcanzando a todas las células del corazón.

-1.2.7.4.1)- Fase 0.

-La *fase 0* es la fase de despolarización rápida. La [pendiente](#) de la fase 0 representa la tasa máxima de despolarización de la célula y se conoce como $dV/dt_{\max}$. La despolarización rápida se debe a la apertura de los [canales](#) rápidos de Na^+ , lo que genera un rápido incremento de la conductancia de la membrana para el Na^+ (g_{Na^+}) y por ello una rápida entrada de iones Na^+ (I_{Na}) hacia el interior celular. Al mismo tiempo, la g_{K^+} disminuye. Estos dos cambios en la conductancia modifican el potencial de membrana, alejándose del potencial de equilibrio del potasio (-96 mV, como vimos antes) y acercándose al potencial de equilibrio del sodio (+52 mV).

-La habilidad de la célula de abrir los canales rápidos de Na^+ durante la fase 0 está en relación con el potencial de membrana en el momento de la excitación. Si el potencial de membrana está en su línea basal (alrededor de -85 mV), todos los canales rápidos de Na^+ están cerrados, y la excitación los abrirá todos, causando una gran entrada de iones Na^+ . Sin embargo, si el potencial de membrana es menos negativo (lo que ocurre durante la [hipoxia](#)), algunos de los canales rápidos de Na^+ estarán en un estado inactivo, insensibles a la apertura, causando una respuesta menor a la excitación de la membrana celular, y una $V_{\max}$ menor. Por esta razón, si el potencial de reposo de la membrana deviene demasiado positivo, la célula puede ser no excitable, y la conducción a través del corazón puede retrasarse, incrementando el riesgo de [arritmias](#).

-1.2.7.4.2)- Fase 1.

-La *fase 1* del PA tiene lugar con la inactivación de los canales rápidos de sodio. La corriente transitoria hacia el exterior que causa la pequeña repolarización ("notch") del PA es debida al movimiento de los iones K^+ y Cl^- , dirigidos por las corrientes *transient outward* I_{to1} y I_{to2} , respectivamente. La corriente I_{to1} contribuye particularmente a la depresión de algunos PA de los cardiomiocitos ventriculares.

-Se ha sugerido que el movimiento de iones Cl^- a través de la membrana durante la fase 1 es el resultado del cambio en el potencial de membrana, debido a la salida de los iones K^+ , y no es un factor que contribuya a la despolarización inicial ("notch").

-1.2.7.4.3)- Fase 2.

-La fase "plateau" del PA cardíaco se mantiene por un equilibrio entre el movimiento hacia el interior del Ca^{2+} (I_{Ca}) a través de los canales iónicos para el calcio de tipo L (que se abren cuando el potencial de membrana alcanza -40mV) y el movimiento hacia el exterior del K^+ a través de los canales lentos de

potasio *slow delayed rectifier*, I_{Ks} . La corriente debida al intercambiador sodio-calcio ($I_{Na,Ca}$) y la corriente generada por la **bomba Na-K** ($I_{Na,K}$) también juegan papeles menores durante la fase 2.

-1.2.7.4.4)- Fase 3.

-Durante la fase 3 (la fase de "repolarización rápida") del PA, los canales voltaje-dependientes para el calcio de tipo L se cierran, mientras que los canales lentos de potasio *slow delayed rectifier* (I_{Ks}) permanecen abiertos. .Esto asegura una corriente hacia fuera, que corresponde al cambio negativo en el potencial de membrana, que permite que más tipos de canales para el K^+ se abran. Estos son principalmente los canales rápidos para el K^+ *rapid delayed rectifier* (I_{Kr}) y los canales de K^+ *inwardly rectifying* (I_{K1}). Esta corriente neta positiva hacia fuera (igual a la pérdida de cargas positivas por la célula) causa la repolarización celular. Los canales de K^+ *delayed rectifier* se cierran cuando el potencial de membrana recupera un valor de -80 a -85 mV, mientras que I_{K1} permanece funcionando a través de la fase 4, contribuyendo a mantener el potencial de membrana de reposo.

-1.2.7.4.5)- Fase 4.

-La *fase 4* es el **potencial de reposo** de la membrana. La célula permanece en este periodo hasta que es activada por un estímulo eléctrico, que proviene normalmente una célula adyacente. Esta fase del PA es asociada con la **diástole** de la cámara del corazón.

-Al potencial de reposo de la membrana, la conductancia para el potasio (gK^+) es alta en relación a las conductancias para el sodio (gNa^+) y el calcio (gCa^{2+}). En esta fase, la gK^+ se mantiene a través de los canales para el K^+ de tipo *inward rectifying* (I_{K1}). Cuando el potencial de membrana pasa de -90 mV a -70 mV (debido, por ejemplo, al estímulo de una célula adyacente) se inicia la fase siguiente.

-Durante las fases 0, 1, 2 y parte de la 3, la célula es refractaria a la iniciación de un nuevo PA: es incapaz de despolarizarse. Este es el denominado periodo refractario efectivo. Durante este periodo, la célula no puede iniciar un nuevo PA porque los canales están inactivos. Este es un mecanismo de protección, que limita la frecuencia de los potenciales de acción que puede generar el corazón. Esto permite al corazón tener el tiempo necesario para llenarse y expulsar la sangre.

.El largo periodo refractario también evita que el corazón realice contracciones sostenidas, de tipo tetánico, como ocurre en el músculo esquelético. Al final del periodo refractario efectivo, hay un periodo refractario relativo, en el cual es necesaria una despolarización por encima del umbral para desencadenar un PA. En este caso, como no todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, los PA generados durante el periodo refractario relativo tienen una pendiente menor y una amplitud menor. Cuando todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, la célula deviene completamente activable, y puede generar un PA normal.

-1.2.7.5)- Automatismo Cardíaco.

-En el **miocardio**, el automatismo es la capacidad de los músculos cardíacos de despolarizarse espontáneamente, es decir, sin estimulación eléctrica externa a partir del sistema nervioso. Esta **despolarización** espontánea se debe a que las membranas plasmáticas de las células cardíacas, tienen una permeabilidad reducida para el K^+ , pero permiten el transporte pasivo de iones calcio, lo que permite que se genere una carga neta. El automatismo se demuestra sobre todo en el **nodo sinusal**, el denominado "marcapasos del corazón". Anormalidades en el automatismo generan cambios en el ritmo cardíaco.

-1.2.7.5.1)- Localización de las Células Marcapasos.

-Las células que pueden realizar una despolarización espontánea más rápidamente son las células del marcapasos primario del corazón, localizado en el [nodo sinusal](#), que definen el ritmo cardíaco. La actividad eléctrica que se origina en el nodo sinusal se propaga al resto del corazón. La conducción más rápida de la actividad eléctrica se produce a través del [sistema de conducción eléctrica del corazón](#).

-En el corazón existen otras células con capacidad marcapasos, en el [nodo atrioventricular](#) (AV) y en el sistema de conducción ventricular, pero sus tasas de latido son menores que la tasa del nodo sinusal, por lo que su actividad marcapasos está normalmente suprimida. Si el nodo sinusal se inactiva, o sus potenciales de acción disminuyen por debajo de la tasa de los marcapasos secundarios, la supresión de éstos se elimina, lo que permite que los marcapasos secundarios, se conviertan en el marcapasos del corazón. Cuando esto ocurre, se dice que aparece un marcapasos "ectópico".

-1.2.7.5.2)- Canales Iónicos Marcapasos.

-El mecanismo de automatismo del corazón implica los canales denominados *canales marcapasos* de la familia HCN, activados por [hiperpolarización](#), dependientes de [nucleótidos cíclicos](#): el AMP cíclico (AMPc) se une directamente a estos canales y aumenta la probabilidad de que se abran (véase [Funny current](#)).² Estos canales poco selectivos para cationes, conducen más corriente a medida que el potencial de membrana se hace más negativo, o hiperpolarizado. Conducen tanto iones potasio como sodio. La actividad de estos canales en el nodo sinusal, causa que el potencial de membrana se haga lentamente más positivo (despolarizado), hasta que, en un momento dado, los canales para el calcio se activan y se inicia un PA.

-La dependencia de AMPc de los canales I_f es una propiedad fisiológica particularmente importante, ya que la activación del [sistema simpático](#) aumenta los niveles de AMPc, produciendo la activación de los canales I_f a voltajes más positivos. Este mecanismo produce un incremento de la corriente a voltajes diastólicos, y por tanto una aceleración del ritmo cardíaco. La activación del [sistema parasimpático](#) (que reduce los niveles de AMPc) disminuye los latidos cardíacos por la acción opuesta, es decir, modificando la activación de los canales I_f a potenciales más negativos (hiperpolarizados).

-Debido a su importancia en la generación de la actividad marcapasos del corazón y en la modificación de la frecuencia espontánea, los canales I_f son dianas naturales de drogas dirigidas a controlar farmacológicamente el ritmo cardíaco. Algunos agentes, denominados "agentes reductores de la frecuencia cardíaca" actúan inhibiendo específicamente los canales I_f .³ [Ivabradine](#) es el inhibidor de los canales I_f más específico y selectivo, y el único comercializado para el tratamiento farmacológico de la [angina de pecho](#) estable crónica con un ritmo sinusal normal e intolerancia a los [\$\beta\$ -bloqueadores](#).

-1.2.7.5.3)- Variaciones del Automatismo.

-La actividad intrínseca de las células del marcapasos del corazón es la despolarización espontánea a un ritmo regular, generando el latido normal del corazón, que puede variar entre 100 a 110 despolarizaciones por minuto. El latido cardíaco, sin embargo, puede variar entre 60 y 200 latidos por minuto. Estas variaciones se deben sobre todo a la acción del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal:

- En condiciones de reposo, domina la influencia del [sistema parasimpático](#), a través del [nervio vago](#), generando lo que se denomina tono vagal: el ritmo del nodo sinusal se reduce, manteniéndolo alrededor de 70 latidos por minuto (*cronotropía negativa*).
- El sistema autónomo aumenta el ritmo cardíaco disminuyendo el tono vagal y simultáneamente aumentando la acción del [sistema simpático](#) sobre el nodo sinusal. Este efecto se denomina *cronotropía positiva*. El efecto del sistema simpático se realiza a través de la acción del [AMPc](#): el neurotransmisor de los nervios simpáticos ([noradrenalina](#)) se une a los [receptores \$\beta\$ -adrenérgicos](#) en la membrana celular, lo cual activa una cascada de señalización que produce un aumento en los niveles de AMPc. Esto produce un aumento de la apertura de los canales de calcio tipo L y de los canales f, lo cual genera un aumento de la tasa de despolarización, y por tanto un aumento del ritmo cardíaco ([taquicardia](#)).

-El sistema parasimpático libera el neurotransmisor [acetilcolina](#), que se une a sus receptores y produce una disminución del AMPc y por tanto el efecto contrario ([bradicardia](#)).

-Existen otros mecanismos no neuronales que pueden modificar la actividad marcapasos:

- las [catecolaminas](#) circulantes ([adrenalina](#) y [noradrenalina](#)) producen un aumento de la frecuencia cardíaca, por un mecanismo similar al descrito para el sistema simpático;
- el [hipertiroidismo](#) produce taquicardia, ya que aumenta el metabolismo celular, aumentan los niveles de [ATP](#) y eso induce un aumento de la actividad de la [bomba sodio-potasio](#), lo que produce una mayor rapidez en la corriente del sodio (y viceversa para el hipotiroidismo);
- la [hiperpotasemia](#) causa taquicardia, ya que al aumentar la concentración exterior de potasio, disminuye la conductancia al potasio y aumenta la tasa de despolarización;
- la [hipoxia](#) celular causa una carencia de ATP, que disminuye la actividad de la bomba sodio-potasio, lo que despolariza la membrana y causa taquicardia, pudiendo abolir la actividad del marcapasos, lo que ocurre en caso de [isquemia](#) coronaria.

-Un automatismo anormal implica la despolarización espontánea anormal de las células del corazón. Típicamente esto causa [arritmias](#) (ritmos irregulares) en el corazón. Algunas drogas que se utilizan para tratar arritmias también afectan a la actividad del nodo sinusal:

- los bloqueadores de los canales de calcio generan bradicardia, porque inhiben los canales tipo L, durante la fase 4 y fase 0;
- drogas que afectan al sistema nervioso autónomo (como los [\$\beta\$ -bloqueadores](#)) afectan la actividad del nodo sinusal;
- la [digitalis](#) causa bradicardia, ya que aumenta la actividad parasimpática y bloquea la bomba sodio-potasio, necesaria para la despolarización.

-En casos en los que se produce un [bloqueo cardíaco](#), en el que la actividad del marcapasos primario no se propaga al resto del corazón, el [nodo atrioventricular](#) (AV) tomará el relevo, generando una despolarización espontánea y creando un PA.

-Por razones mal conocidas, a veces células no-marcapasos pueden realizar despolarizaciones espontáneas, bien durante fase 3 o en fase 4 temprana, generando PA anormales, denominados *post-despolarizaciones*, que si tienen suficiente magnitud pueden producir taquicardia:

- las post-despolarizaciones tempranas (*early afterdepolarizations*) ocurren durante fase 3;
- las post-despolarizaciones tardías (*late afterdepolarizations*) ocurren en fase 4 temprana.

-Ambos casos parecen estar relacionados con un aumento en las concentraciones intracelulares de calcio, como ocurre en la isquemia, en la intoxicación con digitalis o en la hiperestimulación con catecolaminas.

-1.2.7.6)- Referencias.

1. [↑ Salta a: ^a ^b ^c ^d](#) Klabunde, R.E. (2005). «Electrical activity of the heart». *Cardiovascular physiology concepts*. Lippincott Williams & Wilkins. [ISBN 0-7817-5030-X](#).
2. [Volver arriba ↑](#) DiFrancesco, D. (2006). «Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers». *Pharmacological research* 53 (5): 399—406. [PMID 16638640](#).
3. [Volver arriba ↑](#) Baruscotti, M., Bucchi, A., DiFrancesco, D. (2005). Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacology & Therapeutics*, 107, 59-79.

-1.2.7.7)- Véase También.

- [Sistema de conducción eléctrica del corazón](#).
- [Electrocardiograma](#).
- [Potencial de acción](#).
- [Agentes antiarrítmicos](#).
- [Arritmia cardíaca](#).
- [Nodo sinusal](#).
- [Potencial de membrana](#).
- [Potencial de acción ventricular](#).

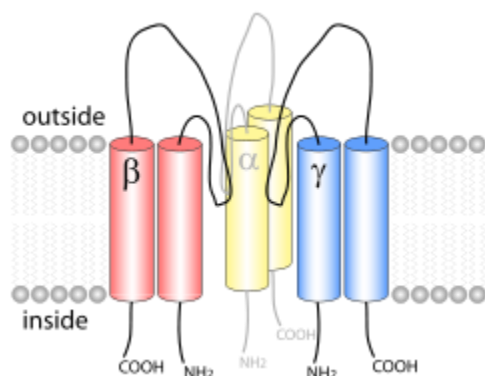
-1.2.7.8)- Enlaces Externos.

- [Animación interactiva](#) ilustrando la generación de un potencial de acción cardíaco.
- [Modelos matemáticos interactivos](#) de potenciales de acción cardíacos y otros potenciales de acción genéricos.

-1.2.8)- CANAL DE SODIO EPITELIAL

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-El canal de sodio epitelial (también llamado canal de sodio no neuronal 1 o canal de sodio sensitivo a amilorida y abreviado *ENaC*, por sus siglas en [inglés](#)), es un canal [iónico](#) unido a la [membrana celular](#), que es permeable para el [litio](#), [protones](#) y especialmente iones de [sodio](#). El canal de sodio epitelial es un canal de transporte activo y uno de los canales iones más selectivos en el organismo.



-Representación esquemática de un canal de sodio epitelial (en inglés). *Outside*: exterior; *Inside*: interior.

-Índice:

-1.2.8)-CANAL DE SODIO EPITELIAL.

-1.2.8.1)- [Estructura](#) .

-1.2.8.1.1)- [Subunidad \$\delta\$](#) .

-1.2.8.2)- [Ubicación y Función](#).

-1.2.8.3)- [Genes](#).

-1.2.8.4) [Referencias](#).

-1.2.8.1)- Estructura.

-El canal de sodio epitelial tiene tres subunidades diferentes: α , β , γ , que fomentan un tetrámero con 2 unidades α y una cada una de las subunidades β y γ . La [estequiometría](#) de estas unidades está aún por ser elucidada, pero es muy probable, que sea una [proteína](#) heterotrimérica, tal como el recientemente analizado *canal iónico sensible a ácidos*, el cual pertenece a la misma familia.¹ Cada subunidad consiste en dos hélices transmembranales y un asa extracelular. Los terminales amino y carboxilo, de todos los polipéptidos del canal están localizadas en el [citósol](#), donde se encuentran inmersos los organelos celulares.

-1.2.8.1.1)- Subunidad δ .

-Existe una cuarta subunidad llamada δ , el cual comparte similaridad considerable en la secuencia con la subunidad α , y puede formar un canal iónico funcional, conjuntamente con las subunidades β y γ . Dicho canal δ , β , γ , está ubicado en el [páncreas](#), [testículos](#) y los [ovarios](#). Su función no es conocida.

-1.2.8.2)- Ubicación y Función.

-El canal de sodio epitelial se encuentra ubicado en la membrana apical de las [células epiteliales](#) polarizadas, en especial del [riñón](#), [pulmón](#) y el [colon](#). Su función está asociada a la absorción renal de sodio, junto con la bomba [ATPasa](#) de sodio y potasio. Por sus acciones, juega un papel regulador en la [homeostasis](#) de los iones de Na^+ y

K⁺ en la [sangre](#), [epitelios](#) y en el espacio extracelular. La actividad del canal de sodio epitelial en el colon y riñón es modulada por el [mineralocorticoide aldosterona](#). Puede ser bloqueada por el [triamtereno](#) o la [amilorida](#), que son usados en [medicina](#) como [diuréticos](#) con propiedades [ahorradores de potasio](#).

-El canal de sodio epitelial se puede encontrar también en los receptores celulares del [gusto](#), donde participa en la percepción del gusto de la [sal](#). En [roedores](#), casi el total de la sensación salada es mediada por el canal de sodio epitelial, aunque su papel no es así de significativo en el gusto de humanos, en quienes se acredita un 20% del gusto a este canal celular. Las subunidades β y γ , están asociadas con el [síndrome de Liddle](#),² una condición caracterizada por anormalidades en la regulación de la reabsorción de sodio lo cual lleva a altas concentraciones plasmáticas del ion y a la [hipertensión](#).³ Por otro lado, una disminución en la actividad del canal puede causar pseudo-hipoaldosteronismo con pérdidas de sal e [hipotensión arterial](#).³.

-El canal de sodio epitelial se encuentra en la [placenta](#), específicamente en la cara apical del [sincitiotrofoblasto](#) normal. Aunque la función del canal de sodio epitelial en el sincitiotrofoblasto no es clara, se sabe que ciertos cambios en la [expresión genética](#) de estas proteínas, durante el transporte de sodio a través de la placenta, puede estar relacionada con la [patogenia](#) de la [preeclampsia](#).³.

-1.2.8.3)- Genes.

- [SCNN1A](#), [SCNN1B](#), [SCNN1C](#), [SCNN1D](#)

-1.2.8.4)- Referencias.

1. [Volver arriba](#) ↑ Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, Gouaux E (2007). «Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH». *Nature* 449: 316–322.
2. [Volver arriba](#) ↑ [Ion Channel Diseases](#)
3. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ^c DEL MONACO Silvana ; ASSEF Yanina ; DAMIANO Alicia ; ZOTTA Elsa ; IBARRA Cristina ; KOTSIAS Basilio A. [Caracterización del canal epitelial de sodio en sincitiotrofoblasto de placenta humana preeclámpsica](#) (texto completo en español). Medicina; 2006, vol. 66, no1, pp. 31-35. [ISSN](#) 0025-7680. Último acceso 22 de mayo de 2008

-Esta página fue modificada por última vez el 28 ene 2015 a las 13:33.

-1.2.9)- CANALOPATÍAS.

(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

Canalopatía

-Las canalopatías son varios trastornos de la [excitabilidad](#) de la [membrana](#) muscular, asociadas con mutaciones en los canales de [calcio](#), [sodio](#) o [potasio](#) y los [receptores](#) de [acetilcolina](#). Este grupo de enfermedades ha sido denominado canalopatías.

-Las canalopatías muestran evidencia de convergencia fenotípica; en forma notable la ataxia episódica puede ser causada por mutaciones en los canales de calcio o en los canales de potasio. Las canalopatías neuronales también muestran [divergencia](#) fenotípica; por ejemplo, mutaciones diferentes en el mismo [gen](#) del canal de calcio, que se asocia con migraña, hemipléjica familiar, ataxia episódica o progresiva, [coma](#) y [epilepsia](#).

-Índice:

-1.2.9)- CANALOPATÍAS.

-1.2.9.1)- [Manifestaciones Clínicas](#) .

-1.2.9.1.1)- [Tipos](#).

-1.2.9.1.2)- [Canalopatías del Músculo Esquelético](#).

-1.2.9.1.3)- [Canalopatías del Sistema Nervioso Central](#).

-1.2.9.1.4)- [Canalopatías de Sodio](#).

-1.2.9.2)- [Referencias](#).

-1.2.9.3 [Enlaces Externos](#).

-1.2.9.1)- Manifestaciones Clínicas.

-1.2.9.1.1)- Tipos.

- [Ataxia](#) episódica.
- [Eritromelalgia](#).
- [Fibrosis quística](#).
- [Hiperinsulinismo](#) congénito.
- [Hipertermia maligna](#).
- [Migraña](#).
- Migraña hemipléjica familiar.
- [Mucopolipidosis](#) tipo IV.
- [Miastenia gravis](#).
- [Miotonia](#) congénita.
- [Neuromiotonía](#).
- [Paramiotonía](#) congénita.
- [Parálisis](#) periódica.
- [Parálisis periódica hipercaliémica](#).¹
- Parálisis periódica hipocaliémica.
- [Retinitis pigmentosa](#).
- [Síndrome de Bartter](#).
- [Síndrome de Brugada](#).
- [Síndrome de Romano-Ward](#).
- Síndrome del QT corto.
- [Síndrome del QT largo](#).
- [Síndrome de Timothy](#).
- Sordera no-sindromática.

- [Síndrome de Dravet](#).
- [Síndrome de Jüberg y Hellman](#), también llamado EFMR (epilepsia en niñas con retraso mental).

-1.2.9.1.2)- Canalopatías del Músculo Esquelético.

-Los primeros trastornos heredados de los canales iónicos, que se identificaron en los [humanos](#), fueron aquellos que afectan al [músculo](#) esquelético. La fidelidad y velocidad de la [contracción](#) esquelética, depende en forma crítica de la excitabilidad eléctrica de la fibra muscular. La acetilcolina que es liberada en la terminal de la [neurona](#) motora, se une al receptor de acetilcolina post-sináptico y produce una [despolarización](#) local, el potencial de la placa terminal. En el músculo sano este potencial sobrepasa el [umbral](#) para generar un potencial de acción.

-1.2.9.1.3)- Canalopatías del Sistema Nervioso Central.

-Las canalopatías neuronales usualmente se manifiestan como disfunción neurológica transitoria: convulsiones, migraña hemipléjica, y ataxia episódica. Una excepción notable es la ataxia espinocerebelosa lentamente progresiva, asociada con mutaciones en la subunidad alfa-1.

-1.2.9.1.4)- Canalopatías de Sodio.

-El primer canal de sodio que se relacionó con la epilepsia humana, fue la subunidad accesoria B-1 que se codifica en el cromosoma 19.

-1.2.9.2)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑ B. Narberhaus, B. Cormand, E. Cuenca-León, M. Ribasés, J. Monells: Parálisis periódica hipercaliémica: presentación de una familia española con la mutación p.Thr704Met en el gen SCN4A. Nefrología 2008; 23\(7\): 437-435. Consultado el 11 de junio de 2012](#)
- Brain (2002), 125, 1177-1195
- Robert S. Kass (2005). "The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease". Journal of Clinical Investigation 115 (8): 1986–9. doi:10.1172/JCI26011. PMID 16075038

-1.2.9.3)- Enlaces Externos.

- [Información relacionada](#).
- [Más información](#).

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canalopatía&oldid=77740621>»

Categoría: [Enfermedades genéticas](#).

- - Esta página fue modificada por última vez el 25 oct 2014 a las 00:59.

-1.3)- INFLAMACIÓN.

-Inflamación: [Antiinflamatorio](#) o [Punto de inflamación](#), para el fuego.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).



-Inflamación en los dedos del pie.

-La inflamación (del [latín](#) *inflammatio*: encender, hacer fuego) es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre solo en tejidos conectivos vascularizados, y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. Se considera por tanto un mecanismo de [inmunidad innata](#), estereotipado, en contraste con la reacción inmune adaptativa, específica para cada tipo de agente infeccioso.¹

-La inflamación se identifica en [medicina](#) con el sufijo *-itis*. El mayor problema que surge de la inflamación, es que la defensa se dirija tanto hacia agentes dañinos como a no dañinos, de manera que provoque [lesión](#) en [tejidos](#) u [órganos](#) sanos.

-Índice:

-1.3)- INFLAMACIÓN.

-1.3.1)- [Agentes Inflamatorios](#).

-1.3.2)- [Evolución histórica](#).

-1.3.3)- [Inflamación aguda](#) .

-1.3.3.1)- [Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo](#).

-1.3.3.2)- [Alteración de la Permeabilidad Vascular](#) .

-1.3.3.2.1)- [Contracción de las Células Endoteliales](#).

-1.3.3.2.2)- [Daño Endotelial](#).

-1.3.3.2.3)- [Aumento de la Transcitosi](#).

-1.3.3.2.4)- [Respuestas de los Vasos Linfáticos](#).

-1.3.3.3)- [Modificaciones Leucocitarias](#).

-1.3.3.4)- [Mediadores de la Inflamación](#) .

-1.3.3.4.1)- [Metabolitos del Ácido Araquidónico](#).

-1.3.3.4.2)- [Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina](#).

-1.3.3.4.3)- [Citoquinas](#).

-1.3.3.4.4)- [Factor Activador de las Plaquetas](#).

-1.3.3.4.5) [Óxido Nítrico](#).

- 1.3.3.4.6)- [Radicales Libres de Oxígeno \(RLO\)](#).
- 1.3.3.4.7)- [Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos](#).
- 1.3.3.4.8)- [Neuropéptidos](#).
- 1.3.3.4.9)- [Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas](#).
- 1.3.3.5)- [Efectos Generales de la Inflamación](#).
- 1.3.3.6)- [Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda](#).
- 1.3.4)- [Inflamación Crónica](#) .
- 1.3.4.1)- [Causas](#) .
- 1.3.4.1.1)- [Infecciones Persistentes](#).
- 1.3.4.1.2)- [Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune](#).
- 1.3.4.1.3)- [Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos](#).
- 1.3.4.2)- [Características](#).
- 1.3.4.3)- [Células Implicadas en la Inflamación Crónica](#) .
- 1.3.4.3.1)- [Macrófagos](#).
- 1.3.4.3.2)- [Linfocitos](#).
- 1.3.4.3.3)- [Células Plasmáticas](#).
- 1.3.4.3.4)- [Eosinófilos](#).
- 1.3.4.3.5)- [Mastocitos](#).
- 1.3.4.3.6)- [Neutrófilos](#).
- 1.3.4.4)- [Inflamación Granulomatosa](#).
- 1.3.5)- [Véase También](#).
- 1.3.6)- [Referencias](#).

-1.3.1)- Agentes Inflamatorios.

- Agentes biológicos: [bacterias](#), [virus](#), [parásitos](#), [hongos](#): las células de mamíferos disponen de receptores, que captan la presencia de microbios; entre los receptores más importantes están los [receptores de tipo Toll](#), que detectan la presencia de bacterias, virus y hongos, y desencadenan vías de señalización que estimulan la producción de diferentes [mediadores](#);
- Agentes o condiciones que producen [necrosis](#) de los tejidos afectados: las células necróticas liberan moléculas, que activan la respuesta inflamatoria, como [ácido úrico](#), [ADP](#) o incluso [ADN](#); entre estos agentes tenemos:
 - Agentes físicos: radiaciones, frío, calor, [rayos UV](#).
 - Agentes químicos: venenos, [toxinas](#).
 - Traumatismos y cuerpos extraños: que inducen inflamación, porque dañan los tejidos (necrosis) o aportan microbios, los cuales están en el aire con los cuales pueden causar enfermedades.
 - [Alteraciones vasculares](#): como por ejemplo, las que producen [isquemia](#);
- [Alteraciones inmunitarias](#): como por ejemplo, las respuestas de [hipersensibilidad](#) o las [autoinmunes](#); en estos casos, es la propia respuesta inmunitaria la que induce la inflamación, que es la causa principal del daño tisular.

-1.3.2)- Evolución Histórica.

-En las primeras [civilizaciones](#) existen testimonios de su conocimiento y su [curación](#), los primeros escritos aparecerían en papiros [egipcios](#), que datan del 3000 a.de C.

-En [Grecia](#) y [Roma](#) existen escritos de [Celso](#), que identificaban 4 signos cardinales de la inflamación. Posteriormente, Virchow añadió el quinto [signo](#).²

-Actualmente se pueden reconocer sus 5 signos cardinales, que son:

- Tumefacción: Aumento del [líquido intersticial](#) y formación de [edema](#).
- Rubor: Enrojecimiento, debido principalmente a los fenómenos de aumento de presión por [vasodilatación](#).
- Calor: Aumento de la [temperatura](#) de la zona inflamada. Se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de [oxígeno](#).
- Dolor: El [dolor](#) aparece como consecuencia de la liberación de sustancias capaces de provocar la activación de los nociceptores, tales como las [prostaglandinas](#). Constituye el 1.º signo de la [tétrada de Celsius](#). (Los 4 signos → Tétrada de Celsius)
- Pérdida o disminución de la función: Llamado 5º signo de [Virchow](#) (función laesa). Especialización en Planificación Universitaria y de Salud. Los elementos que intervienen en la inflamación aguda son: Componentes microvasculares y Componente celular .

-En 1793, el [cirujano](#) escocés [Hunter](#) destacó algo que en la actualidad es considerado obvio: "La inflamación no es una [enfermedad](#), sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable en el [organismo](#) en que tiene lugar".

-El [patólogo](#) [Julius Cohnheim](#) fue el primer investigador que utilizó el [microscopio](#) para observar [vasos sanguíneos](#) inflamados en membranas finas y translúcidas, como el [mesenterio](#) y la lengua de la [rana](#). Tras la observación de las alteraciones iniciales del flujo sanguíneo, el [edema](#) posterior al incremento de la permeabilidad vascular, y la migración leucocitaria. En 1867, demostró que la emigración de los glóbulos blancos es el origen del [pus](#).³ La contribución de Cohnheim fue fundamental para entender todo el proceso inflamatorio.

-El [biólogo](#) ruso [Metchnikoff](#) descubrió el proceso de la [fagocitosis](#), al observar la ingestión de espinas de rosas, por los [amebocitos](#) de las [larvas](#) de [estrellas de mar](#), y de [bacterias](#) por [leucocitos](#) de [mamífero](#) (en 1882); donde la conclusión de este investigador, fue que el objeto de la inflamación era, el de hacer llegar las células con capacidad fagocitaria, a la zona de lesión, para que fagocitaran a los agentes infecciosos. No obstante, al poco tiempo quedó claro, que tanto los factores celulares ([fagocitos](#)), como los factores séricos ([anticuerpos](#)), eran imprescindibles para la defensa frente a [microorganismos](#), y como reconocimiento por ello: [Elie Metchnikoff](#) y [Paul Ehrlich](#) (quien desarrolló la teoría humoral), compartieron el premio [Nobel de Medicina](#) en 1908.

-A estos nombres se debe añadir el de Sir [Thomas Lewis](#), quien, mediante experimentos sencillos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableció el concepto de que diversas sustancias químicas inducidas localmente por el estímulo de una lesión, como la [histamina](#), son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación. Este concepto fundamental constituyó la base de los importantes descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación, y de la posibilidad de utilizar fármacos [antiinflamatorios](#).

.Lewis llamó a los mediadores químicos de la inflamación "H1", y definió la triple respuesta ante la agresión que consistía en:

- [Eritema](#) central.
- Hinchazón.
- Eritema periférico.

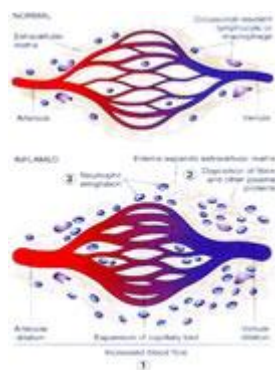
.Dependiendo de las características temporales de la inflamación, se definió dos tipos de respuesta: inflamación aguda e inflamación crónica.

-1.3.3)- Inflamación Aguda.

-La fase aguda de la inflamación es sinónimo de [reacción inmune innata](#). En la inflamación aguda distinguimos tres puntos clave: cambios hemodinámicos, alteración de la permeabilidad vascular y modificaciones [leucocitarias](#).⁴.

-Estímulos de la inflamación aguda: Las reacciones de inflamación aguda están desencadenadas por diversos estímulos:

- Traumatismos : romo o penetrante.
- Agentes físicos y químicos : lesión térmica, lesiones por congelación, irradiación, agentes químicos o ambientales.
- Necrosis tisular: Se sabe que varias moléculas liberadas por las células necróticas inducen la inflamación; entre ellas se encuentran el ácido úrico, un metabolito de la purina; la adenosina trifosfato, la reserva normal de energía; una proteína ligadora de ADN de función desconocida, que se llama HMGB-1; e incluso el ADN liberado hacia el citoplasma, y que no se encuentra secuestrado dentro del núcleo, como sucede en condiciones normales. La hipoxia, que con frecuencia es la base de las lesiones celulares, también induce por sí misma la respuesta inflamatoria. Esta respuesta viene mediada en gran parte por la proteína llamada HIF-1alfa : factor inducido por la hipoxia-1alfa, que se produce por las células privadas de oxígeno y que activa la transcripción de muchos genes implicados en la inflamación, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incrementa la permeabilidad vascular.
- Cuerpos extraños : astillas, suciedad, suturas, que inducen típicamente una inflamación, porque provocan lesiones tisulares traumáticas o porque contienen microbios.
- Reacciones inmunitarias: Llamadas también reacciones de hipersensibilidad, que son reacciones en las que el sistema inmunitario, que en condiciones normales debería ser protector, produce lesiones en los tejidos del individuo (lesión autoinmune). Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse frente a autoantígenos , también llamados proteínas del MHC, el complejo mayor de histocompatibilidad; lo que determina las enfermedades autoinmunitarias, o pueden ser reacciones excesivas frente a sustancias ambientales o microbios.



-Respuesta vascular en la inflamación.

-1.3.3.1)- Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo.

-Después de un periodo inconstante y transitorio de [vasoconstricción](#) arteriolar, se produce [vasodilatación](#) e [hiperemia](#) activa, con aumento de flujo sanguíneo en la zona de la lesión, que causa enrojecimiento y aumento de la temperatura. Después se produce un periodo de hiperemia pasiva, en la que disminuye el flujo por un aumento de la permeabilidad microvascular, con extravasación de líquido y aumento de la viscosidad sanguínea en los vasos de menor calibre, que es lo que se denomina estasis: parálisis total del flujo. A medida que evoluciona la estasis, se produce la orientación periférica (marginación) de los leucocitos, que se adhieren al [endotelio](#), atraviesan la pared vascular. y se dirigen al [intersticio](#).

-Paso por paso, solo de manera didáctica, ya que estos eventos ocurren superponiéndose, se observa lo siguiente:

- .1- Vasodilatación arteriolar y capilar: que provoca la apertura de capilares y venulas; inducida por la acción de diferentes [mediadores](#) sobre el músculo liso vascular, principalmente histamina y óxido nítrico;
 - .2- Aumento de la velocidad del flujo sanguíneo ([hiperemia](#)) por las arteriolas: que es la causa de la aparición de [eritema](#) (rojez), en el sitio de la inflamación;
 - .3- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura: salida de un exudado inflamatorio hacia los tejidos extravasculares, y aparición de [edema](#) inflamatorio;
 - .4- Acumulación anormal y excesiva de sangre: la salida de líquido, provoca un aumento de la viscosidad de la sangre, lo cual aumenta la concentración de los glóbulos rojos: congestión venosa;
 - .5- Disminución de la velocidad de la sangre en pequeños vasos: estasis sanguínea;
 - .6- Acumulación periférica de los leucocitos: marginación y pavimentación leucocitaria;
 - .7- Al mismo tiempo, las [células endoteliales](#) son activadas por los mediadores de la inflamación: expresando moléculas en sus membranas, que favorecen la adhesión de los leucocitos, fundamentalmente los [polimorfonucleares neutrófilos](#) (PMN);
 - .8- Paso de leucocitos, PMN en primer lugar, seguidos por los [macrófagos](#), desde los vasos al intersticio: migración celular, con formación del infiltrado inflamatorio, que se denomina Diapédesis.
- Asimismo, durante la fase de reparación que sigue a la inflamación aguda y durante la inflamación crónica, se produce un fenómeno de proliferación de vasos sanguíneos denominado [angiogénesis](#).

-Modificaciones en el flujo y el calibre de los vasos: constituye uno de los tres componentes inflamatorios de la respuesta inflamatoria. Se inician inmediatamente tras la lesión y su velocidad de desarrollo depende de la gravedad de la misma:

.1º Vasoconstricción transitoria: Se produce inmediatamente tras la lesión, como mecanismo reflejo al estimularse las fibras nerviosas simpáticas del músculo liso, lo cual ocurre en vasos grandes, porque los pequeños no presentan miocitos lisos. Posteriormente aumenta ante la secreción de tromboxano A (TXA₂) y serotonina de las plaquetas.

.2º Aparece vasodilatación con aumento del flujo, por apertura de esfínteres precapilares: Este proceso explica el calor y el enrojecimiento. La vasodilatación está inducida por la acción de varios mediadores, especialmente histamina y ácido nítrico, sobre el músculo liso vascular.

.3º La disminución de la velocidad de la circulación y el aumento de la viscosidad de la sangre: Se debe al incremento de la permeabilidad vascular y al de la concentración local de los eritrocitos. Todos estos cambios se manifiestan, por la presencia de pequeños vasos dilatados llenos de eritrocitos, un proceso denominado estasis. El aumento de la permeabilidad es la causa del edema.

.4º A medida que se desarrolla el estasis: Los leucocitos, principalmente neutrófilos, empiezan a separarse de la sangre en movimiento, y a acumularse en la superficie endotelial vascular, un proceso denominado marginación. Tras adherirse a las células endoteliales, se deslizan entre ellas y atraviesan la pared vascular, y migran hacia los tejidos intersticiales.

-Los fenómenos locales vasculares que tienen lugar en la inflamación, pueden ilustrarse con la llamada triple respuesta de Lewis (1927), que permite demostrar la importancia de la liberación de sustancias químicas en el foco inflamatorio, y su papel en el desarrollo de la inflamación:

- 1. La reacción inicial es inmediata y se caracteriza por la aparición de una zona roja mate debida probablemente a la liberación de histamina por los mastocitos tisulares, que produce una vasodilatación inmediata; que dura de 0 a 5 minutos.
- 2. La fase precoz dura de 3 a 10 minutos, donde se produce una vasodilatación periférica, que se traduce en un halo rojo intenso: eritema. Probablemente depende de una vasodilatación de origen neurógeno reflejo, ya que desaparece si se seccionan los nervios de la zona. En la inflamación aguda de los tejidos no es importante la contribución de los nervios, ya que pueden producirse inflamaciones en tejidos denervados.
- 3. La fase tardía dura de 1/2 a 4 horas, y regresa en menos de 6 horas. En esta fase aparece una tumefacción con palidez. Microscópicamente hay: exudación y salida de líquidos. Esta fase se debe a la liberación de los mediadores químicos tardíos de la inflamación. Algunas noxas como la luz ultravioleta o las toxinas bacterianas, producen sólo la fase tardía, que por otro lado puede cronificarse.

-1-3.3.2)- Alteración de la Permeabilidad Vascular.

-En condiciones normales el endotelio no permite la salida de [proteínas](#), y el intercambio se produce por [pinocitosis](#). Durante la inflamación, se alteran las bases morfológicas del endotelio, por acción de los mediadores químicos, produciéndose una alteración de las uniones celulares y las cargas negativas de la membrana basal. [Majno](#) y [Palade](#) vieron aperturas entre las células, que no se encontraban rotas; generalmente, este efecto se produce en las [vénuclas](#), pero si es muy intenso, se alcanza a los [capilares](#) y se produce extravasación por rotura.

-La salida de líquidos, proteínas y células a partir de la sangre se denomina: exudación. Es importante distinguir los siguientes conceptos:⁴:

- un exudado: es un líquido extracelular que contiene alta concentración de proteínas y restos celulares, muy denso; donde su presencia implica una reacción inflamatoria;
- un transudado: sin embargo, es un fluido con bajo contenido en proteínas, que contiene sobre todo albúmina; siendo un ultrafiltrado del plasma, debido a la existencia de una diferencia de presión osmótica o hidrostática, a través de la pared de un vaso, sin aumento de la permeabilidad vascular ni proceso inflamatorio;
- un edema: es un exceso de líquido en el tejido intersticial, que puede ser un exudado o un transudado;
- el pus: es el aumento de la un exudado purulento, un exudado inflamatorio rico en leucocitos, sobre todo PMN, restos de células muertas y, en muchos casos, microbios.

-Aumento de la permeabilidad vascular : que da lugar a la salida de un líquido rico en proteínas hacia el intersticio.

.El intercambio normal de líquido depende de la ley de Starling y de la presencia de un endotelio intacto. La ley de Starling señala que el equilibrio normal de los líquidos, está regulado por dos fuerzas opuestas: la presión hidrostática, que hace que el líquido se dirija hacia el exterior de la circulación, y la presión coloidosmótica del plasma, que es la presión osmótica debida a las proteínas plasmáticas, que aparece entre el compartimento vascular e intersticial, también denominada presión oncótica, que hace que el líquido se dirija hacia los capilares.

.En la inflamación, se produce un incremento de la presión hidrostática, debido a la vasodilatación, así como una disminución de la presión osmótica, debido a la pérdida de líquido con elevado contenido en proteínas, a través del endotelio permeable y hacia el intersticio, lo que da lugar a una pérdida neta de líquido y a la aparición de edema.

-Existen seis mecanismos para explicar el incremento de la permeabilidad endotelial:

1. Contracción de las células endoteliales en las vénulas: que da lugar a la formación de uniones intercelulares ensanchadas. Se produce inmediatamente tras la inyección del mediador, y dura muy poco tiempo : 15 - 30 minutos; por consiguiente, se denomina respuesta transitoria inmediata. Se trata de un proceso reversible. Esta contracción se activa por la histamina, la bradiquinina, los leucotrienos, el neuropeptido sustancia P y muchos otros mediadores químicos.
2. La retracción endotelial: es otro mecanismo reversible, debido a la reorganización de las uniones y del citoesqueleto, que también produce un ensanchamiento de las uniones interendoteliales. Esto ocasiona una respuesta inmediata mantenida, que es algo retardada, que puede durar más tiempo : 4h-6h-24h, y está inducida por citocinas mediadoras, como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).
3. Lesión endotelial directa: que causa necrosis y desprendimiento de las células endoteliales. Está producida por lesiones necrotizantes graves, y afecta a todos los niveles de la microcirculación, incluyendo vénulas, capilares y arteriolas. La lesión suele dar lugar a un rozamiento inmediato y mantenido. Esta reacción se conoce como respuesta sostenida inmediata, con duración de días.
4. Lesión endotelial mediada por leucocitos: debida a la agregación, adhesión y migración de los leucocitos a través del endotelio. Estos leucocitos liberan metabolitos tóxicos del oxígeno y enzimas proteolíticas, que a su vez, dan lugar a la lesión o desprendimiento de las células endoteliales, con incremento de la permeabilidad. En la mayor parte de los casos, la fuga empieza poco después de la agresión y persiste durante varias horas, hasta que los vasos dañados sufren trombosis o reparación. Esta reacción también será una respuesta sostenida inmediata.
5. Incremento de la transcitosis : es el transporte de macromoléculas desde un espacio extracelular, a otro a través del citoplasma de una célula, por medio de una vesícula endocítica, a través del

citoplasma endotelial. El aumento del transporte de líquidos y proteínas, puede realizarse a través de canales que corresponden a vesículas no revestidas y vacuolas interconectadas, que se llaman orgánulos vesiculo vacuolares, muchos de los cuales se localizan cerca de las uniones intercelulares. Algunos factores, como VEGF, parecen fomentar la fuga vascular, en parte porque aumentan el número e incluso el tamaño de estos canales.

6. Filtración o derrame a través de los capilares en regeneración: durante la fase de curación de la herida.

-El aumento de la permeabilidad vascular se genera por varios mecanismos, que pueden producirse simultáneamente.⁴.

-1.3.3.2.1)- Contracción de las Células Endoteliales.

-Es el mecanismo más común, desencadenado por diferentes [mediadores](#), como: la histamina, la [bradiquinina](#), los leucotrienos y la [sustancia P](#), entre otros. Estas sustancias provocan la contracción brusca, por fosforilación oxidativa, de los filamentos de [actina](#) y [miosina](#) de las células endoteliales, que se retraen, de forma que los espacios interendoteliales aumentan. Después el citoesqueleto, se reorganiza para mantener la contracción durante más tiempo. Las sustancias inflamatorias deben disolver la membrana basal de estas aperturas.

-1.3.3.2.2)- Daño Endotelial.

La [necrosis](#) de las células endoteliales provoca su separación de la pared del vaso, creando de esta forma una apertura en el mismo. Puede producirse en heridas severas, como quemaduras, o por la acción tóxica de microbios, que afectan directamente el endotelio. Los PMN que se adhieren a las células endoteliales también pueden dañarlas. En este caso, la pérdida de líquido continúa hasta que se forma un [trombo](#) o se repara el daño.

-1.3.3.2.3)- Aumento de la Transcitosis.

-El transporte de fluidos y proteínas a través de las propias células endoteliales, y no entre ellas, puede realizarse mediante canales, que se forman a partir de vacuolas y vesículas no recubiertas interconectadas, denominado orgánulo vesiculovacuolar. Parece que [VEGF](#) (factor de crecimiento endotelial vascular), que estimula el número y el tamaño de estos canales.

-1.3.3.2.4)- Respuestas de los Vasos Linfáticos.

-En condiciones normales, el [sistema linfático](#) filtra y controla las pequeñas cantidades de líquido extravascular, que se ha perdido en los capilares. Durante la inflamación, la cantidad de líquido extracelular aumenta, y el sistema linfático participa en la eliminación del edema. Asimismo, en este caso una mayor cantidad de leucocitos, restos celulares y microbios pasa a la linfa. Como ocurre con los vasos sanguíneos, los linfáticos también proliferan en los procesos inflamatorios, para atender al incremento de la demanda. Puede ocurrir que los vasos linfáticos se inflamen de forma secundaria : [linfangitis](#), o que se inflamen los ganglios : [linfadenitis](#), a causa de la [hiperplasia](#) de los folículos linfoides y al mayor número de linfocitos y macrófagos.

-1.3.3.3)- Modificaciones Leucocitarias.

-Los leucocitos fagocitan a los patógenos, destruyen a las bacterias y a los [microorganismos](#), y degradan el tejido necrótico, pero también pueden prolongar la lesión tisular al liberar: [enzimas](#), mediadores químicos, y [especies reactivas del oxígeno](#) (ERO, o también ROS, por sus siglas en inglés); también denominados radicales libres de oxígeno (RLO). Los dos grupos de leucocitos más importantes en un proceso de inflamación, son los [leucocitos polimorfonucleares neutrófilos](#) (PMN) y los [macrófagos](#).⁴

-El [tejido conjuntivo](#) contiene macrófagos y [mastocitos](#), que son células centinelas capaces de reconocer la presencia de microbios, células muertas o cuerpos extraños. Los macrófagos son los elementos principales en el inicio del proceso de inflamación, ya que poseen receptores específicos capaces de reconocer microbios y células muertas. Cuando reconocen estos elementos, los macrófagos producen las [citoquinas IL-1](#) y [TNF-α](#), que desencadenan la inflamación propiamente dicha, actuando sobre las [células endoteliales](#) de los vasos sanguíneos cercanos, sobre todo de las vénulas post-capilares, para permitir la migración transendotelial de los leucocitos.

-Los mastocitos reaccionan al estrés físico que se detecta en los tejidos: calor, frío, presión, y producen los mediadores [serotonina](#) e [histamina](#), que son potentes agentes vasoactivos, que actúan sobre la contracción y la permeabilidad de los vasos, tanto arteriales como venosos.

-Como consecuencia de la activación de macrófagos y mastocitos, se produce la liberación de los [mediadores químicos](#) de la inflamación. Estos mediadores inducen vasodilatación en la zona afectada, lo que provoca la salida de líquido de la sangre hacia los tejidos, generando un [edema](#). Por esta razón, la viscosidad de la sangre aumenta, debido al aumento de concentración de los glóbulos rojos, lo que provoca un descenso en el flujo sanguíneo: estasis). En estas condiciones hemodinámicas, los leucocitos se redistribuyen en posición periférica, en un fenómeno denominado *marginación*. A continuación, los leucocitos *ruedan* sobre la superficie del endotelio, estableciendo contactos transitorios con las [células endoteliales](#), soltándose y volviéndose a unir. Finalmente, los leucocitos se *adhieren* firmemente al endotelio, antes de iniciar la *migración* a través de los capilares, (ver "Diapédesis" de los [neutrófilos](#), para un detalle molecular completo).

-Los leucocitos que han atravesado los capilares se dirigen hacia la zona afectada por un proceso de [quimiotaxis](#). Una vez allí, fagocitan los microbios y los destruyen, generando la producción de [pus](#). El pus será eliminado hacia el exterior, si la lesión está en contacto con el exterior, o generará un [absceso](#), si la zona donde se ha formado el pus está en el interior de un órgano.

-Una vez eliminado el pus, bien de manera natural o por intervención quirúrgica en caso de absceso, los macrófagos y los linfocitos, proceden a la reparación del tejido dañado por la inflamación aguda. El daño tisular está producido generalmente por los PMN, que son muy numerosos y liberan enzimas hidrolíticas y radicales libres, que dañan los tejidos. La reparación se produce gracias a los macrófagos, que estimulan a los [fibroblastos](#) a sintetizar [colágeno](#), y a las células endoteliales a generar nuevos vasos, mediante la secreción de [factores de crecimiento](#). Sin embargo, la reparación es siempre incompleta, ya que no se recupera la estructura original: las glándulas y los pelos de la zona no se regeneran.

-La naturaleza de los leucocitos infiltrados varía según el momento de la respuesta inflamatoria y el tipo de estímulo. En la mayor parte de los casos de inflamación aguda, los [neutrófilos](#) (PMN) predominan durante las primeras 6-24h, y luego son reemplazados por [monocitos](#) en 24-48h. La rápida aparición de los PMN se debe a que son más abundantes en la sangre, responden más rápido a las quimioquinas, y se adhieren más fuertemente a las moléculas de adhesión, que aparecen en las células endoteliales

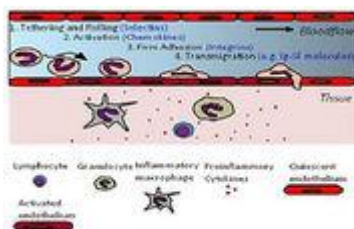
activadas, como las [selectinas](#) E y P. Sin embargo, después de entrar en los tejidos, los PMN tienen una vida media corta: sufren [apoptosis](#) y desaparecen después de 24-48 h. Los monocitos responden más despacio, pero no solo sobreviven en los tejidos, sino que además proliferan y dan lugar a los macrófagos, de manera que se convierten en la población dominante, en las reacciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, en algunos casos las poblaciones de leucocitos pueden variar: por ejemplo, en infecciones por *Pseudomonas*, los neutrófilos se reclutan de forma continua durante varios días, y en infecciones virales, los [linfocitos](#) son los primeros en llegar.

-Procesos celulares: extravasación y fagocitosis de leucocitos : Una función de la inflamación es la llegada de los leucocitos al lugar de la lesión. La secuencia de acontecimientos en la extravasación es la siguiente:

- En la luz del vaso se produce marginación, rodamiento y adhesión.
- Transmigración a través del endotelio.
- Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

-Marginación y rodamiento : En la sangre que fluye con normalidad dentro de las vénulas, los eritrocitos se limitan a una columna central, y los leucocitos se localizan en la periferia. En la inflamación, el flujo se retrasa, reduciéndose las fuerzas de cizallamiento de la pared, y más leucocitos se localizan en la periferia. Este proceso de redistribución, es conocido como *marginación*. Posteriormente, los leucocitos se adhieren de forma transitoria al endotelio, *rodando* sobre la pared endotelial.

.Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por las selectinas. Existen 3 tipos de selectinas: una expresada por los leucocitos (L-selectina), otra por el endotelio (E-selectina) y una en plaquetas y endotelio (P-selectina). En 1 ó 2 h. , en respuesta al TNF e IL-1, las células endoteliales expresan E-selectina y los ligandos para la L-selectina. Otros mediadores, como histamina, trombina y el factor activador de plaquetas (PAF), estimulan la *redistribución* de la P-selectina desde sus depósitos intracelulares normales en los cuerpos de Weibel-Palade, en el citoplasma de las células endoteliales, a la superficie celular. Los leucocitos expresan L-selectina en las puntas de las microvellosidades, y expresan ligandos para E y P-selectinas, todas las cuales se ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales, mediante interacciones de baja afinidad, produciéndose ese rodamiento, gracias a que la sangre fluye.



-Adhesión y transmigración. Diapédesis.

-Adhesión y transmigración : Las adherencias vienen dadas por unas proteínas de la superficie del leucocito, las integrinas TNF e IL-1 , que son citocinas liberadas por los macrófagos tisulares, mastocitos y células endoteliales, en respuesta a un microbio, que inducen la expresión endotelial de ligandos para integrinas o moléculas de adherencia de las células vasculares - 1 (VCAM-1), y la molécula de adhesión intercelular -1 (ICAM-1). Los ligandos de integrinas del endotelio, al unirse a las integrinas de los leucocitos, favorecen una adhesión firme, los leucocitos dejan de rodar y su citoesqueleto se reorganiza. .La transmigración o diapédesis es la migración de los leucocitos a través del endotelio de las vénulas postcapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales, hacia el foco de la lesión o de la infección. Tras atravesar

el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, mediante la secreción de colagenasas y acceden al tejido extravascular, pudiéndose adherir a la matriz extracelular, mediante la unión de integrinas y CD44 a las proteínas de la matriz.

.Las moléculas que intervienen en la adhesión de los neutrófilos son las P-selectinas principalmente, y las E-selectinas. Las P-selectinas son las moléculas de adhesión celular, que se encuentran en la membrana de los gránulos endoteliales intracitoplasmáticos, también llamados cuerpos de Weibel-Palade, cuya redistribución está mediada por estamina o trombina. Además las P-selectinas son las responsables de la interacción entre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 y VCAM) con las integrinas.

-Quimiotaxis y activación leucocitaria :

.Quimiotaxis: migración de los leucocitos hacia los sitios de infección o lesión a lo largo de un gradiente químico.

.Los leucocitos adheridos emigran a través de las uniones interendoteliales, atraviesan la membrana basal y se dirigen hacia la zona donde actúa el agente lesivo, siguiendo un gradiente químico de agentes quimiotácticos.

.La quimiotaxis supone la fijación de agentes quimiotácticos a receptores específicos, situados sobre los leucocitos y la producción de segundos mensajeros.

.Tanto sustancias exógenas como endógenas, pueden ser quimiotácticas para los leucocitos, como son: productos bacterianos : sobre todo péptidos con terminales N-formilmetionina, citocinas : especialmente los de la familia quimiocina , componentes del sistema del complemento : sobre todo C5a, productos de la vía metabólica de la lipooxigenasa de ácido araquidónico : sobre todo leucotrienos B4 :

- Activación leucocitaria: Los microbios, productos de células necróticas, complejos antígeno-anticuerpo y citocinas, incluyendo los factores quimiotácticos, inducen varias respuestas en los leucocitos que son parte de las funciones de defensa de los mismos : neutrófilos y monocitos/macrófagos, y están comprendidos en la denominación de activación del leucocito. La activación es el resultado de varias vías de señales que se desencadenan en los leucocitos, dando lugar al aumento intracelular de calcio y activación de enzimas, tales como proteincinasa-C y fosfolipasa-A2.
- -Las respuestas funcionales inducidas por la activación del leucocito incluyen las siguientes:
 - .Producción de metabolitos del ácido araquidónico de los fosfolípidos, como resultado de la activación de la fosfolipasa-A2, por el aumento de calcio intracelular y otras señales.
 - .Desgranulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo.
 - .Secreción de citocinas que amplifican y regulan las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados son la principal fuente de citocinas implicadas en la inflamación, pero las mastocitos y otros leucocitos también pueden contribuir.
 - .Modulación de moléculas de adhesión al leucocito: Las diferentes citocinas producen aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión y un aumento de la avidéz de las integrinas del leucocito, permitiendo la adhesión firme de los neutrófilos activados al endotelio.
 - Los leucocitos expresan varios receptores de superficie implicados en su activación. Destacan los siguientes:
 - .Receptores tipo toll: Activan leucocitos en respuesta a diferentes tipos de componentes microbianos.
 - .Receptores de proteína G transmembrana: Reconocen microbios y algunos mediadores que se producen en respuesta a infecciones y lesión tisular.
 - .Receptores para citoquinas: Los expresan los fagocitos que se producen durante la respuesta inmunitaria. Una de las citocinas más importantes es el interferón gamma, que se secreta por las células natural killer, durante la respuesta inmunitaria, y por los linfocitos T activados por

antígeno durante la respuesta inmunitaria adaptativa. El interferón gamma es la citocina activadora de macrófagos más importante.

.Receptores para opsoninas: Favorecen la fagocitosis de microbios revestidos con diversas proteínas, y suministran señales para activar a los fagocitos. Este proceso de revestimiento de una partícula, por ejemplo un microbio, para transformarla en diana para su fagocitosis, se denomina opsonización, y las sustancias que hacen esto son opsoninas.

.En la mayor parte de las formas de inflamación aguda, predominan los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24h, y se sustituyen por monocitos a las 24-48h. La aparición temprana de los neutrófilos se debe a que son más abundantes en sangre, responden con más rapidez a las quimiocinas, y se ligan de forma más firme a las moléculas de adherencia. Los neutrófilos sufren apoptosis, y desaparecen en 24-48h. Los monocitos no sólo sobreviven más tiempo, sino que proliferan dentro de los tejidos, y se convierten de este modo, en la población dominante de las inflamaciones crónicas.

-Fagocitosis : La fagocitosis evoluciona a través de tres pasos:

1. Reconocimiento y fijación de la partícula que va a ser ingerida por el leucocito: Muchos microorganismos aparecen recubiertos por factores específicos, denominados opsoninas, que incrementan la eficacia de la fagocitosis, debido a que son reconocidos por receptores situados en los leucocitos. Esas opsoninas son: el fragmento C3b del complemento y la fracción constante de las inmunoglobulinas (Fc).
2. Englobamiento de la partícula fagocitada por los pseudópodos del leucocito: con formación posterior de una vacuola fagocitaria o fagosoma. Luego, las vacuolas se fusionan con los lisosomas, formando el fagolisosoma.
3. Destrucción y degradación de las bacterias: la fagocitosis estimula un incremento del consumo de oxígeno, con producción de metabolitos reactivos del oxígeno. Esta destrucción también se puede producir por vías independientes del Oxígeno, aumentando la permeabilidad de la membrana : proteína bactericida de aumento de permeabilidad, lisozima, lactoferrina, proteína básica mayor y defensinas. La degradación se producirá por enzimas lisosomales.

.La eficiencia de la fagocitosis aumenta mucho cuando los microbios se opsonizan, con unas proteínas específicas llamadas opsoninas, para las cuales se expresan receptores de alta afinidad en los fagocitos. Las principales opsoninas so: anticuerpos IgG, el producto de degradación del complemento C3b y algunas lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manosa, todas las cuales se reconocen por receptores específicos de los leucocitos.

-Atrapamiento: Cuando una partícula se liga a los receptores de los fagocitos, unas prolongaciones del citoplasma(pseudópodos), fluyen alrededor de la misma y la membrana plasmática se separa, para formar la vesícula(fagosoma), que engloba a la partícula. El fagosoma se fusiona luego con un gránulo lisosómico, con la consiguiente liberación de los contenidos del gránulo, hacia el fagolisosoma. Durante este proceso, el fagocito libera también el contenido de los gránulos hacia el espacio extracelular.

-El proceso de fagocitosis es complejo e implica la integración de muchas señales iniciadas por un receptor, para conseguir el remodelamiento de la membrana y cambios en el citoesqueleto. La fagocitosis depende de la polimerización de los filamentos de actina; por lo tanto, no resulta sorprendente que muchas de las señales que activan la fagocitosis, sean las mismas implicadas en la quimiotaxis. Por el

contrario, la pinocitosis en medio líquido y la endocitosis mediada por receptor de partículas pequeñas, implica la internalización en vesículas y hendiduras revestidas por clatrina, y no dependen del citoesqueleto de actina.

-Destrucción y degradación: El paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas, es su destrucción y degradación dentro de los neutrófilos y macrófagos, que es más eficiente tras la activación de los fagocitos. La destrucción de los microbios se consigue sobre todo, gracias a las especies reactivas de oxígeno (ERO, llamadas también intermediarios reactivos del oxígeno) y las especies reactivas del nitrógeno, que derivan principalmente del óxido nítrico (NO). La generación de ERO, se debe al rápido ensamblaje y activación de una *oxidasa multicompetente* (NADPH oxidasa, llamada también fagocito oxidasa), que oxida NADPH (nicotinamida adenina dinucleótico fosfato reducido) y, durante este proceso, reduce el oxígeno a anión superóxido.

-En los neutrófilos, esta rápida reacción oxidativa, se activa por señales activadoras, acompañando a la fagocitosis y se llama estallido respiratorio. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas. En los neutrófilos en reposo, los distintos componentes de la enzima, se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma.

-En respuesta a los estímulos activadores, los componentes citosólicos de la proteína se traslocan a la membrana del fagosoma, donde se ensamblan y dan lugar al complejo enzimático funcional. Por tanto, las ERO se producen dentro del lisosoma, donde las sustancias ingeridas se segregan, y los propios orgánulos (organelos) celulares, quedan protegidos de los nuevos efectos dañinos de la ERO.

-Entonces, el superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno (H₂O₂), sobre todo mediante dismutación espontánea. El peróxido de hidrógeno no consigue destruir los microbios de forma eficiente por sí solo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos, contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO), que en presencia de haluros como el cloro, convierte el peróxido de hidrógeno en hipoclorito. Este último, es un potente antimicrobiano, que destruye los microbios mediante *halogenización*, proceso donde el haluro se une en forma covalente a los elementos celulares, o mediante oxidación de las proteínas y los lípidos (peroxidación lipídica). El sistema peróxido de hidrógeno - mieloperoxidasa – haluro, es el sistema bactericida más eficiente de los neutrófilos. El peróxido de hidrógeno se convierte también a este radical hidroxilo, otro potente agente destructivo.

-El óxido nítrico, producido a partir de la arginina, por acción de la *óxido nítrico sintasa (NOS)*, participa también en la destrucción de los microbios. El óxido nítrico reacciona con el superóxido, para generar el radical libre peroxinitrilo, muy reactivo. Estos radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, atacan y destruyen, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de los microbios, igual que las macromoléculas del anfitrión. Las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno comparten algunas acciones, como se demuestra al observar que los ratones defectuosos, que carecen de la fagocito oxidasa o de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), sólo muestran una leve susceptibilidad a las infecciones, mientras que los ratones que carecen de ambas, fallecen con rapidez, por las infecciones diseminadas causadas por bacterias comensales, habitualmente no lesivas.

-Liberación de productos leucocitarios y lesión tisular, inducida por leucocitos: La destrucción microbiana se puede conseguir también por acción de otras sustancias de los gránulos de los leucocitos. Los gránulos de los neutrófilos contienen muchas enzimas, como la elastasa, que contribuyen a la destrucción microbiana. El contenido de otros gránulos microbicidas incluye: defensinas: que son péptidos de los

gránulos ricos en arginina catiónica, que resultan tóxicos para los microbios; catelicidinas: que son proteína antimicrobiana presente en los neutrófilos y otras células; lisozima: que hidroliza el enlace entre ácido murámico-N-acetilglucosamina, presente en la cubierta de glucopéptidos de todas las bacterias; lactoferrina: una proteína quelante de hierro, de los gránulos específicos; la proteína básica mayor: que es una proteína catiónica de los eosinófilos, con una actividad bactericida limitada, pero que resulta citotóxica para muchos parásitos; y la proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad, que se liga a la endotoxina bacteriana y se considera importante en la defensa frente a algunas bacterias gram negativas.

-Defectos en la función leucocitaria : Estos interfieren con la inflamación, y aumentan la susceptibilidad frente a las infecciones. Son defectos genéticos y adquiridos, como el déficit en el número de células circulantes : neutrocitopenia. Se han identificado déficit genéticos clínicos, en la mayor parte de las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular hasta la actividad microbicida, siendo los siguientes:

- Defectos en la adhesión leucocitaria: como los déficit de adhesión leucocitaria de tipo I y de tipo II.
- Defectos en la fagocitosis: como el síndrome de Chédiak - Higashi, el cual, es una enfermedad autosómica recesiva, en la que se produce un tráfico intracelular desordenado de los organelos que altera la desgranulación de los lisosomas en los fagosomas.
- Defectos en la actividad microbicida: En la enfermedad granulomatosa crónica, existen defectos hereditarios en la NADPH-oxidasa. También, se han descrito los defectos hereditarios de la MPO, donde estos pacientes tienen a manifestar mayor frecuencia en infecciones micóticas, particularmente por *Cándida albicans*.
- Deficiencias adquiridas: a nivel clínico: la causa más frecuente de defectos en los leucocitos, es la supresión de la médula ósea en radioterapia o leucemias.
- Otras causas que pueden desencadenar un defecto en la función leucocitaria son: Avitaminosis C. Hipoproteinemias, y Diabetes Mellitus.

-1.3.3.4)- Mediadores Químicos de la Inflamación.

-Estos mediadores son pequeñas moléculas que consisten en lípidos : prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano; aminoácidos modificados : histamina, serotonina; y pequeñas proteínas : citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas..., que representan información específica, destinada a las células capaces de utilizar esta información, gracias a la presencia de receptores específicos en su membrana plasmática. Los mediadores de la inflamación son de origen plasmático , que son sintetizados por el hígado o celular.⁴.

. Los primeros están en el plasma en forma de precursores, que deben activarse, y los segundos que derivan de las células, están secuestrados en gránulos, que necesitan segregarse, como la histamina en gránulos de mastocitos, o que son sintetizados de nuevo en respuesta a estímulos : prostaglandinas o citocinas. Las fuentes celulares más importantes son las: plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos, y en menor medida, las células mesenquimales y epitelios.

-La producción de mediadores activos está desencadenada por productos microbianos o proteínas de complemento, cinina o sistema de coagulación, que también deben ser activados por microbios o tejidos dañados.

.La mayor parte de ellos, llevan a cabo su actividad biológica al unirse a receptores específicos, situados en las células diana, aunque algunos poseen actividad enzimática directa, como por ejemplo las proteasas, y otros que facilitan las lesiones de tipo oxidativo, como por ejemplo los metabolitos del oxígeno.

.Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores, lo que representa un mecanismo de amplificación. Una vez activados y liberados, la mayoría de los mediadores, tienen una vida muy corta y desaparecen rápidamente, o bien son inactivados por enzimas, o sufren la acción de inhibidores.

. La mayor parte de ellos puede causar efectos potencialmente nocivos.

-1.3.3.4.1)- Metabolitos del Ácido Araquidónico.

-El [ácido araquidónico](#) (AA) es un derivado del ácido graso esencial: [ácido linoleico](#), con muchos enlaces dobles, que se encuentra normalmente esterificado, en forma de [fosfolípido](#) en las membranas celulares. El AA se libera por acción de las [fosfolipasas](#) celulares, a partir de cualquier célula activada : [plaquetas](#), estresadas o a punto de morir por [necrosis](#). Una vez liberado, el AA, puede metabolizarse por dos vías:

- las [ciclooxigenasas](#) : la forma constitutiva COX-1 y la inducible COX-2, generan intermediarios, que después de ser procesados por enzimas específicas, producen: las [prostaglandinas](#) : PGD2 producido por mastocitos; PGE2 por macrófagos y células endoteliales, entre otros; y los [tromboxanos](#) :TXA2, el principal metabolito del AA generado por las plaquetas. El endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa, pero posee una prostaciclina sintetasa, y por tanto genera [prostaciclina](#) : PGI2);
- las [lipooxigenasas](#): generan intermediarios de los [leucotrienos](#) y las [lipoxinas](#).

-Los derivados del ácido araquidónico (también denominados [eicosanoides](#)), sirven como señales intra o extracelulares, en una gran variedad de procesos biológicos, entre ellos: la inflamación y la [hemostasis](#); donde sus efectos principales son:

- prostaglandinas (PGD2, PGE2): vasodilatación, [dolor](#) y [fiebre](#);
- [prostaciclinas](#) (PGI2): vasodilatación e inhibición de la agregación [plaquetaria](#);
- tromboxanos (TXA2): vasoconstricción y activación de la agregación plaquetaria;
- leucotrienos LTB4: es quimiotáctico y activador de los neutrófilos; los otros leucotrienos son vasoconstrictores, inducen el broncoespasmo y aumentan la permeabilidad vascular, siendo mucho más potentes que la histamina;
- lipoxinas: vasodilatación, inhibición de la adhesión de los PMN; estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación, por lo que intervienen en la detención de la inflamación; a diferencia del resto de los derivados del AA, que necesitan de dos tipos celulares para ser sintetizados: los neutrófilos producen intermediarios de la síntesis, que son convertidos en lipoxinas, por plaquetas al interactuar con los neutrófilos.

-Las prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas, que son productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, influyen en procesos biológicos, tales como la inflamación y la hemostasia. Se consideran hormonas de corto alcance, que actúan localmente, en el lugar donde se generan, y después se degradan espontáneamente, con rapidez, o son destruidas por enzimas .

.Los eicosanoides , metabolitos del ácido araquidónico, son sintetizados a partir de este ácido, por la acción de dos clases de enzimas: las [ciclooxigenasas](#) que generan prostaglandinas y tromboxanos; y las [lipooxigenasas](#) que dan lugar a leucotrienos y lipoxinas. Las prostaglandinas inflamatorias y los leucotrienos son los siguientes:

- La Prostaglandina I2 y prostaglandina E2 : que causan vasodilatación.

- La prostaglandina E2: que es hiperalgésica debido a que hace que la piel, sea hipersensible a los estímulos dolorosos.
- Tromboxano A2 : que causa vasoconstricción.
- Leucotrienos C4 , D4 y E4: que incrementan la permeabilidad vascular y producen vasoconstricción.
- Leucotrieno B4: que es un potente agente quimiotáctico.
- Lipoxinas: que son reguladores endógenos negativos de la acción de los leucotrienos.

-El ácido araquidónico (AA) deriva del ácido linoico: Los metabolitos del AA (eicosanoides) se sintetizan por el sistema de enzimas *ciclooxigenasas* : prostaglandinas y tromboxanos, y lipoxigenasas : leucotrienos y lipoxinas. Los eicosanoides se unen a los Receptores ligados a la proteína G, en muchos tipos celulares, y pueden mediar los pasos de la inflamación. Pueden estar en exudados, y su síntesis aumenta en los sitios de inflamación.

-1.3.3.4.2)- Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina.

-Histamina y serotonina son las dos principales aminas vasoactivas, llamadas así, por su importante acción sobre los vasos. Se almacenan ya preformados en gránulos, dentro de las células que los producen, por lo que son los mediadores precoces de la inflamación. El principal productor de [histamina](#) son los [mastocitos](#), aunque también se produce por los [basófilos](#) y las plaquetas. En el caso de los mastocitos, la histamina se libera cuando estas células producen desgranulación, en respuesta a diferentes tipos de estímulos:

- daño físico, como traumatismo, frío o calor;
- unión de [anticuerpos](#) a los mastocitos, que es la base de las reacciones [alérgicas](#);
- unión de elementos del [sistema del complemento](#), denominados *anafilotoxinas* : sobre todo C3a, C5a;
- proteínas que inducen la liberación de histamina derivadas de leucocitos;
- neuropéptidos : por ejemplo, la [sustancia P](#) : undecapéptido, relacionado con la percepción del dolor, que actúa como neuromodulador y neurotransmisor.
- citoquinas : [IL-1](#), [IL-8](#).

-La histamina dilata las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Es el principal mediador del aumento transitorio inmediato de la permeabilidad vascular, produciendo espacios interendoteliales en las vénulas, que favorecen la salida del exudado plasmático. Este efecto, se realiza a través de [receptores H1](#) , presentes en las células endoteliales.

-La [serotonina](#) es otro mediador preformado, que produce efectos similares. Está presente en las plaquetas y en ciertas células neuroendocrinas, por ejemplo en el tracto gastrointestinal. La liberación de serotonina e histamina, se activa cuando las plaquetas se agregan en contacto con el colágeno, la [trombina](#), [ADP](#) y complejos antígeno-anticuerpo. (ver [Hemostasis](#) : hemostasia). Están entre los primeros mediadores que son liberados durante la inflamación. Se detectan en los mastocitos, los basófilos y las plaquetas, y producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su liberación a partir de los mastocitos, está producida por:

- Agentes físicos.

- Reacciones inmunológicas en las que se produce la unión de anticuerpos IgE a los mastocitos.
- Fragmentos C3a y C5a del complemento.
- Neuropeptidos.
- Citocinas (Citoquinas) : IL-1 e IL-8.
- Factores de liberación de histamina derivados de los leucocitos .

.Su liberación a partir de las plaquetas se estimula por el contacto de éstas con: colágeno, trombina, adenosina difosfato (ADP) y complejos antígeno- anticuerpo, y también a través del factor activador de plaquetas (PAF).

-1.3.3.4.3)- Citoquinas(Citocinas)

-Las citoquinas son pequeñas proteínas, entre 5 y 20 kD, que permiten el intercambio de información entre las diferentes células durante el proceso de inflamación, de la hematopoyesis y de las respuestas inmunes. Los factores de crecimiento que utilizan las células epiteliales para estimular su renovación, son asimismo citoquinas.

. Se pueden considerar como hormonas con un radio de acción limitado, a excepción de IL-1 y TNF- α , que funcionan como verdaderas hormonas, transmitiendo información a través de todo el organismo.

.Las citoquinas liberadas por los macrófagos durante la inflamación van a afectar a: las células endoteliales; los PMN ,durante la fase aguda; y después los fibroblastos; y de nuevo las células endoteliales durante la fase de reparación.

.La información emitida por una citoquina solo será recibida por aquellas células, que presenten receptores específicos para esa citoquina. Los mensajes de las citoquinas son múltiples; los principales son:

- la proliferación : factores de crecimiento;
- la diferenciación;
- la migración (quimioquinas);
- la apoptosis (familia TNF);
- acción pro-inflamatoria (IL-1 y TNF- α);

.Algunos mensajes muy importantes, como la estimulación de los linfocitos T, son emitidos por muchas citoquinas. Esta redundancia asegura la transmisión de la información.

- Son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos activados, que modulan la función de otros tipos celulares. Comprenden: los factores estimulantes de colonias, que dirigen el crecimiento de las células precursoras inmaduras de la médula ósea; muchos de los factores de crecimiento clásicos; las interleucinas y las quimiocinas, que estimulan la adherencia de los leucocitos y dirigen su movimiento : quimiotaxis.

.Sus propiedades generales son las siguientes:

- Las citoquinas son producidas durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria , y la secreción de estos mediadores es transitoria y está fuertemente regulada.
- Muchos tipos celulares producen citoquinas.
- Las proteínas son pleiotrópicas porque pueden actuar sobre diferentes tipos celulares.
- Los efectos de las citoquinas son redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citoquinas.
- Las citoquinas son multifuncionales en el sentido de que una citoquina individual puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas.
- Las citoquinas llevan a cabo sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana.

- Se agrupan en cinco grupos en función de sus acciones o células diana:

1. *Citoquinas que regulan las funciones de los linfocitos*: tales como activación, crecimiento y diferenciación : IL-2 que estimula la proliferación y factor transformador del crecimiento beta , que inhibe el crecimiento de los linfocitos.
2. *Citoquinas involucradas en la inmunidad innata*: es decir, en la respuesta primaria a los estímulos nocivos. Incluyen las dos citoquinas inflamatorias principales, TNF e IL-1.
3. *Citoquinas que activan a las células inflamatorias , especialmente a los macrófagos, durante las respuestas de inmunidad celular*: tales como el interferón gamma (IFN-gamma) e IL-12.
4. *Quimioquinas*: con actividad quimiotáctica para diversos leucocitos.
5. *Citoquinas que estimulan la hematopoyesis*: tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e IL-3.

-1.3.3.4.4)- Factor Activador de las Plaquetas.

-El [Factor Activador de las Plaquetas](#) (PAF) es otro mediador derivado de los fosfolípidos, encontrándose en : plaquetas, mastocitos, basófilos, PMN, monocitos, macrófagos y células endoteliales. Sus acciones principales son:

- agregación de las plaquetas;
- vasoconstricción y [broncoconstricción](#);
- adhesión leucocitaria al endotelio;
- [quimiotaxis](#);
- degranulación y estallido oxidativo;
- activación de la síntesis de [eicosanoides](#).

-El PAF es un mediador bioactivo que causa, mediante su unión a un Receptor acoplado a la proteína G: agregación y liberación plaquetaria, broncoconstricción, vasodilatación , aumento de la permeabilidad vascular, incremento de la adhesión leucocitaria y quimiotaxis leucocitaria.

-1.3.3.4.5)- Óxido Nítrico.

-El [óxido nítrico](#) (NO) es un gas producido en algunas [neuronas](#) del cerebro, en macrófagos y en células endoteliales. .Actúa de forma paracrina (acción y local) sobre las células diana, a través de la inducción de [GMPC](#), que inicia una serie de sucesos intracelulares, que provocan la relajación del [músculo](#) liso (vasodilatación). La vida media in vivo del NO, es muy corta, por lo que solo actúa sobre las células muy próximas al lugar de producción.

-El NO se sintetiza a partir de L-[arginina](#) por la enzima NO-sintasa (NOS). Hay tres tipos de NOS: endotelial (eNOS); neuronal (nNOS); e inducible (iNOS). Las dos primeras son constitutivas, se expresan a niveles bajos y pueden activarse rápidamente, aumentando los niveles de calcio intracelular. Sin embargo, la iNOS se activa solamente, cuando los macrófagos y otras células son activados por citoquinas (como [IFN-γ](#)) o productos microbianos.

.También es conocido como *factor de relajación derivado del endotelio*, causando: vasodilatación, inhibe la agregación y adhesión plaquetarias, y puede actuar como radical libre, con citotoxicidad para ciertos microorganismos, células tumorales y para las células de otros tejidos.

- El óxido nítrico se sintetiza a partir de la arginina, el oxígeno molecular, el NADPH y otros cofactores, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa.

-El NO desempeña un papel importante en los componentes vasculares y celulares de las respuestas inflamatorias. Su producción es un mecanismo compensatorio endógeno que reduce las respuestas inflamatorias.

.El NO y sus derivados son microbicidas y así el NO también es un mediador de la defensa del huésped contra la infección.

-1.3.3.4.6)- Radicales Libres de Oxígeno (RLO).

-Los radicales libres de oxígeno son un tipo de [especies reactivas del oxígeno](#) (ERO, o también ROS, por sus siglas en inglés). Estos radicales pueden liberarse al medio extracelular por los leucocitos después de que hayan sido activados por la presencia de microbios, quimioquinas, complejos inmunes, o después de la [fagocitosis](#). Su producción depende de la activación del sistema [NADPH](#) oxidasa. Las principales especies producidas intracelularmente son el anión superóxido ($O_2^{\sim}$), el peróxido de hidrógeno [H₂O₂](#) y el radical hidroxilo ($^{\sim}OH$). El anión superóxido puede combinarse con el óxido nítrico para formar [especies reactivas del nitrógeno](#). Estas sustancias atacan todos los materiales biológicos (ADN, proteínas, lípidos...), bien arrancando electrones, arrancando átomos de hidrógeno o adicionándose sobre los enlaces dobles: reaccionan como potentes oxidantes. La consecuencia es, por tanto, la alteración y la posterior pérdida de función de las moléculas afectadas.

-Los radicales libres derivados del oxígeno son metabolitos, que son liberados al medio extracelular por los leucocitos, tras la exposición a agentes quimiotácticos, inmunocomplejos o estimulación fagocitaria.

.La liberación de niveles bajos puede aumentar la expresión de quimioquinas (quimiocinas), citoquinas y moléculas de adhesión de leucocito al endotelio, amplificando la cascada que suscita la respuesta inflamatoria. .A niveles superiores, su efecto es dañino para el huésped. Están implicados en las siguientes respuestas:

.Daño celular endotelial con el resultante aumento de la permeabilidad vascular.

. Inactivación de antiproteasas.

. Agresión a otros tipos celulares (celulas parenquimatosas, hematíes.)

.Las fibras nerviosas que segregan neuropéptidos son especialmente abundantes en el pulmón y el aparato digestivo.

-La liberación extracelular de éstas potentes sustancias a bajas concentraciones activan quimioquinas, citoquinas y moléculas de adhesión leucocitaria endotelial, amplificando la respuesta inflamatoria. Están implicados en las siguientes respuestas inflamatorias:

- daño de las células endoteliales, que consecuentemente produce un aumento de la permeabilidad vascular; cuando los PMN se adhieren al endotelio, si se activan, pueden no solo liberar estos productos, sino inducir la producción de ERO en el endotelio;
- daño a otras células, como glóbulos rojos o células del parénquima;

- inactivación de antiproteasas, como la [α1-antitripsina](#), lo cual provoca un incremento de la destrucción tisular; esto ocurre, por ejemplo, en el [enfisema](#) pulmonar;

- Quimioquinas (Quimiocinas): Son una superfamilia de proteínas pequeñas, que actúan, como activadores y factores quimiotácticos para tipos específicos de leucocitos. Son expresadas por una amplia gama de tipos celulares.

-Citoquinas (Citocinas): Son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos activados, que modulan la función de otros tipos celulares. Comprenden los factores estimulantes de colonias, que dirigen el crecimiento de las células precursoras inmaduras de la médula ósea, muchos de los factores de crecimiento clásicos, las interleucinas y las quimiocinas, que estimulan la adherencia de los leucocitos y dirigen su movimiento: quimiotaxis. Sus propiedades generales son las siguientes:

- Las citoquinas son producidas durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria, y la secreción de estos mediadores es transitoria y está fuertemente regulada.
- Muchos tipos celulares producen citoquinas.
- Las proteínas son pleiotrópicas porque pueden actuar sobre diferentes tipos celulares.
- Los efectos de las citoquinas son redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citoquinas.
- Las citoquinas son multifuncionales en el sentido de que una citoquina individual puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas.
- Las citocinas llevan a cabo sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana.

-El plasma, los fluidos tisulares y las células poseen mecanismos antioxidantes para protegerse de los radicales libres de oxígeno. Entre estos se encuentran:

- la enzima [superóxido dismutasa](#): que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno;
- la enzima [catalasa](#): que detoxifica el peróxido de hidrógeno;
- la [glutatión peroxidasa](#): otro potente detoxificador del H₂O₂;
- el [ácido úrico](#)⁵: un potente antioxidante presente en el plasma en una concentración mucho mayor que el ascorbato (vitamina C);
- la proteína [ceruloplasmina](#): la principal transportadora de [cobre](#) en el suero;
- la fracción plasmática libre de hierro: de la proteína [transferrina](#).

-Además existen compuestos de origen alimentario con capacidad antioxidante, que también intervienen en la neutralización de ERO:

- el α-tocoferol ([vitamina E](#)): liposoluble, con capacidad de protección de las membranas celulares;
- los [carotenoides](#) (como el β-caroteno) y los [polifenoles](#): como el [ácido cafeico](#) y la [quercetina](#);
- el ascorbato ([vitamina C](#)): hidrosoluble, capaz de regenerar los demás antioxidantes, como el glutatión o el α-tocoferol.
- Por ello, el efecto negativo de los ERO: Se observa si se produce un desequilibrio debido a una producción exagerada de estas sustancias, o por una disminución de los sistemas de defensa, enzimáticos y no enzimáticos.

-1.3.3.4.7)- Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos.

-Los [neutrófilos](#) y los [monocitos](#) contienen gránulos lisosomiales, necesarios para la digestión de los materiales fagocitados. Si estos compuestos se vierten al exterior, pueden amplificar la respuesta inflamatoria, ya que tienen un efecto destructor sobre los tejidos : [elastasas](#), [colagenasas](#), [proteasas](#).....
.Para contrarrestar su efecto, existen antiproteasas en el suero, fundamentalmente la α 1-antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa. Otra antiproteasa importante es la [\$\alpha\$ 2-macroglobulina](#).

-1.3.3.4.8)- Neuropéptidos.

-Los neuropéptidos son sustancias segregadas por los nervios sensoriales y varios tipos de leucocitos, que juegan un papel en la propagación de la respuesta inflamatoria. Entre ellos, se encuentran la [sustancia P](#) y la [neurocinina A](#), pertenecientes a la familia de los [taquininos](#) y producidos en el [SNC](#) y periférico. Los pulmones y el tracto gastrointestinal son ricos en fibras nerviosas que contienen sustancia P. Esta tiene muchas funciones: transmisión de las señales [dolorosas](#), regulación de la presión sanguínea, estimulación de la secreción de las células endocrinas, y aumento de la permeabilidad vascular.

-1.3.3.4.9)- Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas.

-Una gran variedad de fenómenos en la respuesta inflamatoria están mediados por proteínas plasmáticas que pertenecen a tres sistemas interrelacionados:

.1).[El sistema del complemento](#): las proteínas de este sistema están presentes en el plasma en forma inactiva, que cuando se activan se convierten en enzimas proteolíticas que degradan otras proteínas del complemento, formando una cascada; los elementos que participan en el proceso inflamatorio son C3a, C5a y en menor medida C4a, denominadas *anafilotoxinas*, que estimulan la liberación de histamina por los mastocitos, y por lo tanto producen vasodilatación; C5a además tiene capacidad quimiotáctica y activa la lipooxigenasa, generando leucotrienos;

. Es un mecanismo de defensa del huésped, frente a los agentes microbianos, que finaliza con ensamblaje del complejo de ataque de membrana (MAC) y la lisis del agente causante. Durante el proceso, se generan componentes del complemento, que dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización. .La activación del complemento se produce a través de dos mecanismos generales:

.1.1).La vía clásica, iniciada por complejos antígeno - anticuerpo.

.1.2).La vía alternativa, activada por endotoxinas, polisacáridos complejos y globulinas agregadas.

.Los componentes del complemento que presentan actividad inflamatoria son:

- C3a, que incrementa la permeabilidad vascular.
- C5a, que incrementa la permeabilidad vascular y presenta un elevado poder quimiotáctico para la mayor parte de los leucocitos.
- C3b, C3bi, u opsoninas, importantes en la fagocitosis. La proteína c3b también se encarga de la eliminación de los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo uniéndose al anticuerpo del complejo. Esta función es de gran utilidad para eliminar de la circulación inmunocomplejos de tamaño medio porque los de tamaño pequeño son eliminados por la orina y los de tamaño grande son fagocitados.

- C5b-9, o MAC (Membrane attack complex), que produce lisis celular y estimula el metabolismo del ácido araquidónico y la producción de metabolitos reactivos del oxígeno por parte de los leucocitos.

.2).La **coagulación**: La inflamación aumenta la producción de algunos factores de la coagulación y convierte al endotelio en trombogénico; en contrapartida, la **trombina** promueve la inflamación mediante la activación de receptores denominados PAR (*protease-activated receptors*), que activan diferentes respuestas: movilización de selectina-P, producción de quimioquinas y citoquinas, expresión de receptores para integrinas en el endotelio, inducción de la COX-2 y producción de prostaglandinas, producción de NO y PAF, y cambios en la forma endotelial. Como la coagulación y la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, la interferencia con la coagulación puede ser una estrategia terapéutica en algunas patologías para reducir la inflamación;

.El sistema de la coagulación se divide en dos sistemas relacionados entre sí, denominados vía intrínseca y vía extrínseca, que confluyen para activar un mecanismo hemostático primario. La coagulación es el proceso, por el cual, la sangre pierde su liquidez, tornándose similar a un gel y luego a una forma sólida.

.La vía intrínseca consiste en proenzimas plasmáticas, que son activadas por el factor de Hageman (factor XIIa), dando lugar a la activación de la trombina, la fragmentación del fibrinógeno y la generación de un coágulo de fibrina. Durante este proceso, se forman *fibrinopéptidos*, que inducen la permeabilidad vascular y que son quimiotácticos para los leucocitos. La trombina presenta propiedades inflamatorias, dando lugar a un aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio.

.Al mismo tiempo que el factor XIIa está induciendo la coagulación, también puede activar el sistema fibrinolítico, que da lugar a la aparición de plasmina, y que degrada la fibrina, causando de esta manera una solubilización del coágulo. La plasmina puede contribuir a la inflamación a través de varios mecanismos:

1. Fragmenta el C3.
2. Da lugar a la formación de productos de degradación de la fibrina, que puede incrementar la permeabilidad vascular.
3. Activa el factor de Hageman, amplificando la respuesta.

.3).las **quininas** (cininas): Son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas, denominadas quinínógenos, por la acción de enzimas específicas denominadas **calicreínas**; el sistema de quininas está íntimamente ligado a la coagulación: la forma activa del factor XII, FXIIa, que convierte la precalicreína del plasma en calicreína, que corta una proteína del plasma de alto peso molecular, para generar :

bradiquinina. La bradiquinina aumenta la permeabilidad vascular y causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos y dolor, efectos similares a los de la histamina. Por otro lado, la calicreína tiene efecto quimiotáctico, convierte C5 del sistema del complemento en C5a (también quimiotáctico) y convierte el plasminógeno en plasmina para degradar el coágulo secundario.

.El sistema de las quininas genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas, denominadas cininógenos, mediante proteasas específicas denominadas calicreínas, dando lugar, a la producción de bradisinina, que sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos, como la temperatura y el tacto.

-De estos tres sistemas, probablemente los mediadores de la inflamación más importantes in vivo son: bradiquinina, C3a, C5a y trombina.

--Resumen de los mediadores químicos de la inflamación aguda: La regulación de la vasodilatación se debe fundamentalmente a las prostaglandinas PGI₂ y TXA₂ y al NO, mientras que el aumento de la permeabilidad vascular parece mediado por la vía de la histamina, las anafilotoxinas (C3a y C5a), las

quininas, PAF y los leucotrienos C, D, y E. La quimiotaxis depende en gran medida de C5a, LTB4 y quimioquinas. Las citoquinas y las prostaglandinas también participan activamente en la activación de los leucocitos y el endotelio, así como en la producción de las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. Por último, la lesión hística puede atribuirse en gran medida a los efectos del NO, los radicales libres derivados del oxígeno y las enzimas lisosómicas de los leucocitos.

-Papel de los mediadores en las diferentes reacciones de la inflamación.

Papel en la inflamación	Mediadores
<u>Vasodilatación</u>	• <u>Prostaglandinas</u> • <u>Óxido nítrico</u> • <u>Histamina</u>
Aumento de la permeabilidad vascular	• <u>Histamina</u> y <u>Serotonina</u> • C3a y C5a (mediado por vasoaminas) • <u>Bradiquinina</u> • <u>Leucotrienos</u> C4, D4, E4 • Factor activador de las plaquetas (PAF) • <u>Sustancia P</u>
<u>Quimiotaxis</u> , reclutamiento de leucocitos y activación	• <u>TNF, IL-1</u> • <u>Quimioquinas</u> • C3a, C5a • <u>Leucotrieno</u> B4 • Productos bacterianos, como péptidos N-formilmetil
<u>Fiebre</u>	• <u>TNF, IL-1</u> • <u>Prostaglandinas</u>
<u>Dolor</u>	• <u>Prostaglandinas</u> • <u>Bradiquinina</u> • <u>Sustancia P</u>
Daño tisular	• Enzimas lisosomiales de los leucocitos • <u>Especies reactivas del oxígeno</u> •

-1.3.3.5)- Efectos Generales de la Inflamación.

-Las citoquinas IL-1 y TNF- α producidas por los macrófagos funcionan como "hormonas" de la inflamación, y actúan sobre el conjunto del organismo, para movilizar todos los recursos disponibles para luchar contra el agente infeccioso. En particular, su acción sobre el centro de la [fiebre](#), permite elevar la temperatura, lo que compromete la supervivencia bacteriana. Su acción sobre el hígado permite aumentar la síntesis de las [proteínas de fase aguda](#), que son también antibacterianas : [sistema del complemento](#), y [proteína C reactiva](#). La movilización de los PMN a partir de la médula ósea y su activación, son efectos decisivos, así como la activación de los fibroblastos durante la fase reparadora.

-Efectos sistémicos de la inflamación : Las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda, constituyen una gama de respuestas endocrinas, autónomas y conductuales como las siguientes:

.Endocrinas y metabólicas: secreción de proteínas de fase aguda por el hígado.

.Autónomas: una redirección del flujo sanguíneo desde el lecho cutáneo hasta los lechos vasculares profundos, con objeto de minimizar las pérdidas de calor a través de la piel , incrementar la frecuencia del pulso y la presión arterial, y disminuir la sudación

.Conductuales: tiritona, escalofríos, anorexia, somnolencia y malestar.

-Otras manifestaciones importantes son las siguientes:

-Fiebre : La fiebre es un aumento de la temperatura corporal, por encima de lo que se considera normal , más de 37°C. La fiebre actúa como respuesta adaptativa, que ayuda al cuerpo a combatir los organismos que causan enfermedades, y surge en respuesta a unas sustancias llamadas pirógenos, que se derivan de bacterias o virus, que invaden el cuerpo, o que son producidas por las propias células. El termostato del cuerpo humano es el hipotálamo , una región del cerebro. La IL-1 y el TNF interactúan con los receptores vasculares en los centros termorreguladores del hipotálamo, induciendo la producción local de prostaglandina E2, que da lugar a estimulación nerviosa simpática, vasoconstricción de los vasos cutáneos y fiebre.

.*Funciones de la fiebre:*

- Establecer una temperatura corporal no adecuada para el desarrollo de bacterias y virus: como estos microorganismos están adaptados para vivir a una temperatura de 37°C, elevando dicha temperatura el organismo consigue inhibir su crecimiento.
- Crear una temperatura más adecuada para el desarrollo de anticuerpos: Los glóbulos blancos aumentan al aumentar la fiebre.
- Aumentar el bombeo sanguíneo a la zona infectada, con lo que se produce un aporte mayor de glóbulos blancos (leucocitos), que tendrán como función eliminar los microorganismos.

.En las infecciones este aumento de la temperatura corporal, se relaciona normalmente con la activación del sistema inmune, haciendo que nuestro cuerpo dificulte la replicación, tanto de los virus como de las bacterias sensibles a la temperatura, y proporcionándole de este modo cierta ventaja.

.Leucocitosis : Aumento del número de leucocitos en la sangre, más de 10.000/mm³. :

- Neutrofilia : Aumento del número de neutrófilos en la sangre, más del 70% respecto a los valores normales.
- Eosinofilia: Aumento del número de eosinófilos en la sangre, más del 4% respecto a los valores normales.

-Patrones morfológicos en la inflamación aguda : Las respuestas inflamatorias presentan características que indican su posible causa y que dan lugar a patrones morfológicos característicos:

- La inflamación serosa: Cursa con un ligero incremento de la permeabilidad vascular, caracterizándose por la acumulación de líquido con muchas proteínas, que cuando ocurre en las

cavidades peritoneal, pleural o pericárdica, se denomina derrame, pero que también puede aparecer en cualquier otra localización; por ejemplo , las ampollas cutáneas por quemaduras.

- **La inflamación fibrinosa:** Se produce cuando la lesión da lugar a un incremento más marcado de la permeabilidad vascular, donde el exudado contiene grandes cantidades de fibrinógeno, que es convertido en fibrina, debido a la activación del sistema de la coagulación.
- **La inflamación supurativa o purulenta:** Se caracteriza por la producción de un exudado purulento o pus, constituido por leucocitos y células necróticas. Un absceso es una colección localizada de tejido inflamatorio purulento que se acompaña de necrosis por licuefacción. El empiema se define como un acúmulo purulento en una cavidad, mientras que un flemón, se refiere al acúmulo en un tejido blando.
- **Las úlceras** son erosiones locales de superficies epiteliales, por la alteración del tejido necrótico inflamado.

- Evolución de la inflamación aguda : El proceso de la inflamación aguda se puede alterar, por la naturaleza e intensidad de la lesión, por la localización y el tejido afectado, y por la respuesta del huésped, aunque generalmente el proceso tiene alguna de las siguientes cuatro formas de evolución:

1. **Resolución completa:** Con regeneración de las células originales y restablecimiento a la normalidad de la zona en la que se produjo la inflamación aguda. En estos casos, la destrucción tisular ha sido escasa, y las células del tejido afectado tienen la capacidad de regenerarse. Este proceso implica, una recuperación de la permeabilidad vascular normal, así como la eliminación del infiltrado leucocitario y de agentes extraños, que habían provocado el proceso inflamatorio.
2. **Formación de absceso:** Especialmente en las infecciones producidas por microorganismos piógenos.
3. **Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis) y cicatrización:** Ocurre cuando ha habido una gran destrucción tisular, cuando los tejidos sobre los que se ha producido la inflamación no tienen la capacidad de regenerarse, o cuando existe un abundante exudado de fibrina.
4. **Evolución hacia inflamación crónica:** Debido a la persistencia del agente causante de la inflamación o por alguna interferencia en el proceso de resolución normal, que no permita que se produzca una resolución completa.

-Factores que modifican la reacción inflamatoria : Es imposible determinar con frecuencia la causa de la inflamación a partir del estudio morfológico. La reacción inflamatoria se altera dependiendo del agente causal y de la capacidad de respuesta del huésped:

- **Factores relacionados con el agente causal :** El agente causal de la inflamación origina una reacción más o menos grave, dependiendo de: la cantidad, penetrancia, resistencia a la neutralización, potencial patógeno, duración y persistencia.
- **Factores relacionados con el huésped :** La capacidad de reacción varía de un sujeto a otro, dependiendo entre otros de:
 1. **Edad:** Las inflamaciones son más graves en niños y en ancianos.
 2. **Estado de nutrición:** Las deficiencias nutricionales producen hipoproteinemias.
 3. **Trastornos hematológicos:** Muchas enfermedades hematológicas, especialmente las que afectan al número y calidad de las células de la sangre modifican la reacción inflamatoria.
 4. **Alteraciones de la inmunidad:** Todas las alteraciones de la reacción inmunológica, se relacionan con un agravamiento y aumento de la incidencia de las inflamaciones.

5. Enfermedades generales subyacentes: Favorecen la aparición de inflamaciones y el retraso en su curación. Por ejemplo, algunas enfermedades crónicas como la: diabetes, amiloidosis o cualquier tipo de enfermedad sistémica.
6. Riego sanguíneo: El desarrollo y curación de una reacción inflamatoria requiere de la presencia de vasos, que contengan una buena perfusión del foco. La ausencia de vasos o la isquemia del foco, facilitan la necrosis y destrucción de la zona inflamada, además de la cronificación del proceso.

-1.3.3.6)- Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.

-Puesto que este potente proceso de defensa puede producir daños importantes en los tejidos del huésped, es importante mantenerlo bajo un estricto control. En parte, la inflamación desaparece simplemente porque los mediadores se producen en estallidos rápidos, solo mientras persiste el estímulo, tienen vidas medias cortas, y son degradados tras su liberación. Los neutrófilos también tienen una vida media corta, y mueren por apoptosis unas pocas horas después de dejar la sangre. Además, durante el desarrollo del proceso inflamatorio, se disparan una serie de señales de STOP, que sirven para terminar la reacción de forma activa:⁴:

- cambio en el tipo de metabolitos producidos a partir del [ácido araquidónico](#), cambiando los leucotrienos pro-inflamatorios, por las lipoxinas antiinflamatorias;
- los macrófagos y otras células liberan citoquinas antiinflamatorias, como: [TGF-β](#) e [IL-10](#);
- producción de mediadores lípidicos antiinflamatorios, como: [resolvinas](#) y [protectinas](#), derivados de [ácidos grasos poliinsaturados](#);

generación de impulsos nerviosos : [descargas colinérgicas](#), que inhiben la producción de TFN, por los macrófagos.

. La acetilcolina (ACh o ACo) es un neurotransmisor que fue aislado y caracterizado farmacológicamente por Henry Hallett Dale en 1914; después confirmado como un neurotransmisor, siendo el primero en ser identificado por Otto Loewi; por su trabajo recibió en 1936, el premio Nobel en Fisiología y Medicina. En el cerebro de los mamíferos, la información entre las neuronas, se transmite a través de sustancias químicas denominadas neurotransmisores, que se liberan en las [sinapsis](#), como respuesta a un estímulo específico. El neurotransmisor secretado actúa en sitios receptores especializados y altamente selectivos, que se localizan en la célula postsináptica, lo que provoca cambios en el metabolismo de ésta, modificando su actividad celular. La función de la acetilcolina, al igual que otros [neurotransmisores](#), es mediar en la actividad [sináptica](#) del [sistema nervioso](#).

.Ubicación: La acetilcolina está ampliamente distribuida en el [sistema nervioso central](#), particularmente implicada en los circuitos de la memoria, la recompensa ("reward"), los circuitos extrapiramidales y en el [sistema nervioso periférico](#), en el sistema nervioso autónomo : en la sinapsis en los ganglios autónomos, las células cromafines de la médula suprarrenal, todas las terminaciones parasimpáticas, y también en la innervación simpática de las glándulas sudoríparas.

.Estructura química: Se trata de un [éster](#) de [acetil-CoA](#) y [colina](#) con fórmula química :

[CH₃COOCH](#)

[2CH](#)

[2N⁺](#)

(CH

3)

3

.Metabolismo: La acetilcolina es [sintetizada](#) a partir de Colina y Acetil CoA, derivados del [metabolismo](#) de la [glucosa](#), a través de la [enzima](#) Colina [acetiltransferasa](#). Cuando se une a los muchos receptores nicotínicos de la placa motora de las [fibras musculares](#), causa potenciales excitatorios postsinápticos, que derivan en la generación de un potencial de acción en la fibra muscular con su correspondiente contracción. La acetilcolina tiene su uso también en el [cerebro](#), donde tiende a causar acciones excitatorias. Las [glándulas](#) que reciben impulsos de la parte [parasimpática](#) del [sistema nervioso autónomo](#), se estimulan de la misma forma. Por eso un incremento de acetilcolina, causa una reducción de la [frecuencia cardíaca](#) y un incremento de la producción de [saliva](#). Además posee efectos importantes, que median la función sexual eréctil, la micción : contracción del músculo detrusor vesical, relajación del trigono y del esfínter ureteral interno, así como efectos broncoconstrictores en los pulmones, que se acompañan de un incremento de la secreción de surfactante.

.Síntesis: La acetilcolina se sintetiza en las [neuronas](#), mediante la enzima [colinacetiltransferasa](#) también llamada colinoacetilasa, a partir de colina y [acetil-CoA](#) en la hendidura sináptica. Los compuestos orgánicos de [mercurio](#) tienen gran afinidad por los [grupos sulfhídricos](#), por lo que se les atribuye el efecto de disfunción de la enzima colina acetiltransferasa. Esta inhibición puede producir deficiencia de acetilcolina, contribuyendo a una sintomatología de disfunciones motoras.

-Eliminación: Normalmente, la acetilcolina se elimina rápidamente una vez realizada su función; esto lo realiza la enzima [acetilcolinesterasa](#), que transforma la acetilcolina en colina y [acetato](#). La enzima posee dos isoformas: una ubicada en la hendidura sináptica (AChE), y otra sérica, sintetizada principalmente en el hígado, denominada Acetilcolinesterasa Sérica (BChE). Ésta última es la responsable de impedir el uso terapéutico de la acetilcolina, por degradarla rápidamente, cuando se administra en forma intravenosa.

.Efectos por inhibición: La inhibición de la enzima [acetilcolinesterasa](#) provoca efectos devastadores en los agentes nerviosos, con el resultado de una estimulación continua de los [músculos](#), glándulas y el sistema nervioso central. Ciertos [insecticidas](#), deben su efectividad a la inhibición de esta enzima en los insectos. Por otra parte, desde que se asoció una reducción de acetilcolina con la [enfermedad de Alzheimer](#), se están usando algunos [fármacos](#), que inhiben esta enzima para el tratamiento de esta enfermedad.

.Agonistas y antagonistas: La [botulina](#) actúa evitando la liberación de acetilcolina, la [nicotina](#), al igual que la [muscarina](#), es una sustancia [colinérgica](#), que actúa incrementando la actividad de ciertos receptores de acetilcolina; por el contrario, la [atropina](#) y la [escopolamina](#) ,actúan bloqueando dichos receptores, por lo que la atropina y la escopolamina son agentes [anticolinérgicos](#). La histamina actúa disminuyendo la acción de la acetilcolina, entonces tomando antihistamínicos, estamos reduciendo su acción, con lo que mejoraría algunas enfermedades como las distonías, que se caracterizan por una contracción continua de los músculos.

.Propiedades: Debido a lo difuso de sus acciones y su rápida [hidrólisis](#) por la acetilcolinesterasa, la acetilcolina no tiene virtualmente ninguna aplicación terapéutica. Farmacológicamente, la acetilcolina tiene diversos efectos en ciertos órganos y sistemas del cuerpo:

- [Sistema cardiovascular](#): [vasodilatación](#), disminución de la [frecuencia cardíaca](#) por efecto [cronotrópico](#) negativo, disminución de la velocidad de conducción del [nodo sinoauricular](#) y [auriculoventricular](#), y una disminución en la fuerza de contracción cardíaca, por efecto inotrópico negativo. Es importante remarcar que los vasos sanguíneos carecen de innervación parasimpática, por lo que los efectos vasodilatadores causados por acetilcolina, no se observan fisiológicamente, sino ante la administración exógena del neurotransmisor.

- **Tracto gastrointestinal:** Aumenta la motilidad, secreción glandular y el peristaltismo gastrointestinal. Estos efectos, son exacerbados por agonistas directos o indirectos colinérgicos, particularmente muscarínicos, que pueden derivar en efectos como: [náusea](#), [vómito](#) y [diarrea](#).
- **Sistema pulmonar:** Provoca broncoconstricción y aumenta la secreción de agente surfactante.
- **Vesical:** Favorece la micción, mediante tres procesos: contracción de músculo detrusor, relajación del trigono vesical y del esfínter ureteral interno.
- **En el ojo:** produce la contracción del músculo circular del iris, generando miosis. Además, permite que se dé el reflejo de acomodación, por relajación de las fibras de la zónula, al contraerse el músculo ciliar. Adicionalmente, este efecto permite aumentar el drenaje de humor acuoso de los conductos de Schlemm.
- **En la piel:** aumenta la secreción de la glándulas sudoríparas, que al aumentar la secreción de sudor, favorecen la disipación de calor, siendo este efecto de particular interés clínico en niños, donde representa uno de los principales mecanismos de mantenimiento de la temperatura.

.Enfermedades relacionadas: La [miastenia gravis](#), que es una [enfermedad autoinmune](#), caracterizada por debilidad muscular y fatiga. Ocurre cuando el cuerpo produce de forma inapropiada [anticuerpos](#), contra los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular, y de este modo inhibe la transmisión de señales de la acetilcolina. Los [fármacos](#) que inhiben la acetilcolinesterasa, por ejemplo: [neostigmina](#) o [fisostigmina](#), son efectivos para el tratamiento de esta afección.

.La distonía es una enfermedad caracterizada por una contracción muscular permanente; que puede estar provocada por un exceso de acetilcolina a nivel muscular. La toxina botulínica es un anticolinérgico inyectable. Los antihistamínicos inhiben la histamina, con lo que se produce una disminución de la acción de la acetilcolina.

- Resumen de los efectos de la inflamación y sus mediadores principales :

- Vasodilatación : Prostaglandinas y óxido nítrico.
- Aumento de la permeabilidad vascular : Aminas vasoactivas : histamina y serotonina; C3a y C5a (por inducción de la liberación de aminas vasoactivas; Bradiquinina.; Leucotrienos C4, D4, E4; Factor activador de las plaquetas.
- Quimiotaxis, activación leucocítica : C5a ; Leucotrieno B4 ; Productos bacterianos ;Quimioquinas (p.ej., interleucina 8, IL-8) .
- Fiebre : IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) ; Prostaglandinas E2.
- Dolor :Prostaglandinas ; Bradiquinina .
- Lesión hística :Enzimas lisosómicas de neutrófilos y macrófagos; Metabolitos de oxígeno; y Óxido nítrico .

-1.3.4)- Inflamación Crónica.

- Cuando la inflamación se mantiene durante un tiempo prolongado ,semanas o meses, se habla de inflamación crónica, en la que coexisten el daño tisular y los intentos de reparación, en diversas combinaciones.⁴ . Puede producirse por mantenimiento de la inflamación aguda , si no se resuelve la causa, o bien empezar de manera progresiva y poco evidente, sin las manifestaciones de la inflamación aguda. Este segundo caso, es el responsable del daño tisular de algunas de las enfermedades humanas más invalidantes, como: la [artritis reumatoide](#), la [aterosclerosis](#), la [tuberculosis](#) o la [fibrosis pulmonar](#). Además, es importante en el desarrollo del [cáncer](#), y en enfermedades que anteriormente se consideraban exclusivamente degenerativas, como el [Alzheimer](#).

-En caso de no resolución, se drenan también las bacterias, y se extiende la infección por vía [linfática](#): linfangitis (inflamación de los [vasos linfáticos](#)), y linfadenitis (inflamación de los [ganglios linfáticos](#)).

-1.3.4.1)- Causas.

-Entre las causas de la inflamación crónica se pueden distinguir:

-1.3.4.1.1)- Infecciones Persistentes.

-En el caso de microbios difíciles de erradicar, como: [micobacterias](#), ciertos hongos, virus y parásitos; que pueden dar lugar a la formación de [granulomas](#).

-1.3.4.1.2)- Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune.

-En algunas enfermedades en las que la [respuesta inmunitaria](#), se produce de manera exagerada o inapropiada, en relación al agente desencadenante, donde la inflamación crónica juega un papel importante en el aspecto patológico de las mismas. En estos casos, como la respuesta inmune está sobredimensionada, no produce beneficio, sino daño. Por ejemplo:

- en las enfermedades [autoinmunes](#): El sistema inmune de un individuo, produce anticuerpos contra sus propios tejidos, provocando una reacción inmune continua, que resulta en inflamación crónica y daño de los tejidos; es el caso de: la [artritis reumatoide](#) y la [esclerosis múltiple](#);
- en otros casos: Se produce una respuesta inmune exagerada frente a microbios, como en la [enfermedad de Crohn](#), en la que se produce una reacción frente a las bacterias intestinales;
- en las reacciones [alérgicas](#): Se produce una respuesta desproporcionada a agentes ambientales comunes, como en el [asma](#) bronquial.

-En este tipo de enfermedades, se suelen producir brotes repetidos de inflamación, por lo que se pueden observar características mixtas de la inflamación aguda y crónica.

-1.3.4.1.3)- Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos.

-Dichos agentes pueden ser:

- exógenos: Como el polvo de [sílice](#), un material inerte y no degradable, que inhalado por periodos prolongados, puede producir la enfermedad inflamatoria de los pulmones, conocida como [silicosis](#);
- endógenos: La acumulación de lípidos endógenos tóxicos (véase también [LDL](#)) en los vasos sanguíneos, produce una inflamación crónica de los mismos, causando [aterosclerosis](#).

-1.3.4.2)- Características.

-Mientras que la inflamación aguda se caracteriza por la aparición de cambios vasculares, edema e infiltración de neutrófilos, la inflamación crónica presenta las siguientes características distintivas:

- infiltración con células mononucleares: macrófagos, [linfocitos](#) y [células plasmáticas](#);
- destrucción de tejidos: debido a la persistencia del agente o de las células inflamatorias;
- intentos de reconstrucción: reemplazando el tejido dañado con [tejido conectivo](#), con proliferación de vasos ([angiogénesis](#)) y, sobre todo, [fibrosis](#).

-Además de los infiltrados celulares, en la inflamación crónica es muy importante el crecimiento de vasos sanguíneos ([angiogénesis](#)) y linfáticos, estimulado por [factores de crecimiento](#) como [VEGF](#), producidos por macrófagos y células endoteliales.

-1.3.4.3)- Células Implicadas en la Inflamación Crónica.

-1.3.4.3.1)- Macrófagos.

- Los [macrófagos](#) son el tipo celular dominante en la inflamación crónica, siendo uno de los componentes del [sistema fagocítico mononuclear](#), también denominado sistema retículo-endotelial, que está formado por células originadas en la [médula ósea](#). Los macrófagos son células residentes en los tejidos, que se originan a partir de los [monocitos](#) del plasma. Sin embargo, mientras que los monocitos tienen una vida media corta de 1 día, los macrófagos tisulares sobreviven durante meses o años. Según el tejido en el que se encuentran, los macrófagos tisulares reciben nombres diferentes: por ejemplo, los [histiocitos](#) del [tejido conjuntivo](#), las [células de Kupffer](#) del [hígado](#), las [células de Langerhans](#) de la [epidermis](#), los [osteoclastos](#) del [tejido óseo](#), la [microglía](#) del SNC, o los macrófagos alveolares del [pulmón](#).

. Los macrófagos tisulares son células centinela, conjuntamente con los mastocitos, ya que presentan receptores específicos, capaces de detectar agentes infecciosos, como los [receptores de tipo Toll](#). La unión de estos receptores a sus ligandos, produce la activación de los macrófagos, proceso que puede inducirse además por la presencia de [citoquinas](#), como el [interferón-γ](#) (IFN-γ), una molécula segregada por los [linfocitos T](#) activados, y por las [células NK](#).

-Los productos de los macrófagos activados, eliminan microbios e inician el proceso de reparación tisular, y son los responsables de la mayor parte de los daños tisulares en la inflamación crónica. Entre estos productos, podemos destacar las [especies reactivas del oxígeno](#) (ERO) y del [nitrógeno](#), así como: las [enzimas lisosomales](#), las [citoquinas](#), los [factores de crecimiento](#) y otros [mediadores de la inflamación](#). Algunos de estos productos, como los radicales libres, son tóxicos, y destruyen tanto los microbios como los tejidos; otros atraen otros tipos celulares o inducen la producción de colágeno, por parte de los [fibroblastos](#), o la [angiogénesis](#). De hecho, podrían existir dos poblaciones diferentes de macrófagos activados, en función del tipo de activación que hayan sufrido:

- activación por microbios o IFN-γ con : producción de sustancias inflamatorias, dañinas para los tejidos: ROS y RNS; [proteasas](#); citoquinas; factores de [coagulación](#); y metabolitos del [ácido araquidónico](#);
- activación por [IL-4](#) y otras citoquinas con : producción de sustancias mediadoras de la reparación tisular: factores de crecimiento; citoquinas fibrogénicas; factores angiogénicos como [FGF](#)....

-La artillería destructiva a disposición de los macrófagos, los convierte en unos eficaces combatientes en la lucha contra la invasión por agentes patógenos, pero se convierte en un arma temible de doble filo, cuando se dirige hacia los propios tejidos. Por ello, la destrucción de tejidos es un elemento característico de la inflamación crónica, ya que a diferencia de la inflamación aguda, en la que los macrófagos desaparecen, cuando se elimina la causa : muriendo o entrando en las vías linfáticas; en la inflamación crónica los macrófagos, se acumulan, aumentando los daños colaterales.

-1.3.4.3.2)- Linfocitos.

-Los linfocitos son células que se movilizan en la [respuesta específica](#) del sistema inmune, activándose con el objetivo de producir [anticuerpos](#), y células capaces de identificar y destruir el microbio patógeno.

.Los macrófagos segregan citoquinas : sobre todo [TNF](#) e [IL-1](#)) y [quimioquinas](#), capaces de reclutar leucocitos a partir de la sangre, y movilizarlos hacia la zona afectada.

.Las interacciones entre linfocitos y macrófagos son bidireccionales, ya que los macrófagos reclutan y activan linfocitos, y estos a su vez segregan citoquinas : sobre todo IFN- γ , con una potente capacidad de activar macrófagos. De manera que una vez que los linfocitos entran en acción, la inflamación tiende a agravarse, convirtiéndose en crónica y severa.

-1.3.4.3.3)- Células Plasmáticas.

-Las [células plasmáticas](#) se diferencian a partir de los linfocitos B activados. Su función consiste en la producción de grandes cantidades de anticuerpos dirigidos contra el microbio patógeno, o en ocasiones contra antígenos endógenos , en las enfermedades [autoinmunes](#). En algunos pacientes con inflamación crónica, como la [artritis reumatoide](#), por ejemplo, las células plasmáticas, linfocitos y células presentadoras de antígenos, se acumulan en nódulos similares a los [ganglios linfáticos](#), que contienen incluso centros germinales bien definidos. Estos nódulos se denominan *órganos linfoides terciarios*.

-1.3.4.3.4)- Eosinófilos.

-Los [eosinófilos](#) son abundantes en reacciones inflamatorias mediadas por [IgE](#) y en infecciones por [parásitos](#). Estos leucocitos tienen gránulos que contienen la [proteína básica principal](#), una proteína catiónica muy básica, que es tóxica tanto para los parásitos, como para los tejidos. Tienen por ello, un papel importante en la destrucción de tejidos en reacciones inmunes, como las alergias.

-1.3.4.3.5)- Mastocitos.

-Los [mastocitos](#), como los macrófagos, son células centinelas ampliamente distribuidas por los tejidos, que reaccionan al estrés físico : calor, frío, presión, y participan tanto en la inflamación aguda como en la crónica. En sus membranas, tienen receptores para IgE, que en reacciones de hipersensibilidad inmediata, estimulan la degranulación, liberando mediadores como: [histamina](#) y [prostaglandinas](#). Este tipo de reacción ocurre en las reacciones alérgicas, pudiendo llegar a producir un [choque anafiláctico](#). En la inflamación crónica, como presentan una gran variedad de mediadores, pueden promover o limitar la inflamación, en función de las circunstancias.

-1.3.4.3.6)- Neutrófilos.

-Aunque los [neutrófilos](#) (PMN) son característicos de la inflamación aguda, en muchos casos de inflamación crónica, puede detectarse la presencia de PMN durante meses, bien debido a la persistencia de la infección o de mediadores producidos por los linfocitos. Esto ocurre por ejemplo en la [osteomielitis](#) : infección bacteriana crónica del hueso, o en el daño crónico de los pulmones, inducido por el humo del tabaco y otros irritantes.

-1.3.4.4)- Inflamación Granulomatosa.

- Es un patrón característico de inflamación crónica, que solo se encuentra en algunos casos bien definidos de inflamación crónica. Un granuloma es un intento celular de aislar un cuerpo extraño, que no puede ser

fagocitado. Normalmente se produce una fuerte activación de linfocitos T, que induce a su vez, a la activación intensa de los macrófagos. Como resultado de esta activación, se producen los granulomas, que son focos de inflamación crónica, en los que el agente patógeno está en el centro, rodeado por macrófagos transformados en células pseudo-epiteliales, rodeados por leucocitos mononucleares, sobre todo linfocitos, y en ocasiones células plasmáticas. El prototipo de enfermedad granulomatosa es la [tuberculosis](#), pero los granulomas pueden identificarse en otras enfermedades, como la: [sífilis](#), [vasculitis](#), [sarcoidosis](#), [lepra](#) o la [enfermedad de Crohn](#). Se pueden detectar dos tipos fundamentales de granulomas:

- Por cuerpo extraño: generados por materiales externos relativamente inertes, como el [talco](#) : asociado con el abuso intravenoso de drogas; suturas u otros materiales que no se fagocitan fácilmente; frecuentemente debido al uso de [prótesis](#); material quirúrgico; sílice; berilio...
- Inmunitario: inducido por una variedad de agentes capaces de inducir una respuesta inmune, mediada por células, cuando el agente patógeno es difícilmente degradable.

-El granuloma puede ir asociado a:

- Necrosis.
 - Caseosa: producida por micobacterias.
 - Abscesificada: en la [enfermedad por arañazo de gato](#), infecciones por [bartonella](#)...
- Fibrosis: que limita perfectamente el granuloma, como ocurre en la [sarcoidosis](#).
- Linfocitos y células plasmáticas: rodeándolo.
- Otros granulomas: no individuales, sino fusionados : tuberculosis o brucelosis.

-Cuando existe mucha fibrosis, se diferencia perfectamente el granuloma y se denomina [sarcoidosis](#): enfermedad que afecta principalmente al pulmón, ganglios linfáticos, piel, conjuntiva, riñón... Otras veces se puede formar un espacio con gas; también pueden aparecer cristales de ácido úrico, que se depositan formando el granuloma : gota. Y en la tuberculosis, el granuloma se caracteriza por necrosis caseosa central, sin inclusiones y sin fibrosis, lo que lo diferencia de la [sarcoidosis](#). Sin embargo, hay tantas presentaciones atípicas de granulomas, que siempre es necesario identificar el agente patógeno, por otros métodos: tinciones específicas, cultivos celulares, técnicas moleculares : como la técnica de Reacción en cadena de la polimerasa o [PCR](#), o estudios serológicos.

-1.3.5)- Véase También.

- [Antiinflamatorio](#)
- [Antiinflamatorio no esteroideo](#)
- [Tumor](#)

-1.3.6)- Referencias.

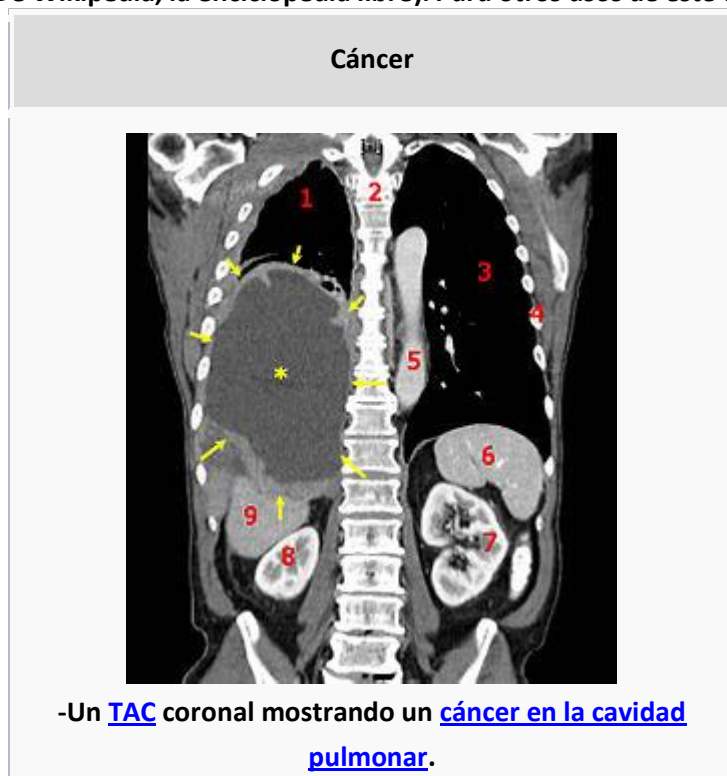
1. [Volver arriba ↑](#) Abbas, A.B.; Lichtman A.H. (2009). «Ch.2 Innate Immunity». *Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system* (3rd edición). Saunders (Elsevier). ISBN 978-1-4160-4688-2.
2. [Volver arriba ↑](#) Goldsby Richard, *Inmunología*, 5.ª edición, Editorial Mc Graw Hill, Capítulo I pág. 7.
3. [Volver arriba ↑](#) Cohnheim, Julius. *Ueber Entzündung und Eiterung*. 1867
4. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b ^c ^d ^e ^f ^a Kumar, MBBS, MD, FRCPATH, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Ch.2 Acute and chronic inflammation». En Saunders (Elsevier). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (8th edición). ISBN 978-1-4160-3121-5.

5. [Volver arriba ↑](#) «[Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis](#)», *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 6858–6862, 1981, <http://www.pnas.org/content/78/11/6858.full.pdf+html>,

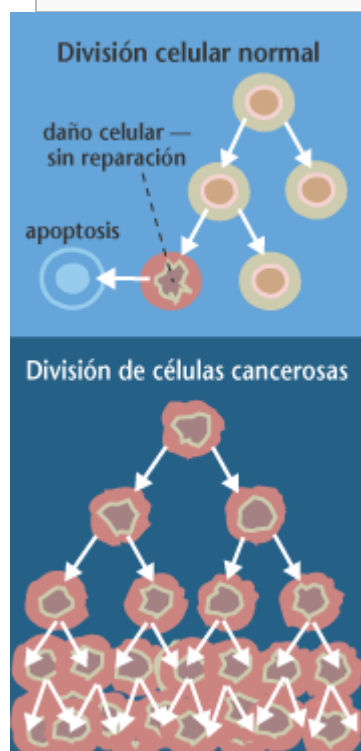
-Esta página fue modificada por última vez el 31 oct 2015 a las 21:59.

-1.4)- CÁNCER (NEOPLASIAS).

(De Wikipedia, la enciclopedia libre). Para otros usos de este término, véase: [Cáncer \(desambiguación\)](#).



Leyenda: → tumor ←, ★ [derrame pleural](#) central,
1 & 3 pulmones, 2 columna vertebral, 4 costillas, 5 [aorta](#),
6 [bazo](#), 7 & 8 riñones, 9 hígado.



-Esquema en el que se representa la división de las células normales, el fenómeno de la [apoptosis](#) o muerte celular programada, y la división de las células cancerosas, las cuales escapan a la apoptosis.

-El cáncer es el nombre común, que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas, en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las [células](#) del cuerpo.¹ Puede comenzar de manera localizada, y diseminarse a otros [tejidos](#) circundantes.² En general, conduce a la [muerte](#) del paciente, si este no recibe tratamiento adecuado. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer. Los más comunes son: de [piel](#), [pulmón](#), [mama](#) y [colorrectal](#).³

- El cáncer se menciona en documentos históricos muy antiguos, entre ellos, papiros egipcios del año 1600 a. C., que hacen una descripción de la enfermedad. Se cree que el médico [Hipócrates](#) fue el primero en utilizar el término *carcinos*.⁴ La utilización por Hipócrates de este término "[carcinos](#)" (relativo al cangrejo), sería porque relacionó el crecimiento de las células, con el modo del cuerpo del cangrejo. El término cáncer proviene de la palabra griega *karkinoma*, equivalente al latino cáncer.⁵ El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento de la proliferación de un grupo de células denominado tumor o neoplasia, y la capacidad invasiva que les permite colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, proceso conocido como metástasis.⁶

-La malignidad del cáncer es variable, según la agresividad de sus células y demás características biológicas de cada tipo tumoral. En general, el comportamiento de las células cancerosas, se caracteriza por carecer del control reproductivo que requiere su función original, perdiendo sus características primitivas, y adquiriendo otras que no les corresponden; como la capacidad de invadir en forma progresiva y por distintas vías órganos próximos, o incluso diseminándose a distancia ([metástasis](#)), con crecimiento y división, más allá de los límites normales del órgano al que pertenecían primitivamente, diseminándose por el organismo, fundamentalmente a través del [sistema linfático](#) o el [sistema circulatorio](#), y ocasionando el crecimiento de nuevos [tumores](#), en otras partes del cuerpo alejadas de la localización original.⁷

- Las diferencias entre tumores benignos y malignos, consisten en que los primeros son de crecimiento lento, no se propagan a otros tejidos y rara vez [recidivan](#) tras ser extirpados; mientras que los segundos, son de crecimiento rápido, se propagan a otros tejidos, [recidivan](#) con frecuencia tras ser extirpados, y provocan la muerte en un periodo variable de tiempo, si no se realiza tratamiento.⁸ Los tumores malignos tienen repercusiones graves, puesto que estas células consumen los [nutrientes](#) que necesitan otros órganos. Estas masas cancerosas cada vez mayores consumen nutrientes y energía. Mientras crece un tumor, este crea vasos sanguíneos ([angiogénesis](#)) para alimentarse, ya que requiere energía, de modo que "mata de hambre" a los órganos que lo rodean.⁹ Los tumores benignos pueden recurrir localmente en ciertos casos, pero no suelen dar metástasis a distancia, ni matar al portador, con algunas excepciones. Las células normales al entrar en contacto con las células vecinas inhiben su multiplicación, pero las células malignas no tienen este freno. La mayoría de los cánceres forman tumores sólidos, pero algunos no, por ejemplo en la [leucemia](#).¹⁰

-El cáncer puede afectar a personas de todas las edades, incluso a fetos, pero el riesgo de sufrir los más comunes, se incrementa con la edad. El cáncer causa cerca del 13 % de todas las muertes. De acuerdo con la [Sociedad Americana Contra el Cáncer](#), 7.6 millones de personas murieron por esta enfermedad en el mundo durante el año [2007](#).¹¹

-El proceso por el cual se produce el cáncer : [carcinogénesis](#), es causado por anormalidades en el material [genético](#) de las células. Estas anormalidades pueden ser provocadas por distintos agentes [carcinógenos](#), como la [radiación ionizante](#), [ultravioletas](#), productos químicos procedentes de la industria, del humo del [tabaco](#), y de la contaminación en general, o de agentes infecciosos como el [virus del papiloma humano](#) o el [virus de la hepatitis B](#).⁷ Otras anormalidades genéticas cancerígenas son adquiridas durante la [replicación](#) normal del [ADN](#), al no corregirse los errores que se producen durante dicho proceso, o bien son [heredadas](#), y por consiguiente, se presentan en todas las células desde el nacimiento y originan mayor probabilidad de que se presente la enfermedad. Existen complejas interacciones entre el material genético y los carcinógenos, un motivo por el que algunos individuos desarrollan cáncer después de la exposición a carcinógenos y otros no. Nuevos aspectos de la [genética](#) del cáncer, como la [metilación](#) del [ADN](#) y los [microARNs](#), están siendo estudiados como importantes factores a tener en cuenta por su implicación.¹²

-Las anormalidades genéticas encontradas en las células cancerosas pueden consistir en una [mutación](#) puntual, [translocación](#), [amplificación](#), [deleción](#), y ganancia o pérdida de un [cromosoma](#) completo. Existen genes que son más susceptibles a sufrir mutaciones que desencadenen cáncer. Esos genes, cuando están en su estado normal, se llaman [protooncogenes](#), y cuando están mutados se llaman [oncogenes](#).¹³ Lo que esos genes codifican suelen ser receptores de factores de crecimiento, de manera que la mutación genética hace que los receptores producidos estén permanentemente activados, o bien codifican los

factores de crecimiento en sí, y la mutación puede hacer que se produzcan factores de crecimiento en exceso y sin control.¹³.

-Índice:

- 1.4)- CÁNCER (NEOPLASIAS).
- 1.4.1)- Historia.
- 1.4.2)- [Clasificación](#)
- 1.4.2.1 [Nomenclatura](#).
- 1.4.2.2)- [Conceptos semejantes](#).
- 1.4.3)- [Epidemiología](#).
- 1.4.4)- [Etiología](#) .
- 1.4.4.1)- [Productos Químicos](#).
- 1.4.4.2)- [Factores Dietéticos y Ejercicio](#).
- 1.4.3.3)- [Infección](#).
- 1.4.4.4)- [Radiación](#).
- 1.4.4.5)- [Genética](#).
- 1.4.4.6)- [Agentes Físicos](#).
- 1.4.4.7)- [Hormonas](#).
- 1.4.4.8)- [Autoinmunidad e Inflamación](#).
- 1.4.4.9) [Permeabilidad Intestinal Aumentada](#).
- 1.4.5)- [Patogenia](#) -
- 1.4.5.1)- [Mecanismos Supresores de Tumores](#).
- 1.4.5.2)- [Morfología y Crecimiento Tumoral](#).
- 1.4.5.3)- [Genética](#).
- 1.4.6)- [Diagnóstico](#) .
- 1.4.6.1)- [Biomarcadores](#).
- 1.4.6.2)- [Gradación y Estadificación](#).
- 1.4.7)- [Tratamiento](#) .
- 1.4.7.1)- [Cirugía](#)-
- 1.4.7.2)- [Radioterapia](#).
- 1.4.7.3)- [Quimioterapia](#).
- 1.4.7.4) [Inmunoterapia o Terapia Biológica](#).
- 1.4.7.5)- [Hormonoterapia](#).
- 1.4.7.6)- [Trasplante de Médula Ósea](#).
- 1.4.7.7)- [Terapia Génica](#).
- 1.4.7.8)- [Aspectos Psicológicos](#).
- 1.4.7.9)- [Cuidados Paliativos](#).
- 1.4.8)-Pronóstico.
- 1.4.8.1)- [Screening](#).
- 1.4.9)- [El Cáncer en el Mundo Animal](#).
- 1.4.10)- [Tumores en el Mundo Vegetal](#).
- 1.4.11)- [Terminología](#).
- 1.4.12)- [Referencias](#).
- 1.4.13)- [Enlaces Externos](#).

-1.4.1)- Historia del Cáncer

-El estudio del cáncer se llama oncología. Los cánceres se han conocido en la humanidad desde épocas antiguas. El cáncer comienza cuando las células en una parte del cuerpo comienzan a crecer fuera de mando. Varias diversas partes del cuerpo pueden ser afectadas por el cáncer.

-Las referencias más tempranas del cáncer, se han encontrado entre tumores fosilizados de hueso, en momias humanas del Egipto antiguo, y sus referencias se han encontrado en manuscritos antiguos. El cáncer de mama fue uno de los cánceres tumorales que se conoce desde antiguas épocas. La descripción más antigua del cáncer, aunque sin utilizar el término «cáncer», proviene de [Egipto](#), del [1600 a. C.](#) aproximadamente. El [papiro Edwin Smith](#) describe 8 casos de tumores o úlceras del cáncer, que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada "la orquilla de fuego". El escrito dice sobre la enfermedad: «No existe tratamiento» cuando el tumor es sangrante, duro e infiltrante. A lo mínimo un caso descrito es de un hombre. También se hacen descripciones en el [antiguo Egipto](#) y en el [papiro Ebers](#).⁴ Más tarde [Hipócrates](#) describe varios casos y apunta que las pacientes con el cáncer extendido y profundo, no deben ser tratadas pues viven por más tiempo.⁴ En su obra "*Enfermedades de la mujer*", [Hipócrates](#) prestó atención al "*karkinoma*" de mama avanzado.⁶

.Segun otros fue el médico [Galeno](#), el primero en utilizar el término «[cáncer](#)», del latín *cancrum*, por la asociación con los cangrejos.⁶ Las ideas de Galeno eran diferentes de las de Hipócrates y los egipcios. [Aulo Cornelio Celso](#) en el siglo I y Galeno en el siglo II refirieron la extirpación de los tumores mamarios y el uso del [cauterio](#) para la cirugía mamaria.⁶ Celso creía que una intervención imprudente sobre el cáncer, podría ser dañina y exasperar el tumor.⁵ Se atribuye a Leónidas de Alejandría, médico griego, el primer procedimiento quirúrgico registrado para el cáncer de mama, antecedente de la moderna [mastectomía](#).⁶ Con eso se distanciaba de los tratamientos o medicaciones usadas comúnmente hasta entonces, como baños tibios o [aceite de ricino](#), entre otros. Además, Leónidas señaló la retracción del pezón como signo de malignidad para un tumor mamario.⁵

. En el siglo VI, [Aecio de Amida](#) señaló la posibilidad de que en el cáncer de mama coexistan tumefacciones satélites en el hueco axilar.⁵ En el siglo VII, el cirujano bizantino [Pablo de Egina](#) buscó perfeccionar la técnica de extirpación del cáncer de mama mediante el raspado de los ganglios de la axila.⁵

.Por [siglos](#) los médicos han descrito casos similares, todos teniendo una triste conclusión. No fue sino hasta que la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio en el [siglo XVII](#), que se lograron felices avances. En este siglo se pudo determinar la relación entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares. El cirujano francés [Jean Louis Petit](#) ([1674-1750](#)), con su remoción de los nódulos linfáticos; y posteriormente el cirujano [Alfredo Velpeau](#) ([1795-1867](#)), abrieron el camino a la [mastectomía](#) moderna.⁷, siendo el autor de la obra más importante en esta materia de su época: "*Tratado de las enfermedades del seno y de la región mamaria*".⁷ Posteriormente, [William Stewart Halsted](#), inventó la operación conocida como "mastectomía radical de Halsted", procedimiento popular hasta fines de la década de 1970.

-Historia de las causas del cáncer: Han habido teorías numerosas sobre las causas del cáncer en las diferentes edades. Por ejemplo, los Egipcios antiguos culpaban a Dioses por cánceres. Hipócrates creyó que el cuerpo tenía 4 humores (fluidos corporales): sangre, flema, bilis amarilla, y bilis negra, y que el desequilibrio de estos humores, con un exceso de la bilis negra en diversos sitios del cuerpo, podría causar el cáncer llamada teoría humoral. Luego vino la teoría de la linfa, de Stahl y Hoffman, que teorizaron que el cáncer era un compuesto de la fermentación y de la linfa de la degeneración, variando en densidad, acidez, y alcalinidad. Zacutus Lusitani (1575–1642) y Nicholas Tulp (1593–1674), doctores en Holanda, concluyeron que el cáncer era contagioso.

.Rudolph Virchow (1821–1902), sugirió que todas las células, incluyendo las células cancerosas, estén derivadas de otras células, proponiendo la teoría crónica de la irritación. En los 1860s, el cirujano Alemán, Karl Thiersch, mostró que los cánceres se extienden por metástasis con la extensión de células malas y no a través de un líquido.

. La detección temprana del cáncer, apareció con la primera prueba de cribado. con el Examen de frotis, desarrollada por George Papanicolaou, como método de la investigación en la comprensión del ciclo menstrual, y de que podría ayudar en encontrar el cáncer de cuello del útero temprano, presentando sus conclusiones en 1923. Pero recién, en los años 60s. la Sociedad del Cáncer Americana (ACS) oficializó la prueba, siendo usada ampliamente. Los métodos Modernos de la mamografía fueron desarrollados recién en los años 60 , pero será recomendados oficialmente para la investigación de cáncer de pecho por el ACS, en 1976.

-Cirugía del cáncer: Prosperó a principios de siglo 20 siglos, después del adelanto de la anestesia; Bilioth en Alemania, Handley en Londres, y Halsted en Baltimore, fueron los pioneros de la cirugía del cáncer. Guillermo Stewart Halsted, profesor de la cirugía en la Universidad John Hopkins, desarrolló la mastectomía radical durante la década pasada del siglo XIX para los cánceres de pecho. Su trabajo fue basado en W. Sampson Handley.

.Stephen Paget, cirujano Inglés durante este tiempo encontró que los cánceres se extendieron vía la circulación de sangre. Esta comprensión de la metástasis se convirtió en un elemento clave en el reconocimiento de los pacientes que pudieron y no pudieron beneficiarse de cirugía del cáncer.

- Radioterapia: En 1896, un profesor Alemán de la física, Roentgen de Wilhelm Conrado, descubrió las propiedades de los rayos de X, primero fueron utilizados para la diagnosis y en los 3 años próximos fue utilizada en el tratamiento de cánceres. La radioterapia comenzó con radio y con las máquinas diagnósticas relativamente de baja tensión.

- Quimioterapia: Durante la Segunda Guerra Mundial, soldados expuestos al gas de mostaza durante la acción militar tenían la supresión de médula ósea . Pronto una mostaza de nitrógeno química similar, fue encontrada para trabajar contra un cáncer de los ganglios linfáticos, llamado linfoma; siendo el comienzo de varias nuevas drogas, que se podrían utilizar contra cánceres.

- Terapia hormonal: En el siglo XIX, Thomas Beatson descubrió que los pechos de conejos, paraban la producción de la leche, después de que él quitara los ovarios. Él intentó el retiro de los ovarios , llamado ooforectomía, en el cáncer de pecho avanzado. Esto fue descubierto, antes de que la hormona fuera descubierta. Su trabajo proporcionó un asiento, para el uso moderno de la terapia hormonal, como: tamoxifen y los inhibidores del aromatase; para tratar o prevenir el cáncer de pecho.

- Inmunoterapia: Con la comprensión de la biología de células cancerosas, varios agentes biológicos se han desarrollado en el tratamiento de cánceres, llamado terapia biológica del modificador (BRM) de la reacción; usándose los anticuerpos monoclonales: rituximab (Rituxan) y trastuzumab terapéutico (Herceptin), que fueron aprobados durante los últimos años 90, para tratar el cáncer del linfoma y de pecho, respectivamente. Los Científicos también han estudiado las vacunas que refuerzan la inmunorespuesta del cuerpo a las células cancerosas.

.En los últimos años del siglo XX se consideró a terapias con inhibidores del factor de incremento como: el trastuzumab (Herceptin), el gefitinib (Iressa), el imatinib (Gleevec), el cetuximab (Erbix), y el bevacizumab (Avastin).

-Fuentes:

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002048-pdf.pdf>
2. <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistoryofcancer/index>
3. <http://cancer.about.com/od/historyofcancer/a/cancerhistory.htm>
4. <http://www.rare-cancer.org/history-of-cancer.php>
5. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerandresearch/all-about-cancer/what-is-cancer/treating-cancer/history-of-surgery/surgery3>

-Lecturas Adicionales:

- [¿Cuál es Cáncer?](#)
- [Glosario del Cáncer](#)
- [Clasificación del Cáncer](#)
- [Síntomas del Cáncer](#)
- [¿Qué Causa al Cáncer?](#)
- [Patofisiología del Cáncer](#)
- [Cómo Prevenir al Cáncer](#)
- [Diagnóstico del Cáncer](#)
- [Administración del Cáncer](#)
- [Pronóstico del Cáncer](#)
- [Epidemiología del Cáncer](#)
- [Investigación de Cáncer](#)

-1.4.2)- Clasificación.

-El cáncer se clasifica según el tejido a partir del cual las células cancerosas se originan. El diagnóstico está, en gran medida, influenciado por el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad. Frecuentemente, en estados iniciales, los síntomas pueden ser interpretados como procedentes de otras patologías. Aunque las primeras manifestaciones de la enfermedad provienen de: síntomas, análisis de sangre o [radiografías](#), el diagnóstico definitivo requiere un examen [histológico](#) con microscopio. La clasificación histológica tras la [biopsia](#) de la lesión, sirve para determinar el tratamiento más adecuado.¹⁴

-Una vez detectado, se trata con la combinación apropiada de: [cirugía](#), [quimioterapia](#) y [radioterapia](#), dependiendo del tipo, localización y etapa o estado en el que se encuentre. En los últimos años, se ha producido un significativo progreso en el desarrollo de medicamentos, que actúan específicamente en anomalías moleculares de ciertos tumores, y minimizan el daño a las células normales. No obstante, a pesar de las mejoras continuas de las tasas de curación, algunas formas de cáncer continúan presentando mal pronóstico.¹⁵

-1.4.2.1)- Nomenclatura.

Tejido	Benigno	Maligno (cáncer)
Piel	Papiloma	Carcinoma espinocelular Carcinoma basocelular
Tejido glandular	Adenoma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Cistoadenocarcinoma

-Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos en su estructura: Las células proliferantes que forman el tumor propiamente dicho y constituyen el parénquima, y su estroma de sostén, constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos, este último está formado por tejidos no tumorales, cuya formación ha sido inducida por el propio tumor. La nomenclatura oncológica se basa en el componente parenquimatoso. Se usan dos criterios de clasificación: el tejido del que derivan y su carácter benigno o maligno.

Melanocitos

Tejido fibroso

Tejido adiposo

Cartílago

Hueso

Músculo liso

Músculo estriado

Endotelio vasos sanguíneos

Endotelio vasos linfáticos

Células precursoras de la sangre y afines

Nevus

Melanoma

Fibroma

Fibrosarcoma

Lipoma

Liposarcoma

Condroma

Condrosarcoma

Osteoma

Osteosarcoma

Leiomioma

Leiomiomasarcoma

Rabdomioma

Rabdomiosarcoma

Hemangioma

Hemangiosarcoma

Lingangioma

Linfangiosarcoma

Leucemia, Linfoma
Mieloma múltiple

-El 90 % de los tumores son generados por células epiteliales, denominándose carcinomas. Los sarcomas derivados de células del tejido conectivo o muscular. Las leucemias, linfomas, y mielomas, originados por células de la sangre, y los neuroblastomas y gliomas, que derivan de células del sistema nervioso.¹⁶:

- Tumores benignos: su nombre acaba en el sufijo *oma*. Dependiendo del tejido del que procedan, pueden ser: fibroma (tejido conjuntivo fibroso), mixoma (tejido conjuntivo laxo), lipoma (tejido adiposo), condroma (tejido cartilaginoso), etc. Algunos de los tumores benignos derivados de tejido epitelial terminan con el sufijo "adenoma" porque el tejido epitelial de origen forma glándulas.
- Tumores malignos o cáncer: su nombre suele acabar en el sufijo sarcoma o carcinoma, pero muchos de ellos, como el melanoma, seminoma, mesotelioma y linfoma, son de carácter maligno, a pesar de que su nombre tiene una terminación similar a la de los tumores benignos (sufijo oma).
 - Carcinomas: Las neoplasias malignas de origen epitelial se denominan carcinomas y representan el 80 % de los tumores malignos; por ejemplo: carcinoma epidermoide o escamoso, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, cistoadenocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de pene, carcinoma de pulmón, carcinoma de colon, carcinoma de mama, etc.¹⁰
 - Sarcomas: Los cánceres que derivan de los tejidos mesenquimatosos o mesodermo se denominan sarcomas (del griego *sarcos*, "carnoso"); por ejemplo: liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma.¹⁰
 - Gliomas: Los tumores que proceden del tejido nervioso son los gliomas, realmente no se trata de un tumor derivado de células nerviosas, sino de uno de los tipos celulares encargados de su sostén, las células gliales. Algunas de las variedades de gliomas son el: glioblastoma, oligodendroglioma y ependimoma.¹⁰
 - Leucemias y linfomas: Son cánceres hematológicos derivados del tejido linfóide y el mieloide respectivamente.¹⁰

-1.4.2.2)- Conceptos Semejantes.

- Neoplasia: El término [neoplasia](#) significa de acuerdo a sus raíces etimológicas: "tejido de nueva formación". Neoplasia se aplica generalmente a los tumores malignos : proliferaciones de células con comportamiento rebelde; por lo que en el lenguaje médico se utiliza habitualmente como sinónimo de cáncer. Sin embargo el término puede emplearse de manera genérica, donde significará simplemente tumor, tanto benigno como maligno.¹⁷
- Tumor: Inicialmente, el término [tumor](#), se aplicó a la tumefacción, hinchazón, "bulto" o aumento localizado de tamaño, en un [órgano](#) o tejido. Incluso, el concepto aún se aplica cuando se dice que los cuatro signos cardinales de la [inflamación](#) son: "tumor, dolor, calor y rubor". Con el transcurso del tiempo, se olvidó el sentido no neoplásico de la palabra tumor, y en la actualidad el término es el equivalente o sinónimo de neoplasia; y por lo tanto, se dice que hay tumores benignos y malignos.¹⁷
- Cáncer: La palabra cáncer deriva del latín, y como la derivada del griego *karkinos* (καρκίνος), significa 'cangrejo'. El nombre proviene de que algunas formas de cáncer, avanzan adoptando una forma abigarrada, con ramificaciones que se adhieren al tejido sano, con la obstinación y forma similar a la de un cangrejo marino. Se considera a veces sinónimo de los términos neoplasia y tumor; sin embargo, el cáncer siempre es una neoplasia o tumor maligno.¹⁷
- Oncología: El término [oncología](#) proviene del griego "onkos", tumor. Es la parte de la medicina que estudia los tumores o neoplasias, sobre todo malignos.¹⁷

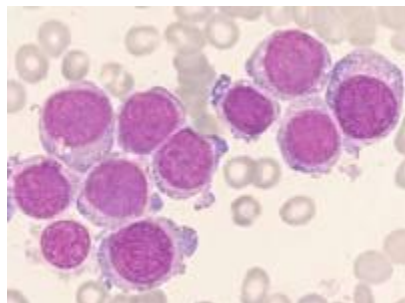
-1.4.3)- Epidemiología:

Cánceres en mujeres de Estados Unidos ¹⁸	
Cáncer de pulmón	26 %
	15 %
Cáncer de colon y recto	9 %
Cáncer de páncreas	6 %
	6 %
Leucemia	4 %

- Frecuencia: el cáncer es la segunda causa de muerte. Las muertes por cáncer están aumentando. Se estima que a lo largo del [siglo XXI](#) el cáncer será la principal causa de [muerte](#) en los países desarrollados. A pesar de esto, se ha producido un aumento en la supervivencia media de los pacientes diagnosticados de cáncer.¹⁹
- Tipo: la frecuencia relativa de cada tipo de cáncer varía según el sexo y la región geográfica. El cáncer de pulmón es el más frecuente en el mundo, para el total de los dos sexos, especialmente en los varones; mientras que en las mujeres es el de mama.²⁰ En Estados Unidos, excluyendo el [cáncer de piel](#), los más frecuentes en varones son el de pulmón, próstata y colorrectal; mientras que en mujeres el primero es el de pulmón, seguido por el cáncer de mama y el colorrectal.¹⁸ En Europa, en varones, el cáncer de próstata es el más frecuente, seguido del cáncer de pulmón , y luego, el de colon y recto. En mujeres, el más frecuente es el cáncer de mama, seguido del colorrectal y el de pulmón.²¹

- Para conocer los casos nuevos de cáncer, que se diagnostican en una población a lo largo de un periodo de tiempo, se utilizan los denominados registros poblacionales de cáncer, los cuales se ocupan de recoger de una forma sistemática, continuada y estandarizada, la información necesaria para obtener datos de incidencia de cáncer, y estudiar su distribución por edad, sexo, características tumorales, así como su evolución a lo largo del tiempo.²².

-1.4.4)- Etiología.



-Células causantes de [Leucemia](#)

-No se debe pensar en el cáncer como una enfermedad de causa única, sino más bien como el resultado final de una interacción de múltiples [factores de riesgo](#). La gran mayoría de los cánceres, aproximadamente el 90-95 % de los casos, tiene como causa factores ambientales. El 5-10 % restante se debe a factores genéticos.²³.

-"Factores ambientales": se refiere no sólo a la contaminación, sino a cualquier causa que no se hereda genéticamente, como: el estilo de vida, los factores económicos y de comportamiento.²⁴.

-Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer, se debe a los cinco principales riesgos conductuales y dietéticos: [índice de masa corporal](#) alto, baja ingesta de frutas y verduras, [falta de actividad física](#), [consumo de tabaco](#), y consumo de [alcohol](#). El consumo de tabaco es la causa de alrededor del 20% de las muertes por cáncer. Ciertas [infecciones virales](#) como: la [hepatitis B](#), la [hepatitis C](#) y el [virus del papiloma humano](#), son responsables de hasta el 20% de las muertes por cáncer en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo.²⁵.

-Con excepción de las transmisiones raras, que ocurren en los embarazos, y sólo unos casos marginales en donantes de órganos, el cáncer en general no es una enfermedad transmisible.²⁶.

-1.4.4.1)- Productos Químicos.

-La exposición a determinadas sustancias se ha relacionado con tipos específicos de cáncer. Estas sustancias se denominan [carcinógenos](#):

.El [consumo de tabaco](#) causa el 90 % del [cáncer de pulmón](#).²⁷ También produce cánceres en la cabeza y cuello, [cáncer de laringe](#), de [esófago](#), de [vejiga](#), de [estómago](#), de [riñón](#) y de [páncreas](#).²⁸ El humo del tabaco contiene más de cincuenta carcinógenos conocidos, incluyendo [nitrosaminas](#) e [hidrocarburos aromáticos policíclicos](#).²⁹ El tabaco es responsable de aproximadamente un tercio de todas las muertes por cáncer en el mundo desarrollado³⁰ y una de cada cinco en todo el mundo.²⁹.

.En Europa occidental, el 10 % de los cánceres en los hombres y el 3 % de los cánceres en las mujeres se atribuyen a la exposición al alcohol, especialmente el [cáncer de hígado](#) y del [tracto digestivo](#).³¹.

.Se cree que el cáncer relacionado con la exposición a sustancias en el trabajo, puede representar entre el 2-20 % de todos los casos.³² Cada año, al menos 200. 000 personas mueren en todo el mundo de cáncer relacionado con sus lugares de trabajo. Millones de trabajadores corren el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, como: el de [pulmón](#) y el [mesotelioma](#) por la inhalación de humo de tabaco, o las fibras de [amianto](#), o [leucemia](#) por la exposición al [benceno](#).³³.

-1.4.4.2)- Factores Dietéticos y Ejercicio.

-Ciertos factores dietéticos, la [inactividad física](#) y la [obesidad](#), están relacionados con hasta 30-35% de las muertes por cáncer.^{23 34}. Se cree que la inactividad puede contribuir al riesgo de desarrollar cáncer, no sólo a través de su efecto sobre el peso corporal, sino también por los efectos negativos sobre el [sistema endocrino](#) y el [sistema inmunológico](#).³⁴ Algunos alimentos concretos están vinculados a tipos específicos de cáncer.³⁵.

-1.4.4.3)- Infección.

-En todo el mundo, aproximadamente el 18% de las muertes por cáncer, están relacionadas con enfermedades infecciosas. Esta proporción varía en diferentes regiones del mundo, con el máximo en África (25%), y menos del 10% en el mundo desarrollado.²³

-Los virus que pueden causar cáncer se denominan [oncovirus](#). Estos incluyen: el [virus del papiloma humano \(cáncer cervical\)](#), el [virus de Epstein-Barr](#) (enfermedad linfoproliferativa de tipo B, y el [carcinoma de nasofaringe o cavum](#)), el [human herpesvirus 8 \(sarcoma de Kaposi\)](#), los virus de la [hepatitis B](#) y la [hepatitis C \(carcinoma hepatocelular\)](#), y el [virus linfotrópico de células T humanas](#) (leucemias de células T). Ciertas infecciones bacterianas también pueden aumentar el riesgo de cáncer, como se ve en el [cáncer de estómago](#) inducido por [Helicobacter pylori](#).³⁶ Las infecciones [parasitarias](#) fuertemente asociados con el cáncer incluyen [Schistosoma haematobium \(cáncer de vejiga\)](#), y los trematodos hepáticos: [Opisthorchis viverrini](#) y [Clonorchis sinensis \(cáncer de las vías biliares\)](#).³⁷.

-1.4.4.4)- Radiación.



-El [melanoma](#) es un tumor maligno de la piel cuya aparición se ve favorecida por exposiciones prolongadas sin protección a la radiación solar.

-Hasta un 10% de los cánceres invasivos están relacionados con la exposición a radiación, incluyendo tanto la [radiación ionizante](#) y la [radiación no ionizante](#).²³ La gran mayoría de los cánceres no invasivos son cánceres de piel no melanoma, causados por la [radiación ultravioleta](#) no ionizante, principalmente de la luz solar. Las fuentes de radiación ionizante incluyen [imágenes médicas](#) y el gas [radón](#).

-La radiación ionizante no es un [mutágeno](#) particularmente fuerte, es una fuente más potente de riesgo de desarrollar cáncer cuando se combina con otros agentes cancerígenos, como por ejemplo la combinación de la exposición al gas radón, más el consumo de tabaco. Los niños y adolescentes tienen el doble de probabilidades de desarrollar leucemia inducida por la radiación, que los adultos. La exposición a la radiación durante la gestación, tiene un efecto diez veces más potente.³⁸ El uso médico de la radiación ionizante es una pequeña, pero creciente fuente, de cánceres inducidos por la radiación. Se puede utilizar para tratar otros tipos de cáncer, pero esto puede, en algunos casos, inducir una segunda forma de cáncer.³⁸ También se utiliza en algunos tipos de [imágenes médicas](#), con fines diagnósticos.³⁹

-La exposición prolongada a la [radiación ultravioleta](#) del sol puede provocar [melanomas](#) y otros tumores malignos de piel. Las evidencias demuestran que la radiación ultravioleta, especialmente UVB, es la causa de la mayoría de los cánceres de piel no melanoma, que son las formas más comunes de cáncer en el mundo.⁴⁰

-La radiación no ionizante de radiofrecuencia, procedente de los [teléfonos móviles](#), la [transmisión de energía eléctrica](#) y otras fuentes similares, se ha descrito como un posible carcinógeno por la [Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer](#) (International Agency for Research on Cancer, IARC).⁴¹ Sin embargo, los estudios no han encontrado una relación consistente, entre la radiación de los teléfonos móviles y el riesgo de cáncer.⁴²

-1.4.4.5)- Genética.

-Las alteraciones genéticas que provocan el cáncer consisten en mutaciones, que inactivan [genes](#), cuya función es limitar la [división celular](#) y eliminar células muertas o defectuosas. En otras ocasiones, las mutaciones potencian la acción de genes, que favorecen el movimiento y la multiplicación de las células afectadas.¹⁸

-Una única mutación en el material genético celular no es capaz de transformar una célula sana en cancerosa; por el contrario, se requieren múltiples mutaciones, las cuales pueden producirse por la acción de agentes cancerígenos externos como la [radiactividad](#), o ser debidas a errores internos en la replicación y corrección del ADN. Estas mutaciones deben provocar alguna alteración en la secuencia de [protooncogenes](#) y [genes supresores de tumores](#), los cuales son los encargados de regular el ciclo celular y la muerte celular programada ([apoptosis](#)).¹⁸ Una pequeña subpoblación de las células que componen el tumor, está formada por las [células madre del cáncer](#), las cuales juegan un papel crucial en la iniciación, persistencia y diseminación de la enfermedad, así como en la resistencia a la acción de los fármacos, que se emplean como tratamiento. Las células madres del cáncer son clave para entender la génesis de un tumor maligno.⁴³

-La gran mayoría de los cánceres no son hereditarios. Sin embargo, algunas personas tienen un riesgo muy alto de padecer cáncer a lo largo de su vida, por presentar en su material genético, ciertos genes heredados, que hacen más probable la aparición de la enfermedad, por ejemplo: familias, que presentan mutaciones en los genes [BRCA1](#) y [BRCA2](#), tienen alta probabilidad de desarrollar cáncer de mama.⁴⁴ Por otra parte, algunas enfermedades hereditarias predisponen a la aparición de diferentes tipos de cáncer:⁴⁵

- [Síndrome de Lynch](#): Predisposición familiar al cáncer de colon, cáncer de recto y otros tumores malignos.⁴⁶
- [Poliposis adenomatosa familiar](#): Presentan predisposición a presentar cáncer de colon.⁴⁷

- [Neoplasia endocrina múltiple](#): Aparecen frecuentemente tumores de las glándulas endocrinas, como [insulinoma](#), [feocromocitoma](#) o [cáncer de tiroides](#).⁴⁸
- [Síndrome de Peutz-Jeghers](#): Los afectados presentan riesgo aumentado de cáncer gástrico e intestinal.⁴⁹
- [Síndrome de Gorlin](#): Predisposición a la aparición de cáncer de piel de tipo [carcinoma basocelular](#).⁵⁰
- [Neurofibromatosis](#): Pueden presentar: [glioma](#), [meduloblastoma](#), [neurinoma](#) y otros tumores.

-Menos del 0,3% de la población es portadora de una mutación genética, que tenga un gran efecto sobre el riesgo de cáncer, y estos causan menos del 3-10% de todos los cánceres.⁴²

-1.4.4.6)- Agentes Físicos.

-Algunas sustancias causan cáncer principalmente a través de su efecto físico, en vez de químico, sobre las células. Un ejemplo destacado es la exposición al [amianto](#) : fibras minerales de origen natural, que son una importante causa de [mesotelioma](#). Otras sustancias en esta categoría, incluyendo tanto las de origen natural y como las fibras sintéticas similares al amianto, son: la [wollastonita](#), la [atapulgita](#), la [lana de vidrio](#) y la [lana de roca](#), las cuales se cree, que tienen efectos similares. Materiales con partículas no fibrosas que causan cáncer incluyen: el polvo metálico de [cobalto](#) y [níquel](#), y la [sílice cristalina](#) : [cuarzo](#), [cristobalita](#) y [tridimita](#). Por lo general, los carcinógenos físicos deben entrar en el cuerpo ; por ejemplo, a través de la inhalación de pequeñas partículas, y requieren años de exposición para llegar a desarrollar cáncer.⁵¹

-1.4.4.7)- Hormonas.

-Algunas hormonas juegan un papel en el desarrollo del cáncer, mediante la promoción de la proliferación celular.⁵² Los [factores de crecimiento insulínico](#) desempeñan un papel clave en la proliferación de células cancerosas, la diferenciación celular y la [apoptosis](#), lo que sugiere la posible participación en la [carcinogénesis](#).⁵³

-Las hormonas son agentes importantes en los cánceres relacionados con el sexo, como: el [cáncer de mama](#), de [endometrio](#), de [próstata](#), de [ovario](#) y de [testículo](#); y también en el [cáncer de tiroides](#) y el [cáncer de hueso](#). Por ejemplo, las hijas de mujeres con cáncer de mama, tienen niveles significativamente más altos de [estrógenos](#) y [progesterona](#) en comparación a las hijas de las mujeres sin cáncer de mama. Estos niveles hormonales más altos, pueden explicar por qué estas mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama, incluso en ausencia de factores genéticos. Del mismo modo, los hombres de ascendencia africana, tienen niveles significativamente más altos de [testosterona](#) que los hombres de ascendencia europea, con un nivel correspondientemente mucho más alto de cáncer de próstata. Los hombres de ascendencia asiática, que presentan los niveles más bajos de testosterona, tienen los niveles más bajos de cáncer de próstata.⁵²

-Las personas obesas tienen mayores niveles de algunas hormonas asociadas con el cáncer, y una mayor tasa de esos tipos de cáncer. Las mujeres que toman terapia de reemplazo hormonal, tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres relacionados con las hormonas. Por otro lado, las personas que hacen más ejercicio que la media, tienen menores niveles de estas hormonas, y menor riesgo de cáncer. El [osteosarcoma](#) puede ser provocado por la [hormona del crecimiento](#).⁵²

-1.4.4.8)- Autoinmunidad e Inflamación.

-La evidencia demuestra que la inflamación crónica y la [autoinmunidad](#), se asocian con el desarrollo de malignidad. Además, los pacientes con un tumor maligno primario pueden desarrollar [enfermedades autoinmunes](#).⁵⁴

-De estas relaciones observadas, la [enfermedad celíaca](#) tiene algunas de las asociaciones más fuertes, y más extensas, tanto en los tumores localizados en diversos [órganos](#), como en los de tipo linfoproliferativo : [linfomas](#) de cualquier tipo, diseminados en los [ganglios](#) y la sangre. No obstante, este riesgo puede ser prevenido en los pacientes con enfermedad celíaca, que suprimen el [gluten](#) de la alimentación ([dieta sin gluten](#)), que es el [antígeno](#) causante de la enfermedad.⁵⁴

- Otras condiciones que demuestran extensas asociaciones con el cáncer, principalmente [neoplasias](#) del intestino, incluyen la [enfermedad de Crohn](#) y la [colitis ulcerosa](#), agrupadas bajo la denominación de [enfermedad inflamatoria intestinal](#). Otras enfermedades autoinmunes, como: la [artritis reumatoide](#) y el [lupus eritematoso sistémico](#), que afectan a múltiples [órganos](#) y [sistemas](#), tienen asociaciones significativas, tanto con el desarrollo de tipos focales de cáncer en todo el cuerpo, como con neoplasias linfoproliferativas y hematológicas.⁵⁴

-A diferencia de la mayoría de las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, la [esclerosis múltiple](#) se asocia inversamente con el desarrollo del cáncer, en la mayoría de los sistemas y órganos.⁵⁴

-1.4.4.9)- Permeabilidad Intestinal Aumentada.

-Una función muy importante del [tracto gastrointestinal](#) es su capacidad para regular el tráfico de macromoléculas procedentes del medio ambiente, a través de un mecanismo de barrera protectora. Junto con el [tejido linfoide asociado](#) al intestino y la red neuroendocrina, la barrera epitelial intestinal, con sus uniones estrechas intercelulares, controla el equilibrio entre la tolerancia y la [inmunidad](#) a los [antígenos](#) ambientales.⁵⁵

-La [zonulina](#) es el único modulador fisiológico de las uniones estrechas intercelulares bien conocido actualmente; está implicada en el tráfico de macromoléculas y, por tanto, en el balance tolerancia/respuesta inmune.⁵⁵ La función principal de la zonulina, es regular el flujo de moléculas entre el [intestino](#) y el [torrente sanguíneo](#), aflojando las uniones estrechas intercelulares, para permitir el paso de nutrientes y bloqueando el paso de macromoléculas , fragmentos de nutrientes incompletamente digeridos y microorganismos del intestino proximal.⁵⁶ Cuando hay una sobreproducción de zonulina, se abren las uniones estrechas de la pared intestinal , aumentando la [permeabilidad intestinal](#), el intestino pierde su capacidad de barrera protectora, y pasan al torrente sanguíneo macromoléculas que no deberían pasar, lo que puede ocasionar , tanto en el intestino como en otros órganos, reacciones [autoinmunes](#), [inflamatorias](#) y [trastornos neoplásicos](#), en personas con predisposición genética.⁵⁵

-Los dos factores más potentes que desencadenan la liberación de zonulina y provocan aumento de la permeabilidad intestinal, son ciertas [bacterias](#) intestinales y la [gliadina](#) : proteína que forma parte del [gluten](#),⁵⁵ independientemente de la predisposición genética; es decir, tanto en [celíacos](#) como en no celíacos.^{57 58} Otras posibles causas son: la prematuridad, la exposición a la [radiación](#) y la [quimioterapia](#).⁵⁵

-Una revisión sistemática de la literatura, reveló que la molécula precursora de [haptoglobina](#) (HP) 2 , identificada como zonulina, por lo que los dos términos se pueden utilizar indistintamente, representa un biomarcador de varias condiciones patológicas, incluyendo [enfermedades autoinmunes](#), cáncer y

enfermedades del [sistema nervioso](#). Un dato interesante es que los genes relacionados con estas tres clases de enfermedades, se han mapeado en el [cromosoma 16](#).⁵⁵

-Los principales cánceres cuya relación con la zonulina ha sido probada o se sospecha, son:⁵⁵:

- [Glioma](#) (cáncer de [cerebro](#) o de [médula espinal](#)).
- [Cáncer de mama](#).
- [Adenocarcinoma de pulmón](#).
- [Cáncer de ovario](#).
- [Cáncer de páncreas](#).
- [Carcinoma oral de células escamosas](#).
- [Carcinoma hepatocelular](#) con infección por el virus de la [hepatitis C](#).

-En general, se acepta que la interacción entre los factores ambientales y los genes de susceptibilidad específicos, es la responsable de la aparición de: [enfermedades autoinmunes](#), cánceres, [infecciones](#) y [alergias](#). Menos del 10% de aquellas personas con una mayor susceptibilidad genética desarrollan la enfermedad, lo que sugiere la participación de un fuerte desencadenante ambiental, que afecta también al progreso y pronóstico de la enfermedad. En la mayoría de los casos, el aumento de la [permeabilidad intestinal](#) aparece antes que la enfermedad, y desencadena el proceso multiorgánico que provoca el desarrollo de enfermedades sistémicas, como el cáncer.⁵⁵

-El descubrimiento del papel de la permeabilidad intestinal en el desarrollo de estas enfermedades, desbarata las teorías tradicionales, y sugiere que estos procesos pueden ser detenidos, si se impide la interacción entre los [genes](#) y los factores ambientales desencadenantes, a través del restablecimiento de la función de la barrera intestinal, dependiente de la zonulina.⁵⁵

-1.4.5)- Patogenia.

-1.4.5.1)- Mecanismos Supresores de Tumores.

-La transformación maligna de las células normales consiste en la adquisición progresiva de una serie de cambios genéticos específicos que se producen desobedeciendo los fuertes mecanismos antitumorales que existen en todas las células normales. Estos mecanismos incluyen:

- La regulación de la [transducción de señales](#): Se estima que más del 20 % de los genes incluidos en el genoma humano, codifican proteínas encargadas de la transducción de señales. La acumulación de mutaciones que alteran estos sistemas, principalmente los que controlan los procesos de división y multiplicación celular, tiene una gran importancia en la aparición del cáncer.⁵⁹
- La [apoptosis](#): La muerte celular programada o apoptosis, es una forma de muerte celular, que está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. La apoptosis tiene una función muy importante en los organismos, pues hace posible la destrucción de las células dañadas genéticamente, evitando la aparición de enfermedades como el cáncer.⁶⁰
- La [reparación del ADN](#): Es un conjunto de procesos mediante los cuales una célula identifica y corrige los daños producidos en las [moléculas](#) de [ADN](#), que codifican el [genoma](#), evitando la aparición de mutaciones.⁶¹

-1.4.5.2)- Morfología y Crecimiento Tumoral.

-Las células tumorales tienen una morfología alterada que depende de la diferenciación y de la [anaplasia](#). La [diferenciación celular](#) de un tumor es el grado en el que las células cancerosas se asemejan a las células no cancerosas de las que proceden, tanto morfológica como funcionalmente. Las células sanas que constituyen el organismo están muy diferenciadas, lo que les permite realizar funciones específicas.⁶² Generalmente, los tumores benignos son bien diferenciados, y los tipos de cáncer varían desde los muy diferenciados hasta los indiferenciados. Un grado de diferenciación bajo, indica que las células tumorales son muy diferentes a lo que deberían ser, para desarrollar las funciones habituales en el organismo. La [anaplasia](#) es la ausencia de diferenciación, que conlleva a una falta de especialización o de función celular. Cuanto más indiferenciado sea un cáncer, mayor es su malignidad, y más alta es su velocidad de crecimiento.

-El crecimiento del cáncer es descontrolado y acelerado por un proceso de [división celular](#) continuo. Además las células tumorales son capaces de infiltrar o penetrar en los tejidos normales, e invadirlos, destruyendo las células normales del órgano afectado que pierde su función. También viajan a través de los vasos sanguíneos o linfáticos, a otras partes del organismo, produciendo tumores hijos o [metástasis](#). Las principales características de los tumores malignos son las siguientes:

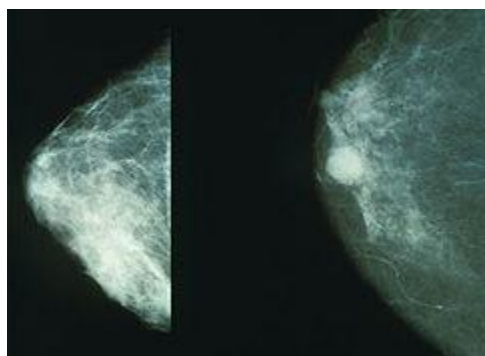
- [Angiogénesis](#): es la capacidad de formar nuevos vasos sanguíneos por medio de la secreción de ciertas sustancias, como el factor de crecimiento del endotelio vascular ([VEGF](#)), responsables de la formación de extensas redes de capilares y vasos sanguíneos nuevos. Los nuevos vasos son indispensables para la nutrición de las células tumorales y de las metástasis, y le permite al parénquima tumoral tener un gran aporte de oxígeno y nutrientes, lo cual favorecerá su crecimiento y proliferación a mayor velocidad y distancia. Esta capacidad se encuentra generalmente ausente en neoplasias benignas.⁶³
- Pérdida de [adherencia celular](#): las células tumorales para poder diseminarse, deben ser capaces de romper su unión con la estructura del tejido en el que se originan. En el cáncer, la adhesión entre células se reduce por la pérdida de las [moléculas de adhesión celular](#) (MAC), las cuales son [proteínas](#) localizadas en la superficie de la [membrana celular](#), que están implicadas en la unión con otras células, o con la matriz extracelular.⁶⁴
- [Proteólisis](#): las células tumorales producen enzimas proteolíticas ([proteasas](#)), que degradan la matriz extracelular y favorecen la expansión y diseminación del tumor.⁶⁵
- Movilidad: es la migración de las células malignas, algunas de las cuales abandonan el tumor primario, viajan a un sitio alejado del organismo por medio del [sistema circulatorio](#) o linfático, y se establecen como un tumor secundario de las mismas características que el primitivo (metástasis).⁶⁶
- [Metástasis](#). En general, lo que diferencia un tumor maligno de otro benigno, es la capacidad que poseen sus células de lograr una trasvasación exitosa o metastatizar, que se define como la capacidad que posee una célula tumoral, de infiltrarse al torrente sanguíneo o linfático, mediante la ruptura de moléculas de adhesión celular, que sujetan a las células a la membrana basal, con posterior destrucción de esta última. Esta característica se adquiere luego de sucesivas alteraciones en el material [genético](#) celular. Los órganos en los que se producen metástasis con más frecuencia son: [huesos](#), [pulmones](#), [hígado](#) y [cerebro](#). No obstante, distintos tipos de cáncer tienen preferencias individuales para propagarse a determinados órganos.⁶⁴

-1.4.5.3)- Genética.

-El cáncer es una [enfermedad genética](#) producida por la [mutación](#) en determinados genes que pueden ser de tres tipos:

- **Oncogenes:** Son genes mutados que promueven la división celular, procedentes de otros llamados *protooncogenes*, los cuales tienen una función normal, encargados de la regulación del crecimiento celular. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante. Suelen ser receptores de membrana: hormonas y otros factores. Hay más de 100 [oncogenes](#) descritos.⁶⁷
- **Genes supresores tumorales:** Son los encargados de detener la división celular y de provocar la [apoptosis](#). Cuando se mutan estos genes, la célula se divide sin control. Suelen ser factores de control transcripcional y traduccional. Cuando pierden su función normal por: [delección](#), [translocación](#), mutación puntual, se originan tumores.
- Genes de reparación del **ADN:** Cuando el sistema de reparación es defectuoso como resultado de una mutación adquirida o heredada, la tasa de acumulación de mutaciones en el [genoma](#), se eleva a medida que se producen divisiones celulares. Según el grado en que estas mutaciones afecten a oncogenes y genes supresores tumorales, aumentará la probabilidad de padecer neoplasias malignas.

-1.4.6)- Diagnóstico.



-Mamografía de una mama normal a la izquierda, y de [cáncer de mama](#) a la derecha.

-Para el diagnóstico del cáncer, el primer paso es una [historia clínica](#) realizada por el médico, para determinar si existe algún síntoma sospechoso en el paciente. Los síntomas pueden ser muy variados, dependiendo del órgano afectado; por ejemplo, [esputos](#) con sangre en el [cáncer de pulmón](#), hemorragia en las heces en el [cáncer de colon](#), dificultad para orinar en el [cáncer de próstata](#) o la aparición de un nódulo palpable en el [cáncer de mama](#).

.El segundo paso, consiste generalmente en realizar una prueba complementaria, para confirmar la sospecha, que puede consistir en [radiografía](#) de pulmón, de mama (mamografía), [endoscopia](#), u otros estudios, como: [análisis de sangre](#), [ecografías](#), [resonancia magnética nuclear](#) o [tomografía axial computerizada](#). Para llegar al diagnóstico de certeza, suele ser necesario tomar una muestra del tumor : [biopsia](#), para realizar un estudio histológico del tejido. También se realizan algunos estudios especiales moleculares o genéticos, algunos de los cuales se citan a continuación.^{7 68}.

-1.4.6.1)- Biomarcadores.

- Son moléculas que se encuentran en la [sangre](#) o en los tejidos tumorales, y no se expresan habitualmente en una célula normal. Su presencia sirve como indicador de la existencia de un proceso patológico, o bien indica si existe riesgo de desarrollarlo, o informa del [pronóstico](#), y la respuesta a una terapia concreta.⁶⁹ Se pueden estudiar marcadores proteómicos : proteínas; genómicos; cromosómicos; o

anomalías génicas en oncogenes o genes supresores de tumores. Algunos de los marcadores más estudiados son:⁷⁰:

- **-HER2:** Es un gen que codifica una proteína llamada receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Esta proteína es un receptor esencial para el crecimiento y división de las células normales, pero se sobreexpresa en diversos tumores, por ejemplo el 25 % de los cánceres de mama son de tipo HER2 positivo, por lo que producen un exceso de la proteína HER2 y tienden a ser más agresivos y presentan tasas más altas de recaídas.^{71 72}
- **-Genes Ras:** Codifican para proteínas que forman parte de la cascada de fosforilación desde la **tirosina kinasa** hasta la **kinasa mitogénica**. Las mutaciones en K-Ras (12p12) son las más comunes en los cánceres humanos. Se encuentran en los codones 12, 13, 22 y 61 del gen y codifican la región que se une a **GTP**, dejando la proteína activa permanentemente, se activan con la unión de GTP. Dichas mutaciones se pueden analizar mediante **polimorfismo de conformación de cadena simple** (SSCP), secuenciación directa, **pirosecuenciación**, **biochips**.⁷³
- **-Fusión EWS/FLI:** La fusión de estos dos genes está presente en el 85 % de los casos de **Sarcoma de Ewing**. Este tumor es un cáncer agresivo que afecta principalmente al hueso, y está causado por una **translocación** entre los cromosomas 11 y 22, la cual fusiona el gen EWS del **cromosoma 22**, con el gen FLI1 del **cromosoma 11**. La proteína de fusión resultante, se puede detectar por **inmunohistoquímica**, también se puede estudiar la mutación mediante **RT-PCR**.⁷⁴
- **-TP53:** El gen supresor de tumores TP53, conocido como *el guardián del genoma*, está situado en el cromosoma 17 humano. Se encuentra mutado en más del 50 % de todos los tipos de cáncer, y codifica una proteína cuya deficiencia provoca inestabilidad genómica, y la acumulación de mutaciones que ocasionan la aceleración en el desarrollo de los tumores malignos.⁷⁵
- **-Gen ATM (11q22):** Codifica para una fosfatidil inositol quinasa implicada en la reparación de daños en el **ADN** y control del ciclo celular. Mutaciones en este gen causan la **Ataxia-Telangiectasia** y predisponen a sufrir cáncer. También provoca inmunodeficiencias: **leucemias** y **linfomas**. Las mutaciones se pueden detectar mediante secuenciación completa del gen, SSCP, o mediante un test funcional: se irradia un cultivo celular, se añade colchicina y se analizan los cariotipos para calcular las anomalías por célula.⁷⁶
- **-Pérdida de heterocigosidad:** Pérdida en el tumor de la copia correcta del gen supresor tumoral. Se estudia mediante la amplificación de **marcadores** ligados a los alelos de interés.^{77 78}

-1.4.6.2)- Gradación y Estadificación.



-El **melanoma** de **iris**, como el que se observa en la imagen, es un tumor maligno que puede diseminarse fácilmente y producir metástasis en otros órganos.

-La gradación es un sistema que emplea para clasificar las células cancerosas, en cuanto a su diferencia de las células normales observadas al microscopio. El grado **histológico**, también llamado **diferenciación**, se

refiere a la semejanza que tengan las células del tumor, con las células normales del mismo tipo de tejido. Las células bien diferenciadas o de grado 1, se parecen a las células normales, por ello tienden a multiplicarse lentamente y el cáncer es menos agresivo; por contra las células indiferenciadas o de grado 4, tienden a multiplicarse y extenderse con más rapidez, por lo que se encuentran en cánceres que se comportan con más agresividad.⁷⁹.

-Grado:

- GX: No es posible asignar un grado (Grado indeterminado).
- G1: Bien diferenciado (Grado bajo).
- G2: Moderadamente diferenciado (Grado intermedio).
- G3: Mal diferenciado (Grado alto).
- G4: Indiferenciado (Grado alto).

-La estadificación se utiliza para describir la gravedad del cáncer basándose en la extensión del tumor original y si el cáncer se ha diseminado en el cuerpo. El sistema más empleado es el *TNM* (Tumor, *Node* (nódulo, ganglio) y Metástasis) que valora la enfermedad local (tamaño tumoral), regional (número de ganglios afectados) y diseminación a distancia (presencia de metástasis).⁸⁰.

-Tamaño del tumor:

- TX : El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- Tis: Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
- T1, T2, T3, T4: Tamaño y/o extensión del tumor primario.

-Ganglios linfáticos regionales:

- NX: No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 :No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos).
- N1, N2, N3: Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación).

-Metástasis:

- MX: No es posible evaluar una metástasis distante.
- M0: No existe metástasis distante : el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- M1: Metástasis distante : el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.

-Elementos comunes de los sistemas de estadificación:

- Sitio del tumor primario.
- Tamaño y número de tumores.
- Complicación de ganglios linfáticos : diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos.
- Tipo de célula y grado del tumor : qué tanto se parecen las células cancerosas al tejido normal.
- Presencia o ausencia de metástasis.

-1.4.7)- Tratamiento.

-El tratamiento del cáncer se fundamenta en tres pilares: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Otras posibilidades de tratamiento incluyen: la hormonoterapia, inmunoterapia, nuevas dianas terapéuticas no

citotóxicas, y el [trasplante de médula](#). El tratamiento puede ser multidisciplinar, por exigir la cooperación entre distintos profesionales: médico de familia, cirujano, [oncólogo](#), [dermatólogo](#), [neumólogo](#), ginecólogo, etc.

-La elección del tratamiento más adecuado, puede consultarse con el médico, si es que existe más de una opción disponible. Si las decisiones sobre el tratamiento son complejas, el paciente podrá solicitar una segunda opinión, y en algunas ocasiones, puede participar en un estudio o investigación, que se esté realizando en el hospital o sector sanitario donde recibe atención, tales estudios, llamados [ensayos clínicos](#), se diseñan para mejorar las terapias contra cáncer. La respuesta al tratamiento puede ser completa, si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad, o parcial, si existe una disminución significativa de todas las lesiones mensurables. En el plan de tratamiento, hay que definir si la intención es curativa o paliativa. Dada la incapacidad actual de la ciencia, para curar los tipos de cáncer más agresivos en estados avanzados de evolución; en algunas ocasiones, es preferible renunciar a la intención curativa y aplicar un tratamiento paliativo, que proporcione el menor grado posible de malestar, y conduzca a una muerte digna. En todo momento el apoyo emocional cobra una importancia primordial.

-1.4.7.1)- [Cirugía](#).

-La extirpación del tumor en el quirófano por un cirujano, continua siendo la base fundamental del tratamiento del cáncer. La cirugía puede ser curativa, cuando se extirpa el tumor en su totalidad, o paliativa, cuando su objetivo es evitar complicaciones inmediatas, intentando por ejemplo evitar el efecto compresivo del tumor maligno, sobre un órgano cercano.¹⁴.

-1.4.7.2)- [Radioterapia](#).

-Consiste en la utilización de [radiaciones ionizantes](#) para destruir las células malignas, y hacer desaparecer el tumor o disminuir su tamaño. Aunque el efecto de la radiación, provoca también daño en las células normales, estas tienden a recuperarse y continuar con su función.¹⁴.

-1.4.7.3)- [Quimioterapia](#).

-Consiste en la utilización de una serie de medicamentos, que se llaman [citostáticos](#), que son sustancias que tienen la capacidad de inhibir la evolución de los tumores malignos, restringiendo ciertos mecanismos bioquímicos específicos de la multiplicación de sus células, dificultando el proceso de división. Estos medicamentos constituyen un grupo heterogéneo de diversas sustancias, que se utilizan de forma preferente, aunque no exclusiva, en el tratamiento del cáncer. Algunas de las más empleadas son: la [ciclofosfamida](#), el [5-fluorouracilo](#) y el [metotrexato](#).⁸¹.

-1.4.7.4)- [Inmunoterapia](#) o Terapia Biológica.

-Consiste en la utilización de diversas moléculas, entre ellas [citocinas](#) y [anticuerpos monoclonales](#), como el: [bevacizumab](#), [cetuximab](#) y [trastuzumab](#), diseñados mediante técnicas de ingeniería genética, que de alguna forma, intentan destruir las células cancerosas, empleando la capacidad del sistema inmunitario para hacer diana en procesos celulares disfuncionales concretos. El mecanismo de acción de estas sustancias, es más específico que el de la quimioterapia, y se pretende de esta forma minimizar el daño a las células normales, sin embargo esta terapia, no ha alcanzado el desarrollo de la quimioterapia.⁸². El

glutatión ha mostrado resultados positivos en varios estudios preliminares de la capacidad del glutatión a afectar los niveles de especies reactivas de oxígeno, que tiene repercusiones en la reducción de los tipos de cáncer^{83 84}.

.Existe un precursor natural del glutatión que no presenta efectos secundarios como el N-acety l-cysteine (NAC), Immunocal^{85 86}, que es un precursor no desnaturalizado del suero de la leche, utilizado con personas con SIDA y Cáncer por Luc Montagnier premio nobel de medicina del 2008, estudio realizado en el Centro Nacional de Investigación Científica Instituto Pasteur, en París Francia.⁸⁷ Hay pocas opiniones de que el glutatión fortalece las células cancerígenas, pero existen muchas evidencias claras de que un nivel óptimo de glutatión en las células, tiene consecuencias positivas en personas con tratamientos de quimioterapias; ha sido utilizado inclusive en personas con cáncer de mama con metástasis.⁸⁸.

-1.4.7.5)- [Hormonoterapia](#).

-Se basa en utilizar medicamentos que interfieren con la producción de [hormonas](#) o su acción, con el objetivo de disminuir la velocidad de crecimiento de algunos tipos de cáncer, que afectan a tejidos hormonodependientes, como el cáncer de mama y [endometrio](#) en la mujer, o el de próstata en el varón. Entre los fármacos que pertenecen a este grupo, se encuentran los antiestrógenos como: el [tamoxifeno](#) y los antiandrógenos, como el [acetato de ciproterona](#). También se considera terapia hormonal, la utilización de la cirugía, para eliminar los órganos productores de hormonas, por ejemplo extirpación de [ovarios](#) en el cáncer de mama.⁸².

-1.4.7.6)- [Trasplante de Médula Ósea](#).

-Se aplica principalmente al tratamiento de algunas formas de [leucemia](#) y [linfoma](#).⁸⁹.

-1.4.7.7)- [Terapia Génica](#).

-Utiliza [virus](#) para introducir genes al ADN de las células cancerosas, para convertirlas en células no cancerosas. La terapia génica aún se encuentra en fase de experimentación, y uno de los grandes problemas de la terapia génica, radica en la ausencia de sistemas portadores adecuados, que lleven los genes exactamente a las células de diana.⁹⁰.

-1.4.7.8)- [Aspectos Psicológicos](#).

-Una vez establecido el diagnóstico, es importante tener en cuenta los aspectos psicológicos, algunas reacciones al estrés, como: consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, o unas estrategias psicológicas deficientes para afrontar los problemas, pueden perjudicar considerablemente la evolución de la enfermedad. Las líneas de tratamiento psicológico en los pacientes con cáncer, se basan en la información al paciente, preparación a la hospitalización, y a los efectos secundarios del tratamiento. Es importante asimismo, tener en cuenta las relaciones familiares y la adaptación del individuo a los hándicaps, que le provoca la enfermedad.⁹¹.

-1.4.7.9)- [Cuidados Paliativos](#).

-Es la atención que se les da a los pacientes con objeto de mejorar su [calidad de vida](#). La meta no es la curación, sino tratar los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento, y los

problemas psicológicos y socioeconómicos derivados. Uno de los aspectos más importantes, aunque no el único, consiste en el tratamiento del [dolor](#).⁹².

-1.4.8)- Pronóstico.

Supervivencia media a los 5 años ()	
Cáncer de colon y recto ⁹³	53 %
	10 %
	85 %
	79 %
	34 %
	74 %
	96 %
	80 %
	5 %

-Las posibilidades de supervivencia una vez realizado el diagnóstico, dependen primordialmente de lo temprano que se haya descubierto la enfermedad, y del tipo de cáncer; pues algunos son más agresivos que otros. Las estadísticas de supervivencia se realizan generalmente en porcentaje de pacientes vivos 5 años, después del momento del diagnóstico.⁹⁵ Excluyendo los carcinomas de piel, que se curan casi en el 100 % de los casos, con las técnicas terapéuticas actuales; el cáncer es curable en aproximadamente el 50 % de los pacientes. Los principales factores que influyen en el pronóstico son:

- La localización del tumor primario.⁹⁵
- El tipo histológico con su grado de diferenciación celular, sus características biológicas y citogenéticas.⁹⁵
- La extensión de la enfermedad.⁹⁵
- La edad del paciente.⁹⁵
- El estado funcional o la reserva fisiológica del paciente.⁹⁵

-1.4.8.1)- Profilaxis.

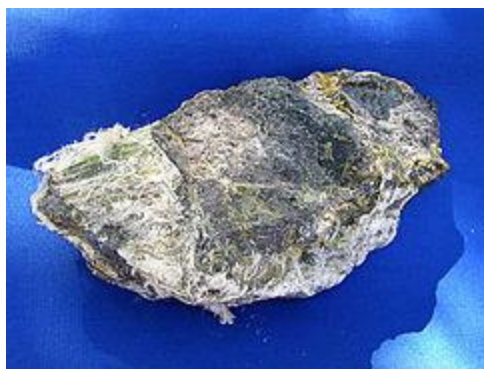


-El efecto perjudicial del tabaco afecta a los fumadores activos y a los que se exponen al humo o fumadores pasivos.

-Existen diferentes medidas preventivas relacionadas con los [hábitos de vida](#), alimentación y otros factores, que son capaces de disminuir la probabilidad de aparición de cáncer. Las principales son:⁹⁶

- Dejar de [fumar](#): El consumo de tabaco en todas sus formas : cigarrillo, puro, tabaco de pipa, constituye el principal factor de riesgo en la aparición de [cáncer de pulmón](#), y hace más probable que surjan otros tumores malignos, entre ellos el: [cáncer de laringe](#), [cáncer de lengua](#), [cáncer de vejiga](#) y [cáncer de riñón](#). El efecto perjudicial del tabaco afecta no solo a los fumadores activos, sino también a aquellos que se exponen al humo : fumadores pasivos.⁷
- [Dieta](#) saludable: En tal sentido se recomienda que sea variada, con la suficiente cantidad de nutrientes y rica en fruta fresca, verduras y productos confeccionados con harina integral, como [pan integral](#).⁹⁷
 - . Fibra: El escaso consumo de fibras vegetales favorece la aparición de [cáncer de colon](#), por ello es recomendable una dieta que contenga fibras naturales comestibles, como la celulosa presente en la fruta fresca y la celulosa presente en los panes y harinas integrales, o en el arroz integral.⁷
 - . [Aceite de oliva](#): Aunque el aceite de oliva disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto agudo de miocardio por ser rico en ácidos grasos monoinsaturados, no tiene ningún efecto preventivo conocido sobre la aparición de cáncer.⁹⁸
 - . [Micotoxinas](#): Resultan nocivos los alimentos contaminados por micotoxinas (por ejemplo [aflatoxinas](#)), por favorecer la aparición de cáncer de hígado.⁹⁹
 - . Se desaconseja el consumo asiduo de bebidas alcohólicas, pues incrementa el riesgo de aparición de distintos tipos de cáncer, incluyendo: [cáncer de laringe](#), [cáncer de esófago](#) y [cáncer de mama](#).⁹⁸
- Evitar la exposición prolongada al sol, o a otras fuentes de [radiación ultravioleta](#): Como las lámparas empleadas habitualmente en los salones de bronceado, Estudios epidemiológicos han demostrado una relación causal entre la exposición prolongada a la radiación solar y la aparición de [cáncer de piel](#). Para una persona de tez clara en latitudes subtropicales, como ocurre en gran parte de Argentina, Uruguay, los países mediterráneos, México y el sur de Estados Unidos, al nivel del mar, el tiempo de exposición directo diario recomendable sería de 30 minutos. Después de este plazo se hace necesario el uso de protectores contra la radiación ultravioleta. Las poblaciones de tez más pigmentadas, tienen mayor resistencia al efecto de la radiaciones ultravioletas, pero aun así conviene evitar el exceso de exposición.¹⁰⁰
- Ejercicio físico: El ejercicio físico moderado o intenso, practicado de forma regular, disminuye la probabilidad de aparición de determinados tipos de cáncer, incluyendo: [cáncer de mama](#), [cáncer de colon](#), [cáncer de endometrio](#) y [cáncer de próstata](#).⁹⁸

- [Helicobacter pylori](#): Es una [bacteria](#) que se encuentra con mucha frecuencia en el [aparato digestivo](#), hasta el punto de que puede afectar al 50 % de la población, está implicada en la génesis de la [úlcera péptica](#) y tiene la capacidad de transformar las células gástricas epiteliales y favorecer la aparición de [cáncer de estómago](#).¹⁰¹.
- [Piel](#): Es recomendable observar el aspecto de la piel periódicamente, sobre todo las manchas o protuberancias nuevas, o aquellas que hayan variado de tamaño, forma o color, las cuales deben ser evaluadas por un médico, con objeto de realizar un diagnóstico temprano del [cáncer de piel](#). Deben prestar especial atención las personas de tez clara, o aquellas que se expongan de forma habitual durante largos periodos a [radiación solar](#) sin protección.¹⁰².
- Evitar la exposición a agentes cancerígenos: Muchos de ellos, se emplean en determinados procesos industriales. Algunas de las sustancias consideradas como cancerígenos en la actividad laboral incluyen: [amianto](#), [arsénico](#), [benceno](#), [berilio](#), [cadmio](#), [cobalto](#), [dibromuro de etileno](#), gases de motores diésel, [fibra de vidrio](#), [formaldehído](#), polvo de madera, [radón](#), sílice cristalina y [cloruro de vinilo](#).¹⁰³.
- Las prácticas [sexuales](#): Deben ser seguras, algunas [enfermedades de transmisión sexual](#), pueden aumentar la probabilidad de que aparezcan ciertos tipos de cáncer, por ejemplo: la [hepatitis C](#) y la [hepatitis B](#), el virus de [papiloma](#) genital, o el [VIH](#), los enfermos con [sida](#) tiene predisposición al [sarcoma de Kaposi](#), [linfoma](#) y [cáncer de cuello de útero](#).¹⁰⁴.
- [Vacunación](#): Las [vacunas](#) para algunos [virus](#), pueden prevenir determinados tipos de cáncer. Por ejemplo la vacunación universal contra la [hepatitis B](#), puede reducir la incidencia de [hepatocarcinoma](#). Existe una vacuna recientemente aprobada contra el [virus del papiloma humano](#) para evitar la aparición del [cáncer de cuello de útero](#).¹⁰⁵



-
- -El [amianto](#) es un mineral cancerígeno que tiene muchas aplicaciones.

-1.4.8.2)- Screening.

-El [screening](#) consiste en detectar signos de una enfermedad en personas sanas, que aparentemente no muestran ninguna manifestación de ella, con la finalidad de tratarla en fases precoces, cuando es más probable lograr la curación. En el campo de la [oncología](#) se ha demostrado que es útil realizar *screening*, para la detección precoz del: [cáncer de mama](#), [cáncer de cérvix](#) y [cáncer colorrectal](#). Sin embargo actualmente no se recomienda para otros tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón y el cáncer de páncreas, pues no se ha logrado mejorar la supervivencia de los pacientes.¹⁰⁶:

- [Cáncer de cuello de útero](#): Se recomienda realizar la [Prueba de Papanicolaou](#) o citología de cérvix, a todas las mujeres a partir de los 25 años, o a los tres años de inicio de las relaciones sexuales. Se aconseja repetir la prueba al año, y si los dos primeros resultados son negativos realizarla cada tres años hasta los 65.¹⁰⁷.

- **Cáncer de mama:** El *screening* se realiza mediante [mamografías](#). Generalmente cada dos años entre los 50 y 70 aproximadamente. En algunas circunstancias especiales, como trastornos genéticos que aumentan la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, las pruebas pueden realizarse a edades más tempranas y con mayor frecuencia.¹⁰⁸ Existen discrepancias en la comunidad científica sobre la utilidad del *screening* del cáncer de mama mediante mamografía. Una revisión Cochrane del año 2011, llegó a la conclusión de que con las técnicas actuales de *screening*, no existen diferencias claras en la tasa de supervivencia.¹⁰⁹
- **Cáncer de colon:** Aunque no existe un consenso generalizado, se aconseja realizar el *screening* a personas de más de 50 años, aquellos que presenten: [colitis ulcerosa](#), [enfermedad de Crohn](#) u otra enfermedad que haga más probable la aparición del cáncer, así como a los familiares directos de pacientes ya diagnosticados. Se lleva a cabo mediante la prueba de sangre oculta en heces, y si esta es positiva se practica [colonoscopia](#). En ocasiones se realiza directamente la colonoscopia.¹¹⁰
- **Cáncer de estómago:** El cribado del cáncer de estómago mediante la realización de [gastroscopia](#), no se ha demostrado de utilidad aplicado a la población general. Sin embargo si puede ser útil en determinados grupos de riesgo, como familiares de primer grado de pacientes afectados, o en países donde existe alta incidencia de este tumor, como Japón.¹¹¹

-1.4.9)- El Cáncer en el Mundo Animal.



-Los perros de raza bóxer son propensos a desarrollar cáncer, por lo que se recomienda mantenerlos alejados de ambientes contaminados por humo de tabaco.¹¹²

-Los animales pueden desarrollar cáncer de la misma forma que los humanos, si bien en cada especie se presenta la enfermedad con unas características propias. La base del tratamiento veterinario es similar a la que se realiza en humanos: cirugía, quimioterapia y radioterapia. No es infrecuente que se plantee la posibilidad de amputación de una extremidad para salvar la vida del animal, en los linfomas sin embargo la única opción terapéutica es la quimioterapia:

- **Gato:** En el gato, los tumores malignos más frecuentes son las leucemias y linfomas, los cánceres de piel y los tumores mamarios, estos últimos son más habituales en razas de pelo corto y [gato siamés](#). Las gatas que han sido [castradas](#) tienen una probabilidad muy baja de desarrollar cáncer mamario, si se las compara con los animales intactos. Los gatos de color blanco son más propensos al cáncer de piel por lo que se recomienda a sus amos, que los protejan contra luz del sol. La alta incidencia de linfomas en el gato está en gran parte facilitada por la infección por: el [virus de la leucemia felina](#) y el [virus de la inmunodeficiencia felina](#), que son virus oncogénicos. Las manifestaciones de los linfomas son muy variadas, pero frecuentemente se producen linfomas

intestinales que provocan: náuseas, vómitos, heces con sangre y pérdida de peso progresiva en el animal.¹¹³ En estudios rigurosos se ha demostrado que la incidencia de cáncer de boca en gatos, que viven en ambientes contaminados por humo de tabaco es más alta, que la que presentan los animales que viven en hogares donde no se fuma.¹¹⁴

- **Perro:** En el perro el cáncer más frecuente es el de mama, seguido por el de piel. Otros tipos habituales son los de [aparato digestivo](#) y aparato genital en machos. La edad media de aparición son los nueve años, aunque pueden ocurrir a cualquier edad. En general los animales de razas puras, son más propensos que los mestizos, y determinadas razas están predispuestas a la aparición de ciertos tumores por motivos genéticos, donde el [bóxer](#), por ejemplo es afectado frecuentemente por cáncer de piel; el [fox terrier](#) por tumores testiculares, mientras que el: [dogo](#), [rottweiler](#), [mastín](#) y otros perros de gran tamaño, por tumores óseos.¹¹⁵ Un tipo de cáncer específico de los perros es el [tumor venéreo transmisible](#), que afecta al área genital y es transmisible durante la cópula.¹¹⁶
- **Demonio de Tasmania:** En esta especie animal, se presenta un tipo particular de cáncer que se caracteriza por ser [contagioso](#); las células cancerígenas pueden transmitirse de un individuo a otro a través de heridas o lesiones por mordedura. Este cáncer produce la [enfermedad de tumores faciales del demonio de Tasmania](#), la cual afecta tanto a hembras como a machos de esta especie (*Sarcophilus harrisii*).¹¹⁷

-1.4.10)- Tumores en el Mundo Vegetal.

-Los vegetales presentan a veces tumoraciones, que pueden perjudicar su desarrollo y se conocen como [agallas](#) o fitomas. Están causados por larvas de insectos, [nemátodos](#), hongos o por determinadas bacterias como [agrobacterium tumefaciens](#).^{118 119}

-1.4.11)- Terminología.

Tipos de cáncer	Cáncer cerebral • Cáncer de colon • Cáncer de corazón • Cáncer de esófago • Cáncer de estómago • Cáncer de hígado • Cáncer de laringe • Cáncer de lengua • Cáncer de mama • Cáncer de pene • Cáncer de ovario • Cáncer de páncreas • Cáncer de piel • Cáncer de próstata • Cáncer de pulmón • Cáncer de riñón • Cáncer de testículo • Cáncer de tiroides • Cáncer de útero • Cáncer de cuello de útero • Cáncer de vagina • Cáncer de vejiga • Cáncer de vesícula • Cáncer óseo • Cáncer rinofaríngeo
Clasificación	Carcinoma (carcinoma epidermoide , carcinoma basocelular , adenocarcinoma) • Sarcoma (angiosarcoma , liposarcoma , osteosarcoma , leiomiomasarcoma , rhabdomyosarcoma , sarcoma de Kaposi , sarcoma de Ewing) • Apudoma (insulinoma , gastrinoma , feocromocitoma) • Tumor de células germinales (germinoma , coriocarcinoma , teratoma), • Glioma (glioblastoma , oligodendroglioma , ependimoma) • Leucemia • Linfoma • Mieloma múltiple
Cáncer hereditario	Síndrome de Lynch • Neoplasia endocrina múltiple • Poliposis adenomatosa familiar • Retinoblastoma • Síndrome de Li-Fraumeni • Síndrome de Turcot • Síndrome de von Hippel-Lindau • Xeroderma pigmentosa
Fisiopatología	Célula madre cancerosa • Oncogén (HER2/neu , Ras , Myc , TERT) • Gen supresor tumoral (APC , ATM , BRCA1 , BRCA2 , CHEK2 , CDKN2A , SMAD4 , RB1 , TP53) • Virus oncogénico (EBV , HPV) • Carcinógeno • Metástasis

<u>Marcadores tumorales</u>	Alfa-fetoproteína • Antígeno carcinoembrionario • Antígeno oncofetal • Antígeno prostático específico • CA 19-9 • CA-125
<u>Tratamiento</u>	Cirugía • Radioterapia • Quimioterapia • Inmunoterapia • Anticuerpos monoclonales • Citostático • Antineoplásico • Célula madre
<u>Citostáticos</u>	L-Asparaginasa • Bleomicina • Busulfan • Cisplatino • Ciclofosfamida • Carboplatino • Cladribina • Clorambucilo • Docetaxel • Etoposido • Ifosfamida • Irinotecan • Mecloretamina • Melfalan • Metotrexato • Mitomicina • Pentostatina • Procarbazina • Topotecan • Vinblastina • Vincristina • Vinorelbina
<u>Anticuerpos monoclonales</u>	Bevacizumab • Cetuximab • Trastuzumab
<u>Oncología</u>	Oncología médica • Oncología radioterápica • Cáncer infantil • Cuidados paliativos

-1.4.12)- Referencias.

1. [Volver arriba](#) ↑ [Real Academia Española](#) (2014), «[cáncer](#)», *Diccionario de la lengua española* (23.ª edición), Madrid: [Espasa](#), <http://dle.rae.es/?w=c%C3%A1ncer&o=h>,
2. [Volver arriba](#) ↑ «[What is the cancer?](#)» [[Definición del cáncer](#)]. *cancer.gov* (en inglés). Washington D. C.: [National Cancer Institute](#).
3. [Volver arriba](#) ↑ *Manual CTO de Medicina y Cirugía*, tomo I, ISBN 84-930264-3-3..
4. [Volver arriba](#) ↑ Gandur, N. (s.a.). Manual de enfermería oncológica.
5. [Volver arriba](#) ↑ Muñoz, A. (2004). *Cáncer: genes y nuevas terapias*. España: Hélice.
6. [Volver arriba](#) ↑ Muñoz, A. (2004). *Cáncer: genes y nuevas terapias*. España: Hélice.
7. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ^c ^d ^e [El Cáncer. Aspectos básicos sobre su biología, clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento](#). Ministerio de Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología, 2004. República de Colombia. [Volver arriba](#) ↑ Juan Jaramillo Antiñón: *El cáncer. Fundamentos de oncología*, página 89. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1991, ISBN 9977-67-177-X.
8. [Volver arriba](#) ↑ ICPI, I. (2004). Ya puedes prevenir el cáncer. México: Victory Marketing.
9. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ^c ^d ^e [Las características de las células cancerosas](#). Cancerquest.
10. [Volver arriba](#) ↑ [Cáncer](#). Organización Mundial de la Salud, febrero 2012.
11. [Volver arriba](#) ↑ José Fernández Piqueras: *Los microRNAs como genes de susceptibilidad en cáncer*. Curso de Genética Humana. Sociedad Española de Genética, Valencia 24-26, enero 2008.
12. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b [Maite Hernández Menéndez, María de los Ángeles Ríos Hernández: Oncogenes y cáncer](#). Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Oncol 1999;15(2):131-9
13. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ^c [Generalidades en oncología](#). Fundación para la Excelencia y la Calidad en la Oncología.
14. [Volver arriba](#) ↑ [Tratamiento del cáncer](#). Organización Mundial de la Salud.
15. [Volver arriba](#) ↑ Muñoz, A. (2004). *Cáncer: genes y nuevas terapias*. España: Hélice.
16. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ^c ^d [Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland](#). Edit. Interamericana.
17. ↑ [Saltar a:](#) ^a ^b ^c ^d ^e [Joan Massagué: Hacia una comprensión del cáncer](#). Fronteras del conocimiento.
18. [Volver arriba](#) ↑ [La incidencia mundial de cáncer aumentará un 75 % en 2030 según la OMS](#). SINC, publicado el 31 de mayo de 2012.

19. [Volver arriba ↑ http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr).
20. [Volver arriba ↑ http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/Ferlay%20J EJC 2013.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/Ferlay%20J%20EJC%202013.pdf)
21. [Volver arriba ↑ G. López-Abente, M. Pollán, N. Aragonés, B. Pérez Gómez, V. Hernández Barrera, V. Lope, B. Suárez: Situación del cáncer en España: incidencia.](#) Anales Sis San Navarra v.27 n.2 Pamplona mayo-ago. 2004, ISSN 1137-6627.
22. [↑ Salta a: ^a ^b ^c ^d](#) Anand, P; Kunnumakkara, AB; Sundaram, C; Harikumar, KB; Tharakan, ST; Lai, OS; Sung, B; *et al.* (2008 Sep). «[Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes](#)». *Pharm Res* 25 (9): 2097-116. doi:10.1007/s11095-008-9661-9. PMC 2515569. PMID 18626751.
23. [Volver arriba ↑](#) Kravchenko J, Akushevich I, Manton, KG (2009). Cancer mortality and morbidity patterns in the U. S. population: an interdisciplinary approach. Berlin: Springer. ISBN 0-387-78192-7.
24. [Volver arriba ↑](#) World Health Organization, ed. (Updated February 2015). «[Cancer Fact sheet N°297](#)». Consultado el 8 de marzo de 2015.
25. [Volver arriba ↑](#) Tolar, J; Neglia, JP (2003 Jun). «[Transplacental and other routes of cancer transmission between individuals](#)». *J Pediatr Hematol Oncol* 25 (6): 430-4. PMID 12794519.
26. [Volver arriba ↑](#) Biesalski HK, Bueno de Mesquita B, Chesson A, Chytil F, Grimble R, Hermus RJ, Köhrle J, Lotan R, Norpoth K, Pastorino U, Thurnham D (1998 May-Jun). «[European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. Lung Cancer Panel](#)». *CA Cancer J Clin* 48 (3): 167-76; discussion 164-6. doi:10.3322/canjclin.48.3.167. PMID 9594919.
27. [Volver arriba ↑](#) Kuper, H; Boffetta, P; Adami, HO (2002 Sep). «[Tobacco use and cancer causation: association by tumour type](#)». *J Intern Med* 252 (3): 206-24. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01022.x. PMID 12270001.
28. [↑ Salta a: ^a ^b](#) Kuper, H; Adami, HO; Boffetta, P (2002 Jun). «[Tobacco use, cancer causation and public health impact](#)». *J Intern Med* 251 (6): 455-66. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.00993.x. PMID 12028500.
29. [Volver arriba ↑](#) Sasco, AJ; Secretan, MB; Straif, K (2004 Aug). «[Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence](#)». *Lung Cancer* 45 (Suppl 2:S3-9). doi:10.1016/j.lungcan.2004.07.998. PMID 15552776.
30. [Volver arriba ↑](#) Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Olsen A, Tjønneland AM, Dahm CC, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Benetou V, Zylis D, Kaaks R, Rohrmann S, Palli D, Berrino F, Tumino R, Vineis P, Rodríguez L, Agudo A, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, Peeters PH, van Gils CH, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Key TJ, Boffetta P, Slimani N, Jenab M, Romaguera D, Wark PA, Riboli E, Bergmann MM (2011 Apr). «[Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study](#)». *BMJ* 7 (342): d1584. doi:10.1136/bmj.d1584. PMC 3072472. PMID 21474525.
31. [Volver arriba ↑](#) Irigaray, P; Newby, JA; Clapp, R; Hardell, L; Howard, V; Montagnier, L; Epstein, S; *et al.* (2007 Dec). «[Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview](#)». *Biomed Pharmacother* 61 (10): 640-58. doi:10.1016/j.biopha.2007.10.006. PMID 18055160.
32. [Volver arriba ↑](#) (Press release). World Health Organization, ed. (2007). «[WHO calls for prevention of cancer through healthy workplaces](#)».
33. [↑ Salta a: ^a ^b](#) Kushi, LH; Byers, T; Doyle, C; Bandera, EV; McCullough, M; McTiernan, A; Gansler, T; *et al.* (2006 Sep-Oct). «[American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical](#)

- [activity». CA Cancer J Clin 56 \(5\): 254–81; quiz 313–4. doi:10.3322/canjclin.56.5.254. PMID 17005596.](#)
34. [Volver arriba ↑](#) Park, S; Bae, J; Nam, BH; Yoo, KY (2008 Jul-Sep). «[Aetiology of cancer in Asia](#)». *Asian Pac J Cancer Prev*. 9 (3): 371-80. [PMID 18990005](#).
 35. [Volver arriba ↑](#) Pagano, JS; Blaser, M; Buendia, MA; Damania, B; Khalili, K; Raab-Traub, N; Roizman, B (2004 Dec). «[Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation](#)». *Semin Cancer Biol* 14 (6): 453–71. [doi:10.1016/j.semcancer.2004.06.009](#). [PMID 15489139](#).
 36. [Volver arriba ↑](#) Samaras, V; Rafailidis, PI; Mourtzoukou, EG; Peppas, G; Falagas, ME (2010 Jun 3). «[Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review](#)». *J Infect Dev Ctries* 4 (5): 267-81. [doi:10.3855/jidc.819](#). [PMID 20539059](#).
 37. [↑ Salta a: ^a ^b](#) Chapter 14: Ionizing Radiation". In Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC Jr, Gansler TS, Holland JF, Frei E III. *Cancer medicine* (6th ed.). Hamilton, Ont: B.C. Decker. [ISBN 1-55009-113-1](#)
 38. [Volver arriba ↑](#) Brenner, DJ; Hall, EJ (2007 Nov 29). «[Computed tomography--an increasing source of radiation exposure](#)». *N Engl J Med* 357 (22): 2277-84. [doi:10.1056/NEJMra072149](#). [PMID 18046031](#).
 39. [Volver arriba ↑](#) Cleaver JE, Mitchell DL (2000). "15. Ultraviolet Radiation Carcinogenesis". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine* (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. [ISBN 1-55009-113-1](#)
 40. [Volver arriba ↑](#) World Health Organization (ed.). «[IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans](#)».
 41. [↑ Salta a: ^a ^b](#) Roukos, DH (2009 Apr). «[Genome-wide association studies: how predictable is a person's cancer risk?](#)». *Expert Rev Anticancer Ther* 9 (4): 389-92. [doi:10.1586/era.09.12](#). [PMID 19374592](#).
 42. [Volver arriba ↑](#) [Natasha Y. Frank, Tobias Schatton, Markus H. Frank: The therapeutic promise of the cancer stem cell concept](#). *The Journal of Clinical Investigation*, 2010; 120(1): 41–50. [doi: 10.1172/JCI41004](#).
 43. [Volver arriba ↑](#) [Feliciano J. Ramos Fuentes: «Genética y cáncer: Diagnóstico molecular.» Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel](#).
 44. [Volver arriba ↑](#) [Programa de asesoramiento genético en cáncer familiar](#). Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
 45. [Volver arriba ↑](#) [Página de Lynch Syndrome de GeneReviews \(NCBI\)](#).
 46. [Volver arriba ↑](#) Hsu, Evelyn K; Mamula, Petar; Ruchelli, Eduardo D (3 de enero de 2011). «[Intestinal Polyposis Syndromes](#)». *Reference* (en inglés). Medscape.
 47. [Volver arriba ↑](#) [Neoplasia Endocrina Múltiple](#). Clínica Universitaria de Navarra.
 48. [Volver arriba ↑](#) [Online Mendelian Inheritance in Man: Síndrome de Peutz-Jeghers](#).
 49. [Volver arriba ↑](#) Kimonis V, Goldstein A, Pastakia B, Yang M, Kase R, DiGiovanna J, Bale A, Bale S (1997). «Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome». *Am J Med Genet* 69 (3): 299–308. [doi:10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970331\)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M](#). [PMID 9096761](#).
 50. [Volver arriba ↑](#) Maltoni CFM, Holland JF (2000). "Chapter 16: Physical Carcinogens". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine* (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. [ISBN 1-55009-113-1](#).
 51. [↑ Salta a: ^a ^b ^c](#) Henderson BE, Bernstein L, Ross RK (2000). "Chapter 13: Hormones and the Etiology of Cancer". In Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine* (5th ed.). Hamilton, Ontario: B.C. Decker. [ISBN 1-55009-113-1](#)

52. [Volver arriba ↑](#) Rowlands, MA; Gunnell, D; Harris, R; Vatten, LJ; Holly, JM; Martin, RM (15 de mayo de 2009). «[Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis](#)». *Int J Cancer* 124 (10): 2416-29. [doi:10.1002/ijc.24202](#). [PMC 2743036](#). [PMID 19142965](#).
53. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b ^c ^d](#) Franks, AL; Slansky, JE (2012 Apr). «[Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer](#)». *Anticancer Res* 32 (4): 1119-36. [PMC 3349285](#). [PMID 22493341](#).
54. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f ^g ^h ⁱ](#) Fasano, A (2011 Jan). «[Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer](#)». *Physiol Rev* 91 (1): 151-75. [doi:10.1152/physrev.00003.2008](#). [PMID 21248165](#).
55. [Volver arriba ↑](#) Fasano, A (2009). «[Conocimiento del diálogo de interacción entre el microbio y el hospedador](#)». *Ann Nestlé* 67 (1): 9–18. [doi:10.1159/000225912](#).
56. [Volver arriba ↑](#) Hollon, J; Puppa, EL; Greenwald, B; Goldberg, E; Guerrerío, A; Fasano, A (2015 Feb 27). «[Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity](#)». *Nutrients* 7 (3): 1565-76. [doi:10.3390/nu7031565](#). [PMID 25734566](#).
57. [Volver arriba ↑](#) Fasano, A (2012 Oct). «[Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications](#)». *Clin Gastroenterol Hepatol* 10 (10): 1096-100. [doi:10.1016/j.cgh.2012.08.012](#). [PMC 3458511](#). [PMID 22902773](#).
58. [Volver arriba ↑](#) Federico Mayor Menéndez: [Mecanismos de señalización celular: implicaciones fisiopatológicas](#).
59. [Volver arriba ↑](#) [Manual de Patología General. Daño celular irreversible. Apoptosis](#). Universidad Católica de Chile.
60. [Volver arriba ↑](#) Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C. A., Krieger M., Scott M. P., Zipursky S. L., Darnell J. (2004). *Molecular Biology of the Cell* (5ena edición). Nova York: WH Freeman. p. 963.
61. [Volver arriba ↑](#) Jesús Merino Pérez y María José Noriega Borge: [Crecimiento y diferenciación celular](#). Fisiología Celular. Universidad de Cantabria. Consultado el 14 de marzo de 2013.
62. [Volver arriba ↑](#) Ksenya Shchora, Gerard Evan: [Tumor Angiogenesis: Cause or Consequence of Cancer?](#). *Cancer Res* 2007; 67: (15). August 1, 2007.
63. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b](#) Joan Massagué: [Evolución y metástasis del cáncer](#). SEBBM 160, junio 2009.
64. [Volver arriba ↑](#) Lourdes Rodríguez-Fragoso, Francisco Rafael Jurado-León, Jorge Alberto Reyes-Esparza: [La proteólisis en la invasión y metástasis de la célula tumoral](#). Revista del Instituto Nacional de Cancerología, Vol. 46, Núm. 1, enero-febrero 2000, pp 33-46.
65. [Volver arriba ↑](#) Trepac, Xavier: [Mecánica de la migración celular](#). Investigación y Ciencia, noviembre 2009.
66. [Volver arriba ↑](#) VV.AA: [Oncogenes y genes supresores de tumores](#). Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica, 2002.
67. [Volver arriba ↑](#) Feliciano J. Ramos Fuentes: [Genética y cáncer. Diagnóstico molecular](#). Boletín oncológico del área sanitaria de Teruel, 2013.
68. [Volver arriba ↑](#) [Los biomarcadores oncológicos siguen ganando importancia](#). El Mundo, publicado el 20 de abril de 2010.
69. [Volver arriba ↑](#) [Marcadores de tumores](#). Hoja informativa del Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU).
70. [Volver arriba ↑](#) [Tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en estadios tempranos](#). Información para los pacientes. Oncology nurse edition.

71. [Volver arriba](#) ↑ [El receptor de EGF \(EGFR\): Una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores](#). Biocáncer 3, 2006.
72. [Volver arriba](#) ↑ Carlos Roa S, Iván Roa E, Xabier de Aretxabala U, Angélica Melo A, Gaspar Faría O, Oscar Tapia E: [Mutación del gen K-ras en el cáncer de la vesícula biliar](#). Rev Méd Chile 2004; 132: 955-960, ISSN 0034-9887
73. [Volver arriba](#) ↑ Mateo Lozano, Silvia: [Sarcoma de Ewing: nuevas aproximaciones terapéuticas y búsqueda de dianas biológicas del oncogén EWS/FLI-1](#), 2007, (tesis doctoral).
74. [Volver arriba](#) ↑ Angélica Rangel-López, Patricia Piña-Sánchez, Mauricio Salcedo: [Variaciones genéticas del gen supresor de tumores TP53: relevancia y estrategias de análisis](#). Rev. Invest. Clín. v.58 n.3 México may./un. 2006
75. [Volver arriba](#) ↑ [ATM](#). Genetics Home Reference..
76. [Volver arriba](#) ↑ VV.AA: [Genética médica](#). Universidad de Barcelona, ISBN 84-475-2809-X.
77. [Volver arriba](#) ↑ [Genética y predisposición a cáncer](#). Sociedad Española de Oncología Médica. Consultado el 28 de enero de 2013.
78. [Volver arriba](#) ↑ [Grado de un tumor: preguntas y respuestas](#). Instituto Nacional del Cáncer.
79. [Volver arriba](#) ↑ [Estadificación del cáncer](#). Instituto Nacional del Cáncer. Hoja informativa.
80. [Volver arriba](#) ↑ [Agentes citostáticos](#). Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Comisión de Salud Pública de Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, España, 2003.
81. [Volver arriba](#) ↑ [Saltar a: ^a ^b Terapias biológicas en el cáncer. Manual educativo para enfermería](#). European Oncology. Nursing Society.
82. [Volver arriba](#) ↑ Han YH, Park WH (Aug de 2009). «The effects of N-acetyl cysteine, buthionine sulfoximine, diethyldithiocarbamate or 3-amino-1,2,4-triazole on antimycin A-treated Calu-6 lung cells in relation to cell growth, reactive oxygen species and glutathione». *Oncol Rep* 22 (2): 385–91. PMID 19578781.
83. [Volver arriba](#) ↑ Chow HH, Hakim IA (Aug de 2007). «Modulation of human glutathione s-transferases by polyphenone intervention». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16 (8): 1662–6. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0830. PMID 17684143.
84. [Volver arriba](#) ↑ Kelly, Kara M. (Feb de 2008). *Bringing evidence to complementary and alternative medicine in children with cancer: Focus on nutrition-related therapies*. pp. 490–3; discussion 498. PMID 18064645.
85. [Volver arriba](#) ↑ Physician Desk Reference, pdr.net. Immunocal. pp. <http://www.pdr.net/full-prescribing-information/immunocal?druglabelid=257>.
86. [Volver arriba](#) ↑ Luc Montagnier, Rene Oliver y Catherine Pasquier (1998). *Oxidative stress in cancer aids and neurodegenerative diseases*. pp. 447–461. ISBN 0-8247-9862-7.
87. [Volver arriba](#) ↑ Kennedy RS1, Konok GP, Bounous G, Baruchel S, Lee TD. (1995). *The use of a whey protein concentrate in the treatment of patients with metastatic carcinoma: a phase I-II clinical study*. PMID 8669840.
88. [Volver arriba](#) ↑ Rocío Cárdenas Cárdenas: [Trasplante de médula ósea](#). Medicina sur, México, vol. 7, núm. 2, abril-junio 2000
89. [Volver arriba](#) ↑ György, I. (2006). 110 Tratamientos contra el cáncer. España: Herder.
90. [Volver arriba](#) ↑ J.P. Arbizu: [Factores psicológicos que intervienen en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento](#). Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, vol. 24, suplemento 1.
91. [Volver arriba](#) ↑ [Definición cuidado paliativo](#), Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos
92. [Volver arriba](#) ↑ [Saltar a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f ^g ^h ⁱ Sociedad Española de Oncología Médica: La situación del cáncer en España](#).
93. [Volver arriba](#) ↑ AECC: [Cáncer de páncreas](#).

94. [↑ Salta a: ^{a b c d e f}](#) [Instituto Nacional del Cáncer: Pronóstico del cáncer.](#)
95. [Volver arriba ↑](#) [Prevención del cáncer.](#) Clínica Mayo.
96. [Volver arriba ↑](#) [¿Puede prevenirse el cáncer?](#). Instituto Nacional del Cáncer, hoja informativa. [↑ Salta a: ^{a b c}](#) [ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention.](#)
97. [Volver arriba ↑](#) [Jaime Cornejo C.Orialis Villarroel G.: Antecedentes generales sobre las aflatoxinas y otras micotoxinas y elementos a tener en cuenta para el diseño de práctica correctas de cultivo y elaboración de nueces.](#) División de Políticas Públicas Saludables y Promoción Departamento de Alimentos y Nutrición. Gobierno de Chile.
98. [Volver arriba ↑](#) [Sánchez-Sañdaña: Radiación ultravioleta y cáncer a la piel.](#) Dermatología Peruana 2009, Vol 19(4).
99. [Volver arriba ↑](#) [Alberto Serrano, Myrna Candelaria-Hernández, Jaime De la Garza Salazar y Luis Alonso Herrera: Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico.](#) Serrano et al, Cancerología 4 (2009): 193-204.
100. [Volver arriba ↑](#) [Cáncer de piel: células basales y células escamosas.](#) American Cancer Society.
101. [Volver arriba ↑](#) [VV.AA: Exposición a carcinógenos laborales en España: aplicación de la base de datos CAREX.](#) Arch Prev Riesg Labor 2000; 3 (4); 153-159.
102. [Volver arriba ↑](#) [Infección VIH y SIDA.](#) American Cancer Society. Consultado el 10 de febrero de 2013
103. [Volver arriba ↑](#) [Silvia de Sanjosé Llongueras, Ana M. García García: Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y prevención,](#) 4.ª monografía de la Sociedad Española de Epidemiología.
104. [Volver arriba ↑](#) [American Cancer Society: Guidelines for the Early Detection of Cancer.](#) Consultado el 24 de febrero de 2013
105. [Volver arriba ↑](#) [Programa de cribado de cáncer de cuello de útero en el Servicio Vasco de Salud.](#)
106. [Volver arriba ↑](#) [Programa de Detección Precoz del cáncer de mama dirigido a mujeres entre 50 y 69 años.](#) Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Bienestar Social.
107. [Volver arriba ↑](#) [Gøtzsche PC, Nielsen M \(2011\). «Screening for breast cancer with mammography». En Gøtzsche, Peter C. Cochrane Database Syst Rev \(1\): CD001877. doi:10.1002/14651858.CD001877.pub4. PMID 21249649.](#)
108. [Volver arriba ↑](#) [Asociación Española Contra el Cáncer: Diagnóstico precoz de cáncer de colon.](#) [Volver arriba ↑](#) [E. Quintero Carrión. D. Nicolás Pérez: Tumores gástricos.](#) Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas 3.ª edición.
109. [Volver arriba ↑](#) [«Cancer in Boxer Dogs.»](#) All Boxer Info. Consultado el 6 de marzo de 2013.
110. [Volver arriba ↑](#) [José Enrique Zaldívar Laguía: Oncología felina II.](#) El Mundo del Gato.
111. [Volver arriba ↑](#) [VV.AA: p.53. «Expression and Environmental Tobacco Smoke Exposure in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma.» Veterinary Pathology May 2004 vol. 41 no. 3 209-214, doi: 10.1354/vp.41-3-209.](#)
112. [Volver arriba ↑](#) [Elena María Martínez de Merlo, Carmen Pérez Díaz: Situación actual de la oncología de pequeños animales en España.](#)
113. [Volver arriba ↑](#) [VV.AA: Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México.](#) Rev Biomed 2003; 14:83-87.
114. [Volver arriba ↑](#) [«Experts tackle the devil's tumour.» 20 de febrero de 2007. BBC News.](#)
115. [Volver arriba ↑](#) [Muy interesante: ¿Las plantas tienen cáncer?](#)

116. [Volver arriba ↑](#) [Kado, C.I. 2002. Crown gall. The Plant Health Instructor. DOI:10.1094/PHI-I-2002-1118-01](#)

-1.4.13)- Enlaces Externos.

-  [Wikcionario](#) tiene definiciones y otra información sobre [cáncer](#).
-  [Wikimedia Commons](#) alberga contenido multimedia sobre [Cáncer](#).
-  [Wikiquote](#) alberga frases célebres de o sobre [Cáncer](#).
- En [MedlinePlus](#) hay más información sobre [Cáncer](#)
- [¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Prevención e Información sobre tipos de Cáncer](#)
- [ATSDR en Español - ¿Qué es el cáncer?](#)
- [Cancer Commons.](#)
- [iKnife: un bisturí que detecta tejidos cancerígenos.](#)
- [Sociedad Americana Contra El Cáncer.](#)

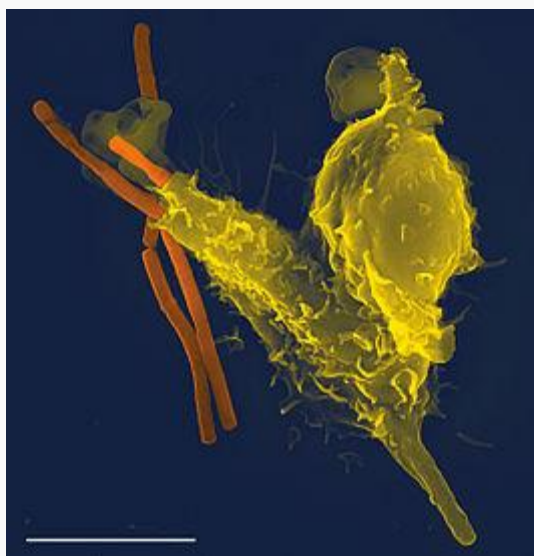
-Esta página fue modificada por última vez el 31 oct 2015 a las 01:06.

-1.5)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-1.5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre) -(Redirigido desde «[Sistema inmune](#)»).

Sistema inmunitario



-En la imagen, [neutrófilos](#) (en color amarillo) [fagocitando](#) bacterias del [carbunco](#) (en color naranja). Imagen obtenida mediante un [microscopio electrónico de barrido](#). La línea blanca en la parte inferior izquierda equivale a 5 [micrómetros](#).

Función: Protección de un organismo ante agentes externos.

Estructuras: [Leucocitos](#) o [Glóbulos blancos](#) básicas

-El sistema inmunitario (término preferido académicamente¹) o *inmunológico* (del [latín](#) *in-mūn(itātem)* 'sin obligación', cient. 'inmunidad' y del [griego](#) *σύν* *σύν* 'con', 'unión', 'sistema', 'conjunto'), también conocido con el término . que es rechazado a menudo¹, de sistema inmune, por influencia de la mala traducción del inglés de *immune system*; es aquel conjunto de estructuras y [procesos biológicos](#), en el interior de un [organismo](#), que lo protege contra [enfermedades](#), identificando y atacando a [agentes patógenos](#) y [cancerosos](#).² Detecta una amplia variedad de agentes, desde [virus](#) hasta [parásitos intestinales](#),^{3 4}, y necesita distinguirlos de las propias [células](#) y [tejidos](#) sanos del organismo, para funcionar correctamente.

-El sistema inmunitario se encuentra compuesto principalmente por: [leucocitos](#) : [linfocitos](#),⁵ otros [leucocitos](#),⁶; [anticuerpos](#)⁷; [células T](#),⁸; [citoquinas](#),⁸; [macrófagos](#),⁸ [neutrófilos](#),⁸; entre otros componentes que ayudan a su funcionamiento.⁸ La detección es complicada, ya que los patógenos pueden [evolucionar](#) rápidamente, produciendo [adaptaciones](#), que evitan el sistema inmunitario, y permiten a los patógenos infectar con éxito a sus [huéspedes](#).⁹.

-Para superar este desafío, se desarrollaron múltiples mecanismos que reconocen y neutralizan patógenos. Incluso los sencillos organismos [unicelulares](#) como las [bacterias](#), poseen sistemas [enzimáticos](#) que los protegen contra infecciones [virales](#). Otros mecanismos inmunitarios básicos, se desarrollaron en antiguos [eucariontes](#) y permanecen en sus descendientes modernos, como: las [plantas](#), los [peces](#), los [reptiles](#) y los [insectos](#). Entre estos mecanismos, figuran: [péptidos antimicrobianos](#) llamados [defensinas](#),¹⁰; la [fagocitosis](#); y el [sistema del complemento](#).

-Los [vertebrados](#), como los humanos, tienen [mecanismos de defensa](#), aún más sofisticados.¹¹ Los sistemas inmunitarios de los vertebrados constan de muchos tipos de [proteínas](#), células, [órganos](#) y tejidos, los cuales se relacionan en una red elaborada y dinámica. Como parte de esta respuesta inmunitaria más compleja, el sistema inmunitario se adapta con el tiempo, para reconocer patógenos específicos de manera más eficaz. A este proceso de adaptación se le llama "inmunidad adaptativa" o "[inmunidad adquirida](#)", capaz de poder crear una [memoria inmunitaria](#).¹² La memoria inmunitaria creada desde una respuesta primaria a un patógeno específico, proporciona una respuesta mejorada a encuentros secundarios con ese mismo patógeno específico. Este proceso de inmunidad adquirida es la base de la [vacunación](#).

-Los trastornos en el sistema inmunitario pueden ocasionar muchas enfermedades. La [inmunodeficiencia](#) ocurre cuando el sistema inmunitario es menos activo que lo normal,¹³ lo que favorece las infecciones recidivantes y con peligro para la vida. La inmunodeficiencia puede ser el resultado de una [enfermedad genética](#), como la [inmunodeficiencia combinada grave](#),¹⁴; o ser producida por fármacos; o por una infección, como el [síndrome de inmunodeficiencia adquirida](#) (sida), que está provocado por el [retrovirus VIH](#).¹⁵

. En cambio, las enfermedades [autoinmunes](#) son consecuencia de un sistema inmunitario hiperactivo, que ataca tejidos normales como si fueran organismos extraños. Entre las enfermedades autoinmunitarias comunes figuran: la [tiroiditis de Hashimoto](#), la [artritis reumatoide](#), la [diabetes mellitus tipo 1](#) y el [lupus eritematoso](#). La [inmunología](#) cubre el estudio de todos los aspectos del sistema inmunitario, que tienen relevancia significativa para la [salud humana](#) y las enfermedades. Se espera que la mayor investigación en este campo, desempeñará un papel importante en la promoción de la salud y el tratamiento de enfermedades.

-Índice:

-1.5)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-1.5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

[-1.5.1.1\)- Historia de la Inmunología.](#)

[-1.5.1.2\)- Órganos Primarios y Secundarios.](#)

[-1.5.1.3\)- Líneas Inmunitarias de Defensa.](#)

[-1.5.1.4\)- Características del Sistema Inmunitario.](#)

[-1.5.1.5\)- Barreras Superficiales y Químicas.](#)

[-1.5.1.6\)- Inmunidad Innata .](#)

[-1.5.1.6.1\)- Barreras Humorales y Químicas .](#)

[-1.5.1.6.1.1\)- Fiebre.](#)

[-1.5.1.6.1.2\)- Inflamación.](#)

[-1.5.1.6.1.3\)- Sistema del Complemento.](#)

- [-1.5.1.6.2\)- Barreras Celulares del Sistema Innato.](#)
- [-1.5.1.7\)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .](#)
- [-1.5.1.7.1\)- Linfocitos .](#)
- [-1.5.1.7.1.1\)- Linfocitos T - citotóxicos.](#)
- [-1.5.1.7.1.2\)- Linfocitos T- colaboradores.](#)
- [-1,5.1.7.1.3\)- Células T y \$\delta\$](#)
- [-1.5.1.7.1.4\)- Anticuerpos y Linfocitos B.](#)
- [-1.5.1.7.1.5\)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.](#)
- [-1.5.1.7.2\)- Memoria Inmunitaria .](#)
- [-1.5.1.7.2.1\)- Inmunidad Pasiva.](#)
- [-1.5.1.7.2.2\)- Inmunidad Activa e Inmunización.](#)
- [-1.5.1.8\)- Trastornos de la Inmunidad Humana .](#)
- [-1.5.1.8.1\)- Inmunodeficiencias.](#)
- [-1.5.1.8.2\)- Autoinmunidad.](#)
- [-1.5.1.8.3\)- Hipersensibilidad.](#)
- [-1.5.1.9\)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.](#)
- [-1.5.1.10\)- Inmunología de Tumores.](#)
- [-1.5.1.11\)- Regulación Fisiológica.](#)
- [-1.5.1.12\)- Manipulación en la Medicina.](#)
- [-1.5.1.13\)- Manipulación por los Patógenos.](#)
- [-1.5.1.14\)- Véase También.](#)
- [-1.5.1.15\)- Referencias.](#)
- [-1.5.1.16\)- Enlaces Externos.](#)

-1.5.1.1)- Historia de la Inmunología.

- [Inmunología.](#)

- La [inmunología](#) es una ciencia que examina la estructura y función del sistema inmunitario. Se origina en la [medicina](#) y en los primeros estudios sobre las causas de la inmunidad a las enfermedades. La referencia más antigua a la inmunidad, se produjo durante la [plaga de Atenas](#) en el [430 a. C.](#), donde [Tucídides](#), notó que algunas personas que se habían recuperado de un brote anterior de la enfermedad, podían atender a los enfermos sin contraer la enfermedad por segunda vez.¹³⁵ Esta observación de inmunidad adquirida, fue luego utilizada por [Louis Pasteur](#), en el desarrollo de la [vacunación](#) y en su [Teoría microbiana de la enfermedad](#).¹³⁶ La teoría de Pasteur se oponía a las teorías contemporáneas sobre las enfermedades, tales como la [Teoría miasmática](#). No se confirmó que los [microorganismos](#) fueran la causa de las [enfermedades infecciosas](#) hasta [1891](#), cuando [Robert Koch](#), enunció sus [postulados](#), por los que recibió el [Premio Nobel](#) en 1905.¹³⁷ En 1901, con el descubrimiento del virus de la [fiebre amarilla](#) por [Walter Reed](#), se confirmó que los virus son patógenos humanos.¹³⁸

-Se produjo un gran avance en la inmunología hacia el final del [siglo XIX](#), gracias al rápido desarrollo de los estudios de [inmunidad humoral](#) y de [inmunidad celular](#).¹³⁹ De particular importancia fue el trabajo de [Paul Ehrlich](#), quien propuso la [Teoría de la cadena lateral](#), para explicar la especificidad de la reacción antígeno-

anticuerpo; sus contribuciones al entendimiento de la inmunología humoral, que fueron reconocidos con el Premio Nobel en 1908, recibido en conjunto con [Elie Metchnikoff](#), el fundador de la inmunología celular.¹⁴⁰

-Peter Gorer descubrió en 1936, el antígeno H-2 del [ratón](#), y consiguó el primer [complejo mayor de histocompatibilidad](#) (MHC). Mientras tanto, Peter Medawar y Thomas Gibson, pudieron aclarar funciones importantes de las células inmunitarias. En 1948, Astrid Fagraeus descubrió que los anticuerpos son producidos por los [linfocitos B](#) del [plasma](#). Un año más tarde, Frank Macfarlane Burnet y Frank Fenner publicaron su hipótesis sobre la [tolerancia inmunitaria](#), que sería confirmada algunos años más tarde por Jacques Miller con el descubrimiento de la eliminación de [linfocitos T](#) autorreactivos en el [timo](#). En 1957, Frank Macfarlane Burnet describió la [teoría de la selección clonal](#) como principio central de la [inmunidad adaptativa](#).¹⁴¹

-A finales de la década de 1960 y principios de la década de 1970, John David y Barry Bloom descubrieron el Factor Inhibidor de Migración de los Macrófagos (MIF) y una nueva clase de sustancias secretadas por los [linfocitos](#). Dudley Dumonde acuñó el término "linfocina" para estas sustancias. [Stanley Cohen](#), que en 1986 consiguió el [Premio Nobel de Fisiología o Medicina](#) por su descubrimiento de los factores de crecimiento [NGF](#) y [EGF](#),^{142 143} comenzó a estudiar a principios de la década de 1970, las funciones de los factores denominados "linfocinas" junto con Takeshi Yoshida. Descubrieron que estas sustancias pertenecen a un grupo de sustancias mensajeras, que son producidas por muchos tipos diferentes de células del sistema inmunitario. En 1974 Stanley Cohen, propusieron el término "[citocina](#)", que se consolidó con el descubrimiento de más sustancias de este tipo. Desde entonces se han descubierto más de cien nuevas citocinas, la estructura y las funciones de las cuales han sido investigadas en detalle.

-1.5.1.2)- Órganos Primarios y Secundarios.

-El sistema inmunitario consta de una serie de órganos, tejidos y células ampliamente repartidos, por todo el cuerpo; funcionalmente, los órganos se clasifican en primarios y secundarios.

.Los primarios son: la [médula ósea](#) y el [timo](#), que son los que proporcionan el microambiente, para la maduración de los linfocitos.

.Los órganos secundarios son: los [ganglios linfáticos](#) y el [bazo](#), en donde las células inmunitarias pueden madurar para capturar el microorganismo o antígeno, suministrando el entorno adecuado para que los linfocitos interactúen con él.¹⁶

-1.5.1.3)-Líneas Inmunitarias de Defensa.

-El sistema inmunitario protege los organismos de las [infecciones](#), con varias líneas de defensa de especificidad creciente. Las más simples son las barreras físicas, que evitan que patógenos como: [bacterias](#) y [virus](#), entren en el organismo. Si un patógeno penetra estas barreras, el [sistema inmunitario innato](#) ofrece una respuesta inmediata, pero no específica. El sistema inmunitario innato existe en todas las plantas y animales.¹⁷ Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera capa de protección, que es el sistema inmunitario adaptativo. Aquí el sistema inmunitario, adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno. La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aun después de que el agente patógeno sea eliminado, bajo la forma de [memoria inmunitaria](#), y permite que el sistema inmunitario

adaptativo, desencadene ataques más rápidos y más fuertes, si en el futuro el sistema inmunitario detecta este tipo de patógeno.¹⁸.

-1.5.1.4)- Características del Sistema Inmunitario.

..Sistema inmunitario innato

La respuesta no es específica.

La exposición conduce a la respuesta máxima inmediata.

Inmunidad mediada por células y [componentes humorales](#).

Sin memoria inmunológica.

Presente en casi todas las formas de vida.

..Sistema inmunitario adaptativo

Respuesta específica contra patógenos y [antígenos](#).

Demora entre la exposición y la respuesta máxima.

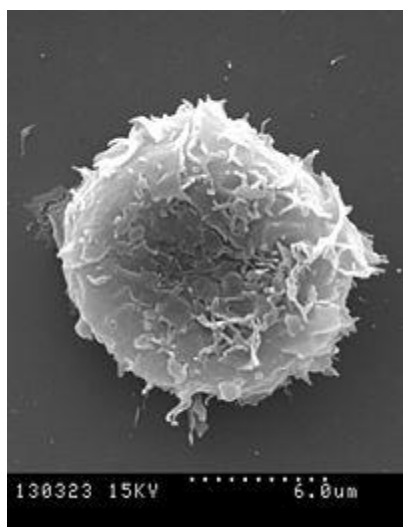
Inmunidad mediada por células y [componentes humorales](#).

La exposición conduce a la memoria inmunológica.

Presente solo en [vertebrados mandibulados](#).

-Tanto la inmunidad innata como la adaptativa, dependen de la habilidad del sistema inmunitario para distinguir entre las moléculas propias y las que no lo son. En inmunología, las moléculas propias son aquellos componentes de un organismo, que el sistema inmunitario distingue de las sustancias extrañas.¹⁹ Al contrario, las moléculas que no son parte del organismo, son reconocidas como moléculas extrañas. Un tipo de moléculas extrañas son los llamados: [antígenos](#) ("anti", del griego $\Delta\upsilon\tau\iota$ - que significa 'opuesto' o 'con propiedades contrarias' y "geno", de la raíz griega $\gamma\epsilon\nu$, generar, producir [que genera o crea oposición]), que son sustancias que se enlazan a [receptores](#) inmunitarios específicos, y desencadenan una respuesta inmunitaria.²⁰.

-1.5.1.5)- Barreras Superficiales y Químicas.



-Los [monocitos](#) muestran una intensa actividad en su superficie celular.

-Varias barreras protegen los organismos de las infecciones, incluyendo barreras mecánicas, químicas y biológicas. Las [cutículas ceruminosas](#) de muchas hojas, el [exoesqueleto](#) de los [insectos](#), las [cáscaras](#) y membranas de los [huevos](#) puestos en el exterior, y la [piel](#), son ejemplos de las barreras mecánicas que forman la primera línea defensiva contra las infecciones.²⁰ Sin embargo, como los organismos no pueden

aislarse completamente de su medio, otros sistemas participan en la protección de las aberturas corporales, como los [pulmones](#), [intestinos](#) y el [aparato genitourinario](#). Los pulmones, con la [tos](#) y los [estornudos](#) expulsan mecánicamente los patógenos y otros irritantes de las [vías respiratorias](#). La acción limpiadora de las [lágrimas](#) y la [orina](#), también expulsa patógenos mecánicamente, mientras que las [mucosidades](#) secretadas por los [aparatos respiratorio](#) y [gastrointestinal](#), sirven para atrapar y enganchar a los [microorganismos](#).²¹.

-Las barreras químicas también protegen contra infecciones. La piel y el tracto respiratorio secretan péptidos antimicrobianos, tales como las defensinas-β.²², [Enzimas](#) tales como: la [lisozima](#) y la [fosfolipasa](#) A en la saliva, las lágrimas y la leche materna también, siendo agentes antibacterianos.^{23 24}. Las secreciones de la [vagina](#) sirven como barreras químicas en la [menarquia](#), cuando se vuelven ligeramente ácidas, mientras que el semen contiene defensinas y [zinc](#) para matar patógenos.^{25 26}. En el estómago, el [ácido gástrico](#) y las [peptidasas](#) actúan como poderosas defensas químicas frente a patógenos ingeridos.

-Dentro de los tractos genitourinario y gastrointestinal, la microbiota comensal sirve como barrera biológica, porque compite con las bacterias patógenas por alimento y espacio, y en algunos casos modificando las condiciones del medio, como el [pH](#) o el contenido de hierro disponible.²⁷. Esto reduce la probabilidad de que la población de patógenos alcance el número suficiente de individuos como para causar enfermedades. Sin embargo, dado que la mayoría de los antibióticos no discriminan entre bacterias patógenas y la flora normal, los antibióticos orales pueden a veces producir un crecimiento excesivo de [hongos](#), porque los hongos no son afectados por la mayoría de los antibióticos, y originar procesos como la [candidiasis](#) vaginal, que es provocada por una [levadura](#).²⁸. La reintroducción de flora probiótica, como el [lactobacillus](#), encontrado en el [yogur](#), contribuyen a restaurar un equilibrio saludable de las poblaciones microbianas en las infecciones intestinales en los niños, y también hay datos preliminares alentadores en estudios sobre: [gastroenteritis bacteriana](#), [enfermedades inflamatorias intestinales](#), [infecciones urinarias](#), e infecciones postquirúrgicas.^{29 30 31}.

-1.5.1.6)-Inmunidad Innata.

-Los microorganismos o [toxinas](#) que consigan entrar en un organismo, se encontrarán con las [células](#) y los mecanismos del sistema inmunitario innato. La respuesta innata suele desencadenarse cuando los microbios son identificados por [receptores de reconocimiento de patrones](#), que reconocen componentes que están presentes en amplios grupos de microorganismos,³², o cuando las células dañadas, lesionadas o estresadas envían señales de alarma, muchas de las cuales, pero no todas, son reconocidas por los mismos receptores que reconocen los patógenos.³. Los gérmenes que logren penetrar en un organismo se encontrarán con las células y los mecanismos del sistema inmunitario innato. Las defensas del sistema inmunitario innato no son específicas, lo cual significa que estos sistemas reconocen y responden a los patógenos en una forma genérica.²⁰. Este sistema no confiere una inmunidad duradera contra el patógeno. El sistema inmunitario innato es el sistema dominante de protección en la gran mayoría de los organismos.¹⁷.

-1.5.1.6.1)- Barreras Humorales y Químicas.

-1.5.1.6.1.1)- Fiebre.

-La [fiebre](#), definida como una elevación de la [temperatura corporal](#) superior a los 37,7 °C, es, en realidad, una respuesta de protección ante la infección y la lesión,³³ considerada como una estimulación del sistema

inmunitario del organismo.³⁴ La fiebre es provocada por un tipo de monocitos conocidos como [pirógenos](#)³⁵, que son sustancias naturales que producen la fiebre, obligando al cuerpo a que produzca los suyos propios, como un modo de defensa ante cualquier infección posible.³⁶ Sin embargo, las infecciones no son la única causa de la fiebre, a menudo, puede no ser una respuesta inmunológica.³⁷

-Por lo general, la fiebre tiene una causa obvia como una infección provocada por algún [virus](#) o [bacteria](#), algún tipo de [cáncer](#), una [reacción alérgica](#), trastornos hormonales, [ejercicio](#) excesivo, [enfermedades autoinmunes](#), lesión del [hipotálamo](#), que es la glándula endocrina encargada de regular la temperatura del cuerpo; que es como un termómetro³⁸, o por la excesiva exposición al [sol](#). La fiebre, debido a sus potenciales efectos beneficiosos, se discute si debe ser tratada de forma rutinaria.^{39 40} La fiebre beneficia al sistema inmunológico para combatir de forma más eficiente a los "invasores":⁴¹ aumentando y mejorando la movilidad y la [fagocitosis](#) de los [leucocitos](#), bajando los niveles de [endotoxina](#), incrementando la [proliferación](#) de las células T y mejorando la actividad del [interferón](#).^{42 43} La fiebre puede seguir un cuadro en el que alcanza una temperatura máxima diaria, y luego regresa a su nivel normal. De igual forma, la fiebre puede ser remitente, es decir, que la temperatura varía, pero no vuelve a la normalidad.

-1.5.1.6.1.2)- Inflamación-

[-Inflamación.](#)

-La [inflamación](#) es una de las primeras respuestas del sistema inmunitario a una infección.⁴⁴ Los síntomas de la inflamación son: el enrojecimiento y la hinchazón, que son causadas por el incremento del flujo de sangre en un tejido. La [inflamación](#) es producida por [eicosanoides](#) y [citocinas](#) (citoquinas), que son liberadas por células heridas o infectadas. Los eicosanoides incluyen [prostaglandinas](#) que producen [fiebre](#) y dilatación de los vasos sanguíneos asociados con la inflamación, y [leucotrienos](#) que atraen ciertos [leucocitos](#).^{45 46} Las citocinas incluyen [interleucinas](#) que son responsables de la comunicación entre los leucocitos; quimiocinas (quimioquinas) que promueven la [quimiotaxis](#); y los [interferones](#) que tienen efectos anti-virales, como la supresión de la síntesis de proteínas en la célula huésped.⁴⁷ También pueden liberarse factores de crecimiento y factores citotóxicos. Estas citocinas y otros agentes químicos atraen células inmunitarias al lugar de la infección, y promueven la curación del tejido dañado mediante la remoción de los patógenos.⁴⁸

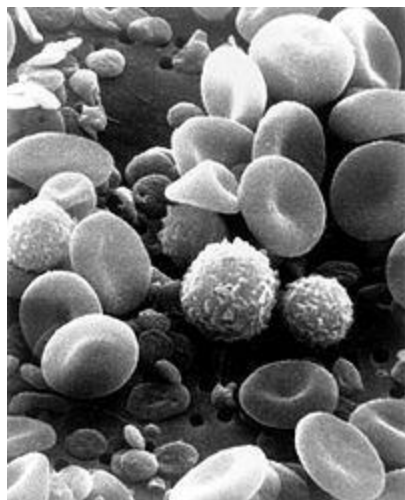
-1.5.1.6.1.3)- Sistema del Complemento.

-El [sistema del complemento](#) es una [cascada bioquímica](#), que ataca las superficies de las células extrañas. Contiene más de 20 proteínas diferentes y recibe ese nombre por su capacidad para complementar la destrucción de patógenos iniciada por los [anticuerpos](#). El sistema del complemento es el mayor componente humoral de la respuesta inmunitaria innata.^{9 49} Muchas especies tienen sistemas de complemento, el mismo no solo se presenta en los mamíferos, sino que las plantas, peces y algunos [invertebrados](#) también lo poseen.⁵⁰

-En los seres humanos, esta respuesta es activada por la unión de proteínas del complemento a [carbohidratos](#) de las superficies de los microorganismos, o por la unión del complemento a anticuerpos, que a su vez se han unido a los microorganismos. Esta señal de reconocimiento produce una rápida respuesta de destrucción.⁵¹ La velocidad de la respuesta es el resultado de la amplificación de la señal, que ocurre tras la activación proteolítica secuencial de las moléculas del complemento, que también son [proteasas](#). Tras la unión inicial de proteínas del complemento al microbio, aquéllas activan su capacidad

[proteásica](#), que a su vez activa a otras proteasas del complemento, y así sucesivamente. Esto produce una cascada catalítica, que amplifica la señal inicial por medio de una retroalimentación positiva controlada.⁵² La cascada origina la producción de [péptidos](#) que atraen células inmunitarias, aumentan la permeabilidad vascular y opsonizan (recubren) la superficie del patógeno, marcándolo para su destrucción. Esta deposición del complemento, puede también matar células directamente al bloquear su [membrana plasmática](#).⁹.

-1.5.1.6.2)- Barreras Celulares del Sistema Innato.



-Una imagen al [microscopio electrónico de barrido](#) de sangre humana normal circulante. Se pueden ver glóbulos rojos, varios glóbulos blancos incluyendo [linfocitos](#), un [monocito](#), un [neutrófilo](#) y muchas [plaquetas](#) pequeñas en forma de disco.

-Los [leucocitos](#), que son las células blancas de la sangre, actúan como organismos unicelulares independientes y son el segundo brazo del sistema inmunitario innato.²⁰ Los leucocitos innatos incluyen: [fagocitos](#): [macrófagos](#), [neutrófilos](#) y [células dendríticas](#); [mastocitos](#); [eosinófilos](#); [basófilos](#); y [células asesinas naturales](#). Estas células identifican y eliminan patógenos, bien sea atacando a los más grandes a través del contacto o englobando a otros para así matarlos.⁵⁰ Las células innatas también son importantes mediadores en la activación del sistema inmunitario adaptativo.¹⁸

-La [fagocitosis](#) es una característica importante de la inmunidad innata celular, llevada a cabo por células llamadas [fagocitos](#), que engloban o comen, patógenos y partículas rodeándolos exteriormente con su membrana, hasta hacerlos pasar al interior de su [citoplasma](#). Los [fagocitos](#) generalmente patrullan en búsqueda de patógenos, pero pueden ser atraídos a ubicaciones específicas por las [citocinas](#).²⁰ Al ser englobado por el [fagocito](#), el patógeno resulta envuelto en una vesícula intracelular llamada [fagosoma](#), que a continuación se fusiona con otra vesícula llamada [lisosoma](#), para formar un fagolisosoma. El patógeno es destruido por la actividad de las enzimas digestivas del lisosoma, o a consecuencia del llamado "chorro respiratorio", que libera [radicales libres](#) de [oxígeno](#) en el fagolisosoma.^{53 54} La fagocitosis evolucionó como un medio de adquirir nutrientes, pero este papel se extendió en los fagocitos, para incluir el englobamiento de patógenos como mecanismo de defensa.⁵⁵ La fagocitosis probablemente representa la forma más antigua de defensa del huésped, pues ha sido identificada en animales vertebrados e invertebrados.⁵⁶

-Los [neutrófilos](#) y [macrófagos](#) son fagocitos que viajan a través del cuerpo en busca de patógenos invasores.⁵⁷ Los neutrófilos son encontrados normalmente en la sangre, siendo el tipo más común de fagocitos, que normalmente representan el 50 a 60 % del total de leucocitos que circulan en el cuerpo.⁵⁸ Durante la fase aguda de la inflamación, particularmente en el caso de las infecciones bacterianas, los [neutrófilos](#) migran hacia el lugar de la inflamación, en un proceso llamado quimiotaxis, siendo las primeras células en llegar a la escena de la infección.

.Los macrófagos son células versátiles, que residen dentro de los tejidos y producen una amplia gama de sustancias como: enzimas, proteínas del complemento, y factores reguladores como la [Interleucina 1](#).⁵⁹ Los macrófagos también actúan como carroñeros, librando al organismo de células muertas y otros residuos, y como "células presentadoras de antígenos", para activar el sistema inmunitario adaptativo.¹⁸

.Las células dendríticas son fagocitos en los tejidos que están en contacto con el ambiente externo; por lo tanto están localizados principalmente en la piel, la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos.⁶⁰ Se llaman así por su semejanza con las dendritas neuronales, pues ambas tienen muchas proyecciones espiculares en su superficie, pero las células dendríticas no están relacionadas en modo alguno con el [sistema nervioso](#). Las células dendríticas actúan como enlace entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, pues presentan antígenos a las [células T](#), uno de los tipos de célula clave del sistema inmunitario adaptativo.⁶⁰

-Los mastocitos residen en los [tejidos conectivos](#) y en las [membranas mucosas](#), regulando la respuesta inflamatoria.⁶¹ Se encuentran asociadas muy a menudo con la [alergia](#) y la [anafilaxia](#).⁵⁸ Los basófilos y los eosinófilos están relacionados con los neutrófilos, secretan mediadores químicos que están involucrados en la defensa contra [parásitos](#), y desempeñan un papel en las reacciones alérgicas, como el [asma](#).⁶² Las células asesinas naturales (NK, del inglés *Natural Killer*), son leucocitos que atacan y destruyen células [tumorales](#), o células que han sido infectadas por virus.⁶³

-1.5.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida.

-El sistema inmunitario adaptativo evolucionó en los vertebrados primitivos, y permite una respuesta inmunitaria mayor, así como el establecimiento de la denominada "memoria inmunológica", donde cada patógeno es "recordado", por un antígeno característico y propio de ese patógeno en particular.⁶⁴ La respuesta inmunitaria adaptativa es específica de los anticuerpos, y requiere el reconocimiento de antígenos, que no son propios durante un proceso llamado "presentación de los antígenos". La especificidad del antígeno permite la generación de respuestas, que se adaptan a patógenos específicos, o a las células infectadas por patógenos. La habilidad de montar estas respuestas específicas se mantiene en el organismo gracias a las células de memoria. Si un patógeno infecta a un organismo más de una vez, estas células de memoria desencadenan una respuesta específica para ese patógeno que han reconocido, con el fin de eliminarlo rápidamente.

-1.5.1.7.1)- Linfocitos.

-Las células del sistema inmunitario adaptativo son una clase especial de leucocitos, llamados linfocitos. Las [células B](#) y las [células T](#), son las clases principales de linfocitos, y derivan de [células madre hematopoyéticas](#) pluripotenciales de la [médula ósea](#).⁵⁰ Las [células B](#) están involucradas en la respuesta inmunitaria humoral, mientras que las células T lo están en la respuesta inmunitaria mediada por células.

-Las células B y T contienen moléculas receptoras, que reconocen objetivos o blancos específicos. Las células T reconocen un objetivo no-propio, como un patógeno, solo después de que los antígenos (pequeños fragmentos del patógeno) han sido procesados y presentados en combinación con un receptor propio, una molécula del llamado [complejo mayor de histocompatibilidad](#) (CMH). Hay dos subtipos principales de células T: la célula T asesina (Linfocito T-CD8) y la célula T colaboradora o ayudante (Linfocito T-CD4). Las células T asesinas solo reconocen antígenos acoplados a moléculas del [CMH de clase I](#), mientras que las células T colaboradoras solo reconocen antígenos acoplados a moléculas del [CMH de clase II](#). Estos dos mecanismos de [presentación de antígenos](#) reflejan los diferentes cometidos de los dos tipos de células T. Un tercer subtipo menor lo forman las células T γ y δ (células T gamma/delta), que reconocen antígenos intactos que no están acoplados a receptores CMH.⁶⁵

-Por el contrario, el receptor específico de antígeno de las células B, es una molécula de anticuerpo en la superficie de la célula B, y reconoce patógenos completos sin la necesidad de que los antígenos sean procesados previamente. Cada linaje de células B, expresa en su superficie un anticuerpo diferente, de forma que el conjunto completo de receptores de antígenos de las células B de un organismo, representa todos los anticuerpos que ese organismo es capaz de fabricar.⁵⁰

-1.5.1.7.1.1)- Linfocitos T Citotóxicos.

-Los [linfocitos T citotóxicos](#), son un subgrupo de células T, que matan células infectadas con [virus](#) y otros [patógenos](#), o que estén dañadas o enfermas por otras causas.⁶⁶ Al igual que las [células B](#), cada tipo de célula T reconoce un antígeno diferente. Las células T asesinas son activadas cuando su receptor de células T ([RCT](#)) se liga a su antígeno específico, en un complejo con el receptor del CMH de clase I de otra célula. El reconocimiento de este complejo CMH-antígeno se ve favorecido por un co-receptor en la célula T, llamado [CD8](#) (de ahí deriva su nombre T-CD8). Así, la célula T viaja a través del organismo en busca de células, donde los receptores del CMH de clase I lleven este antígeno.

-Cuando una célula T activada toma contacto con tales células, libera citotoxinas que forman poros en la [membrana plasmática](#) de la célula diana o receptora, permitiendo que [iones](#), agua y toxinas entren en ella. Esto provoca el estallido de la célula diana, o que experimente [apoptosis](#).⁶⁷ La muerte de células huésped inducida por las células T asesinas, tiene una gran importancia para evitar la replicación de los virus. La activación de las células T tiene unos controles muy estrictos, y por lo general requiere de una señal muy fuerte de activación por parte del complejo CMH/antígeno, o señales de activación adicionales proporcionadas por las células T colaboradoras ⁶⁷.

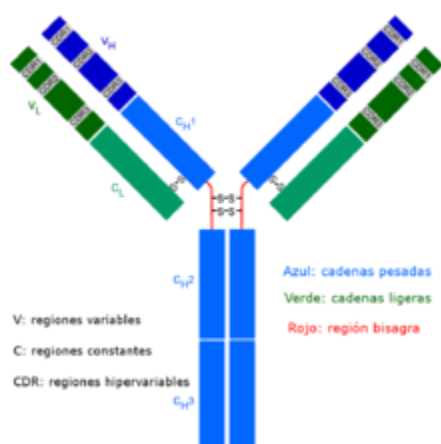
-1.5.1.7.1.2)- Linfocitos T Colaboradores.

-Los [linfocitos T colaboradores](#) regulan tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa, y contribuyen a determinar qué tipo de respuesta inmunitaria ofrecerá el cuerpo ante un patógeno particular.^{68 69} Estos linfocitos no tienen ningún tipo de actividad [citotóxica](#), y no matan las células infectadas ni eliminan patógenos directamente. En cambio, controlan la respuesta inmunitaria, dirigiendo otras células para que lleven a cabo estas tareas.

-Los linfocitos T colaboradores expresan receptores de los linfocitos T, que reconocen antígenos unidos a moléculas de MHC de clase II. El complejo MHC-antígeno también es reconocido por el correceptor [CD4](#) del linfocito T colaborador, que recluta moléculas dentro del linfocito T (como la [Lkc](#)), que son responsables de la activación de dicho linfocito. Los linfocitos T colaboradores tienen una asociación más

débil con el complejo MHC-antígeno que la de los linfocitos T citotóxicos, lo que significa que muchos receptores (unos 200 a 300) del linfocito T colaborador deben quedar unidos a un MHC-antígeno para activar el linfocito, mientras que los linfocitos T citotóxicos pueden ser activados por el acoplamiento de una única molécula de MHC-antígeno. La activación de los colaboradores también requiere una unión de duración superior con una célula presentadora de [antígeno](#).⁷⁰ La activación de un linfocito T colaborador en reposo, hace que libere [citoquinas](#) que influyen en la actividad de muchos tipos de células. Las señales de citoquinas ([citocinas](#)) producidas por los linfocitos T colaboradores mejoran la función microbicida de los [macrófagos](#) y la actividad de los linfocitos T citotóxicos.²⁰ Además, la activación de los linfocitos T colaboradores provoca un aumento de las moléculas, que se expresan en la superficie del linfocito T, como el ligando [CD40](#) (también llamado CD154), que envía señales estimulantes adicionales requeridas generalmente para activar los [linfocitos B](#), productores de [anticuerpos](#).⁷¹

-1.5.1.7.1.3)- Células T $\gamma\delta$.



-Un [anticuerpo](#) está compuesto por dos cadenas pesadas y dos ligeras. La única región variable permite a un anticuerpo reconocer a un [antígeno](#) que le corresponde, es decir que sea su complementario.⁷²

-Las células T $\gamma\delta$ representan una pequeña subpoblación de células T caracterizada por poseer en su superficie un receptor de célula T (RCT) diferente. La mayoría de las células T tienen un RCT compuesto de dos cadenas de [glucoproteínas](#) denominadas cadenas α y β ; sin embargo en las células T $\gamma\delta$ su receptor está formado por dos cadenas denominadas γ y δ . Este grupo de células T es, en general, menos numeroso que el de las $\alpha\beta$ y es en la [mucosa](#) del intestino, donde se las encuentra en mayor número, formando parte de una población de linfocitos denominada "linfocitos intraepiteliales".

-Se desconoce en gran medida, cuáles son las moléculas antigénicas que estimulan a las células T $\gamma\delta$, sin embargo, estas células son peculiares en el sentido de que parece que no necesitan que los antígenos sean procesados y presentados unidos a moléculas del CMH, aunque algunas reconocen a moléculas del CMH de clase IB. Por otra parte, se cree que las células T $\gamma\delta$ desempeñan un papel principal en el reconocimiento de antígenos de naturaleza [lipídica](#).

-Las células T $\gamma\delta$ comparten las características de las células T colaboradoras, las citotóxicas y las asesinas naturales. Al igual que otras subpoblaciones de células T no convencionales que portan RCTs invariables o constantes, como algunos subtipos de células T asesinas naturales, las $\gamma\delta$ se encuentran en la frontera entre la inmunidad innata y la adaptativa.⁷³ Por una parte las células $\gamma\delta$ forman parte de la inmunidad adaptativa porque son capaces de reorganizar los genes de sus RCTs para producir una diversidad de

receptores y desarrollar una memoria [fenotípica](#), es decir, ser portadoras de receptores adaptados a antígenos o patógenos concretos. Por otra parte también forman parte del sistema inmunitario innato, ya que las diferentes subpoblaciones también poseen receptores capaces de actuar como receptores de [reconocimiento de patrones](#). Así, por ejemplo, un gran número de células T V γ 9/V δ 2 humanas (un subtipo de células T $\gamma\delta$), responden o se activan en unas horas, frente a moléculas comunes no [peptídicas](#) producidas por microorganismos, mientras que otro subtipo de células T, las V δ 1 en los [epitelios](#), responden ante células epiteliales que porten indicadores de que han sufrido algún tipo de estrés.⁷⁴

-1.5.1.7.1.4)- Anticuerpos y Linfocitos B.

-El [linfocito B](#) identifica los patógenos cuando los anticuerpos de su superficie se unen a [antígenos](#) foráneos específicos.⁷⁵ Este complejo antígeno/anticuerpo pasa al interior del linfocito B, donde es procesado por proteólisis y descompuesto en [péptidos](#). El linfocito B muestra entonces estos antígenos peptídicos en su superficie unidos a moléculas del CMH de clase II. Esta combinación de CMH/antígeno atrae a un linfocito T colaborador, que tenga receptores complementarios de ese complejo CMH/antígeno. La célula T libera entonces linfoquinas, que es el tipo de [citoquinas](#) producido por los linfocitos, y activa así al linfocito B.⁷⁶

- Cuando el linfocito B ha sido activado comienza a dividirse y su descendencia segrega millones de copias del anticuerpo, que reconoce a ese antígeno. Estos anticuerpos circulan en el [plasma sanguíneo](#) y en la [linfa](#), se ligan a los patógenos que portan esos antígenos, dejándolos marcados para su destrucción por la activación del complemento o al ser ingeridos por los fagocitos. Los anticuerpos también pueden neutralizar ciertas amenazas directamente, ligándose a toxinas bacterianas o interfiriendo con los receptores que virus y bacterias emplean para infectar las células.⁷⁷

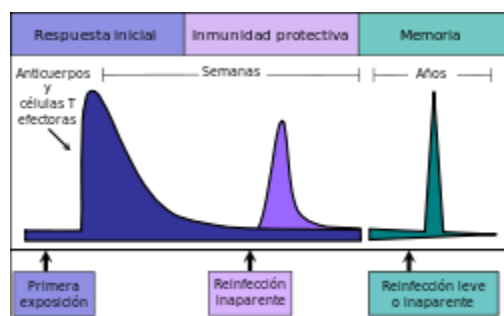
-1.5.1.7.1.5)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.

-Aunque las moléculas clásicas del sistema inmunitario adaptativo, por ejemplo, anticuerpos y receptores de células T, existen solamente en los vertebrados mandibulados, se ha descubierto una molécula diferente, y derivada de linfocitos, en vertebrados primitivos sin mandíbula, como la [lamprea](#) y animales marinos de la familia [Myxinidae](#). Estos animales poseen una gran variedad de moléculas llamadas receptores linfocíticos variables (RLVs) que, como los receptores de antígenos de los vertebrados con mandíbula, son producidos por un número pequeño de genes, uno o dos. Se cree que estas moléculas se ligan a antígenos de los patógenos de un modo similar a como lo hacen los anticuerpos, y con el mismo grado de especificidad.⁷⁸

-1.5.1.7.2)- Memoria Inmunitaria.

-Cuando las células B y T son activadas y comienzan a replicarse, algunos de sus descendientes se convertirán en células de memoria con un largo periodo de vida.⁷⁹ A lo largo de la vida de un homo sapiens, estas células recordarán cada patógeno específico, que se hayan encontrado, y pueden desencadenar una fuerte respuesta si detectan de nuevo a ese patógeno concreto.⁷⁹ Esto es "adaptativo", porque ocurre durante el tiempo de vida de un individuo como una adaptación a una infección por ese patógeno, y prepara al sistema inmunitario para futuros desafíos. La memoria inmunitaria puede ser pasiva y de corta duración o activa y de larga duración.⁷⁹

-1.5.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.



-El curso del tiempo de una respuesta inmunitaria comienza con el encuentro con el [patógeno](#) inicial o la [vacunación](#) inicial, y conduce a la formación y mantenimiento de la memoria inmunológica activa.

-La inmunidad pasiva es generalmente de corta duración, desde unos pocos días a algunos meses. Los recién nacidos no han tenido una exposición previa a los microbios, y son particularmente vulnerables a las infecciones. La madre les proporciona varias capas de protección pasiva. Durante el [embarazo](#), un tipo particular de anticuerpo, llamado [IgG](#), es transportado de la madre al bebé directamente a través de la placenta, así los bebés humanos tienen altos niveles de anticuerpos ya desde el nacimiento, y con el mismo rango de especificidad contra antígenos que su madre.⁸⁰ La [leche materna](#) también contiene anticuerpos, que al llegar al intestino del bebé, le protegen de infecciones hasta que éste pueda sintetizar sus propios anticuerpos.⁸¹

-Todo esto es una forma de inmunidad pasiva porque el [feto](#), en realidad, no fabrica células de memoria ni anticuerpos, solo los toma prestados de la madre. En medicina, la inmunidad protectora pasiva puede ser también transferida artificialmente de un individuo a otro, a través de suero rico en anticuerpos.⁸²

-1.5.1.7.2.2)- Inmunidad Activa e Inmunización.

-La memoria activa de larga duración es adquirida después de la infección, por la activación de las células T y B. La inmunidad activa puede ser también generada artificialmente, a través de la [vacunación](#). El principio en que se basa la vacunación, también llamada [inmunización](#), consiste en introducir un [antígeno](#) de un patógeno para estimular al sistema inmunitario, y desarrollar inmunidad específica contra ese patógeno particular, sin causar la enfermedad asociada con ese microorganismo.²⁰

-Esta deliberada inducción de una respuesta inmunitaria es efectiva porque explota la especificidad natural del sistema inmunitario, así como su inducibilidad. Siendo la enfermedad infecciosa una de las causas más frecuentes de muerte en la población humana, la vacunación representa la manipulación más eficaz del sistema inmunitario que ha desarrollado la humanidad.^{50 83}

-Casi todas las vacunas virales están basadas en virus vivos atenuados, mientras que las vacunas bacterianas están basadas en componentes o fragmentos no celulares de bacterias, incluyendo componentes inofensivos de toxinas.²⁰ Dado que muchas vacunas derivadas de antígenos acelulares, no inducen una respuesta adaptativa lo suficientemente fuerte, a la mayoría de vacunas bacterianas se les añaden coadyuvantes, que activan las células del sistema inmunitario innato presentadoras de antígenos, para potenciar la inmunogenicidad.⁸⁴

-1.5.1.8)- Trastornos de la Inmunidad Humana.

-El sistema inmunitario es un complejo notablemente eficaz, que incorpora especificidad, inducibilidad y adaptación. No obstante, a veces se producen fallos que pueden agruparse, de forma genérica, dentro de las tres siguientes categorías: [inmunodeficiencia](#), [autoinmunidad](#) e [hipersensibilidad](#).

-1.5.1.8.1)- Inmunodeficiencias.

-La [inmunodeficiencia](#) ocurre cuando uno o más de los componentes del sistema inmunitario quedan inactivos. La capacidad del sistema inmunitario de responder a patógenos y enfermedades es reducida tanto en los niños como en los ancianos, y la respuesta inmunitaria empieza a entrar en declive a partir de aproximadamente los cincuenta años de edad, debido a la inmunosenescencia,^{85 86} que es una disminución progresiva de la respuesta inmune, que afecta a todos los componentes del sistema inmunológico. En los países desarrollados, la [obesidad](#), el [alcoholismo](#) y el [uso de drogas](#) son causas habituales de una función inmunitaria pobre.⁸⁶ Sin embargo, la [malnutrición](#) es la causa más habitual de [inmunodeficiencia](#) en los países en desarrollo.⁸⁶ Se asocia una dieta carente de suficientes [proteínas](#), con deficiencias en la [inmunidad celular](#), la actividad del complemento, el funcionamiento de los [fagocitos](#), las concentraciones de anticuerpos [IgA](#) y la producción de [citocinas](#). La deficiencia de nutrientes concretos como: [hierro](#), [cobre](#), [zinc](#), [selenio](#), [vitaminas A, C, E y B6](#), y [ácido fólico](#) (vitamina B9) también reducen la respuesta inmunitaria.⁸⁶ Además, la pérdida del [timo](#) a una edad temprana a causa de una [mutación genética](#) o la extirpación quirúrgica, resulta en una grave inmunodeficiencia y una gran vulnerabilidad a las infecciones.⁸⁷

- La inmunodeficiencia puede ser heredada o adquirida.²⁰ La [enfermedad granulomatosa crónica](#), en que los fagocitos tienen una capacidad reducida de destruir patógenos, es un ejemplo de inmunodeficiencia heredada o congénita. El [sida](#) y algunos tipos de [cáncer](#), causan una inmunodeficiencia adquirida.^{88 89}

-1.5.1.8.2)- Autoinmunidad.

-Las respuestas inmunes exageradas abarcan el otro extremo de la disfunción inmunitaria, particularmente las enfermedades autoinmunes. Aquí el sistema inmunitario falla en distinguir adecuadamente lo propio de lo extraño, y ataca a partes del propio organismo. En circunstancias normales, muchas células T y anticuerpos reaccionan con péptidos del propio organismo.⁹⁰ Existen, sin embargo, células especializadas, localizadas en el [timo](#) y en la [médula ósea](#), que participan en la eliminación de linfocitos jóvenes que reaccionan contra antígenos propios, para prevenir así la autoinmunidad.⁷⁵ Las reacciones autoinmunes pueden desencadenarse de varias maneras:

- Una sustancia corporal que, por lo regular, abarca un área específica y es liberada en la [circulación general](#); y en consecuencia, se encuentra escondida en el sistema inmunitario.
- La alteración de una sustancia corporal.
- El sistema inmunitario responde a una sustancia extraña, [antígeno](#), que parece tener las mismas características a una sustancia natural del cuerpo, e involuntariamente procede a atacar tanto las sustancias del cuerpo como las extrañas.
- El mal funcionamiento de las células que controlan la producción de [anticuerpos](#).

-1.5.1.8.3)- Hipersensibilidad.

-La [hipersensibilidad](#) es una inmunorespuesta que daña los tejidos propios del cuerpo. Está dividida en cuatro clases :Tipos I a IV, basándose en los mecanismos involucrados y el tiempo de desarrollo de la reacción hipersensible:

- . El tipo I de hipersensibilidad: Es una reacción inmediata o [anafiláctica](#), relacionada con alergias. Los síntomas van desde un malestar suave hasta la muerte. El tipo I de hipersensibilidad está mediado por la [inmunoglobulina E](#), que es liberada por [mastocitos](#) y [basófilos](#).⁹¹.
- . El tipo II de hipersensibilidad: Se produce cuando los anticuerpos se ligan a antígenos localizados sobre las células propias del paciente, marcándolas para su destrucción. También recibe el nombre de hipersensibilidad dependiente de anticuerpos o citotóxica y es mediada por anticuerpos de tipo [IgG](#) e [IgM](#).⁹¹.
- . La hipersensibilidad de tipo III : Los inmunocomplejos , agregados de antígenos, proteínas del complemento, y anticuerpos IgG e IgM , depositados en varios tejidos la desencadenan .
- .La hipersensibilidad de tipo IV: También conocida como "hipersensibilidad de tipo retardado", generalmente tarda entre dos y tres días en desarrollarse, estando implicadas en muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, pero también incluyen [dermatitis de contacto](#). Estas reacciones son mediadas por las células T, monocitos y macrófagos.⁹¹.

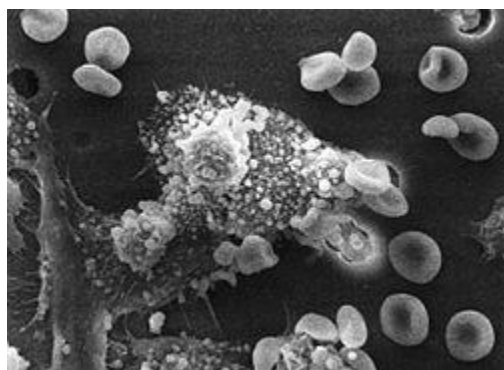
-1.5.1.9)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.

-Es probable que el sistema inmunitario adaptativo y de múltiples componentes surgiera con los primeros vertebrados, ya que en los invertebrados no se producen linfocitos, ni respuestas humorales basadas en anticuerpos.¹¹ Muchas especies, sin embargo, utilizan mecanismos que parecen ser los precursores de estas funciones de la inmunidad de los vertebrados. Los sistemas inmunitarios aparecen incluso en las formas de vida más simples, como las bacterias, que utilizan un único mecanismo de defensa llamado "[sistema de restricción y modificación](#)" para protegerse de patógenos víricos llamados [bacteriófagos](#).⁹².

- Los receptores de reconocimiento de patrón son proteínas que emplean casi todos los organismos para identificar moléculas relacionadas con patógenos microbianos. Los péptidos antimicrobianos llamados defensinas, constituyen un componente de la respuesta inmunitario innata, que se ha conservado a lo largo de la evolución, está presente en todos los animales y plantas, y representa la forma principal de inmunidad sistémica de los invertebrados.¹¹ El sistema del complemento y las células fagocitarias, también se encuentran presentes en la mayoría de los invertebrados. Las [ribonucleasas](#) y la ruta de [interferencia de ARN](#), se conservan en todos los eucariotas y se piensa que desempeñan una función en la respuesta inmunitario ante los virus y otros materiales genéticos extraños.⁹³.

-A diferencia de los animales, las plantas no poseen células con capacidad fagocítica, y la respuesta inmunitaria de la mayoría de las plantas, comprende mensajeros químicos sistémicos, que se distribuyen por toda la planta.⁹⁴ Cuando una parte de un vegetal resulta infectada, la planta genera una respuesta de hipersensibilidad localizada mediante la que las células del lugar de la infección, sufren una rápida apoptosis para prevenir que la infección se extienda a otras partes de la planta. La resistencia sistémica adquirida (SAR) es un tipo de respuesta de las plantas, que convierte a toda la planta en resistente a un agente infeccioso en particular.⁹⁴ Los mecanismos de silenciamiento de [ARN](#) tienen una especial importancia en esta respuesta sistémica, ya que pueden bloquear la replicación de virus.⁹⁵

-1.5.1.10)- Inmunología de Tumores.



-Los [macrófagos](#) han identificado una célula cancerosa (la grande). Fusionándose con la célula cancerosa, los macrófagos (las células blancas de menor tamaño) inyectarán toxinas que la matarán. La [inmunoterapia](#) para el tratamiento del [cáncer](#) es un área activa de investigación médica.⁹⁶.

-Otra función importante del sistema inmunitario es la de identificar y eliminar las células tumorales. Las células transformadas de los [tumores](#) expresan antígenos que no aparecen en células normales. El sistema inmunitario considera a estos antígenos como extraños, lo que ocasiona que las células inmunitarias, ataquen a las células tumorales transformadas. Los antígenos expresados por los tumores pueden tener varios orígenes;⁹⁷ algunos derivan de virus oncógenos como el [papilomavirus](#) humano, que ocasiona cáncer de [cuello uterino](#),⁹⁸ mientras que otros son proteínas propias del organismo, que se presentan en bajos niveles en células normales, pero que alcanzan altos niveles en células tumorales. Un ejemplo es una enzima llamada [tirosinasa](#) que, cuando se expresa en altos niveles, transforma a ciertas células de la piel ([melanocitos](#)) en tumores llamados [melanomas](#).^{99 100}.

-La principal respuesta del sistema inmunitario es destruir las células anormales por medio de células T asesinas, algunas veces con asistencia de células T colaboradoras.^{100 101} Los antígenos tumorales son presentados unidos a moléculas del CMH de clase I, de forma similar a lo que ocurre con los antígenos víricos. Esto permite a las células T asesinas reconocer a las células tumorales como anormales.¹⁰² Las células T asesinas naturales también matan células tumorales de una forma similar, especialmente si la célula tumoral tiene sobre su superficie menos moléculas del CMH de clase I de lo normal; algo que resulta habitual en los tumores.¹⁰³ A veces se generan anticuerpos contra las células tumorales, lo que permite que sean destruidas por el [sistema del complemento](#).^{97 104 105}.

-No obstante, algunas células tumorales evaden la acción del sistema inmunitario y generan cánceres.¹⁰⁶ Un mecanismo empleado a veces por las células tumorales, para evadir su detección por parte de las células T asesinas, consiste en reducir el número de moléculas del CMH de clase I en su superficie.¹⁰² Algunas células tumorales también liberan productos, que inhiben la respuesta inmunitaria, por ejemplo al secretar la citoquina TGF- β , la cual suprime la actividad de macrófagos y linfocitos.¹⁰⁷ Además, también puede desarrollarse [tolerancia inmunológica](#) frente a los antígenos tumorales, de forma que el sistema inmunitario deja de atacar a las células tumorales.¹⁰⁶

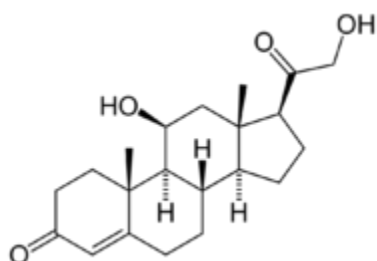
-1.5.1.11)- Regulación Fisiológica.

- Las hormonas pueden modular la sensibilidad del sistema inmunitario. Por ejemplo, se sabe que las hormonas sexuales femeninas estimulan las reacciones tanto del sistema inmunitario adaptativo¹⁰⁸ como del innato.¹⁰⁹ Algunas enfermedades autoinmunes como el [lupus eritematoso](#) afectan con mayor frecuencia a las mujeres, y su comienzo coincide a menudo con la [pubertad](#). Por el contrario, andrógenos

como la [testosterona](#) parece que deprimen al sistema inmunitario.¹¹⁰ Otras hormonas, como la [prolactina](#) y la [hormona de crecimiento](#) o [vitaminas](#) como la [vitamina D](#), parece que también regulan las respuestas del sistema inmunitario.^{111 112} Se piensa que el descenso progresivo en los niveles de hormonas con la edad, pudiera ser parcialmente responsable del debilitamiento de las respuestas inmunitarias en individuos de edad avanzada.¹¹³ A la inversa, algunas hormonas son reguladas por el sistema inmunitario, sobre todo la actividad de la [hormona tiroidea](#)¹¹⁴

-El sistema inmunitario se ve potenciado con el sueño y el descanso,¹¹⁵ mientras que resulta perjudicado por el estrés.¹¹⁶ Las dietas pueden afectar al sistema inmunitario; por ejemplo frutas frescas, vegetales y comida rica en ciertos [ácidos grasos](#), favorecen el mantenimiento de un sistema inmunitario saludable.¹¹⁷ Asimismo, la desnutrición fetal puede causar una debilitación de por vida del sistema inmunitario.¹¹⁸ En las medicinas tradicionales, se cree que algunas plantas pueden estimular el sistema inmunitario, y ciertos estudios así lo han sugerido,¹¹⁹ aunque su mecanismo de acción es complejo y difícil de caracterizar.

-1.5.1.12)- Manipulación en la Medicina.



-La [corticosterona](#) es una droga inmunosupresora.

-La respuesta inmunológica puede ser manipulada para suprimir respuestas no deseadas de la autoinmunidad, la alergia y el rechazo de trasplantes, así como para estimular respuestas protectoras contra patógenos que en gran medida eluden la acción del sistema inmunitario. Se emplean fármacos [inmunosupresores](#) para controlar las enfermedades autoinmunes o la inflamación, cuando produce grandes daños en los tejidos, o para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado.^{50 120}

-Los fármacos antiinflamatorios se emplean para controlar los efectos de la inflamación. Los [corticosteroides](#) son los más poderosos de estos medicamentos; sin embargo, tienen muchos efectos tóxicos colaterales y su uso debe ser controlado estrictamente.¹²¹ Por ello, a menudo, se emplean dosis más bajas de antiinflamatorios junto con fármacos inmunosupresores y citotóxicos, como el [metotrexato](#) o la [azatioprina](#). Los fármacos citotóxicos inhiben la inmunorespuesta destruyendo células que se están dividiendo, como las células T que han sido activadas. Sin embargo, la destrucción es indiscriminada, por lo que otros órganos y tipos de células resultan afectados, lo que ocasiona efectos colaterales.¹²⁰ Los fármacos inmunodepresores como la [ciclosporina](#) evitan que las células T respondan correctamente a las señales, inhibiendo rutas de [transducción de señales](#).¹²²

-Los fármacos de mayor peso molecular (> 500 [Dalton](#)) pueden provocar la neutralización de la respuesta inmunitaria, particularmente si son suministrados repetidamente, o en dosis grandes. Esto limita la eficacia de los fármacos constituidos por grandes péptidos y proteínas, que generalmente superan los 6000 Dalton. En algunos casos, el fármaco no es inmunógeno en sí mismo, pero puede ser coadministrado con un medicamento inmunógeno, como el Taxol. Se han desarrollado métodos computacionales para

predecir la inmunogenicidad de péptidos y proteínas, que resultan particularmente útiles en el diseño de anticuerpos terapéuticos, la valoración de la probable virulencia de las mutaciones que afecten a partículas víricas de recubrimiento y la validación de nuevos fármacos basados en péptidos. Las primeras técnicas se basaban principalmente en el hecho observado de que los [aminoácidos hidrófilos](#) se encuentran presentes, en mayor cantidad que los aminoácidos [hidrófobos](#), en los [epítomos \(determinantes antigénicos\)](#) que producen una interacción específica reversible con una inmunoglobulina y consisten en un grupo de aminoácidos localizados sobre la superficie del antígeno);¹²³ sin embargo, más recientemente se han empleado técnicas de [Aprendizaje Automático](#), que se sirven de bases de datos de epítomos conocidos, generalmente de proteínas víricas bien estudiadas.¹²⁴ Se ha creado una base de datos de acceso público para la catalogación de epítomos de patógenos que se sabe son reconocidos por células B.¹²⁵ Los estudios de inmunogenicidad basados en la [bioinformática](#), constituyen un campo emergente que se conoce con el nombre de *inmunoinformática*.¹²⁶

-1.5.1.13)- Manipulación por los Patógenos.

-El éxito de cualquier patógeno depende de su habilidad para eludir las respuestas inmunitarias del huésped. Por ello, los patógenos han desarrollado diferentes métodos que les permiten infectar con éxito al huésped, al mismo tiempo que evaden la destrucción producida por la inmunidad.¹²⁷ Las bacterias frecuentemente logran sobrepasar las barreras físicas al secretar [enzimas](#), que digieren la barrera, por ejemplo, utilizando un sistema de *secreción de tipo II*.¹²⁸ Alternativamente, al usar un sistema de *secreción tipo III*, pueden insertar un tubo hueco en la célula huésped, que les provee de un conducto para trasladar proteínas del patógeno al huésped; las proteínas transportadas por el tubo son utilizadas frecuentemente para desarmar las defensas del huésped.¹²⁹

-Una estrategia utilizada por varios patógenos para eludir al sistema inmunitario innato es la replicación intracelular, también llamada [patogénesis intracelular](#). En ella, un patógeno pasa la mayor parte de su ciclo vital dentro de células huésped en donde se protege del contacto directo con células inmunitarias, anticuerpos y proteínas del complemento. Algunos ejemplos de patógenos intracelulares incluyen virus, bacterias del [género Salmonella](#) causantes de [toxiinfecciones alimentarias](#) y los parásitos [eucariotas](#) que causan la [malaria \(Plasmodium falciparum\)](#) y la [leishmaniosis \(Leishmania spp.\)](#). Otras bacterias, como el [Mycobacterium tuberculosis](#), viven dentro de una cápsula protectora que evita su [lisis](#) por el complemento.¹³⁰ Muchos patógenos secretan componentes que disminuyen o desvían la respuesta inmunitaria del huésped.¹²⁷ Algunas bacterias forman [biopelículas](#) para protegerse de las células y proteínas del sistema inmunitario. Estas biopelículas están presentes en muchas infecciones que cursan con éxito, como por ejemplo las infecciones [crónicas](#) producidas por [Pseudomonas aeruginosa](#) y [Burkholderia cenocepacia](#) características de la [Fibrosis quística](#).¹³¹ Otras bacterias generan proteínas de superficie que se ligan a los anticuerpos, volviéndolos ineficaces. Como ejemplos se pueden citar: [estreptococos](#) (proteína G), [Staphylococcus aureus](#) (proteína A), y [Peptostreptococcus magnus](#) (proteína L).¹³²

-Los mecanismos empleados por los virus para eludir al sistema inmunitario adaptativo son más complejos. El enfoque más sencillo consiste en cambiar rápidamente los [epítomos](#) no esenciales: [Aminoácidos](#) o azúcares, de la superficie del invasor, mientras se mantienen los epítomos esenciales ocultos. El [VIH](#), por ejemplo, muta regularmente las proteínas de su [envoltura viral](#), que le son esenciales para entrar en las células huésped que son su objetivo. Estos cambios frecuentes en antígenos, pueden explicar el hecho de no haber logrado producir [vacunas](#) dirigidas contra estas proteínas.¹³³ Otra estrategia común para evitar ser detectados por el sistema inmunitario, consiste en enmascarar sus antígenos con

proteínas de la célula huésped. Así, en el VIH, la envoltura que recubre al [virión](#), está formada por la membrana más externa de la célula huésped; tales virus "auto-camuflados" dificultan que el sistema inmunitario los identifique como algo *no propio*.¹³⁴

-1.5.1.14)- Véase También.

- [Apoptosis](#).
- [Selección clonal](#).
- [Epítipo](#).
- [Hapteno](#).
- [Inmunoestimulador](#).
- [Inmunoterapia](#).
- [Anticuerpo monoclonal](#).
- [Pecado original antigénico](#).
- [Anticuerpo](#).
- [Anticuerpo policlonal](#).
- [Antígeno](#).

-1.5.1.15)- Referencias.

1. [↑ Saltar a:](#) ^{a b} «Sistema inmunitario y no sistema inmunológico». [Fundación del Español Urgente](#). 3 de octubre de 2011..
2. [Volver arriba ↑](#) Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 837. [ISBN 84-494-1184-X](#).
3. [↑ Saltar a:](#) ^{a b} Matzinger P (April de 2002). «The danger model: a renewed sense of self». *Science* 296 (5566): 301–5. [doi:10.1126/science.1071059](#). [PMID 11951032](#).
4. [Volver arriba ↑](#) Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 838. [ISBN 84-494-1184-X](#).
5. [Volver arriba ↑](#) Holtmeier W, Kabelitz D (2005). «gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses». *Chemical Immunology and Allergy* 86: 151–83. [doi:10.1159/000086659](#). [PMID 15976493](#).
6. [Volver arriba ↑](#) Middleton D, Curran M, Maxwell L (August de 2002). «Natural killer cells and their receptors». *Transplant Immunology* 10 (2-3): 147–64. [doi:10.1016/S0966-3274\(02\)00062-X](#). [PMID 12216946](#).
7. [Volver arriba ↑](#) Pancer Z, Cooper MD (2006). «The evolution of adaptive immunity». *Annual Review of Immunology* 24: 497–518. [doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542](#). [PMID 16551257](#).
8. [↑ Saltar a:](#) ^{a b c d e} Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 838. [ISBN 84-494-1184-X](#).
9. [↑ Saltar a:](#) ^{a b c} Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). «The role of the complement system in innate immunity». *Immunologic Research* 33 (2): 103–12. [doi:10.1385/IR:33:2:103](#). [PMID 16234578](#).
10. [Volver arriba ↑](#) Agerberth B, Gudmundsson GH (2006). «Host antimicrobial defence peptides in human disease». *Current Topics in Microbiology and Immunology* 306: 67–90. [doi:10.1007/3-540-29916-5 3](#). [PMID 16909918](#).
11. [↑ Saltar a:](#) ^{a b c} Beck, Gregory; Gail S. Habicht (noviembre de 1996). «Immunity and the Invertebrates» ([PDF](#)). *Scientific American*: 60–66.

12. [Volver arriba ↑](#) Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 842. [ISBN 84-494-1184-X](#).
13. [Volver arriba ↑](#) Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 846. [ISBN 84-494-1184-X](#).
14. [Volver arriba ↑](#) Joos L, Tamm M (2005). «Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy». *Proceedings of the American Thoracic Society* 2 (5): 445–8. [doi:10.1513/pats.200508-097JS](#). [PMID 16322598](#).
15. [Volver arriba ↑](#) Copeland KF, Heeney JL (December de 1996). «T helper cell activation and human retroviral pathogenesis». *Microbiological Reviews* 60 (4): 722–42. [PMC 239461](#). [PMID 8987361](#).
16. [Volver arriba ↑](#) http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_02.htm
17. [↑ Salta a: ^{a b c}](#) Litman G, Cannon J, Dishaw L (2005). «Reconstructing immune phylogeny: new perspectives.». *Nat Rev Immunol* 5 (11): 866–79. [PMID 16261174](#).
18. [↑ Salta a: ^{a b c}](#) Mayer, Gene (2006). «Immunology - Chapter One: Innate (non-specific) Immunity». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
19. [Volver arriba ↑](#) Smith A.D. (Ed) *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. (1997) Oxford University Press. [ISBN 0-19-854768-4](#)
20. [↑ Salta a: ^{a b c d e f g h i}](#) Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walters (2002). *Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition*. New York and London: Garland Science. [ISBN 0-8153-3218-1](#).
21. [Volver arriba ↑](#) Boyton R, Openshaw P (2002). «Pulmonary defences to acute respiratory infection». *Br Med Bull* 61: 1–12. [doi:10.1093/bmb/61.1.1](#). [PMID 11997295](#).
22. [Volver arriba ↑](#) Agerberth B, Gudmundsson G. «Host antimicrobial defence peptides in human disease.». *Curr Top Microbiol Immunol* 306: 67–90. [PMID 16909918](#).
23. [Volver arriba ↑](#) Moreau J, Girgis D, Hume E, Dajcs J, Austin M, O'Callaghan R (2001). «Phospholipase A(2) in rabbit tears: a host defense against *Staphylococcus aureus*.». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 (10): 2347–54. [PMID 11527949](#).
24. [Volver arriba ↑](#) Hankiewicz J, Swierczek E (1974). «Lysozyme in human body fluids.». *Clin Chim Acta* 57 (3): 205–9. [PMID 4434640](#).
25. [Volver arriba ↑](#) Fair W, Couch J, Wehner N (1976). «Prostatic antibacterial factor. Identity and significance.». *Urology* 7 (2): 169–77. [PMID 54972](#).
26. [Volver arriba ↑](#) Yenugu S, Hamil K, Birse C, Ruben S, French F, Hall S (2003). «Antibacterial properties of the sperm-binding proteins and peptides of human epididymis 2 (HE2) family; salt sensitivity, structural dependence and their interaction with outer and cytoplasmic membranes of *Escherichia coli*.». *Biochem J* 372 (Pt 2): 473–83. [PMID 12628001](#).
27. [Volver arriba ↑](#) Gorbach S (1990). «Lactic acid bacteria and human health». *Ann Med* 22 (1): 37 – 41. [PMID 2109988](#).
28. [Volver arriba ↑](#) Hill L, Embil J (1986). «Vaginitis: current microbiologic and clinical concepts.». *CMAJ* 134 (4): 321–31. [PMID 3510698](#).
29. [Volver arriba ↑](#) Salminen S, Gueimonde M, Isolauri E (2005). «Probiotics that modify disease risk». *J Nutr* 135 (5): 1294 – 8. [PMID 15867327](#).
30. [Volver arriba ↑](#) Reid G, Bruce A (2003). «Urogenital infections in women: can probiotics help?». *Postgrad Med J* 79 (934): 428–32. [doi:10.1136/pmj.79.934.428](#). [PMID 12954951](#).
31. [Volver arriba ↑](#) Reid G, Jass J, Sebulsky M, McCormick J (2003). «Potential uses of probiotics in clinical practice». *Clin Microbiol Rev* 16 (4): 658–72. [doi:10.1128/CMR.16.4.658-672.2003](#). [PMID 14557292](#).

32. [Volver arriba ↑](#) Medzhitov R (2007). «Recognition of microorganisms and activation of the immune response». *Nature* 449 (7164): 819–26. [doi:10.1038/nature06246](#). [PMID 17943118](#).
33. [Volver arriba ↑](#) Karakitsos D, Karabinis A (September de 2008). «Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children». *N. Engl. J. Med.* 359 (11): 1179–80. [PMID 18788094](#).
34. [Volver arriba ↑](#) Axelrod YK, Diringner MN (May de 2008). «Temperature management in acute neurologic disorders». *Neurol Clin* 26 (2): 585–603, xi. [doi:10.1016/j.ncl.2008.02.005](#). [PMID 18514828](#).
35. [Volver arriba ↑](#) Capítulo 58 en: Walter F., PhD. Boron (2003). *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Elsevier/Saunders. p. 1300. [ISBN 1-4160-2328-3](#).
36. [Volver arriba ↑](#) * Rhoades, R. and Pflanzner, R. Human physiology, third edition, chapter 27 *Regulation of body temperature*, p. 820 *Clinical focus: pathogenesis of fever*. [ISBN 0-03-005159-2](#)
37. [Volver arriba ↑](#) Laupland KB (July de 2009). «Fever in the critically ill medical patient». *Crit. Care Med.* 37 (7 Suppl): S273–8. [doi:10.1097/CCM.0b013e3181aa6117](#). [PMID 19535958](#).
38. [Volver arriba ↑](#) [Fauci, Anthony, et al.](#) (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17 edición). McGraw-Hill Professional. pp. 117–121. [ISBN 9780071466332](#).
39. [Volver arriba ↑](#) Schaffner A. Fever—useful or noxious symptom that should be treated? *Ther Umsch* 2006; 63: 185-8. [PMID 16613288](#)
40. [Volver arriba ↑](#) Soszynski D. The pathogenesis and the adaptive value of fever. *Postepy Hig Med Dosw* 2003; 57: 531-54. [PMID 14737969](#)
41. [Volver arriba ↑](#) Craven, R and Hirnle, C. (2006). *Fundamentals of nursing: Human health and function*. Fourth edition. p. 1044
42. [Volver arriba ↑](#) Lewis, SM, Heitkemper, MM, and Dirksen, SR. (2007). *Medical-surgical nursing: Assessment and management of clinical problems*. sixth edition. p. 212
43. [Volver arriba ↑](#) «Fever». *Medline Plus Medical Encyclopedia*. [U.S. National Library of Medicine](#). Consultado el 20 de mayo de 2009.
44. [Volver arriba ↑](#) Kawai T, Akira S (2006). «Innate immune recognition of viral infection». *Nat Immunol* 7 (2): 131–7. [PMID 16424890](#).
45. [Volver arriba ↑](#) Miller, SB (2006). «Prostaglandins in Health and Disease: An Overview». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 36 (1): 37–49. [PMID 16887467](#).
46. [Volver arriba ↑](#) Ogawa Y, Calhoun WJ. (2006). «The role of leukotrienes in airway inflammation.». *J Allergy Clin Immunol.* 118 (4): 789–98. [PMID 17030228](#).
47. [Volver arriba ↑](#) Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J (2004). «[Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease](#)». *Cell Mol Immunol* 1 (2): 95–104. [PMID 16212895](#).
48. [Volver arriba ↑](#) Martin P, Leibovich S (2005). «Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly.». *Trends Cell Biol* 15 (11): 599–607. [PMID 16202600](#).
49. [Volver arriba ↑](#) Mayer, Gene (2006). «[Immunology - Chapter Two: Complement](#)». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
50. [Volver arriba ↑](#) [Saltar a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f](#) [Janeway CA, Jr. et al](#) (2005). *Immunobiology*. (6th ed. edición). Garland Science. [ISBN 0-443-07310-4](#).
51. [Volver arriba ↑](#) Liszewski M, Farries T, Lublin D, Rooney I, Atkinson J. «Control of the complement system.». *Adv Immunol* 61: 201–83. [PMID 8834497](#).
52. [Volver arriba ↑](#) Sim R, Tsiftoglou S (2004). «[Proteases of the complement system](#).». *Biochem Soc Trans* 32 (Pt 1): 21–7. [PMID 14748705](#).
53. [Volver arriba ↑](#) Ryter A (1985). «Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes». *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 8 (2): 119–33. [PMID 3910340](#).

54. [Volver arriba ↑](#) Langermans J, Hazenbos W, van Furth R (1994). «Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes». *J Immunol Methods* 174 (1-2): 185–94. [PMID 8083520](#).
55. [Volver arriba ↑](#) May R, Machesky L (2001). «[Phagocytosis and the actin cytoskeleton](#)». *J Cell Sci* 114 (Pt 6): 1061–77. [PMID 11228151](#).
56. [Volver arriba ↑](#) Salzet M, Tasiemski A, Cooper E (2006). «Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids». *Curr Pharm Des* 12 (24): 3043–50. [PMID 16918433](#).
57. [Volver arriba ↑](#) Zen K, Parkos C (2003). «Leukocyte-epithelial interactions». *Curr Opin Cell Biol* 15 (5): 557–64. [PMID 14519390](#).
58. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b Stvrtinová, Viera; Ján Jakubovský and Ivan Hulín (1995). [Inflammation and Fever from Pathophysiology: Principles of Disease](#). Computing Centre, Slovak Academy of Sciences: Academic Electronic Press.
59. [Volver arriba ↑](#) Bowers, William (2006). «[Immunology -Chapter Thirteen: Immunoregulation](#)». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
60. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. «Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells». *Annu Rev Immunol* 20: 621–67. [PMID 11861614](#).
61. [Volver arriba ↑](#) Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi D. «The human mast cell: an overview.». *Methods Mol Biol* 315: 13–34. [PMID 16110146](#).
62. [Volver arriba ↑](#) Kariyawasam H, Robinson D (2006). «The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations». *Semin Respir Crit Care Med* 27 (2): 117–27. [PMID 16612762](#).
63. [Volver arriba ↑](#) Middleton D, Curran M, Maxwell L (2002). «Natural killer cells and their receptors». *Transpl Immunol* 10 (2-3): 147–64. [PMID 12216946](#).
64. [Volver arriba ↑](#) Pancer Z, Cooper M. «The evolution of adaptive immunity». *Annu Rev Immunol* 24: 497–518. [PMID 16551257](#).
65. [Volver arriba ↑](#) Holtmeier W, Kabelitz D. «gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses». *Chem Immunol Allergy* 86: 151–83. [PMID 15976493](#).
66. [Volver arriba ↑](#) Harty J, Tvinnereim A, White D. «CD8+ T cell effector mechanisms in resistance to infection». *Annu Rev Immunol* 18: 275–308. [PMID 10837060](#).
67. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b Radoja S, Frey A, Vukmanovic S (2006). «T-cell receptor signaling events triggering granule exocytosis». *Crit Rev Immunol* 26 (3): 265–90. [PMID 16928189](#).
68. [Volver arriba ↑](#) Abbas A, Murphy K, Sher A (1996). «Functional diversity of helper T lymphocytes». *Nature* 383 (6603): 787–93. [doi:10.1038/383787a0](#). [PMID 8893001](#).
69. [Volver arriba ↑](#) McHeyzer-Williams L, Malherbe L, McHeyzer-Williams M (2006). «Helper T cell-regulated B cell immunity». *Curr Top Microbiol Immunol* 311: 59–83. [doi:10.1007/3-540-32636-7_3](#). [PMID 17048705](#).
70. [Volver arriba ↑](#) Kovacs B, Maus M, Riley J, Derimanov G, Koretzky G, June C, Finkel T (2002). «[Human CD8+ T cells do not require the polarization of lipid rafts for activation and proliferation](#)». *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (23): 15006–11. [doi:10.1073/pnas.232058599](#). [PMID 12419850](#).
71. [Volver arriba ↑](#) Grewal I, Flavell R (1998). «CD40 and CD154 in cell-mediated immunity». *Annu Rev Immunol* 16: 111–35. [doi:10.1146/annurev.immunol.16.1.111](#). [PMID 9597126](#).
72. [Volver arriba ↑](#) «[Understanding the Immune System: How it Works](#)» (PDF) (en inglés). [National Institute of Allergy and Infectious Diseases](#). Consultado el 15 de febrero de 2013.
73. [Volver arriba ↑](#) Girardi M (2006). «Immunosurveillance and immunoregulation by $\gamma\delta$ T cells». *J Invest Dermatol* 126 (1): 25–31. [PMID 16417214](#).
74. [Volver arriba ↑](#) Holtmeier W, Kabelitz D (2005). « $\gamma\delta$ T cells link innate and adaptive immune responses». *Chem Immunol Allergy* 86: 151–183. [PMID 15976493](#).

75. ↑ [Saltar a:](#) ^{a b} Sproul T, Cheng P, Dykstra M, Pierce S (2000). «A role for MHC class II antigen processing in B cell development». *Int Rev Immunol* 19 (2-3): 139–55. [PMID 10763706](#).
76. [Volver arriba](#) ↑ Kehry M, Hodgkin P (1994). «B-cell activation by helper T-cell membranes». *Crit Rev Immunol* 14 (3-4): 221–38. [PMID 7538767](#).
77. [Volver arriba](#) ↑ Bowers, William (2006). [«Immunology - Chapter nine: Cells involved in immune responses»](#). *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
78. [Volver arriba](#) ↑ M.N. Alder, I.B. Rogozin, L.M. Iyer, G.V. Glazko, M.D. Cooper, Z. Pancer (2005). «Diversity and Function of Adaptive Immune Receptors in a Jawless Vertebrate». *Science* 310 (5756): 1970 – 1973. [PMID 16373579](#).
79. ↑ [Saltar a:](#) ^{a b c} Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 842. [ISBN 84-494-1184-X](#).
80. [Volver arriba](#) ↑ Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M (1999). [«Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface.»](#). *Rev Reprod* 4 (2): 81–9. [PMID 10357095](#).
81. [Volver arriba](#) ↑ Van de Perre P (2003). «Transfer of antibody via mother's milk.». *Vaccine* 21 (24): 3374–6. [PMID 12850343](#).
82. [Volver arriba](#) ↑ Keller, Margaret A. and E. Richard Stiehm (2000). [«Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases.»](#). *Clinical Microbiology Reviews* 13 (4): 602–614. [PMID 11023960](#).
83. [Volver arriba](#) ↑ [Death and DALY estimates for 2002 by cause for WHO Member States](#). Organización Mundial de la Salud.
84. [Volver arriba](#) ↑ Singh M, O'Hagan D (1999). «Advances in vaccine adjuvants». *Nat Biotechnol* 17 (11): 1075–81. [PMID 10545912](#).
85. [Volver arriba](#) ↑ Aw D, Silva A, Palmer D (2007). «Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population». *Immunology* 120 (4): 435–446. [doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x](#). [PMID 17313487](#).
86. ↑ [Saltar a:](#) ^{a b c d} Chandra, RK (1997). [«Nutrition and the immune system: an introduction»](#). *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 66: 460S–463S. [PMID 9250133](#). Free full-text pdf available
87. [Volver arriba](#) ↑ Miller JF (2002). [«The discovery of thymus function and of thymus-derived lymphocytes»](#). *Immunol. Rev.* 185: 7–14. [PMID 12190917](#).
88. [Volver arriba](#) ↑ Joos L, Tamm M (2005). [«Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy»](#). *Proc Am Thorac Soc* 2 (5): 445–8. [doi:10.1513/pats.200508-097JS](#). [PMID 16322598](#).
89. [Volver arriba](#) ↑ Copeland K, Heeney J (1996). [«T helper cell activation and human retroviral pathogenesis»](#). *Microbiol Rev* 60 (4): 722–42. [PMID 8987361](#).
90. [Volver arriba](#) ↑ Miller J (1993). «Self-nonsel discrimination and tolerance in T and B lymphocytes». *Immunol Res* 12 (2): 115–30. [PMID 8254222](#).
91. ↑ [Saltar a:](#) ^{a b c d} Ghaffar, Abdul (2006). [«Immunology - Chapter Seventeen: Hypersensitivity Reactions»](#). *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
92. [Volver arriba](#) ↑ Bickle T, Krüger D (1993). [«Biology of DNA restriction»](#). *Microbiol Rev* 57 (2): 434–50. [PMID 8336674](#).
93. [Volver arriba](#) ↑ Stram Y, Kuzntzova L. (2006). «Inhibition of viruses by RNA interference». *Virus Genes* 32 (3): 299–306. [PMID 16732482](#).
94. ↑ [Saltar a:](#) ^{a b} Schneider, David (Spring 2005). [«Innate Immunity - Lecture 4: Plant immune responses»](#). Stanford University Department of Microbiology and Immunology.

95. [Volver arriba ↑](#) Baulcombe D (2004). «RNA silencing in plants». *Nature* 431 (7006): 356–63. [PMID 15372043](#).
96. [Volver arriba ↑](#) Morgan R *et al.* (2006). «Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes». *Science* 314: 126–129. [PMID 16946036](#).
97. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Andersen MH, Schrama D, Thor Straten P, Becker JC (2006). «Cytotoxic T cells». *J Invest Dermatol* 126 (1): 32–41. [PMID 16417215](#).
98. [Volver arriba ↑](#) Boon T, van der Bruggen P (1996). «Human tumor antigens recognized by T lymphocytes». *J Exp Med* 183: 725–29. [PMID 8642276](#).
99. [Volver arriba ↑](#) Castelli C, Rivoltini L, Andreola G, Carrabba M, Renkvist N, Parmiani G (2000). «T cell recognition of melanoma-associated antigens». *J Cell Physiol* 182: 323–31. [PMID 10653598](#).
100. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Romero P, Cerottini JC, Speiser DE (2006). «The human T cell response to melanoma antigens». *Adv Immunol.* 92: 187–224. [PMID 17145305](#).
101. [Volver arriba ↑](#) Gerloni M, Zanetti M. (2005). «CD4 T cells in tumor immunity». *Springer Semin Immunopathol* 27 (1): 37–48. [PMID 15965712](#).
102. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Seliger B, Ritz U, Ferrone S (2006). «Molecular mechanisms of HLA class I antigen abnormalities following viral infection and transformation». *Int J Cancer* 118 (1): 129–38. [PMID 16003759](#).
103. [Volver arriba ↑](#) Hayakawa Y, Smyth MJ. (2006). «Innate immune recognition and suppression of tumors». *Adv Cancer Res* 95: 293–322. [PMID 16860661](#).
104. [Volver arriba ↑](#) Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN (2003). «Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma». *Adv Cancer Res.* 90: 157–77. [PMID 14710950](#).
105. [Volver arriba ↑](#) Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G (2001). «A listing of human tumor antigens recognized by T cells». *Cancer Immunol Immunother* 50: 3–15. [PMID 11315507](#).
106. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Seliger B (2005). «Strategies of tumor immune evasion». *BioDrugs* 19 (6): 347–54. [PMID 16392887](#).
107. [Volver arriba ↑](#) Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S (2006). «Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy». *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6 (3): 233–7. [PMID 17017974](#).
108. [Volver arriba ↑](#) Wira, CR; Crane-Godreau M, Grant K (2004). «Endocrine regulation of the mucosal immune system in the female reproductive tract». En In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, Bienenstock J (eds.). *Mucosal Immunology*. San Francisco: Elsevier. [ISBN 0-12-491543-4](#).
109. [Volver arriba ↑](#) Lang, TJ (2004). «Estrogen as an immunomodulator». *Clin Immunol* 113: 224–230. [PMID 15507385](#). Moriyama, A; Shimoya K, Ogata I *et al.* (1999). «[Secretory leukocyte protease inhibitor \(SLPI\) concentrations in cervical mucus of women with normal menstrual cycle](#)». *Molecular Human Reproduction* 5: 656–661. [PMID 10381821](#).
110. Cutolo, M; Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH (2004). «Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity». *Lupus* 13: 635–638. [PMID 15485092](#).
111. King, AE; Critchley HOD, Kelly RW (2000). «[Presence of secretory leukocyte protease inhibitor in human endometrium and first trimester decidua suggests an antibacterial role](#)». *Molecular Human Reproduction* 6: 191–196. [PMID 10655462](#).
112. [Volver arriba ↑](#) Fimmel, S; Zouboulis CC (2005). «Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men». *Aging Male* 8: 166–174. [PMID 16390741](#).

113. [Volver arriba ↑](#) Dorshkind, K; Horseman ND (2000). «[The Roles of Prolactin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Thyroid Hormones in Lymphocyte Development and Function: Insights from Genetic Models of Hormones and Hormone Receptor Deficiency](#)». *Endocrine Reviews* 21: 292–312. [PMID 10857555](#).
114. [Volver arriba ↑](#) Nagpal, Sunil; Songqing Naand and Radhakrishnan Rathnachalam (2005). «[Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands](#)». *Endocrine Reviews* 26 (5): 662–687. [PMID 15798098](#).
115. [Volver arriba ↑](#) Hertoghe, T (2005). «The “multiple hormone deficiency” theory of aging: Is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies?». *Annals of the New York Academy of Science* 1051: 448–465. [PMID 16399912](#).
116. [Volver arriba ↑](#) Klein, JR (2006). «The immune system as a regulator of thyroid hormone activity». *Exp Biol Med* 231: 229–236. [PMID 16514168](#).
117. [Volver arriba ↑](#) Lange, T; Perras B, Fehm HL, Born J (2003). «[Sleep Enhances the Human Antibody response to Hepatitis A Vaccination](#)». *Psychosomatic Medicine* 65: 831–835. [PMID 14508028](#).
118. [Volver arriba ↑](#) Khansari, DN; Murgo AJ, Faith RE (1990). «Effects of stress on the immune system». *Immunology Today* 11: 170–175. [PMID 2186751](#).
119. [Volver arriba ↑](#) Pond, CM (2005). «Adipose tissue and the immune system». *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 73: 17–30. [PMID 15946832](#).
120. [Volver arriba ↑](#) Langley-Evans, SC; Carrington LJ (2006). «Diet and the developing immune system». *Lupus* 15: 746–752. [PMID 17153845](#).
121. [Volver arriba ↑](#) Spelman, K; Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M (2006). «Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators». *Alternative Medicine reviews* 11: 128–150. [PMID 16813462](#).
122. Brush, J; Mendenhall E, Guggenheim A, Chan T, Connelly E, Soumyanth A, Buresh R, Barrett R, Zwickey H (2006). «The effect of Echinacea purpurea, Astragalus membranaceus and Glycyrrhiza glabra on CD69 expression and immune cell activation in humans». *Phytotherapy Research* 20: 687–695. [PMID 16807880](#).
123. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Taylor A, Watson C, Bradley J (2005). «Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy». *Crit Rev Oncol Hematol* 56 (1): 23–46. [PMID 16039869](#).
124. [Volver arriba ↑](#) Barnes P (2006). «Corticosteroids: the drugs to beat». *Eur J Pharmacol* 533 (1-3): 2–14. [PMID 16436275](#).
125. [Volver arriba ↑](#) Masri M (2003). «The mosaic of immunosuppressive drugs». *Mol Immunol* 39 (17-18): 1073–7. [PMID 12835079](#).
126. [Volver arriba ↑](#) Welling GW, Wiejer WJ, van der Zee R, Welling-Werster S. (1985). «Prediction of sequential antigenic regions in proteins». *J Mol Recognit* 88 (2): 215–8. [PMID 2411595](#).
127. [Volver arriba ↑](#) Sollner J, Mayer B. (2006). *Machine learning approaches for prediction of linear B-cell epitopes on proteins*. 19 (3). pp. 200–8. [PMID 16598694](#).
128. [Volver arriba ↑](#) Saha S, Bhasin M, Raghava GP. (2005). «Bcipep: a database of B-cell epitopes.». *BMC Bioinformatics* 6 (1): 79. [PMID 15921533](#).
129. [Volver arriba ↑](#) Flower DR, Doytchinova IA. (2002). «Immunoinformatics and the prediction of immunogenicity.». *Appl Bioinformatics* 1 (4): 167–76. [PMID 15130835](#).
130. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Finlay B, McFadden G (2006). «Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens». *Cell* 124 (4): 767–82. [PMID 16497587](#).

131. [Volver arriba ↑](#) Cianciotto NP. (2005). «Type II secretion: a protein secretion system for all seasons». *Trends Microbiol.* 13 (12): 581–8. [PMID 16216510](#).
132. [Volver arriba ↑](#) Winstanley C, Hart CA (2001). «Type III secretion systems and pathogenicity islands». *J Med Microbiol.* 50 (2): 116–26. [PMID 11211218](#).
133. [Volver arriba ↑](#) Finlay B, Falkow S (1997). «[Common themes in microbial pathogenicity revisited](#)». *Microbiol Mol Biol Rev* 61 (2): 136–69. [PMID 9184008](#).
134. [Volver arriba ↑](#) Kobayashi H (2005). «Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections». *Treat Respir Med* 4 (4): 241–53. [PMID 16086598](#).
135. [Volver arriba ↑](#) Housden N, Harrison S, Roberts S, Beckingham J, Graille M, Stura E, Gore M (2003). «[Immunoglobulin-binding domains: Protein L from *Peptostreptococcus magnus*](#)». *Biochem Soc Trans* 31 (Pt 3): 716–8. [PMID 12773190](#).
136. [Volver arriba ↑](#) Burton, Dennis R.; Robyn L. Stanfield and Ian A. Wilson (2005). «Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans». *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 (42): 14943–8. [PMID 16219699](#).
137. [Volver arriba ↑](#) Cantin R, Methot S, Tremblay MJ. (2005). «Plunder and stowaways: incorporation of cellular proteins by enveloped viruses». *J Virol.* 79 (11): 6577–87. [PMID 15890896](#).
138. [Volver arriba ↑](#) Retief F, Cilliers L (1998). «The epidemic of Athens, 430-426 BC». *S Afr Med J* 88 (1): 50–3. [PMID 9539938](#).
139. [Volver arriba ↑](#) Plotkin S (2005). «Vaccines: past, present and future». *Nat Med* 11 (4 Suppl): S5–11. [PMID 15812490](#).
140. [Volver arriba ↑](#) [El Premio Nobel de Medicina de 1905](#) Nobelprize.org Visitado 8 de enero de 2007 (en inglés).
141. [Volver arriba ↑](#) [Mayor Walter Reed, Cuerpo médico del ejército de Estados Unidos](#) Walter Reed Army Medical Center. Visitado el 8 de enero de 2007.
142. [Volver arriba ↑](#) [Metchnikoff, Elie](#); Translated by F.G. Binnie. (1905). [Immunity in Infective Diseases](#) (Versión in extenso: Google Books). Cambridge University Press. ISBN 68025143.
143. [Volver arriba ↑](#) [El Premio Nobel de Medicina de 1908](#) Nobelprize.org Visitado el 8 de enero de 2007
144. [Volver arriba ↑](#) Forsdyke, D. R. (1995). «[The Origins of the Clonal Selection Theory of Immunity](#)» *FASEB. Journal* 9:164-66
145. [Volver arriba ↑](#) Shampo, M A; Kyle R A (Juny de 1999). «Stanley Cohen--Nobel laureate for growth factor». *Mayo Clin. Proc. (Estats Units)* 74 (6): 600. [ISSN 0025-6196](#). [PMID 10377936](#).
146. [Volver arriba ↑](#) [El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1986](#) Nobelprize.org .

-1.5.1.16)- Enlaces Externos.

-  [Wikimedia Commons](#) alberga contenido multimedia sobre [Sistema inmunitario](#).
- [Anatomía y fisiología - sistema inmunitario.](#)
- [Enciclopedia Médica en español - Respuesta inmunitaria.](#)

Obtenido de
«https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Sistema_inmunitario&oldid=86075718»
Categoría: [Sistema inmunitario](#).

- Esta página fue modificada por última vez el 24 oct 2015 a las 20:10.

-1.5.2)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.

-Un trastorno autoinmunitario ocurre cuando el sistema inmunitario del cuerpo ataca y destruye tejido corporal sano por error. Hay más de 80 tipos diferentes de trastornos autoinmunitarios.

-Índice:

-1.5.2)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.

-1.5.2.1)- Etiopatogenia.

-1.5.2.2)- Clínica.

-1.5.2.3)- Tratamiento.

-1.5.2.4)- Pronóstico.

-1.5.2.5)- Complicaciones.

-1.5.2.6)- Prevención.

-1.5.2.7)- Prevención.

-1.5.2.8)- Formas Clínicas.

-1.5.2.9)- Lea Más.

-1.5.1.10)- Referencias.

-1.5.2.1)- Etiopatogenia.

-Los glóbulos blancos del sistema inmunitario ayudan a proteger al cuerpo de sustancias nocivas. Entre los ejemplos están: bacterias, virus, toxinas, células cancerosas, al igual que sangre o tejidos de fuera del cuerpo. Estas sustancias contienen antígenos. El sistema inmunitario produce anticuerpos contra estos antígenos que le permiten destruir estas sustancias dañinas.

.Cuando usted tiene un trastorno autoinmunitario, el sistema inmunitario no diferencia entre tejido sano y antígenos. Como resultado, el cuerpo provoca una reacción que destruye los tejidos normales.

.La causa de los trastornos autoinmunitarios se desconoce. Una teoría sostiene que algunos microorganismos (como las bacterias o virus) o fármacos pueden desencadenar cambios que confunden al sistema inmunitario. Esto puede suceder con mayor frecuencia en personas, que tienen genes que los hacen más propensos a los trastornos autoinmunitarios.

-Un trastorno autoinmunitario puede ocasionar:

- La destrucción de tejido corporal ;**
- Crecimiento anormal de un órgano ;**
- Cambios en el funcionamiento de órganos.**

-Un trastorno autoinmunitario puede afectar a uno o más órganos o tipos de tejido. Las áreas afectadas con frecuencia por los trastornos autoinmunitarios son:

- Vasos sanguíneos ;
- Tejidos conectivos;
- Glándulas endocrinas tales como la tiroides o el páncreas;
- Articulaciones ;
- Músculos ;
- Glóbulos rojos ;
- Piel.

-Una persona puede tener más de un trastorno autoinmunitario al mismo tiempo. Los trastornos autoinmunitarios comunes abarcan:

- Enfermedad de Addison;
- Celiacía (esprúe) (enteropatía por gluten) ;
- Dermatomiositis ;
- Enfermedad de Graves ;
- Tiroiditis de Hashimoto ;
- Esclerosis múltiple ;
- Miastenia grave ;
- Anemia perniciosa ;
- Artritis reactiva ;
- Artritis reumatoidea;
- Síndrome de Sjogren ;
- Lupus eritematoso sistémico ;
- Diabetes tipo I.

-1.5.2.2)- Clínica.

-Síntomas.

-Los síntomas varían con base en el tipo y la localización de la respuesta inmunitaria defectuosa. Los síntomas comunes comprenden:

- Fatiga ;
- Fiebre ;
- Malestar general (indisposición) ;
- Dolor articular ;
- Erupción cutánea.

.Pruebas y exámenes.

.El médico llevará a cabo un examen físico. Los signos dependerán del tipo de enfermedad.

.Los exámenes que se pueden hacer para diagnosticar un trastorno autoinmunitario pueden ser:

- Pruebas de anticuerpos antinucleares.
- Pruebas de autoanticuerpos.
- Conteo sanguíneo completo.
- Grupo de pruebas metabólicas completas .
- Proteína C-reactiva (PCR).
- Tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés).
- Análisis de orina.

-1.5.2.3)- Tratamiento.

-Los objetivos del tratamiento son:

- Reducir los síntomas.
- Controlar el proceso autoinmunitario.
- Mantener la capacidad del cuerpo para combatir la enfermedad.

.Los tratamientos que el médico sugiera dependen de la enfermedad y de sus síntomas. Los tipos de tratamientos abarcan:

- Suplementos para reponer una sustancia que al cuerpo le está faltando, como hormona tiroidea, vitaminas B12 o insulina, debido a la enfermedad autoinmunitaria.
- Transfusiones sanguíneas si la sangre está afectada.
- Fisioterapia para ayudar con el movimiento, si los huesos, las articulaciones o los músculos están afectados.

.Muchas personas toman medicamentos para reducir la respuesta anormal del sistema inmunitario. Con frecuencia, se denominan medicamentos inmunodepresores. Los ejemplos son: corticosteroides : como prednisona, y fármacos no esteroides como: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, sirolimus o tacrolimus.

-1.5.2.4)- Pronóstico.

-El pronóstico depende de la enfermedad. La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son crónicas, pero muchas se pueden controlar con tratamiento.

.Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer y desaparecer. Cuando los síntomas empeoran, se denomina reagudización.

-1.5.2.5)- Complicaciones.

-Las complicaciones dependen de la enfermedad. Los medicamentos utilizados para inhibir el sistema inmunitario, pueden provocar efectos secundarios graves, como un riesgo más alto de infecciones.

-Cuándo contactar a un profesional médico: Consulte con el médico si presenta síntomas de un trastorno autoinmunitario.

-1.5.2.6)- Prevención.

-No hay una forma de prevención conocida para la mayoría de los trastornos autoinmunitarios.

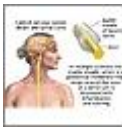
-1.5.2.8)- Formas Clínicas Enfermedades Autoinmunes



Enfermedad de Graves



Enfermedad de Hashimoto (tiroiditis crónica)



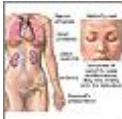
Esclerosis múltiple



Artritis reumatoide



Artritis reumatoide



Lupus eritematoso sistémico



Líquido sinovial



Artritis reumatoidea



Anticuerpos

-1.5.2.9)- Lea Más.

- **Alergias ;**
- **Anemia perniciosa ;**
- **Anticuerpo ;**
- **Antígeno ;**
- **Artritis reactiva;**
- **Artritis reumatoidea;**
- **Cáncer ;**
- **Dermatomiositis ;**
- **Diabetes tipo 1 ;**
- **Enfermedad de Addison ;**
- **Enfermedad de Graves ;**
- **Esclerosis múltiple (EM);**
- **Glándulas endocrinas ;**
- **Lupus eritematoso sistémico ;**
- **Miastenia grave ;**
- **Respuesta inmunitaria ;**
- **Síndrome de Sjögren ;**
- **Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto);**
- **Toxinas.**

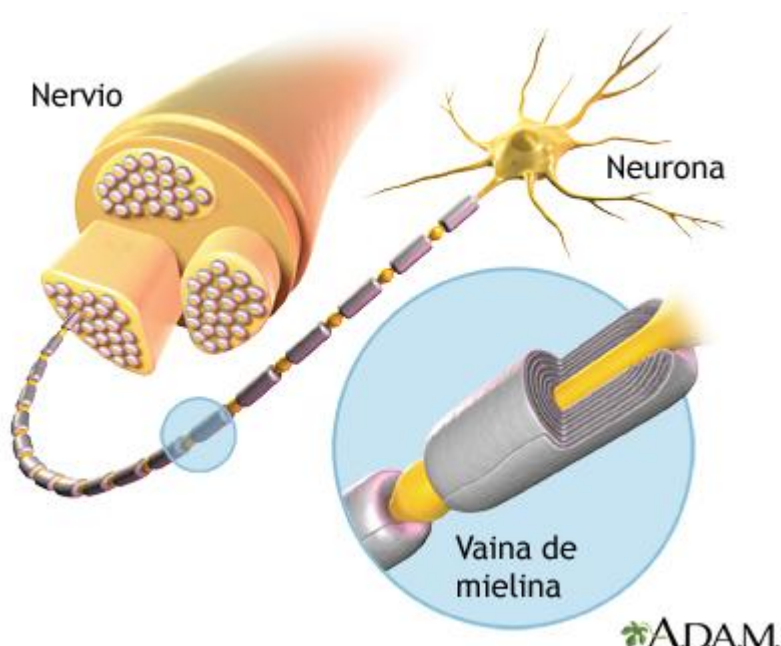
-1.5.2.10)- Referencias.

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 4 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay.
- .Goronzy JJ, Weyand CM. The innate and adaptive immune systems. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 44.
- .Kono DH, Theofilopoulos AN. Autoimmunity. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012:chap 20.

-1.5.3)- ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

**-Es una enfermedad autoinmunitaria que afecta el cerebro y la médula espinal (sistema nervioso central).
Nombres alternativos:EM; Enfermedad Desmielinizante.**

-Mielina y estructura nerviosa:



-La mielina es la capa que se forma alrededor de los nervios y su propósito es acelerar la transmisión de impulsos a lo largo de éstas.

-Índice:

-1.5.3)- ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

-1.5.3.1)- Etiopatogenia.

-1.5.3.2)- Clínica.

-1.5.3.3)- Tratamiento.

-1.5.3.4)- Pronóstico.

-1.5.3.5)- Complicaciones.

-1.5.3.6)- Referencias.

-1.5.3.1)- Etiopatogenia..

-Causas: La esclerosis múltiple (EM) afecta más a las mujeres que a los hombres. El trastorno se diagnostica con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años de edad, pero se puede observar a cualquier edad.

La esclerosis múltiple es causada por el daño a la vaina de mielina, la cubierta protectora que rodea las neuronas. Cuando esta cubierta de los nervios se daña, los impulsos nerviosos disminuyen o se detienen. El daño al nervio es causado por inflamación, la cual ocurre cuando las células inmunitarias del propio cuerpo atacan el sistema nervioso. Esto puede ocurrir a lo largo de cualquier área del cerebro, el nervio óptico o la médula espinal.

.No se sabe exactamente qué causa la EM. El pensamiento más frecuente, es que los culpables son un virus o un defecto genético, o ambos. Los factores ambientales también juegan un papel.

.Se es ligeramente más propenso a contraer esta enfermedad, si se tiene antecedentes familiares de EM o vive en una parte del mundo donde esta enfermedad es más común.

-1.5.3.2)- Clínica.

-Los síntomas varían porque la localización y magnitud de cada ataque puede ser diferente. Los episodios pueden durar días, semanas o meses. Los ataques van seguidos de períodos de reducción o ausencia de los síntomas (remisiones). La fiebre, los baños calientes, la exposición al sol y el estrés pueden desencadenar o empeorar los ataques.

.Es común que la enfermedad reaparezca (recaída). Sin embargo, puede continuar empeorando sin períodos de remisión.

.Los nervios en cualquier parte del cerebro o la médula espinal pueden resultar dañados. Debido a esto, los síntomas de la esclerosis múltiple pueden aparecer en muchas partes del cuerpo.

.Síntomas musculares:

- **Pérdida del equilibrio;**
- **Espasmos musculares ;**
- **Entumecimiento o sensación anormal en cualquier área;**
- **Problemas para mover los brazos y las piernas ;**
- **Problemas para caminar ;**
- **Problemas con la coordinación y para hacer movimientos pequeños ;**
- **Temblor en uno o ambos brazos o piernas ;**
- **Debilidad en uno o ambos brazos o piernas.**

.Síntomas vesicales e intestinales:

- **Estreñimiento y escape de heces;**
- **Dificultad para comenzar a orinar ;**
- **Necesidad frecuente de orinar ;**
- **Urgencia intensa de orinar ;**
- **Escape de orina (incontinencia).**

.Síntomas oculares:

- **Visión doble;**
- **Molestia en los ojos;**
- **Movimientos oculares rápidos e incontrolables;**
- **Pérdida de visión (usualmente afecta un ojo a la vez).**

.Entumecimiento, hormigueo o dolor:

- **Dolor facial ;**
- **Espasmos musculares dolorosos;**
- **Sensación de picazón, hormigueo o ardor en brazos y piernas.**

.Otros síntomas cerebrales y neurológicos:

- **Disminución del período de atención, de la capacidad de discernir y pérdida de la memoria;**
- **Dificultad para razonar y resolver problemas ;**
- **Depresión o sentimientos de tristeza ;**
- **Mareos o pérdida del equilibrio ;**
- **Hipoacusia.**

.Síntomas sexuales:

- Problemas de erección ;
- Problemas con la lubricación vaginal.

.Síntomas del habla y de la deglución:

- Lenguaje mal articulado o difícil de entender;
- Problemas para masticar y deglutir.

.La fatiga es un síntoma común y molesto a medida que la EM progresa y con frecuencia es peor al final de la tarde.

.Pruebas y exámenes.

-Los síntomas de la esclerosis múltiple pueden simular los de muchos otros trastornos neurológicos. La enfermedad se diagnostica descartando otras afecciones.

.Las personas que tienen una forma de esclerosis múltiple llamada remitente-recurrente, pueden tener antecedentes de al menos dos ataques, separados por un período de ausencia o reducción en los síntomas.

.En otras personas, la enfermedad puede empeorar lentamente y pueden tener ataques claros. Esta forma se llama esclerosis múltiple progresiva y crónica.

.El médico puede sospechar de esclerosis múltiple, si hay disminución en el funcionamiento de dos partes diferentes del sistema nervioso central ; como los reflejos anormales, en dos momentos diferentes.

.Un examen neurológico puede mostrar disminución en la función nerviosa en un área del cuerpo, o esto puede extenderse a muchas partes del cuerpo. Esto puede abarcar:

- Reflejos nerviosos anormales ;
- Disminución de la capacidad para mover una parte del cuerpo ;
- Sensibilidad anormal o disminuida ;
- Otra pérdida de funciones neurológicas, como la visión.

.Un examen ocular puede mostrar:

- Respuestas anormales de la pupila ;
- Cambios en los campos visuales o en los movimientos oculares ;
- Disminución de la agudeza visual ;
- Problemas con las partes internas del ojo;
- Movimientos oculares rápidos provocados cuando el ojo se mueve.

-Los exámenes para diagnosticar la esclerosis múltiple abarcan:

- Exámenes de sangre para descartar otras afecciones similares a la esclerosis múltiple.
- Punción lumbar (punción raquídea) para exámenes del líquido cefalorraquídeo, incluso bandas oligoclonales en LCR.
- Las resonancias magnéticas del cerebro y de la columna, son importantes para ayudar a diagnosticar y hacerle seguimiento a la EM.
- Estudio de la función neurológica : examen de los potenciales provocados, como respuesta auditiva provocada del tronco encefálico.

-1.5.3.3)- Tratamiento.

-No se conoce cura para la esclerosis múltiple hasta el momento, pero existen tratamientos que pueden retardar el progreso de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y ayudar a mantener una calidad de vida normal.

.Los medicamentos con frecuencia se toman durante un tiempo prolongado y pueden abarcar:

- Medicamentos para retrasar la enfermedad.
- Esteroides para disminuir la gravedad de los ataques.
- Medicamentos para controlar los síntomas como los espasmos musculares, los problemas urinarios, la fatiga o los problemas del estado de ánimo.

.Los medicamentos son más efectivos para la forma remitente-recurrente, que para otras formas de EM.

.Lo siguiente también puede servir para las personas con EM (Esclerosis Múltiple):

- Fisioterapia, logopedia (Fonoaudiología), terapia ocupacional y grupos de apoyo.
- Dispositivos asistenciales, como sillas de ruedas, montacamas, sillas para baños, caminadores y barras en las paredes.
- Un programa de ejercicio planificado a comienzos del trastorno.
- Un estilo de vida saludable, con una buena nutrición y suficiente descanso y relajación.
- Evitar la fatiga, el estrés, las temperaturas extremas y la enfermedad.
- Cambios en lo que se come o bebe, si hay problemas para deglutir.
- Hacer cambios en la casa para prevenir caídas.
- Trabajadores sociales u otros servicios de asesoría, que lo ayuden a hacerle frente al trastorno y conseguir ayuda.
- Vitamina D u otros suplementos (hable con el médico primero).
- Métodos complementarios y alternativos, tales como acupresión o cannabis, para ayudar con los problemas musculares.

Instrucciones para el paciente

- Alta tras esclerosis múltiple
- Cuidados para los espasmos o la espasticidad muscular
- Cuidados personales para el estreñimiento
- Prevenir las úlceras de decúbito
- Problemas de deglución
- Programa de cuidado diario del intestino

-Grupos de apoyo: Vivir con esclerosis múltiple puede ser un desafío. El estrés causado por la enfermedad se puede aliviar uniéndose a un grupo de apoyo para la esclerosis múltiple. El hecho de compartir con otras personas que tengan experiencias y problemas en común, puede ayudarle a no sentirse solo.

-1.5.3.4)- Pronóstico.

-El desenlace clínico es variable y difícil de predecir. Aunque el trastorno es crónico e incurable, la expectativa de vida puede ser normal o casi normal. La mayoría de las personas con esclerosis múltiple, son activas y se desempeñan en el trabajo con poca discapacidad,

-Los siguientes en particular tienen el mejor pronóstico:

- Las mujeres.
- Personas que eran jóvenes , con menos de 30 años, cuando la enfermedad empezó.
- Personas con ataques infrecuentes.
- Personas con un patrón remitente-recurrente.

- Personas con enfermedad limitada en estudios imagenológicos.

.El grado de discapacidad e incomodidad dependen de:

- Con qué frecuencia y cuán graves son los episodios.
- La parte del sistema nervioso central que está afectada por cada ataque.

.La mayoría de las personas retorna a un desempeño normal o cerca de lo normal entre episodios.

Lentamente, hay una mayor pérdida del funcionamiento, con menos mejoramiento entre los ataques.

-1.5.3.5)- Complicaciones.

- Depresión;
- Dificultad para tragar ;
- Dificultad para pensar;
- Cada vez menos capacidad para cuidar de sí mismo ;
- Necesidad de una sonda permanente ;
- Osteoporosis o adelgazamiento de los huesos ;
- Úlceras de decúbito ;
- Efectos secundarios de los medicamentos usados para tratar el trastorno;
- Infecciones urinarias.

-Cuándo contactar a un profesional médico: Consulte con el médico si:

- Presenta cualquier síntoma de esclerosis múltiple.
- Los síntomas empeoran, incluso con tratamiento.
- La afección empeora hasta el punto, en que ya no es posible el cuidado en el hogar.

-1.5.3.6)- Referencias.

.Houtchens MK, Lublin FD, Miller AE, Khoury SJ. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012:chap 54.

.Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.

.Rubin S. Management of multiple sclerosis: an overview. *Dis Mon*. 2013;59:253-260. Actualizado: 27/7//2014.

-1.5.4)- -L.E.S.- LUPUS ERITEMATOSO MULTIPLE.

-Es un trastorno autoinmunitario en el cual el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error el tejido sano. Éste puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos. **Nombres alternativos:** Lupus eritematoso diseminado; LES; Lupus; Lupus eritematoso; Lupus eritematoso discoide

-Índice:

-1.5.4)- -L.E.S.- LUPUS ERITEMATOSO MULTIPLE.

-1.5.4.1)- Etiopatogenia.

-1.5.4.2)- Clínica.

-1.5.4.3)- Tratamiento.

-1.5.4.4)- Pronóstico.

-1.5.4.5)- Complicaciones.

-1.5.4.6)- Prevención.

-1.5.4.7)- Prevención.

-1.5.4.8)- Formas Clínicas.

-1.5.4.9)- Lea Más.

-1.5.4.10)- Referencias.

-1.5.4.1)- Etiopatogenia.

- Causas: La causa subyacente de las enfermedades autoinmunitarias no se conoce completamente.

.El LES es mucho más común en mujeres que en hombres. Puede presentarse a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia en personas cuyas edades están comprendidas entre los 10 y 50 años. Las personas de raza negra y las asiáticas resultan afectadas con más frecuencia, que las personas de otras razas.

.El LES puede también ser causado por ciertos fármacos.

-1.5.4.2)- Clínica.

-Síntomas: Varían de una persona a otra y pueden aparecer y desaparecer. Casi todas las personas con LES padecen hinchazón y dolor articular. Algunas desarrollan artritis. Las articulaciones frecuentemente afectadas son los dedos de las manos, las manos, las muñecas y las rodillas.

.Otros síntomas comunes abarcan:

- Dolor torácico al respirar profundamente ;
- Fatiga ;
- Fiebre sin ninguna otra causa;
- Malestar general, inquietud, sensación de indisposición (malestar) ;
- Pérdida del cabello ;
- Úlceras bucales ;
- Sensibilidad a la luz solar;
- Erupción cutánea, en forma de "mariposa" que afecta a aproximadamente la mitad de las personas con LES. La erupción se observa con mayor frecuencia en las mejillas y en el puente nasal, pero puede extenderse. Empeora con la luz solar;
- Inflamación de los ganglios linfáticos.

.Otros síntomas dependen de qué parte del cuerpo esté afectada:

- Cerebro y sistema nervioso: dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad;
- Tubo digestivo: dolor abdominal, náuseas y vómitos;
- Corazón: ritmos cardíacos anormales (arritmias);
- Pulmón: expectoración con sangre y dificultad para respirar;
- Piel: color desigual de la piel, dedos que cambian de color cuando hace frío (Fenómeno de Raynaud);
- Riñón: hinchazón en las piernas, aumento de peso.

.Algunas personas sólo tienen síntomas cutáneos. Esto se denomina: Lupus Eritematoso Discoide.

.Pruebas y exámenes: Para hacer el diagnóstico de lupus, usted debe tener al menos 4 de 11 signos comunes de la enfermedad.

.El médico llevará a cabo un examen físico y auscultará el pecho. Se puede escuchar un sonido anormal llamado roce cardíaco o roce pleural. Igualmente, se lleva a cabo un examen neurológico.

.Los exámenes empleados para diagnosticar el LES pueden ser:

- Pruebas de anticuerpos, incluidas pruebas analíticas de anticuerpos antinucleares (AAN);
- Conteo sanguíneo completo ;
- Radiografía de tórax ;
- Biopsia renal ;
- Análisis de orina.

.Es posible que se realicen otros exámenes para tener más información acerca de su enfermedad como:

- Anticuerpo antitiroglobulina ;
- Anticuerpo microsómico antitiroideo ;
- Componentes del complemento (C3 y C4);
- Examen de Coombs directo ;
- Crioglobulinas ;
- ESR ;
- Exámenes de sangre para la actividad renal ;
- Exámenes de sangre para la actividad hepática ;
- Factor reumatoideo ;
- Anticuerpos antifosfolípidos.

-1.5.4.3)- Tratamiento.

-No existe cura para el Lupus Eritematoso Sistémico y el objetivo del tratamiento es el control de los síntomas.

.Especialmente, los síntomas graves que involucran el corazón, los pulmones, los riñones y otros órganos, que generalmente necesitan tratamiento de especialistas.

.Las formas leves de la enfermedad se pueden tratar con:

- Antiinflamatorios no esteroides (AINE), para los síntomas articulares y pleuresía, después de hablar con su médico.
- Cremas que contienen corticosteroides para tratar las erupciones de piel.
- Un medicamento que también se utiliza para tratar la malaria : hidroxiclороquina, y dosis bajas de corticosteroides para los síntomas cutáneos y artríticos.

.Los tratamientos para el lupus más grave pueden abarcar:

- Corticosteroides en altas dosis;

- **Fármacos citotóxicos :** medicamentos que bloquean el crecimiento celular o medicamentos que frenan o inhiben el sistema inmunitario; estos medicamentos se utilizan si no se mejora con corticosteroides o si los síntomas empeoran cuando los deja de tomar. Los efectos secundarios de estos fármacos, pueden ser graves, así que es necesario vigilarlo muy de cerca si los toma.

.Si se padece LES, también es importante que:

- Use ropa protectora, gafas de sol y protector solar cuando está expuesto al sol;
- Busque cuidado cardíaco preventivo;
- Mantenga las vacunas al día;
- Se realice exámenes para detectar adelgazamiento de los huesos : osteoporosis.

.Grupos de apoyo: La asesoría y los grupos de apoyo, pueden ayudar con las cuestiones emocionales, involucradas con la enfermedad.

-1.5.4.4)- Pronóstico.

-El desenlace clínico para personas con LES ha mejorado en años recientes. Muchas personas con LES presentan síntomas leves. El pronóstico para una persona, depende de la gravedad de la enfermedad.

.La enfermedad tiende a ser más activa:

- En los primeros años después del diagnóstico.
- En personas menores de 40 años.

.Muchas mujeres con LES, pueden quedar embarazadas y dar a luz a un bebé saludable. Un buen desenlace clínico es más probable para mujeres que reciben tratamiento adecuado, y que no tienen problemas cardíacos o renales graves. Sin embargo, la presencia de anticuerpos contra LES, aumenta el riesgo de un aborto espontáneo.

--1.5.4.5) - Complicaciones.

-Algunas personas con LES, tienen depósitos anormales en las células de los riñones, lo cual lleva a que se presente una afección llamada nefritis lúpica. Los pacientes con este problema pueden pasar a sufrir de insuficiencia renal, y requerir diálisis o un trasplante de riñón.

.El LES causa daño en muchas partes diferentes del cuerpo, por ejemplo:

- Coágulos de sangre en las piernas o los pulmones;
- Destrucción de los glóbulos rojos o anemia por enfermedad crónica;
- Líquido alrededor del corazón, endocarditis o inflamación del corazón : miocarditis;
- Líquido alrededor de los pulmones y daño al tejido pulmonar;
- Problemas del embarazo, incluso aborto espontáneo;
- Accidente cerebrovascular;
- Plaquetas extremadamente bajas en la sangre , sabiendo que las plaquetas son necesarias para detener cualquier sangrado;
- Inflamación de los vasos sanguíneos.

-1.5.4.6)- Prevención.

-Cuándo contactar a un profesional médico: Consulte con el médico, si presenta síntomas de LES. Consulte igualmente si ya padece esta enfermedad, y los síntomas empeoran o si se presentan nuevos síntomas.

-1.5.4.7)--Formas Clinicas Lupus.

-Imágenes:



Lupus eritematoso sistémico.



Lupus discoide - Vista de las lesiones en el tórax.



Lupus discoide en el rostro de un niño.



Salpullido facial por lupus eritematoso sistémico.



Anticuerpos.

-1.5.4.8)- Lea Más.

- -Anemia hemolítica.
- -Anticoagulantes lúpicos.
- -Anticuerpo .
- -Artritis .
- -Coágulos sanguíneos.
- -Confusión .
- -Conteo de plaquetas .
- -Crisis epilépticas.
- -Derrame pleural .
- -Dificultad respiratoria .
- -Dolor articular .
- -Dolor de cabeza .
- -Dolor torácico.
- -Émbolo pulmonar .
- -Endocarditis .

- -Erupción cutánea.
- -Insuficiencia renal aguda .
- -Lupus eritematoso inducido por medicamentos.
- -Miocarditis .
- -Nefritis lúpica .
- -Nódulos .
- -Palpitaciones cardíacas .
- -Pericarditis.
- -Pleuresía.
- -Psicosis .
- -Síndrome orgánico cerebral .
- -Trastornos autoinmunitarios.
- -Trombocitopenia.

-1.5. -1.5.4.9)- Referencias.

- .Crow MK. Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, eds. *Kelley's Text book of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012:chap 79.
- .Crow MK. Systemic lupus erythematosus. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 274.
- Bertsias G, Sidiropoulos P, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: Treatment - renal involvement. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 132.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-28.

-1.5.5)-DIABETES I-

-La diabetes es una enfermedad crónica en la cual el cuerpo no puede regular la cantidad de azúcar en la sangre.

-Índice:

-1.5.5)- DIABETES I-

-1.5.5.1)- Etiopatogenia.

-1.5.5.2)- Clínica.

-1.5.5.3)-Tratamiento.

-1.5.5.4)- Pronóstico.

-1.5.5.5)-Complicaciones.

-1.5.5.6)-Prevención.

-1.5.5.7)- Referencias.

- 1.5.5.1)- Etiopatogenia.

-Causas: La insulina es una hormona producida por el páncreas para controlar el azúcar en la sangre. La diabetes puede ser causada por muy poca producción de insulina, resistencia a ésta o ambas.

.Para comprender la diabetes, es importante entender primero el proceso normal por medio del cual el alimento se descompone, y es empleado por el cuerpo para obtener energía. Suceden varias cosas cuando se digiere el alimento:

- Un azúcar llamado glucosa, que es fuente de energía para el cuerpo, entra en el torrente sanguíneo.
- Un órgano llamado páncreas produce la insulina, cuyo papel es transportar la glucosa del torrente sanguíneo hasta los músculos, la grasa y las células hepáticas, donde puede almacenarse o utilizarse como energía.

-Las personas con diabetes presentan hiperglucemia, debido a que su cuerpo no puede movilizar el azúcar desde la sangre hasta los adipocitos y células musculares para quemarla o almacenarla como energía, y dado que el hígado produce demasiada glucosa y la secreta en la sangre. Esto se debe a que:

- El páncreas no produce suficiente insulina.
- Las células no responden de manera normal a la insulina.
- Ambas razones anteriores.

-Hay dos tipos principales de diabetes. Las causas y los factores de riesgo son diferentes para cada tipo:

- Diabetes tipo 1: Puede ocurrir a cualquier edad, pero se diagnostica con mayor frecuencia en niños, adolescentes o adultos jóvenes. En esta enfermedad, el cuerpo no produce o produce poca insulina. Esto se debe a que las células del páncreas que producen la insulina, dejan de trabajar. Se necesitan inyecciones diarias de insulina. La causa exacta se desconoce.
- Diabetes tipo 2: Es mucho más común, generalmente se presenta en la edad adulta; sin embargo, ahora se está diagnosticando en adolescentes y adultos jóvenes, debido a las tasas altas de obesidad. Algunas personas con este tipo de diabetes no saben que padecen esta enfermedad.
- Hay otras causas de diabetes y algunos pacientes no se pueden clasificar como tipo 1 ni 2.

-La diabetes gestacional es el nivel de azúcar alto en la sangre, que se presenta en cualquier momento, durante el embarazo en una mujer que no tiene diabetes.

.Si uno de sus padres, hermanos o hermanas tiene diabetes, usted puede tener mayor probabilidad de padecer esta enfermedad.

-1.5.5.2)- Clínica.

-Síntomas: Un nivel alto de azúcar en la sangre puede causar diversos síntomas, como:

- Visión borrosa ;
- Sed excesiva ;

- **Fatiga ;**
- **Micción frecuente ;**
- **Hambre ;**
- **Pérdida de peso.**

.Debido a que la diabetes tipo 2 se desarrolla lentamente, algunas personas con hiperglucemia, son asintomáticas.

.Los síntomas de la diabetes tipo 1 se desarrollan en un período de tiempo corto, y las personas pueden estar muy enfermas para el momento del diagnóstico.

.Después de muchos años, la diabetes puede llevar a otros problemas serios. Estos problemas se conocen como complicaciones de la diabetes y abarcan:

- **Problemas oculares:** Como dificultad para ver , especialmente por la noche, sensibilidad a la luz y ceguera;
- **Úlceras e infecciones en las piernas o los pies:** Que, de no recibir tratamiento, pueden llevar a la amputación de estas extremidades;
- **Daño a los nervios en el cuerpo:** Causando dolor, hormigueo, pérdida de la sensibilidad, problemas para digerir el alimento, y disfunción eréctil;
- **Problemas renales:** Los cuales pueden llevar a insuficiencia renal;
- **Debilitamiento del sistema inmunitario:** Lo cual puede llevar a infecciones más frecuentes;
- **Aumento de la probabilidad de sufrir un ataque:** Cardíaco o un accidente cerebrovascular.

.Pruebas y exámenes:

.Un análisis de orina puede mostrar hiperglucemia; pero un examen de orina solo no diagnostica la diabetes.

.El médico puede sospechar que usted tiene diabetes, si su nivel de azúcar en la sangre es superior a 200 mg/dL. Para confirmar el diagnóstico, se deben hacer uno o más de los siguientes exámenes:

.Exámenes de sangre:

- **Glucemia en ayunas:** Se diagnostica diabetes si el nivel de glucosa en ayunas es mayor a 126 mg/dL, en dos exámenes diferentes. Los niveles entre 100 y 126 mg/dL se denominan alteración de la glucosa en ayunas o prediabetes. Dichos niveles son factores de riesgo para la diabetes tipo 2;
- **Examen de hemoglobina A1c (A1C):**
 - **Normal:** menos de 5.7% ;
 - **Prediabetes:** entre 5.7% y 6.4% ;
 - **Diabetes:** 6.5% o superior.
- **Prueba de tolerancia a la glucosa oral:** se diagnostica diabetes si el nivel de glucosa es superior a 200 mg/dL luego de 2 horas de tomar una bebida azucarada ; esta prueba se usa con mayor frecuencia para la diabetes tipo 2.

.Las pruebas de detección para diabetes tipo 2 en personas asintomáticas se recomiendan para:

- **Niños obesos que tengan otros factores de riesgo de padecer diabetes, a partir de la edad de 10 años, y se repite cada tres años.**
- **Adultos con sobrepeso (IMC de 25 o superior), que tengan otros factores de riesgo.**
- **Adultos de más de 45 años; se repite cada tres años.**

-1.5.5.3)- Tratamiento.

-La diabetes tipo 2 se puede contrarrestar con cambios en el estilo de vida, especialmente bajando de peso con ejercicio, y comiendo alimentos más saludables. Además, algunos casos de diabetes tipo 2 se pueden mejorar con cirugía para bajar de peso.

.No hay cura para la diabetes tipo 1.

.El tratamiento tanto de la diabetes tipo 1 como de la diabetes tipo 2, consiste en medicamentos, dieta y ejercicio, para controlar el nivel de azúcar en la sangre.

-1.5.5.4)- Pronóstico.

-Todas las personas con diabetes deben recibir una educación adecuada y apoyo sobre las mejores maneras de manejar su diabetes. Pregunte a su proveedor de atención médica, acerca de ver a un educador en diabetes.

.Lograr un mejor control del azúcar en la sangre, el colesterol y los niveles de la presión arterial, ayuda a reducir el riesgo de enfermedad renal, enfermedad ocular, enfermedad del sistema nervioso, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.

-1.5.5.5)-Prevención.

-Para prevenir las complicaciones de la diabetes, visite al médico por lo menos de dos a cuatro veces al año, y coménteles acerca de los problemas que esté teniendo. Siga las instrucciones del médico sobre el manejo de la diabetes.

-Grupos de apoyo: Muchos recursos pueden ayudarle a entender más sobre la diabetes. Si usted padece esta enfermedad, también puede aprender maneras de manejarla y prevenir las complicaciones.

-Mantener un peso corporal ideal y un estilo de vida activo, pueden prevenir o retardar el comienzo de la diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 1 no se puede prevenir.

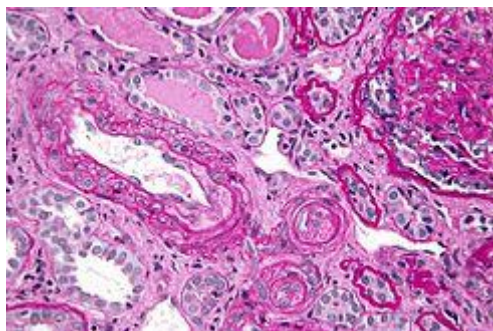
-1.5.5.6)- Referencias.

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -- 2014. *Diabetes Care*. 2014; Jan;34 Suppl 1:S14-S80.**
- Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 31.**
- Eisenbarth GS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 32.**

-1.5.6)--SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre)

.Síndrome antifosfolípidos.



-Micrografía mostrando una microangiopatía trombótica, tal como puede ser [vista](#) en un SAFL. Biopsia de riñón. Coloración PAS.

-El síndrome antifosfolípidos o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAFL), también llamado a veces Síndrome de Hughes, es un estado autoinmune de hipercoagulabilidad, causado por anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas celulares. Este estado, provoca una susceptibilidad aumentada a la formación de coágulos intravasculares (trombosis), tanto en arterias como en venas, como así también complicaciones relacionadas, con el embarazo tales como: abortos espontáneos, muerte fetal, partos pretérmino, o preeclampsia severa.

.El síndrome ocurre debido a un desorden autoinmune, que conduce a la producción de autoanticuerpos, dirigidos contra unos componentes de las [membranas celulares](#) llamados fosfolípidos (anticuerpos antifosfolípidos o aPL). En concreto, la enfermedad se caracteriza por dos grupos de [anticuerpos](#), los llamados anticuerpos anticardiolipinas, dirigidos contra un componente de las membranas de las mitocondrias, la cardiolipina, y los llamados anticoagulante lúpico, que son un grupo heterogéneo de anticuerpos, dirigidos contra complejos fosfolípido-proteína, que tienen la característica de dificultar la cascada de coagulación, en ensayos hechos *in vitro*; entre estos últimos anticuerpos, destacan los anticuerpos anti apolipoproteína H, también llamados anti- β_2 glicoproteína I.

-El término "síndrome antifosfolípido primario" se utiliza cuando el SAFL, ocurre en ausencia de otras enfermedades autoinmunes, mientras que el término "síndrome antifosfolípido secundario" se utiliza cuando el SAFL ocurre en el contexto de otras enfermedades autoinmunes, tales como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En algunos casos raros, un SAFL puede conducir a un fallo multisistémico, con fallo de múltiples órganos, súbito debido a [trombosis](#) generalizada; en este caso se suele utilizar el término *Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico*, y presenta un alto riesgo de vida.

-El síndrome antifosfolípidos se diagnostica por medio de análisis sanguíneos, donde muy frecuentemente requiere de tratamiento con anticoagulantes, tales como la heparina o inhibidores de la vitamina K, tales como la warfarina : comercializada con el nombre Coumadin. La [Warfarina](#) no se utiliza para mejorar los

pronósticos de embarazo, pues es capaz de atravesar la placenta, y presenta actividad teratogénica. En embarazo se prefiere utilizar la heparina.

-Índice:

-1.5.6)--SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-1.5.6.1) - Historia.

-1.5.6.2)- Mecanismo .

-1.5.6.3) Signos y Síntomas .

-1.5.6.4)- Factores de Riesgo .

-1.5.6.5)- Diagnóstico .

-1.5.6.5.1).- Anticoagulante Lúpico .

-1.5.6.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.

-1.5.6.6)- Criterios .

-1.5.6.7)- Tratamiento .

-1.5.6.8)- Pronóstico

-1.5.6.9)- Véase También.

-1.5.6.10)- Referencias .

-1.5.6.11)- Bibliografía .

-1.5.6.12)- Enlaces Externos.

-1.5.6.1)- Historia.

- El síndrome antifosfolípidos: Fue descrito completamente en los años 1980, luego de varios reportes previos acerca de anticuerpos específicos, en personas con lupus eritematoso sistémico y trombosis.^{[7] [8]}. El síndrome es a veces referido por su epónimo, como "Síndrome Hughes", en honor al reumatólogo Dr. Graham R.V. Hughes (St. Thomas' Hospital, Londres, UK), quien trabajara en la "*Unidad de Lupus Louise Coote*" del Hospital St Thomas, y quien jugara un rol central en la descripción de la condición.^{[8] [9]}.

-1.5.6.2)- Mecanismo.

-El síndrome antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune, en la cual los anticuerpos antifosfolípidos : anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, reaccionan contra las proteínas, que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares. Como en muchas enfermedades autoinmunes, es más frecuente en las mujeres que en los hombres. La etiología exacta, todavía no es bien conocida, pero la activación del sistema de coagulación es un hecho evidente. Los anticuerpos antifosfolípidos de importancia clínica , aquellos que su aumento redundan en un proceso [autoinmune](#); se encuentran asociados con trombosis y enfermedades vasculares. El síndrome puede ser dividido en primario , cuando no existe otra enfermedad autoinmune subyacente, y secundario, cuando aparece asociado a otra enfermedad autoinmune subyacente.

-Los anticuerpos Anti-β2-glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos anticardiolipinas, que se unen a la ApoH, lo que a su vez conduce a la inhibición de la proteína C, una glicoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación. Lo hace degradando al factor Va.

.Los anticuerpos del anticoagulante lúpico se unen a la protrombina, conduciendo a un aumento en su clivaje hacia trombina, la forma activa.

.En el síndrome antifosfolípidos además aparecen anticuerpos dirigidos contra:

- La proteína S: La cual es un cofactor de la proteína C. Por lo que los anticuerpos anti proteína S disminuyen la eficiencia de la proteína C;
- La anexina A5: La cual forma una especie de escudo en torno a las moléculas de fosfolípidos con carga negativa, reduciendo por lo tanto su capacidad de desencadenar una cascada de coagulación. Por lo tanto, los anticuerpos anti anexina A5 incrementan los pasos de la coagulación que son dependientes de fosfolípidos.
- Los anticuerpos del anticoagulante lúpico: Son aquellos que presentan una asociación más estrecha con la trombosis, y entre ellos, los que tienen como objetivo a la β_2 glicoproteína 1 que presentan una mayor asociación, que aquellos que tienen como objetivo a la protrombina. Los anticuerpos anticardiolipinas presentan asociación con las trombosis a títulos entre moderados y altos (>40 GPLU o MPLU). Los pacientes que presentan ambos tipos de anticuerpos lúpicos y títulos entre moderados y altos de anticuerpos anticardiolipinas son quienes muestran el mayor riesgo de trombosis.

-1.5.6.3)- Signos y Síntomas.

-La presencia de *anticuerpos antifosfolípidos* (aPL por sus siglas en inglés), en ausencia de trombosis o complicaciones en el embarazo no indica SAFL.

-El síndrome antifosfolípidos puede causar trombosis arteriales o venosas en cualquier sistema de órganos, o complicaciones en el embarazo. En pacientes con SAFL, el evento venoso más frecuente es la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, mientras que el evento arterial más frecuente es el accidente cerebrovascular.

.En mujeres embarazadas afectadas por SAFL, pueden ocurrir abortos espontáneos antes de las 20 semanas de gestación, mientras que luego de transcurridas las 20 semanas, predomina la preeclampsia. También suelen reportarse infartos de placenta, partos prematuros y muerte fetal en mujeres con SAFL. En algunos casos pareciera que el síndrome antifosfolípidos podría haber sido causa de retraso en el desarrollo, o incluso de retraso mental en el recién nacido, debido a una inhibición de los trofoblastos inducida por los anticuerpos antifosfolípidos. El síndrome antifosfolípidos responsable de la mayor parte de los abortos prematuros en los trimestres finales es el asociado a lupus eritematoso sistémico.^[1]

-Otros hallazgos frecuentes, a pesar de no ser parte del criterio de clasificación del SAFL, son, trombocitopenia, enfermedad de las válvulas cardíacas, y livedo reticularis, que es una condición de la piel. Algunos pacientes reportan cefaleas, migrañas y oscilopsia.^[2]

.Muchos pacientes con SAFL primario tienden a desarrollar Lupus Eritematoso Sistémico con el transcurso del tiempo.

-1.5.6.4)- Factores de Riesgo.

-Los factores de riesgo para el desarrollo de un síndrome antifosfolípidos incluyen:

- SAFL primario:
 - Marcador genético HLA-DR7;

- SAFL secundario :
 - LES u otro desorden autoinmune ;
 - marcadores genéticos: HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3.

-1.5.6.5)- Diagnóstico.

-Se debe sospechar de un síndrome antifosfolípidos, en caso de un evento clínico marcador, tal como una trombosis venosa o arterial , sin causa aparente, trombocitopenia y en caso de pérdidas fetales recurrentes. El diagnóstico definitivo se hace por laboratorio.

.Las pruebas de laboratorio para el síndrome antifosfolípido: Se hacen en base a dos ensayos, el ensayo para demostrar la presencia de anticoagulante lúpico, y el ensayo de anticuerpos anticardiolipinas, que se hace por ELISA.

-La trombofilia de origen genético es parte del diagnóstico diferencial, en caso de SAFL, y puede coexistir en algunos pacientes con SAFL. La presencia de una trombofilia genética, puede determinar la necesidad de terapia anticoagulante. Un panel para diferenciar trombofilia genética podría consistir en:

- Estudios para determinar la variante Factor V Leiden y mutaciones de la protrombina, niveles de factor VIII, y mutaciones de la MTHFR (hiperhomocisteinemia).
- Niveles de proteína C, proteína S libre y total, antitrombina, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, y activador inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1).

.La búsqueda de anticuerpos dirigidos contra cada uno de los posibles objetivos de los anticuerpos antifosfolípidos,

por ejemplo anticuerpos anti- β_2 glicoproteína 1 y anti fosfatidilserina, se encuentra actualmente en debate, ya que de momento el ensayo para anticuerpos anticardiolipinas parece ser más sensible y específico para el diagnóstico de SAFL, incluso a pesar de que las cardiolipinas no son consideradas un objetivo de los anticuerpos antifosfolípidos *in vivo*.

-1.5.6.5.1)- Anticoagulante Lúpico.

-Estos anticuerpos se prueban utilizando un mínimo de dos ensayos de coagulación, que sean sensibles a los fosfolípidos, esto debido a la naturaleza heterogénea de los anticuerpos del anticoagulante lúpico.

.La realización de la prueba incluye un como mínimo un ensayo de cribado o *screening*, y uno de confirmación. Pudiendo añadir además un ensayo para determinar inhibidores de los factores de coagulación.

.Entre los primeros se pueden contar por ejemplo:

- aPTT ;
- Tiempo de coagulación con caolín;
- Tiempo del veneno de víbora de Russel;
- Si el test de screening da alterado se procede al siguiente paso.

.Identificación del inhibidor: Se considera la presencia de un inhibidor cuando no se observa corrección en el test de screening, realizado con las mezclas de plasma normal .

.Test de confirmación: Para diferenciar al AL de los inhibidores específicos de factor, se utilizan ensayos basados en tres características diferentes:

1. Concentración reducida de fosfolípidos para acentuar el efecto del inhibidor ;
2. Concentración alta de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor;
3. Configuración alterada de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor.

.Un paneo general de laboratorio en un paciente se iniciaría, por ejemplo, haciendo un ensayo de APTT con un resultado prolongado, que no se corrige con una mezcla al 80:20 con plasma humano normal en caso de ser positivo ; las pruebas con mezclas al 50:50 son prácticamente insensibles, a menos que existan niveles sumamente elevados de anticuerpos.

. Otras de las principales, son el ensayo del veneno de la víbora de Russell diluido (DRVVT), el tiempo parcial de tromboplastina con caolín (KPTT), tiempo de tromboplastina diluida (TDT/DTT), o tiempo de protrombina utilizando tromboplastina sensible al anticoagulante lúpico. Estas pruebas deben ser llevadas a cabo un mínimo de dos veces, con al menos 6 semanas de mediación entre una y otra, y demostrando una positividad persistente en ambas ocasiones, para permitir el diagnóstico de síndrome antifosfolípido. .Esto es para prevenir, que pacientes con resultados positivos, pero transientes ; causados por ejemplo, por una infección; sean diagnosticados como positivos.

.En caso de que el ensayo de cribado de un resultado alterado, se procede en segundo término, a distinguir si se trata del anticoagulante lúpico o un inhibidor específico de alguno de los factores de coagulación , p. ej. el anti factor VII. Esto normalmente se consigue diferenciando los efectos de un anticuerpo específico. El anticoagulante lúpico, al actuar sobre los fosfolípidos, inhibe a todos los factores de la vía de activación por contacto : Factor VIII, Factor IX, Factor XI y Factor XII. El anticoagulante lúpico muy raramente causaría, que un ensayo de factor de coagulación diera como resultado, un valor menor a 35 UI/dL (35%), mientras que un anticuerpo específico, raramente permitiría un resultado mayor a 10 UI/dL (10%).

.Sin embargo, debido a los efectos anticoagulantes de los anticuerpos lúpicos, no se monitorea la terapia anticoagulante por medio del APTT, y esta situación, es generalmente mejor desarrollada, utilizando un ensayo cromogénico basado en la inhibición del Factor Xa, por la antitrombina en presencia de heparina.

-1.5.6.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.

-Estos anticuerpos pueden ser detectados utilizando un inmunoensayo de tipo ELISA, que busca la presencia de anticuerpos anti β_2 glicoproteína 1, dependientes de anticardiolipinas .

.También se puede observar en pacientes con diagnóstico positivo trombocitopenia y anticuerpos anti β_2 -glicoproteína 1 , no dependiente de cardiolipinas y anticuerpos anti fosfatidilserina.

-1.5.6.6)- Criterios Clínicos.

-El diagnóstico de SAFL requiere tanto de evidencia clínica , con eventos clínicos documentados tales como: trombosis vascular o problemas obstétricos; como de la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos, en ensayos repetidos. El criterio de clasificación de Sapporo para el SAFL , en 1998, publicado en 1999; fue reemplazado luego por el criterio de Sydney en 2006.^[3]

.De acuerdo al criterio de clasificación más reciente, un diagnóstico de SAFL requiere una manifestación clínica y una prueba de laboratorio:

- .Clínica:
 - Un episodio documentado de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, que no sea trombosis venosa superficial en ningún tejido u órgano, y validada por un criterio objetivo, sin evidencia significativa de inflamación en el vaso sanguíneo y/o;
 - 1 o más muertes fetales inexplicables de un feto de al menos 10 semanas de gestación, morfológicamente normal , documentado por medio de ultrasonografía o examen directo, y/o 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre,

y anormalidades cromosomales tanto maternas como paternas; o al menos 1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación, debido a eclampsia o preeclampsia severa, de acuerdo a sus definiciones estándar, o evidencias reconocibles de insuficiencia placentaria "mas".

- .Laboratorio:
 - Anticardiolipinas IgG y/o IgM medida por un ensayo [ELISA](#) estandarizado, y no dependiente de cofactores en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación entre ambas, a títulos medios o elevados (p.ej. >40 GPL o MPL, o > percentilo 99) y/o
 - Anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM medida por un ensayo ELISA estandarizado, en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación; a títulos medios o elevados(> al percentilo) y/o
 - Anticoagulante lúpico detectado en 2 ocasiones con no menos de 12 semanas de separación, de acuerdo a las guías de la International Society of Thrombosis and Hemostasis.

-Existen 3 entidades SAFL distintivas: el SAFL primario (en ausencia de cualquier comorbilidad), el SAFL secundario (cuando hay alguna condición autoinmune preexistentes, más frecuentemente el lupus eritematoso sistémico), y el SAFL catastrófico (cuando aparece falla multiorgánica simultánea con oclusión de pequeños vasos).

.De acuerdo a las declaraciones del consenso de 2006,^[4] es conveniente, para propósitos de investigación, clasificar al SAFL en una de las siguientes categorías:

- I: más de un criterio de laboratorio presentes en cualquier combinación;
- IIa: presencia sólo de anticoagulante lúpico ;
- IIb: presencia sólo de anticardiolipinas IgG y/o IgM a títulos medios o altos;
- IIc: presencia sólo de anti-β2 glicoproteína I IgG y/o IgM en títulos mayores al percentilo 99.

.La Declaración de Consenso Internacional se utiliza comúnmente, para el diagnóstico de SAFL catastrófico.^[5] Basado en estas declaraciones, el diagnóstico definitivo de SAFLC requiere:

- a) Trombosis vascular en tres o más órganos o tejidos y ;
- b) Desarrollo de manifestaciones secundarias simultáneamente o antes de la semana 'y;
- c) Evidencia de trombosis de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido y;
- d) Confirmación de laboratorio para la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

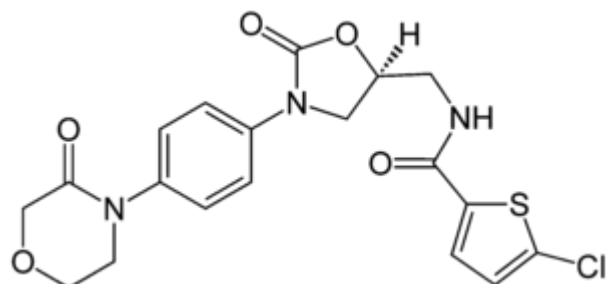
.Algunos ensayos serológicos para sífilis pueden dar resultados positivos en algunos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos ; los aPL se unen inespecíficamente a los lípidos presentes en el ensayo, y entregan un falso positivo; aunque los test más específicos para sífilis, que utilizan antígenos recombinantes darán un resultado negativo.

-1.5.6.7)- Tratamiento.

-Muy frecuentemente esta enfermedad es tratada prescribiendo aspirina, para inhibir la activación plaquetaria, y/o warfarina como anticoagulante. El objetivo del tratamiento profiláctico, es mantener el RIN del paciente entre 2,0 y 3,0.^[6] Sin embargo no es frecuente hacerlo con pacientes que no presentan ninguna clase de síntomas trombóticos. Durante el embarazo, se utilizan heparinas de bajo peso molecular, y aspirina en bajas dosis, en lugar de warfarina, debido a la teratogenicidad de la warfarina. A las mujeres que han experimentado abortos espontáneos recurrentes, se les avisa que comiencen a tomar

aspirina e inicien el tratamiento con heparina de bajo peso molecular , apenas reconozcan que desaparece su ciclo menstrual. En los casos refractarios se puede utilizar la plasmaféresis.

-



-Rivaroxaban.

-EL rivaroxabán (BAY 59-7939): Es un anticoagulante oral desarrollado y comercializado por [Bayer](#). Actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación X (factor Xa). Se vende bajo el nombre comercial de Xarelto.

-Índice:

-[1 Desarrollo.](#)

-[2 Uso .](#)

-[2.1 En expectativa](#)

-[2.2 Ensayos clínicos](#)

-[2.3 Medicamentos relacionados](#)

-[3 Referencias](#)

-[4 Enlaces externos](#)

-1.Desarrollo: El rivaroxabán es un derivado oxazolidinone optimizado para unirse con el factor Xa.¹

-2. Uso.

-2.1.En expectativa: Debido a la *no* necesidad de monitorización , realización de controles analíticos, es posible que reemplace a anticoagulantes como [dicumarínicos](#), en otras indicaciones como [fibrilación auricular](#).²

-2.2.Ensayos clínicos: Diversos ensayos en fase IIb han demostrado ser eficaces reduciendo las complicaciones tromboembólicas de la [cirugía ortopédica](#), como son [trombosis venosa profunda](#) y [embolismo pulmonar](#).³ Actualmente está bajo investigación el desarrollo de anticoagulación en [fibrilación auricular](#).² Las ventajas son la administración oral , que mejora con respecto a las [heparinas de bajo peso molecular](#), que requieren inyección [subcutánea](#), y que no necesita controles analíticos , otra ventaja sobre los [dicumarínicos](#). En los estudios, se han utilizado dosis entre 2,5-10 mg una o dos veces al día.³ o dosis entre 10 mg. a 20 o 30 mg. 1 vez por día.

-2.3)-Medicamentos relacionados: El [ximelagatrán](#), un inhibidor directo de la [trombina](#), no comercializado debido a efectos secundarios potenciales;y un compuesto relacionado [dabigatrán](#) ha sido aprobado su utilización en la [Unión Europea](#).

. Junto al rivaroxabán, el inhibidor directo de Xa [apixabán](#) (Bristol-Myers-Squibb) y [LY517717](#) (Lilly) están en desarrollo, como anticoagulantes sin necesidad de monitorizar sus efectos.⁴

-3.Referencias:

1. [Volver arriba](#) ↑ Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, *et al* (2005). «Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor». *J. Med. Chem.* 48 (19): 5900–8. doi:10.1021/jm050101d. PMID 16161994.
2. [Saltar a:](#) ^a ^b ROCKET AF Study Investigators (2010). «Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study.». *Am Heart J* 159 (3): 340–347.e1. PMID 20211293.
3. [Saltar a:](#) ^a ^b Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, *et al* (2006). «Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement». *J. Thromb. Haemost.* 4 (1): 121–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01657.x. PMID 16409461.
4. [Volver arriba](#) ↑ Hampton T (2006). «New oral anticoagulants show promise.». *JAMA* 295 (7): 743–4. doi:10.1001/jama.295.7.743. PMID 16478891.

-4.Enlaces externos: [Xarelto.com](#).

Obtenidode«<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxabán&oldid=78652010>» .

.Categorías:

- [Amidas](#)
- [Anticoagulantes](#)
- [Compuestos aromáticos](#)
- [Compuestos heterocíclicos](#).
- Esta página fue modificada por última vez el 9 dic 2014 a las 18:05.

-1.5.6.8)- Pronóstico.

-El pronóstico a largo plazo del SAFL se determina principalmente por la recurrencia de las trombosis, las cuales pueden ocurrir en más del 39% de los pacientes, algunas veces incluso bajo terapia antitrombótica.

-1.5.6.9)- Véase También.

- Anticuerpos antifosfolípidos
- Anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipinas
- Autoanticuerpos

-1.5.6.10)- Referencias.

1. [Volver arriba](#) ↑ Lupus and Pregnancy by Michelle Petri. The Johns Hopkins Lupus Center. Retrieved May 2011
2. [Volver arriba](#) ↑ Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM (1998). «Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients». *J. Neurol.* 245 (6–7): 314–21. doi:10.1007/s004150050225. PMID 9669481.
3. [Volver arriba](#) ↑ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T *et al.* (February de 2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid

syndrome (APS)». *J. Thromb. Haemost.* 4 (2): 295–306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID 16420554.

4. Volver arriba ↑ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* (February de 2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)». *J. Thromb. Haemost.* 4 (2): 295–306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID 16420554.
5. Volver arriba ↑ Asherson RA, Cervera R, de Groot PG *et al.* (2003). «Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines». *Lupus* 12 (7): 530–4. doi:10.1191/0961203303lu394oa. PMID 12892393.
6. Volver arriba ↑ Horton JD, Bushwick BM (1999). «Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation». *American Family Physician* 59 (3): 635–46. PMID 10029789.
7. Volver arriba ↑ Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA (October de 2010). «Antiphospholipid syndrome». *Lancet* 376 (9751): 1498–509. doi:10.1016/S0140-6736(10)60709-X. PMID 20822807.
8. ↑ Salter A: ^{a b} Hughes GR (October de 1983). «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 287 (6399): 1088–9. doi:10.1136/bmj.287.6399.1088. PMC 1549319. PMID 6414579.
9. Volver arriba ↑ Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ (August de 2006). «Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome». *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 32 (3): 465–90. doi:10.1016/j.rdc.2006.05.010. PMID 16880079.

-1.5.6.11)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 4 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay.
- Triona Holden (2003). *Positive Options for Antiphospholipid Syndrome (APS): Self-Help and Treatment*. Hunter House (CA). ISBN 0-89793-409-1.
- Kay Thackray (2003). *Sticky Blood Explained*. Braiswick. ISBN 1-898030-77-4. Una apreciación personal sobre cómo lidiar con la condición.
- Graham R V Hughes (2009). *Understanding Hughes Syndrome: Case Studies for Patients*. Springer. ISBN 1-84800-375-7. 50 casos de estudio.

-1.5.6.12)- Enlaces externos.

- APS Foundation of America, Inc.
- Hughes Syndrome Foundation (fundación del Síndrome de Huges)
- Entrevista con Hughes The Daily Telegraph 2 de febrero de 2009. Obtenido de«[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Síndrome antifosfolípidos&oldid=77422397](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Síndrome_antifosfolípidos&oldid=77422397)» Categorías: Síndromes ; Autoanticuerpos; Enfermedades Raras.

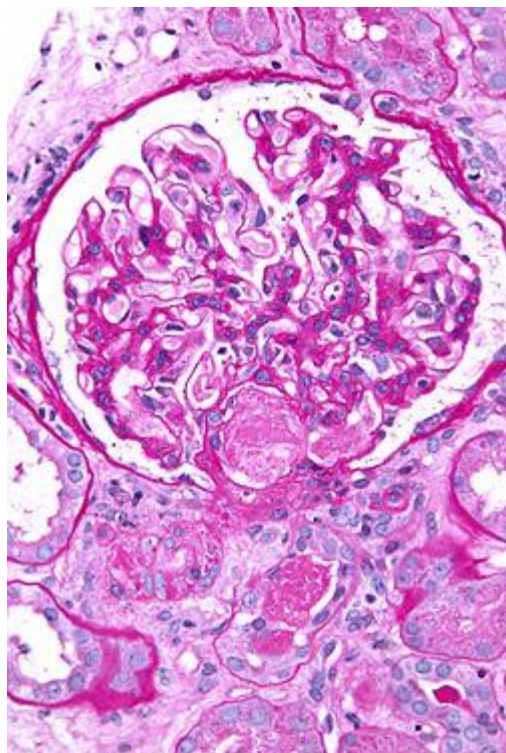
-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.

-Esta página fue modificada por última vez el 16 noviembre 2015, a las 05:23.

-1.5.7)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).



-Un glomérulo renal afectado por una microangiopatía trombótica. Una posible causa es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos

-Los anticuerpos antifosfolípidos también conocidos como aFL o aPL por sus siglas en castellano y en inglés respectivamente, son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y [proteínas de unión](#) a fosfolípidos. Estos anticuerpos suelen dividirse para su estudio, en anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico. Suelen aparecer en varias patologías autoinmunes tales como en el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis sistémica, lupus discoide, síndrome de Behçet, poliarteritis nodosa, etc.; y la demostración de su presencia forma uno de los criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípidos.

-Índice:

-1.5.7)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-1.5.7.1)- Historia .

-1.5.7.2) Naturaleza y Clasificación .

-1.5.7.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) .

-1.5.7.4)- Anticoagulante Lúpico (AL) .

-1.5.7.5)- Anti β_2 glicoproteína I (a β_2 GPI) .

-1.5.7.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT) .

-1.5.7.7)- Otras Especificidades.

-1.5.7.8)- Véase También .

-1.5.7.9)- Referencias.

- 1.5.7.1)- Historia.

-La primera referencia sobre anticuerpos antifosfolípidos data del año 1952, cuando Moore y Mohr describen un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presentaban persistentes resultados falsos positivos en la prueba de VDRL para sífilis.^[1] Esta prueba está basada en la reacción de los anticuerpos del paciente contra cardiolipinas, un compuesto que forma parte de las membranas de las mitocondrias y que por aquellos tiempos era extraído del corazón de ganado vacuno. En el mismo año, Conley y Hartmann, describen dos pacientes con LES que presentan un inhibidor de la coagulación en suero.^[2] A partir de ese momento comenzó a comprenderse que estos anticoagulantes podían inhibir los ensayos de coagulación *in vitro*; pero no actuando específicamente sobre los [factores de coagulación](#) en forma individual, de modo que no estaban relacionados con hemorragias espontáneas, a menos que hubiera otra coagulopatía presente. En 1972 Feinstein y Rapaport introducen el término Anticoagulante Lúpico (AL), para describir este fenómeno.^[3] Sin embargo la relación entre este factor anticoagulante en el LES y la trombosis fue notada por primera vez recién en 1963,^[4] y no fue presuntivamente establecida hasta 1980.^{[5] [6]} La asociación entre el ACL y los test con resultados falsos positivos para [sífilis](#) condujo al desarrollo de un inmunoensayo cuantitativo para aCL y el establecimiento de la relación entre los aCL y la trombosis.^{[7] [8]} Un tiempo después las pacientes que presentaban una combinación de trombosis con pérdidas de embarazo empezaron a ser diagnosticadas con el novedoso diagnóstico de "síndrome anticardiolipinas", que luego fue renombrado a síndrome antifosfolípidos.^{[9] [10] [11] [12]} A pesar de haber sido inicialmente descrito en pacientes con LES, el síndrome antifosfolípidos pronto fue reconocido como una entidad independiente.^{[12] [13] [14]} Esto condujo a la nueva clasificación de SAFL primario o secundario.^[15] A pesar de que muchos investigadores demostraron un interés temprano en las investigaciones no había consenso claro para establecer que pacientes podían ser incluidos en los estudios. Este criterio se definió en un congreso del año 1999 y es actualmente conocido como "criterio de Sapporo".^[16] Criterio que fue revisado en un congreso realizado en la ciudad de Sydney, Australia en 2004, conocido luego como "criterio de Sydney" y publicado en 2006. Durante este congreso se decidió además incluir en los ensayos de laboratorio a la detección de anticuerpo anti- β_2 -glicoproteína I.^[17]

-1.5.7.2)- Naturaleza y Clasificación.

-El término 'antifosfolípidos' (aFL) refiere en realidad a una heterogénea familia de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, o una combinación de estos isotipos, con muy amplias especificidades que originalmente se pensó, que estaban dirigidas contra algunos de los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares, tales como la cardiolipina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, y fosfatidilinositol. Con el correr de los años y ante el peso de la evidencia, este concepto luego tuvo que ser revisado, para incluir otras especificidades entre las que se cuentan, otros tipos de fosfolípidos, algunos complejos proteína-fosfolípido, e incluso algunas cofactores proteicos sin estar unidos a fosfolípidos.^{[18] [19]}

aFL aniónicos

[Cardiolipina](#)

Fosfatidilserina

Ácido fosfatídico

Fosfatidilinositol

aFL neutros

Fosfatidilcolina

aFL zwitteriónicos

Fosfatidiletanolamina

Antiproteínas de unión a FL

β_2 GPI

Protrombina

Anexina V

Proteína C

Proteína S

Quininógenos de bajo peso molecular

Quininógenos de alto peso molecular

-La clasificación tradicional que los divide en anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, es en realidad artificial, basada a la técnica de detección empleada, pues puede ocurrir que un mismo anticuerpo. produzca ambas reacciones. Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan por inmunoensayos en fase sólida (ELISA), donde parte del antígeno inmovilizado es cardiolipina, mientras que el anticoagulante lúpico, se detecta por su capacidad de alterar las pruebas funcionales de coagulación, utilizadas en laboratorio donde intervienen fosfolípidos, tales como el aPTT y el dRVVT.^{[20] [21] [22] [23]} Un ejemplo de anticuerpos que puede presentar ambas actividades, es el anti β_2 glicoproteína I.^{[23] [24]}

-Los anticuerpos aFL reconocen fosfolípidos, ya sea solos, unidos a proteínas plasmáticas que funcionan como cofactores, o a los cofactores mismos. Los aFL llevan un largo tiempo siendo descritos en la literatura sobre enfermedades autoinmunes, tales como el LES, pero también pueden ser encontrados en otras situaciones clínicas tales como: infecciones, cáncer y en reacción a la administración de ciertas drogas y medicamentos. Su presencia persistente puede ser asociada a complicaciones trombóticas arteriales o venosas, y abortos espontáneos recurrentes, definiendo de esta forma lo que se conoce como síndrome antifosfolípidos (SAF).^{[15] [17]}

-La heterogeneidad de los aFL, hace necesario tener una profunda comprensión del enfoque de laboratorio utilizado. La detección de los anticoagulantes lúpicos descansa en la demostración de un aumento en los tiempos obtenidos, por pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Entre los anticuerpos antifosfolípidos detectados por [ELISA](#), los más frecuentemente investigados son los de tipo anticardiolipinas IgG; y entre ellos, los anti β_2 Glicoproteína I, que son los que presentan una mayor asociación con un historial de trombosis, por lo que actualmente son sistemáticamente incluidos en el diagnóstico de laboratorio de SAF.^[17]

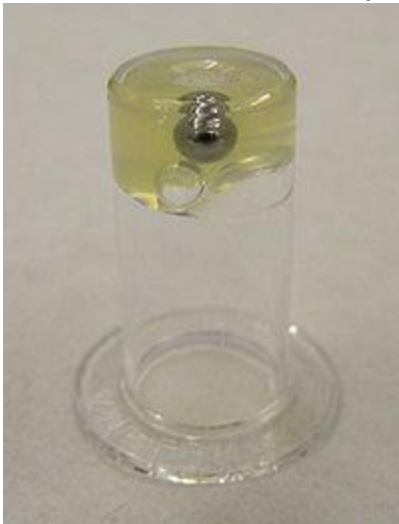
.Los ensayos ELISA utilizados para anticardiolipinas y anti β_2 Glicoproteína I, no se encuentran totalmente estandarizados, por lo que un gran número de parámetros metodológicos, influyen en las discrepancias de

los resultados interlaboratorios. La importancia clínica de otros anticuerpos antifosfolípidos, tales como los antifosfatidiletanolamina, antiprotrombina o antianexina V todavía no está bien definida.^{[18] [17]}.



-Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan por diferentes técnicas de ELISA.

-A pesar de que la evidencia del rol patofisiológico de los anticuerpos antifosfolípidos es todavía escasa, se ha hipotetizado que los anticuerpos contra las proteínas de unión a fosfolípidos, contribuyen directamente con las diátesis trombóticas, interfiriendo con las reacciones hemostáticas, que ocurren *in vivo* en las membranas fosfolípicas.



- Los anticoagulantes lúpicos se detectan por algunas técnicas de coagulación en la que intervienen fosfolípidos, tales como el aPTT.

-1.5.7.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL).

-Anticuerpos anticardiolipinas.

-La cardiolipina es un fosfolípido aniónico, de importancia histórica, como componente de los reactivos en la serología de sífilis. Actualmente forma parte de la composición antigénica utilizada en los test de VDRL ,junto con lecitina y colesterol

-En 1983, Harris y colaboradores desarrollaron un radioinmunoensayo en fase sólida, para detectar aCL utilizando cardiolipina como antígeno.^[7] Este ensayo probó ser mas sensible que el clásico [VDRL](#), en la detección de aPL. Sin embargo, además de detectar aCLs, este ensayo además detecta anticuerpos, que se unen a proteínas del suero o plasma (cofactores proteicos) ,que se unen a la cardiolipina que cubre la placa, en particular la β_2 Glicoproteína I.^[21]

-1.5.7.4)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-Anticoagulante lúpico.

-La medición de anticoagulante lúpico es, en realidad, una medida funcional de la capacidad de diferentes tipos de anticuerpos antifosfolípidos, para interferir con las etapas dependientes de fosfolípidos de las cascadas de coagulación in [vitro](#). Paradójicamente los anticoagulantes lúpicos, se encuentran asociados a tendencias trombóticas antes que a hemorragias. Los ensayos de AL son una tarea tediosa. Su naturaleza heterogénea hace necesario llegar a un diagnóstico de acuerdo a un criterio de cribado y exclusión.

.Sus cuatro pasos diagnósticos incluyen:

1. Cribado :por al menos dos ensayos diferentes.
2. Demostración de actividad inhibitoria.
3. Evidencia de su dependencia de fosfolípidos.
4. Exclusión de una coagulopatía asociada.

-1.5.7.5)- Anti β_2 glicoproteína I ($\alpha\beta_2$ GPI).

-Anticuerpos anti- $\beta(2)$ -glicoproteína I

-En 1990 tres grupos independientes identificaron a la β_2 GPI como el cofactor en plasma requerido para que los aCL se unieran a la cardiolipina.^{[21] [25] [26]} β_2 GPI es una proteína normal plasmática, constituida por una cadena polipeptídica simple de 50KD. Su función es poco clara, a pesar de que parece funcionar como un anticoagulante natural.^[21] Los $\alpha\beta_2$ GPI son mas específicos que los aCL en la predicción de trombosis, diferenciando anticuerpos patogénicos de no patogénicos ; p ej. en infección o inducidos por drogas, dado que la β_2 GPI es un cofactor de requerimiento absoluto para la unión de los aCL autoinmunes a la cardiolipina, en los ensayos ELISA. Esta molécula tiene cinco dominios distintos. El dominio de unión a fosfolípidos se encuentra en el quinto dominio, estudios tempranos sugieren que el epítipo para aCL se encuentra en el cuarto dominio, sin embargo, la evidencia actualmente sugiere que los epítopes mayores están en el dominio I. Los estudios clínicos de $\alpha\beta_2$ GPI sugieren que la positividad en este ensayo está mas estrechamente asociada con las manifestaciones clínicas del SAFL , que la positividad convencional aCL. Esto es predominantemente debido a la especificidad diagnóstica mejorada, aunque los ensayos con $\alpha\beta_2$ GPI, han identificado además un pequeño número de pacientes, que tienen manifestaciones clínicas de SAFL, pero son negativos a los ensayos convencionales (mayor sensibilidad).

-1.5.7.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT).

-La protrombina es una glicoproteína de cadena simple de 72KD, tres cadenas de carbohidratos y diez residuos

γ -carboxiglutamato. La protrombina es la principal contribuyente al proceso de coagulación, que se activa a trombina, por el complejo tenaza, formado por el factor Xa y V en presencia de calcio y fosfolípidos. Esta reacción de activación subsecuentemente desata la polimerización de del fibrinógeno a fibrina. La

protrombina es una de las principales proteínas de unión a fosfolípidos, la cual fue reportada como cofactor del anticoagulante lúpico en 1959. Los anticuerpos antiprotrombina se detectan por ELISA, utilizando protrombina unida a plaquetas irradiadas, o en complejos con fosfolípidos. Los anticuerpos antiprotrombina se encuentran frecuentemente en pacientes con SLE, y su presencia se encuentra asociada a trombosis. Mas significativamente, el 48% de los pacientes con características relacionadas a antifosfolípidos que resultaron negativos para los ensayos convencionales, poseían anticuerpos antiprotrombina. Haciendo a estos anticuerpos potenciales marcadores para los SAF.

-Tanto los $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ como los aPT tienen efectos anticoagulantes, es de esperar que los ensayos específicos ELISA, al poder medir específicamente cada anticuerpo individualmente, ofrezcan una ventaja sobre los ensayos de coagulación, ya que estos últimos son sólo una estimación cualitativa de un fenómeno in vitro; o que al menos sus correlaciones con los resultados clínicos fueran mas estrechas. Sin embargo, dos recientes revisiones sistemáticas, parecen indicar que no existe suficiente justificación para el reemplazo de los test de coagulación por ELISA, por lo que todavía permanece como un área de debate.^[27]

-1.5.7.7)- Otras Especificidades.

-Una variedad de anticuerpos dirigidos contra otras proteínas plasmáticas tales como: la proteína C, la proteína S, la anexina V, y factor XII, han sido reportados en pacientes con SAFL, sin embargo su significancia clínica es todavía poco clara, y no constituyen un ensayo de rutina.

-1.5.7.8)- Véase También.

- Autoanticuerpo ;
- Síndrome antifosfolípidos;
- Anticuerpos anticardiolipinas ;
- Anticoagulante lúpico ;
- Enfermedad autoinmune;
- Lupus eritematoso sistémico.

-1.5.7.9)- Referencias.

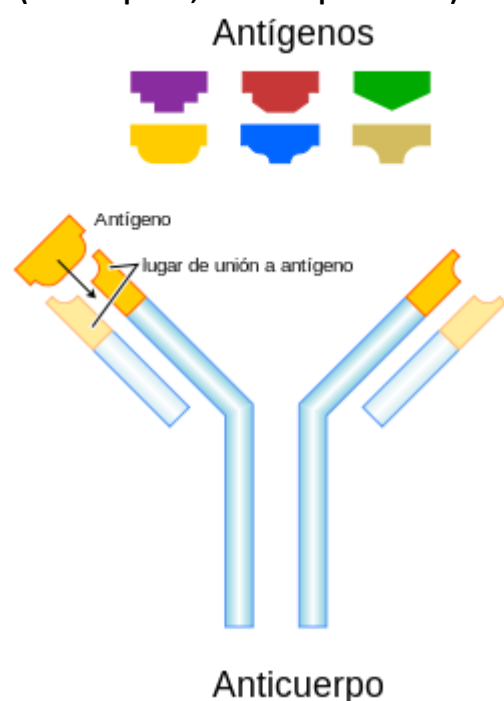
1. ↑ Moore, Joseph E; Mohr, Charles F (1952). «Biologically false positive serologic test for syphilis. Type, incidence and cause.». *JAMA* 150 (5): 467–473. doi:10.1001/jama.1952.03680050033010.
2. Volver arriba ↑ Conley, CL; Hartman, RC (1952). «A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus.». *J Clin Invest* 31: 621–2.
3. Volver arriba ↑ Feinstein, DI; Rapaport, SI. (1972). «Acquired inhibitors of blood coagulation.». *Prog Hemost Thromb.* 1: 75–95. PMID 4569725. Consultado el 04/04/12.
4. Volver arriba ↑ Bowie, EJ; Thompson, JH Jr; Owen, CA Jr (1963). «Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.». *J Lab Clin Med.* 62: 416–30. PMID 14061973.
5. Volver arriba ↑ Mueh, John R; Herbst, Kenneth D; Rapaport, Samuel I (February 1, 1980). «Thrombosis in Patients with the Lupus Anticoagulant». *Ann Intern Med.* 92 (2 Part 1): 156–159.
6. Volver arriba ↑ Hughes, Graham (1983). «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». *British Medical Journal* 287: 1088–1089.
7. ↑ Saltar a: ^a ^b Harris, E.N.; Boey, M.L.; Mackworth-Young, C.G.; Gharavi, A.E.; Patel, B.M. (1983). «Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus». *THE LANCET* 322 (8361): 1211–1214. doi:10.1016/S0140-6736(83)91267-9.
8. Volver arriba ↑ Loizou, S; McCrea, JD; Rudge, AC; Reynolds, R; Boyle, CC; Harris, EN (1985). «Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA):

- standardization and quantitation of results.» (pdf). *Clin Exp Immunol*. 62 (3): 738–745. Parámetro desconocido |pmcid= ignorado (ayuda)
9. Volver arriba ↑ Hughes, GR; Harris, NN (1986). «The anticardiolipin syndrome». *J Rheumatol*. 13 (3): 486–9. PMID 3735270. Parámetro desconocido |apellido3s= ignorado (ayuda); Parámetro desconocido |nombr3e= ignorado (ayuda)
 10. Volver arriba ↑ Harris, EN; Gharavi, GRV (1985). «Antiphospholipid antibodies». *Clin Rheum Dis* 11: 591–609.
 11. Volver arriba ↑ Gharavi, AE; Harris, EN; Asherson, RA; Hughes, GR (1987). «Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity.» (pdf). *Ann Rheum Dis*. 46 (1): 1–6. doi:10.1136/ard.46.1.1.
 12. ↑ Saltar a: ^{a b} Harris, EN; Gharavi, AE; Patel, SP; Hughes, GR (1987). «Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986». *Clin Exp Immunol*. 68 (1): 215–222.
 13. Volver arriba ↑ Kamashta, MA; Harris, EN; Gharavi, AE; Derue, G; Gil, A; Vázquez, JJ; Hughes, GR (1988). «Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes.» (pdf). *Ann Rheum Dis*. 47: 849–854. doi:10.1136/ard.47.10.849.
 14. Volver arriba ↑ Harris, E. Nigel; Asherson, Ronald A.; Hughes, Graham R. V. (1988). «Antiphospholipid Anti-Bodies—Autoantibodies with a Difference». *Annu. Rev. Med*. 39: 261–271. doi:10.1146/annurev.me.39.020188.001401. Consultado el 05/04/2012.
 15. ↑ Saltar a: ^{a b} Rand, Jacob H. (2003). «The Antiphospholipid Syndrome» (pdf). *Annu. Rev. Med*. 54: 409–424. doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152412.
 16. Volver arriba ↑ Wilson, Wendell A.; Gharavi, Azzudin E; Koike, Takao; Lockshin, Michael D; Ware, D. Branch; Piette, Jean-Charles; Brey, Robin; Derksen, Ronald; Harris, E. Nigel; Hughes, Graham RV; Triplett, Douglas A; Khamashta, Munter A (1999). «International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome» (pdf). *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 42 (7): 1309–1311.
 17. ↑ Saltar a: ^{a b c d} Miyaki, S; Lockshin, MD (2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)» (pdf). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4 (2): 295–306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. Consultado el 05/04/2012. Parámetro desconocido |apellido3s= ignorado
 18. ↑ Saltar a: ^{a b} Arnoux, D; Boutière, B; Sanmarco, M (2000). «Les anticorps « antiphospholipides » : intérêt clinique et diagnostic biologique». *Ann Biol Clin (Paris)* (Hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille Cedex 05, France.) 58 (5): 557–74. PMID 11022099.
 19. Volver arriba ↑ Bertolaccini, ML; Hughes, GR; Khamashta, MA (2004). «Revisiting antiphospholipid antibodies: from targeting phospholipids to phospholipid binding proteins.». *Clin Lab* 50 ((11-12)): 653–65. PMID 15575307.
 20. Volver arriba ↑ Triplett, Douglas A; Brandt, John T (1988). «Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon.» (pdf). *Hematologic Pathology* (Department of Pathology, Ball Memorial Hospital, Muncie, Indiana 47303.) 2 (3): 121–43. PMID 3146568.
 21. ↑ Saltar a: ^{a b c d} McNeil, HP; Simpson, RJ; Chesterman, CN; Krilis, SA (1990). «Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H)» (pdf). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (11): 4120–4124.
 22. Volver arriba ↑ Pierangeli, SS; Harris, EN; Gharavi, AE; Goldsmith, G; Branch, DW; Dean, WL (1993). «Are immunoglobulins with lupus anticoagulant activity specific for phospholipids?». *British Journal of Haematology* 85 (1): 124–132. doi:10.1111/j.1365-2141.1993.tb08655.x.

23. ↑ Saltar a: ^{a b} Roubey, R A; Pratt, C W; Buyon, J P; Winfield, J B (1992). «Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I.» (pdf). *J Clin Invest* 90 (3): 1100–1104. doi:10.1172/JCI115926.
24. Volver arriba ↑ Arnout, J (2000). «The role of beta 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulants in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome.» *Verh K Acad Geneesk Belg.* 62 (5): 353–72. PMID 11144685.
25. Volver arriba ↑ Galli, M; Barbui, T; Comfurius, P; Maassen, C; Hemker, HC; Zwaal, RFA; Bevers, EM; Baets, MH *et al.* (1990). «Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor». *The Lancet* 335 (8705): 1544–1547. doi:10.1016/0140-6736(90)91374-J.
26. Volver arriba ↑ «Studies of natural anticoagulant proteins and anticardiolipin antibodies in patients with the lupus anticoagulant». *British Journal of Haematology* 76 (3): 380–386. 1990. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.tb06372.x.
27. Volver arriba ↑ Galli, Monica; Luciani, Davide; Bertolini, Guido; Barbui, Tiziano (2003). «Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature» (html). *Blood* 101 (5): 1827–1832. doi:10.1182/blood-2002-02-0441.

-1.5.8)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).



-Representación esquemática de un anticuerpo.

-Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) son un tipo de [anticuerpo](#) de tipo antifosfolípido (aFL). Este tipo de anticuerpos reconocen de forma específica los fosfolípidos que forman las membranas celulares. Los anticuerpos anticardiolipina reconocen y atacan la cardiolipina, un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, bajo esta apreciación los

anticuerpos anticardiolipinas podrían ser considerados también como un tipo de anticuerpo antimitocondrial. La anticardiolipina es una inmunoglobulina adquirida asociada a la formación de coágulos en el interior de los vasos sanguíneos (trombosis) dentro de condiciones autoinmunes y en diferentes enfermedades como la sífilis,^[1] el síndrome antifosfolípidos, vasculitis livedoide, insuficiencia vertebrobasilar, Síndrome de Behçet,^[2] abortos espontáneos idiopáticos,^[3] y lupus eritematoso sistémico (LES).^[4] Estos anticuerpos también están relacionados con infecciones, determinados tipos de neoplasias e incluso se presentan en pacientes sin ninguna patología asociada.

-Un anticuerpo o inmunoglobulina es una proteína con forma de Y, que se compone de dos cadenas pesadas y dos de ligeras. La región variable permite que un anticuerpo reconozca su antígeno correspondiente.

.En el LES los anticuerpos anti-DNA y los anticardiolipina actúan de forma independiente.^[5] En la artritis reumatoide^[6] con esclerosis sistémica (esclerodermia)^[7] estos anticuerpos pueden intervenir en dos enfermedades al mismo tiempo.

-Los anticuerpos anticardiolipina se pueden clasificar de dos maneras:

1. Como IgM, IgG o IgA, dependiendo del isotipo de anticuerpo involucrado.
2. Como dependientes o independientes de la β_2 -glicoproteína I, dependiendo de si pueden ligarse a las cardiolipinas en presencia o en ausencia de β_2 -glicoproteína I.
 - En las enfermedades autoinmunes los aCL son β_2 -glicoproteína I dependientes.
 - En la sífilis los aCL^[1] son β_2 -glicoproteína I independientes y pueden ser ensayados utilizando la prueba de VDRL.

-Índice:

-1.5.8)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-1.5.8.1)- Historia .

-1.5.8.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.

-1.5.8.3)- Utilidad Clínica .

-1.5.8.4)- Véase También .

-1.5.8.5)- Referencias.

-1.5.8.1)- Historia.

-La primera descripción de un anticuerpo antifosfolípido (aFL) se remonta a 1906, cuando Wasserman estaba investigando en el desarrollo de tests serológicos para la sífilis. En 1941, se detectó el verdadero antígeno relevante, la cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial que más tarde se convertiría en la [base](#) del test VDRL (Venereal Disease [Research](#) Laboratory) para detectar la sífilis, el cual sigue siendo utilizado hoy en día. Haciendo análisis de sangre para diagnosticar esta enfermedad venérea, se encontró que muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico, también daban positivo en el test [VDRL](#), sin ninguna otra evidencia clínica o serológica de padecer la [sífilis](#).^[8] Más adelante se vio que este anticuerpo también estaba alterado en otras enfermedades.^{[1] [9]}

.En 1983 se estableció un radioinmunoensayo (RIA), en fase sólida para detectar y medir anticuerpos anticardiolipina (aAC o aCL), que amplió el conocimiento sobre los antifosfolípido (aFL) y sus asociaciones clínicas. Este ensayo resultó ser mucho más sensible, que el test VDRL para detectar anticardiolipina en

pacientes con lupus sistémico eritematoso, y gracias a él, se confirmó la relación de los antifosfolípido con casos de [trombosis](#).^{[4] [10] [9]}.

.En 1990 dos grupos independientes descubrieron, que en realidad los anticuerpos anticardiolipinas no se unen directamente a la cardiolipina, sino que la unión está mediada por una proteína accesoria o cofactor, llamada $\beta 2$ glicoproteína I. Esto ocurre con los anticuerpos de pacientes con lupus eritematoso o síndrome antifosfolípido (SAF), pero no en los casos de sífilis u otras infecciones. De esta manera, en el LES y en el SAF, la cardiolipina es dependiente de $\beta 2$ glicoproteína I, y en la sífilis y otras enfermedades es independiente.

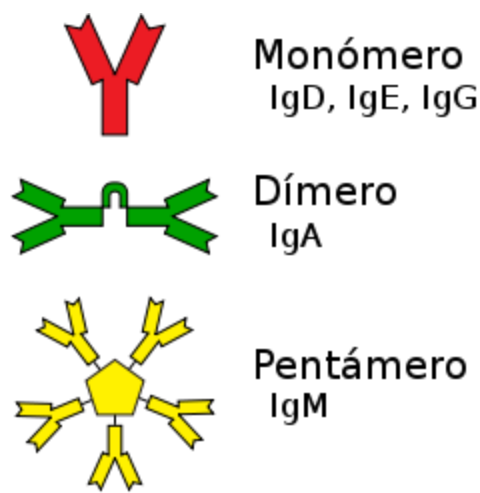
.Esta $\beta 2$ -glicoproteína I actúa como cofactor de la aCL, y se la ha identificado como una apolipoproteína (Apo-H), que se requiere para el reconocimiento de los aCL en los síndromes autoinmunes.^[11] Sólo un subconjunto de anticuerpos autoinmunes anticardiolipina, se unen a la Apo-H, y están asociados con un incremento de trombosis.

-1.5.8.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.

-Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) se pueden detectar por el método RIA (radioinmunoensayo) o ELISA, utilizando la [cardiolipina](#) (fosfolípido) como antígeno. Para estos ensayos se pueden dosar los anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG , IgM y IgA, cuya concentración se expresan como GPL, MPL y APL respectivamente. Cada unidad de estas medidas representa la actividad de afinidad de 1mg / ml de anticuerpos anticardiolipina.^[1]

-Los criterios clínicos para realizar la prueba de la anticardiolipina son episodios trombóticos o trombocitopenia, abortos reiterados, inflamación en las extremidades y dificultades respiratorias. También es aconsejable en aquellos pacientes que cursan una reacción autoinmune sumadas a la prueba del anticoagulante lúpico.

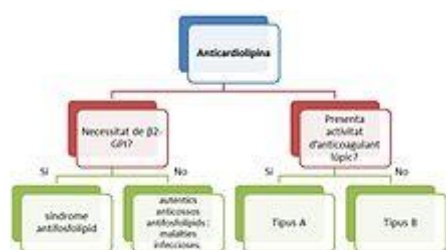
-A nivel internacional se han hecho esfuerzos para llegar a un acuerdo entre laboratorios sobre la medición de la anticardiolipina. Al final, parece que la medición semi-cuantitativa, es la más adecuada para los entornos clínicos, porque es menos susceptible a errores. Esta medición semi-cuantitativa consiste en intervalos de baja, media y alta positividad.^[1]



-Si el resultado es negativo significa que en ese momento el paciente no tiene anticuerpos anticardiolipina y si el resultado es positivo pero con niveles de aCL moderados o bajos pueden estar asociados a diversos procesos como infecciones, efecto de fármacos. En cambio, si los niveles observados son elevados y significativos es indicador de que el paciente los tendrá de forma persistente.^[9] La detección de aCL se basa en el reconocimiento de tres tipos de anticuerpos anticardiolipina (IgG, IgM e IgA) que son los anticuerpos antifosfolípido más frecuentes que se producen ante una infección. El riesgo que presenta el desarrollo de estos [autoanticuerpos](#) contra la cardiolipina (fosfolípido que interviene en los procesos de coagulación) puede aumentar el número de episodios de formación de trombos.^[9]

.A menudo se observa que el anticuerpo anticardiolipina se une a un epítipo , que es parte del antígeno que es reconocido por el anticuerpo de la $\beta 2$ -glicoproteína I ($\beta 2$ -GPI). Esta molécula es una glicoproteína de 50kDa de peso y actúa *in vivo* como anticoagulante. Aparte de eso, es un cofactor plasmático del anticardiolipina que interviene en la unión de éste con la cardiolipina. Según la necesidad de este cofactor distinguimos dos tipos de anticardiolipina:

- aCL que depende del cofactor: En este caso, el anticuerpo anticardiolipina no se une directamente a la cardiolipina sino al epítipo situado en la $\beta 2$ -GPI que ha sufrido un cambio de conformación al unirse a la cardiolipina. Este tipo de anticuerpo se asocia a los síntomas clínicos del síndrome antifosfolípido.
- aCL que no depende del cofactor: Por este motivo, se les consideran auténticos anticuerpos antifosfolípido y son los que se encuentran en enfermedades infecciosas.^{[1] [12]}



-Esquema de clasificación de la anticardiolipina según la necesidad de $\beta 2$ -GPI y de si presenta actividad de anticoagulante lúpico.

-Como consecuencia de esta dependencia se ha desarrollado un inmunoensayo anti- $\beta 2$ -GPI ,que tiene un carácter más específico. Pero, sin embargo, no implica la sustitución del inmunoensayo de la anticardiolipina en las pruebas de rutina.^[1]

.Otra clasificación del anticuerpo anticardiolipina consiste en detectar si presenta o no actividad de anticoagulante lúpico: inmunoglobulina que interfiere en las pruebas coagulométricas dependientes de fosfolípidos:

- Tipo A.: Estos tienen actividad de anticoagulante lúpico y reconocen la cardiolipina en presencia de la $\beta 2$ -glicoproteína I.
- Tipo B.: No tienen actividad de anticoagulante lúpico pero igualmente reconocen la cardiolipina cuando la $\beta 2$ -glicoproteína I está presente.^[12]

.Por este motivo, ante un síndrome antifosfolípido es importante determinar la cantidad de los anticuerpos anticardiolipina y del anticoagulante lúpico.^[12]

-1.5.8.3)- Utilidad Clínica.

-Los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM y los LA : lupus anticoagulante, son los marcadores más utilizados para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido. La presencia de anticardiolipina también se ha

relacionado con enfermedades del tejido conjuntivo, y enfermedades infecciosas como: la sífilis, el SIDA y la fiebre Q. Los anticuerpos anticardiolipinas son un factor de riesgo para la oclusión vascular. Sin embargo, con los resultado de los análisis de anticardiolipinas solos, no es posible prever cuándo se repetirá una trombosis, en el caso de que se produzcan trombosis recurrentes. Para poder diagnosticar las trombosis recurrentes, hay que estudiar la anticardiolipina dependiente de la β 2-glicoproteína.^{[1] [13]} Esta se asocia a coagulopatías debidas a causas inmunológicas, y lesiones en las válvulas de la parte izquierda del corazón.

-Un estudio llevado a cabo en hombres, que pertenecían al Honolulu Heart Program muestra, que la anticardiolipina guarda relación con el infarto de miocardio, y también está presente en el accidente cerebrovascular isquémico, aunque el factor de riesgo más importante, sigue siendo los anticuerpos LA (lupus anticoagulante).

.La presencia de anticardiolipina en las mujeres, puede provocar la pérdida prematura o tardía del embrión, durante el embarazo. Esto se debe a la afectación de las arterias uterinas, que irrigan la placenta, causando que el feto no reciba los nutrientes ni el oxígeno necesarios para su desarrollo, ya que se forman coágulos que impiden el paso de sangre.^[14]

-1.5.8.4)- Véase También.

-Anticuerpos antifosfolípidos .

-Síndrome antifosfolípidos .

-Anticoagulante lúpico .

Autoanticuerpos

-1.5.8.5)- Referencias.

1. ↑ Saltar a: ^{a b c d e f g h} Tringali GR, Julian AJ, Halbert WM (1969). «Effect of 2-mercaptoethanol treatment on anticardiolipin reactivity in sera from syphilitics and false positive reactors». *The British journal of venereal diseases* 45 (3): 202–4. PMC 1048465. PMID 5346419.
2. Volver arriba ↑ Hull RG, Harris EN, Gharavi AE *et al.* (1984). «Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome». *Ann. Rheum. Dis.* 43 (5): 746–748. doi:10.1136/ard.43.5.746. PMC 1001520. PMID 6497467.
3. Volver arriba ↑ Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D (1987). «Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women». *Arthritis Rheum.* 30 (6): 601–606. doi:10.1002/art.1780300601. PMID 3111489.
4. ↑ Saltar a: ^{a b} Harris, E.N.; Boey, M.L.; Mackworth-Young, C.G.; Gharavi, A.E.; Patel, B.M. (1983). «Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus». *THE LANCET* 322 (8361): 1211–1214. doi:10.1016/S0140-6736(83)91267-9.
5. Volver arriba ↑ Harris EN, Gharavi AE, Loizou S *et al.* (1985). «Crossreactivity of antiphospholipid antibodies». *Journal of clinical & laboratory immunology* 16 (1): 1–6. PMID 3981615.
6. Volver arriba ↑ Keane A, Woods R, Dowding V, Roden D, Barry C (1987). «Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis». *Br. J. Rheumatol.* 26 (5): 346–350. doi:10.1093/rheumatology/26.5.346. PMID 3664159.

7. Volver arriba ↑ Malia RG, Greaves M, Rowlands LM *et al.* (1988). «Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis: immunological and clinical associations». *Clin. Exp. Immunol.* 73 (3): 456–60. PMC 1541778. PMID 2974767.
8. Volver arriba ↑ Moore, Joseph E; Mohr, Charles F (1952). «Biologically false positive serologic test for syphilis. Type, incidence and cause.». *JAMA* 150 (5): 467–473. doi:10.1001/jama.1952.03680050033010.
9. ↑ Saltar a: ^{a b c d} Lab Test Online [Internet]. España: American Association for Clinical Chemistry; 2001-10 [consultado el 12 de abril de 2012]. Disponible a: <http://www.labtestsonline.es/tests/CardiolipinAntibodies.html>
10. Volver arriba ↑ Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. Autoantibodies. 2ª ed. Italia: ELSEVIER; 2007. p. 741-5.
11. Volver arriba ↑ McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA (1990). «Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H)». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (11): 4120–4124. doi:10.1073/pnas.87.11.4120. PMC 54059. PMID 2349221.
12. ↑ Saltar a: ^{a b c} Font J, García M, Ramos M, Cervera R, Ingelmo M. *Autoanticuerpos en la práctica clínica*. España: MASSON; 2001. p. 149.
13. Volver arriba ↑ Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive event in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
14. Volver arriba ↑ Velayuthaprabhu, S., Archunan, G. and Balakrishnan, K. (2007). «Placental Thrombosis in Experimental Anticardiolipin Antibodies-Mediated Intrauterine Fetal Death.». *American Journal of Reproductive Immunology* 57: 270–276.

.Obtenido de

«http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticuerpos_anticardiolipinas&oldid=71842674»

Categorías: Diagnósticos en medicina ; y Autoanticuerpos.

- .Editar enlaces: El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual 3.0; podrían ser aplicables cláusulas adicionales. Léanse los términos de uso para más información.
Wikipedia® es una marca registrada de la Fundación Wikimedia, Inc., una organización sin ánimo de lucro.
- Esta página fue modificada por última vez el 11 ene 2014 a las 11:55.

-1.5.9)- ANTICOAGULANTE LÚPICO.

-(De Wikipedia, la [enciclopedia libre](#)).

-El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a [la membrana celular](#).^[1] El nombre puede llevar a confusión en cuanto a su naturaleza pro o anti coagulante. El anticoagulante lúpico es un agente protrombótico, debido a que la presencia de este anticuerpo produce la precipitación y formación de trombos en [vivo](#), por ello las personas con estos [anticuerpos](#) pueden tener un riesgo anormalmente alto de coagulación sanguínea. Su nombre deriva de sus

propiedades *in vitro*, debido a que en [prueba de laboratorio](#) produce un aumento en el tromboplastina parcial. Se especula que la presencia de este anticuerpo interfiere con los fosfolípidos utilizados para inducir la [coagulación](#) *in vitro*. En vivo, interactúa con la membrana de las plaquetas, provocando aumento en la adhesión y la agregación de éstas, teniendo así sus características protrombóticas.

.En la clínica, se genera un fenómeno producido por anticuerpos específicos para las fosfolipoproteínas o componentes lipídicos de los factores de la coagulación, que se encuentra en pacientes con lupus eritematoso y síndrome antifosfolípidos primario. Consiste en un aumento del tiempo de tromboplastina parcial, y se asocia con trombosis arterial y venosa, pérdida del feto y trombocitopenia.

-En [medicina](#) y [farmacia](#), un anticoagulante es una sustancia endógena o exógena que interfiere o inhibe la [coagulación](#) de la [sangre](#), creando un estado antitrombótico o prohemorrágico.

.Se distinguen sustancias [endógenas](#), producidas por el propio organismo y sustancias [exógenas](#) (fármacos):

.Anticoagulantes endógenos:

- [Antitrombina](#);
- [Anticoagulante lúpico](#);
- [Proteína C](#);
- [Trombomodulina](#);
- Inhibidores de factores de coagulación de las paraproteínas.

.Fármacos anticoagulantes:

.1.[Heparina no exageradas](#);

.2.Heparina no fraccionada (heparina sódica): Acelera la acción de la [antitrombina III](#) e inactiva el [factor Xa](#) de la [cascada de coagulación](#). Se administra de forma intravenosa. Requiere monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activada ([TTPA](#)). Su acción se revierte con [sulfato de protamina](#).

.3.Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): La heparina de bajo peso molecular inactiva el factor Xa. Se administra de forma subcutánea, y tiene una vida media más larga.

.4.Inhibidores selectivos del factor Xa:

.Fármacos como [fondaparinux](#);

.5.[Anticoagulantes orales](#):

.Inhibidores de la vitamina K: [cumarinas](#): Son fármacos como el [acenocumarol](#) o la [warfarina](#). Inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de vitamina K. Están contraindicados en el [embarazo](#) por producir efectos [teratogénicos](#).

.6.Anticoagulantes inhibidores directos de trombina: El dabigatran es un inhibidor directo de la trombina, es un profármaco que se transforma rápidamente en dabigatran de forma directa y reversible a la trombina, eliminación vía renal. Vida media de 14 horas. Su actividad anticoagulante es predecible y no necesita monitorización. No se metaboliza por las isoenzimas del citocromo p450, escasas interacciones farmacológicas.

.7.Nuevos anticoagulantes orales: Son fármacos como [dabigatrán](#), [rivaroxaban](#) o [apixaban](#).

-Son anticuerpos en contra de las sustancias en el revestimiento de las células. Estas sustancias evitan la coagulación de la sangre en un tubo de ensayo. Son llamadas fosfolípidos. Las personas con estos [anticuerpos](#) pueden tener un riesgo anormalmente alto de coagulación de la sangre.

-Índice:

-1.5.9)- ANTICOAGULANTES LÚPICOS-

-1.5.9.1)- Etiopatogenia.

-1.5.9.2)- Clínica.

-1.5.9.3)-Tratamiento.

-1.5.9.4)- Pronóstico.

-1.5.9.5)-Prevención.

-1.5.9.6)-Vease Tambien.

-1.5.9.7)- Referencias.

-1.5.9.1)- Etiopatogenia.

-Lo más a menudo, los anticoagulantes de [lupus](#) se encuentran en las personas con enfermedades tales como:

.1)- lupus eritematoso sistémico (LES). Los Anticoagulantes del lupus también pueden presentarse si, se toma ciertos medicamentos, como: fenotiazinas, fenitoína, hidralazina, quinina y el antibiótico amoxicilina.

.2)-Enfermedad [inflamatoria del intestino](#) : Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa; en infecciones; y en ciertos tipos de tumores.

.3)-Algunas personas no tienen [factores de riesgo](#) para esta condición.

--1.5.9.2)- Clínica.

-Síntomas: Es posible que usted se tenga ningún síntoma. Los síntomas que se pueden presentar abarcan:

- Coágulos sanguíneos en las piernas o los pulmones, así como apoplejía o ataque al corazón
- Abortos espontáneos recurrentes.

.Pruebas y exámenes: Se pueden llevar a [cabo los](#) siguientes exámenes:

- Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) ;
- Tiempo del veneno de la víbora de Russell ;
- Prueba de inhibición de tromboplastina.

-1.5.9.3)- Tratamiento.

-A menudo, no se necesitará tratamiento, si no se tiene síntomas o si nunca se ha tenido un coágulo de sangre en el pasado. Se debetomar las siguientes medidas para ayudar a prevenir la formación de coágulos:

- Evitar mayoría de las píldoras anticonceptivas o los tratamientos hormonales para la menopausia (mujeres).
- No fumar ni usar otros productos de tabaco.
- Levantarse y moverse durante [vuelos largos](#) en avión o en otros momentos, en los que tiene que sentarse o acostarse durante períodos prolongados.
- Mover los tobillos hacia arriba y [hacia abajo](#), cuando usted no se pueda mover.

.Su médico puede prescribir [medicamentos para](#) diluir la sangre , como: la heparina y warfarina, para ayudar a prevenir los coágulos de sangre:

- Después de la cirugía
- Después de una fractura de hueso
- Con cáncer activo

- Cuando es necesario establecer o acostarse durante largos períodos de tiempo, como durante una estancia en el hospital o en recuperación en casa.

También es posible que tenga que tomar anticoagulantes durante 3 a 4 semanas después de la cirugía para reducir el riesgo de coágulos de sangre.

-1.5.9.4)- Pronóstico.

-El resultado generalmente es bueno, con la utilización de la terapia apropiada. Algunos pacientes tienen coágulos difíciles de controlar con síntomas recurrentes.

-1.5.9.5)- Prevención.

-Cuándo contactar a un profesional médico: Llame a su médico si nota síntomas de un coágulo de sangre, tales como:

- Hinchazón o enrojecimiento en la pierna;
- Dificultad para respirar ;
- Dolor, entumecimiento y palidez en un brazo o una pierna.

-1.5.9.6)- Véase También.

- Anticuerpos antifosfolípidos
- Síndrome antifosfolípidos
- Anticuerpos anticardiolipinas
- Autoanticuerpos.

-1.5.9.7)- Referencias

.Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2005.

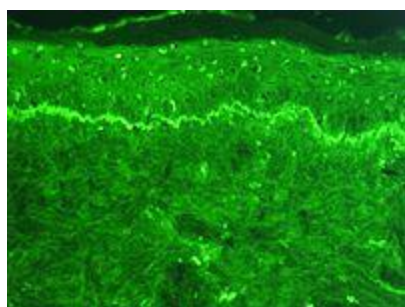
.Volver arriba ↑ Antonia Joussen; T.W. Gardner; B. Kirchhof (23 de octubre de 2007). *Retinal Vascular Disease*. Springer. pp. 430—. ISBN 9783540295419.

.Obtenido de «http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticoagulante_lúpico&oldid=75266378»

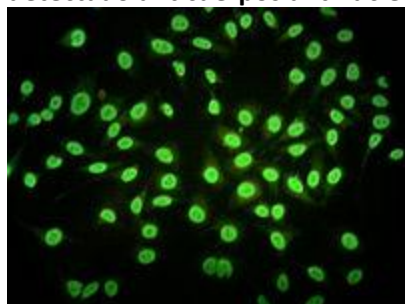
Categoría: Autoanticuerpos. -Esta página fue modificada por última vez el 27 octubre 2015 a las 13.

-1.5.10)- -AUTOANTICUERPO-

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).



-Microfotografía de un corte histológico de piel [humana](#) preparado por inmunofluorescencia directa utilizando un anticuerpo anti IgG. La piel proviene de un paciente que padece lupus eritematoso sistémico y muestra depósitos en dos diferentes lugares: el primero es un depósito con forma de banda a lo largo de la membrana basal de la epidermis, por eso se lo denomina "ensayo de la banda de [lupus](#)", y en este caso es positivo. El segundo es dentro de los núcleos de las células epidérmicas. En este caso el ensayo ha detectado anticuerpos antinucleares.



-Microfotografía de un preparado obtenido por IFI, de células tumorales de línea Hep-2 expuestas a suero de un paciente con lupus eritematoso sistémico (anticuerpos primarios) y luego marcado con un anticuerpo secundario de ratón anti IgG humana. El preparado muestra un patrón de fluorescencia nuclear debido a la presencia de anticuerpos antinucleares en el suero del paciente y un cierto grado de depósito inespecífico citoplasmático

-Un autoanticuerpo es un anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario, que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo. Muchas enfermedades autoinmunes tienen su etiopatogenia en la sobreproducción de este tipo de anticuerpos, casos típicos son: el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. El nombre se deriva del griego "[auto](#)" que significa "propio", "anti" que quiere decir "contra" y "cuerpo".

-Índice:

-1.5.10)- AUTOANTICUERPO.

-1.5.10.1)- Producción .

-1.5.10.2)- Causa y origen genético .

-1.5.10.3)- Tipos.

-1.5.10.3.1)- Factor Reumatoide.

-1.5.10.3.2)- Anticuerpos Anti péptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP) .

-1.5.10.3.3) Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL) .

-1.5.10.3.3.1)- Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL) .

-1.5.19.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-1.5.10.3.4)- Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) .

-1.5.10.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) .

-1.5.10.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA) .

-1.5.10.3.6.1)- Anti-ADN .

-1.5.10.3.6.2)- Anti-ENA.

-1.5.10.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas

-1.5.10.5)- Bibliografía .

-1,5.10.6)- Referencias.

-1.5.10.7)- Véase También .

-1.5.10.8)- Enlaces Externos.

-1.5.10.1)- Producción.

-Los anticuerpos son normalmente producidos por el sistema inmunitario, en concreto por las células plasmáticas, en respuesta a antígenos , que son proteínas y sustancias extrañas para el organismo; que generalmente corresponde a organismos infecciosos. Normalmente, este sistema es capaz de reconocer e ignorar, aquellos antígenos de las propias células del cuerpo, además de otras sustancias inofensivas, como aquellas provenientes de los alimentos, y de este modo no reaccionar en contra de ellas. Sin embargo, hay ocasiones en que el sistema inmunitario termina reaccionando contra uno o más antígenos propios, generando una superproducción de estos autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos terminan por atacar las propias células, tejidos y órganos del cuerpo, causando inflamación y daño.

-1.5.10.2)- Causa y Origen Genético.

-Las causas que llevan a la producción de autoanticuerpos son variadas, y todavía no son muy bien comprendidas. Al parecer la producción de algunos autoanticuerpos es debida a una cierta predisposición genética, combinada con algún tipo de detonante ambiental; tal como por ejemplo, una enfermedad viral, o la exposición prolongada a ciertos tipos de químicos tóxicos. De todas formas, no existe una vinculación directa entre el componente genético y el desarrollo de una enfermedad. .Ciertas familias destacan por presentar una mayor probabilidad de desarrollar determinadas condiciones autoinmunes, y dentro de sus miembros, los desórdenes autoinmunes pueden ser totalmente diferentes, e incluso puede haber miembros que no desarrollen ningún tipo de trastorno. En cuanto a la predisposición por sexo, existen varias teorías diferentes, ya que las mujeres tienen una probabilidad mucho mayor, que los hombres de desarrollar una enfermedad autoinmune, acentuándose esta probabilidad hacia los últimos años de la cuarta década de vida.^[1] Una de las teorías más firmemente instaladas sostiene, que puede existir un cierto componente hormonal en el desarrollo de este tipo de enfermedades, ya que los desórdenes autoinmunes son mucho más prevalentes entre las mujeres en edad fértil.^[1] Otra de las teorías, sostiene que puede existir una cierta asociación entre genes expresados en el cromosoma X y la predisposición a padecer este tipo de enfermedades, esta teoría explicaría porque las mujeres, que tienen dos copias del cromosoma X, sufren mayor predisposición que los hombres que solo poseen una.^[1]

.Finalmente otra línea sostiene que las enfermedades autoinmunes están asociadas a una población particular de linfocitos B, llamados ABCs (por Age Associated B Cells: Linfocitos B asociados a la edad). Estos linfocitos expresan la cadena integral α_x (CD11c), y normalmente su número aumenta en ratones hembras de mayor edad, pero también aparecen en los ratones "modelo" de lupus. Estos linfocitos B secretan anticuerpos al ser estimulados, y la reducción de estos linfocitos "in vivo" provoca una reducción de los anticuerpos autorreactivos. Un hecho que podría avalar esta teoría, es que para el desarrollo de estos linfocitos, es necesaria la señalización a través del Receptor de tipo Toll 7. El gen que codifica a este receptor se encuentra en el cromosoma X.^[2]

-1.5.10.3)- Tipos.

-1.5.10.3.1)- Factor Reumatoide.

- *Factor reumatoide.*

-Los factores reumatoides (FR) son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de las inmunoglobulinas G. Estos autoanticuerpos pueden ser de clase IgG, IgM, IgA o IgE. La técnica más usada en clínica para su determinación es la Aglutinación del Látex. En ella, se recubren partículas de látex con anticuerpos IgG humanos. En un paso posterior se agrega la muestra del paciente en estudio. Si este suero contiene anticuerpos que reconocen los fragmentos Fc, habrá aglutinación de las partículas de látex, lo que es visible a ojo desnudo o puede ser cuantificado por turbidimetría.

.La técnica de látex detecta fundamentalmente FR de clase IgM, ya que es una inmunoglobulina pentavalente y eficiente como aglutinante. Se informa en títulos o en UI/ml. Son significativos [títulos](#) mayores de 1:80 o mayores de 50 UI/ml. Otras técnicas que pueden ser utilizadas para pesquisar FR son la nefelometría y los enzimoimmunoensayos (ELISA). Cada técnica varía en la forma de expresión de resultados, por lo que el clínico debe informarse con el laboratorio de cuál ha sido la técnica utilizada, y lo que es considerado como positivo. El FR se asocia principalmente a artritis reumatoide (AR) y a síndrome de Sjögren (SS), 75%-90% de las AR tienen un FR positivo para IgM en títulos significativos, y > 1:80 (AR) son seropositivas. Los pacientes con AR y títulos elevados de FR, tienden a tener una enfermedad agresiva, y con mayor compromiso extraarticular.

.Los FR no son específicos de AR. Pueden encontrarse en otras enfermedades: tuberculosis, endocarditis bacteriana, sarcoidosis, lepra, fibrosis pulmonar, enfermedades hepáticas y sífilis. También pueden encontrarse en otras afecciones reumatológicas inflamatorias, con títulos más bajos que en la AR. Los FR, al igual que otros autoanticuerpos, pueden encontrarse en población sana (1%-5%) en títulos bajos, como en personas mayores de 60 años, donde la frecuencia alcanza hasta el 20%. Por lo que, la presencia de un FR positivo, debe ser interpretada en el contexto de cada paciente individual.

-1.5.10.3.2)- Anticuerpos anti péptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP).

- *Anticuerpos Antipéptidos cíclicos citrulinados.*

-Muchas proteínas con función estructural, tales como la filagrina, la keratina y las histonas, siguen una vía común de modificaciones postraduccionales, en las que participa una enzima llamada peptidil arginina deaminasa; esta enzima actúa sobre los residuos de arginina de las proteínas, eliminando el grupo amino terminal. La modificación postraducciona convierte los residuos de arginina en citrulina, lo que causa la pérdida de la carga positiva del aminoácido, y como consecuencia, importantes modificaciones en las interacciones del residuo con sus vecinos. Esta modificación tiene importantes consecuencias estructurales, favoreciendo la formación de filamentos. En el año 1998, Schellkens describió la existencia de anticuerpos anti péptidos citrulinados en pacientes con artritis reumatoidea, y un año después Van Jaarsveld , demostró la especificidad para esta enfermedad.^{[3] [4]}

-La primera generación de inmunoensayos para detectar estos anticuerpos hacía uso de variantes lineales de filagrina, pero ya en la segunda generación de inmunoensayos se comenzó a utilizar péptidos citrulinados sintéticos ciclados. La ciclación de los péptidos favorece la exposición de determinantes antigénicos, que presentan el aminoácido citrulina, lo que aumenta la sensibilidad y la especificidad de los ensayos.

.Son de más reciente uso en clínica. Están presentes en artritis erosiva en forma muy precoz, y son útiles en el diagnóstico temprano de la [Artritis Reumatoide](#), que cursa con FR negativo.^[4]

-1.5.10.3.3)- Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL).

- Anticuerpos antifosfolípidos.

-Estos anticuerpos se encuentran en el síndrome antifosfolípidos (SAFL), que es una entidad autoinmune que se puede dar aislada (SAFL Primario) o asociada a alguna otra entidad, más frecuentemente el LES (SAFL Secundario).

.En lo clínico este síndrome se caracteriza por trombosis recurrentes y pérdida habitual de embarazos tempranos o tardíos (muerte fetal).

.Los AFL de mayor uso en clínica a la fecha y que sirven como screening de esta entidad son los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico. Para identificar serológicamente al SAFL, se deben solicitar ambos anticuerpos los ACL y anticoagulante lúpico, ya que no siempre se dan juntos. Numerosos trastornos, como la inflamación o infección pueden causar AFL en forma transitoria. Por el contrario, la persistencia de la positividad de AFL en al menos dos mediciones separadas por un mínimo de seis semanas, es lo que caracteriza al SAFL.

-1.5.10.3.3.1)-Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL).

- Anticuerpos anticardiolipinas.

-Se detectan por ELISA, lo que permite identificar la clase de anticuerpo y su título. Lo más asociado al SAFL son los ACL clase IgG, y a títulos moderados o elevados. Se informan en unidades GPL o MPL o APL según sea la clase de inmunoglobulina identificada (IgG, IgM o IgA, respectivamente).

-1.5.10.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-Anticoagulante lúpico.

-Se detecta por técnicas de coagulación. No sirve para conocer el título de anticuerpo o el nivel de positividad.

-1.5.10.3.4)-Anticuerpos Antimitocondriales (AMA).

-Anticuerpos antimitocondriales.

-Se trata de un grupo de anticuerpos dirigidos contra proteínas presentes en la membrana interna y externa de las mitocondrias. Se han identificado 9 subtipos de AMA nombrados de M1 a M9 con diferente significancia clínica. El subtipo más frecuentemente encontrado es el M2, un anticuerpo que se encuentra dirigido específicamente contra la subunidad E2 del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa. Este subtipo se encuentra clínicamente relacionado a la cirrosis biliar primaria (CBP), una patología que afecta predominantemente a los conductos biliares del hígado, causando obstrucciones y finalmente destrucción del parénquima hepático. Los AMA M2 se encuentran presentes en el 95% de los pacientes que cumplen con otros criterios diagnósticos de CBP,^[5] por lo que resultan una herramienta de enorme valor diagnóstico en

ausencia de otros indicadores. Se ha demostrado que la presencia de AMA es patológica, indicando enfermedad, pero no patogénica, no siendo los causantes de la misma. Títulos mayores a 1/80 poseen un 97% de especificidad y 98% de sensibilidad. El 10% de los enfermos con [cirrosis biliar primaria](#), presentan títulos menores de 1/16. Aparecen generalmente en mujeres entre la cuarta y la sexta década de vida.

-1.5.10.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA).

-Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

-Estos anticuerpos son útiles para determinar vasculitis. Se detectan por IFI, usando como sustrato polimorfonucleares (PMN). Si el sustrato de PMN se fija con etanol, se pueden identificar dos tipos de tinción. La fluorescencia citoplasmática (C-ANCA) y la perinuclear (P-ANCA). Los anticuerpos que dan C-ANCA están dirigidos mayoritariamente contra la proteinasa 3 (PR3), y son altamente específicos de Granulomatosis de Wegener. Los anticuerpos que dan un P-ANCA pueden estar dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), elastasa, cathepsina y otros antígenos. Los que reconocen MPO se asocian a vasculitis sistémica con compromiso renal rápidamente progresivo. La especificidad de los ANCA debe ser confirmada por enzoinmunoensayo (ELISA).

-1.5.10.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA).

-Anticuerpos antinucleares.

-La primera evidencia de [anticuerpos antinucleares](#) surge con la descripción de la “Célula del Lupus”, o célula LE, hecha por Hardgraves, en 1948. Corresponde a un polimorfonuclear (PMN), que ha fagocitado material nuclear de una segunda célula que ha sido reconocida por autoanticuerpos. Este fenómeno, que puede ser reproducido in vitro, es un test poco sensible y poco específico para lupus eritematoso sistémico (LES); por lo tanto, de poca utilidad como técnica de screening. Sin embargo, su aparición in vivo en muestras de líquidos pleurales o en líquido peritoneal, orientan a un LES. Es una técnica algo engorrosa para la detección de anticuerpos, por lo que ha sido desplazada en la actualidad. Los ANA se detectan más frecuentemente, por Inmunofluorescencia indirecta (IFI), usando como sustrato cortes de tejido de roedores : hígado, riñón y estómago, o líneas de células neoplásicas en cultivo, como las Hep-2, que son el sustrato preferido. De existir ANA, éstos son reconocidos con el uso de un microscopio de fluorescencia.

-La fluorescencia puede mostrar distintos patrones de tinción nuclear, y muchas otras veces muestra tinción citoplasmática. Esto se debe a que distintas estructuras antigénicas son reconocidas. Existen cinco patrones clásicos de tinción nuclear: homogéneo, granular o moteado, nucleolar, periférico y anticentrómero. El patrón homogéneo y el periférico son los más frecuentes de observar en LES, pero son inespecíficos. El patrón moteado o granular se observa frecuentemente en Síndrome de Sjögren y LES, y, a la vez, se asocian con anticuerpos a-ENA. El patrón nucleolar se observa principalmente en la esclerosis sistémica progresiva (ESP). El único patrón que es altamente específico es el anticentrómero, que es marcador de una variedad de ESP, denominada CREST.

-Los ANA se pueden observar prácticamente en todas las enfermedades del tejido conectivo (ETC), es decir, tienen alta sensibilidad para este grupo de enfermedades reumatológicas, pero a su vez carecen de especificidad. En las ETC los ANA tienen por lo general títulos elevados (mayores a 1:160), sobre todo en enfermedad activa. Al igual que otros autoanticuerpos, los ANA se pueden observar en sujetos jóvenes, y son más frecuentes en personas mayores de 60 años. También pueden estar presentes en otras enfermedades : hepáticas, pulmonares, infecciones crónicas, neoplasias, drogadicción; en estos casos, sus títulos tienden a ser más bajos.

-En resumen, los ANA son un buen test de screening de autoanticuerpos en ETC. Sin embargo requiere posteriores investigaciones, para determinar cuál es el antígeno blanco reconocido por estos ANA : DNA, [histonas](#) o proteínas no histonas o asociadas a RNA.

-1.5.10.3.6.1)- Anti-ADN.

- Anticuerpos anti ADN.

-Los anticuerpos anti-ADN pueden estar dirigidos contra el ADN de una hebra monocatenario o desnaturalizado, o contra el de doble hebra o “nativo”. Los a-ADN nativos son bastante específicos para LES (95%), por lo tanto, útiles en el diagnóstico de esta entidad. Estos pueden fluctuar con la actividad de la enfermedad. Se asocian a compromiso renal lúpico. Los a-ADN nativo se pueden detectar por IFI, usando como sustrato *Crithidia luciliae* (un parásito hemoflagelado). También se pueden detectar por técnica de Farr , basada en la precipitación de complejos inmunes que contienen ADN, y por ELISA.

-Los a-ADN monocatenarios no se usan de rutina en la práctica clínica. Ya que pueden encontrarse en muchas enfermedades reumatológicas y carecen de especificidad.

-1.5.10.3.6.2)- Anti-ENA.

- Anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles.

-Los anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extractables reciben el nombre de a-ENA. Estos antígenos nucleares son por lo general proteínas no histonas o complejos ARN-proteínas. Se pueden detectar por doble difusión en agar, ELISA o inmunoblot. Lo más frecuente es el ELISA:

-Los anti-ENA de mayor uso en clínica son:

- Anti-Ro/SS-A: se encuentran en LES y Síndrome de Sjögren, en el Lupus cutáneo subagudo y en el Lupus neonatal.
- Anti-La/SS-B: también observados en LES y Síndrome de Sjögren
- Anti-Sm: poco frecuentes, pero altamente específicos de LES.
- Anti-RNP: se pueden observar en LES y otras ETC. Cuando se detectan como único anticuerpo, caracteriza a la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).
- Anti-Scl-70 o anti topoisomerasa 1: frecuentes en la Esclerodermia.
- Anti-Jo-1 o anti-Histidil ARNt transferasa. Se encuentra en polimiositis, dermatomiositis o enfermedades de sobreposición. Clínicamente caracteriza a un grupo de pacientes con miositis, Raynaud y compromiso pulmonar con fibrosis intersticial.

-1.5.10.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas.

-Muchos autoanticuerpos han sido reconocidos y tienen interés médico en algunas enfermedades, dentro de los más destacables se encuentran:

Autoanticuerpo	vs.	Enfermedad
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos anti Ro/SS-A	lupus eritematoso sistémico, bloqueo cardíaco neonatal, síndrome de Sjögren primario
	Anticuerpos anti La/SS-B	síndrome de Sjögren primario

	Anticuerpos anticentrómeros	centrómero	síndrome de CREST
	Anticuerpos antinúcleo de neuronas de tipo 2	Ri	opsoclonía
	Anticuerpos anti dsDNA	ADN doble cadena	LES
	Anticuerpos anti Jo1	ligasa histidina tARN	miopatía inflamatoria
	Anticuerpos anti Smith	núcleo proteico de las snRNP	lupus eritematoso sistémico
	Anticuerpos anti Scl-70	topoisomerasa tipo I	esclerosis sistémica
	Anticuerpos antihistonas	histonas	lupus eritematoso sistémico lupus eritematoso iatrogénico ^[6]
	Anticuerpos anti p62 ^[7]	nucleoporina 62	
	Anticuerpos anti sp100	antígeno nuclear Sp100	cirrosis biliar primaria ^[7] [8]
	Anticuerpos anti glicoproteína-210 ^[9]	nucleoporina 210kDa	
Anticuerpos antitransglutaminidasa	Anti tTG		enfermedad celíaca
	Anticuerpos anti eTG		dermatitis herpetiforme
		Gangliósidos GQ1B	síndrome de Miller-Fisher
Anticuerpos antigangliósidos		Gangliósido GD3	neuropatía motriz axonal aguda (AMAN)
		Gangliósido GM1	neuropatía motriz multifocal con bloqueo de conducción (MMN)
Anticuerpos antiactina		actina	enfermedad celíaca los anticuerpos anti-actina se relacionan con el nivel de daño intestinal ^[10] [11]
Anti microsoma de hígado y riñón tipo 1 (Anti LKM-1)			hepatitis autoinmune. ^[12]
	anticoagulante lúpico	Proteínas unidas a fosfolípidos	Síndrome antifosfolípidos
Anticuerpos antifosfolípidos	Anticuerpos anticardiolipinas	cardiolipinas	lupus eritematoso sistémico síndrome antifosfolípidos
	Anticuerpos antitrombina	trombina	lupus eritematoso sistémico
	Anticuerpos anti-β-2-glicoproteína I	apolipoproteína β-2-glicoproteína I	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos	c-ANCA	proteínas en el	granulomatosis de Wegener

anticitoplasma de neutrófilos		citoplasma de neutrófilos	
	p-ANCA	perinucleares de neutrófilos	poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis sistémica (aunque no es específico)
factor reumatoideo		IgG	artritis reumatoide
Anticuerpos antimúsculo liso (SMA/ASMA)		músculo liso	hepatitis autoinmune
Anticuerpos antimitocondriales (AMA)		mitocondria	cirrosis biliar primaria ^[5]
Anti-SRP		partícula de reconocimiento de señal	polimiositis
		complejo exosoma	escleromiositis
		receptor colinérgico nicotínico	miastenia gravis
		quinasa muscular específica (MUSK)	miastenia gravis
Anticuerpos anti VGCC		canal de calcio dependiente de voltaje (tipo P/Q)	síndrome miasténico de Lambert-Eaton
		peroxidasa de tiroides (microsomal)	tiroiditis de Hashimoto
		receptor de TSH	enfermedad de Graves
		Hu	síndrome cerebelar paraneoplásico
		Yo (célula de Purkinje)	síndrome cerebelar paraneoplásico
		anfifisina	síndrome de persona envarada, síndrome cerebelar paraneoplásico
Anti VGKC		canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC)	encefalitis límbica, síndrome de Isaac,(neuromiotonía)
		neuronas de los ganglios basales	corea de Sydenham, enfermedad pediátrica autoinmune asociada a estreptococo (PANDAS)
		receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)	encefalitis
		Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)	diabetes mellitus tipo 1, síndrome de persona envarada
		acuaporina-4	neuromielitis óptica (síndrome de Devic)

-Nota: la sensibilidad y especificidad de uno o varios anticuerpos varía dentro de una misma enfermedad ,y es diferente para diferentes enfermedades.

-El tipo de enfermedad autoinmune que ocurre depende de la magnitud del daño hecho por los anticuerpos y en qué órganos se encuentran los antígenos para éstos. En general, aquellos desórdenes autoinmunes órgano-específicos (como la tiroiditis de Hashimoto) resultan de más fácil diagnóstico en comparación con aquellas enfermedades, que actúan a nivel antigénico de todo el organismo (como el LES).

-1.5.10.5)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique. Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Enrique Barmaimon. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Ciencias Cognitivas. (2015). 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson *Robbins Basic Pathology 8th edition* Saunders 2007.
- Tietz N. W. *Clinical Guide to Laboratory test*. Saunders 1995.

-1.5.10.6)- Referencias.

1. ↑ Saltar a: ^{a b c} Oliver, Jacqueline E.; Silman, Alan J. (2009). «Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases?». *Arthritis Research & Therapy* 11 (5): 1305–1315. doi:10.1186/ar2825.
2. Volver arriba ↑ Rubtsov, Anatoly V.; Rubtsova, Kira; Fischer, Aryeh; Meehan, Richard T.; Gillis, Joann Z.; Kappler, John W.; Marrack, Philippa (2011). «Toll-like receptor 7 (TLR7)–driven accumulation of a novel CD11c⁺ B-cell population is important for the development of autoimmunity». *Blood* 118 (5): 1305–1315. doi:10.1182/blood-2011-01-331462. Consultado el 25/03/2012.
3. Volver arriba ↑ Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB and van Venrooij WJ (1998). «Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.». *J Clin Invest* 17: 273–81. doi:10.1172/JCI1316.
4. ↑ Saltar a: ^{a b} van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, van Booma-Frankfort C, de Jong BA, van Venrooij WJ, Bijlsma JW. (1999). «The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis.». *Clin Exp Rheumatol*. 17 (6): 689–97. PMID 10609067.
5. ↑ Saltar a: ^{a b} Oertelt S, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari A, Coppel R, Podda M, Leung P, Gershwin M (2007). «A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis». *Hepatology* 45 (3): 659–65. doi:10.1002/hep.21583. PMID 17326160.

6. Volver arriba ↑ Table 5-9 in: Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson (2007). *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition.
7. ↑ Salter A: ^{a b} Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E, Penner E (1996). «Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis». *Gastroenterology* 110 (3): 840–7. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8608894. PMID 8608894.
8. Volver arriba ↑ Szostek C, Guldner HH, Netter HJ, Will H (1990). «Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis». *J. Immunol.* 145 (12): 4338–47. PMID 2258622.
9. Volver arriba ↑ Itoh S, Ichida T, Yoshida T, *et al.* (1998). «Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis». *J. Gastroenterol. Hepatol.* 13 (3): 257–65. doi:10.1111/j.1440-1746.1998.01553.x. PMID 9570238.
10. Volver arriba ↑ Pedreira S, Sugai E, Moreno ML, *et al.* (2005). «Significance of smooth muscle/anti-actin autoantibodies in celiac disease». *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 35 (2): 83–93. PMID 16127984.
11. Volver arriba ↑ Carroccio A, Brusca I, Iacono G, *et al.* (2007). «IgA anti-actin antibodies ELISA in celiac disease: A multicentre study». *Digestive and Liver Disease* 39 (9): 814. doi:10.1016/j.dld.2007.06.004. PMID 17652043.
12. Volver arriba ↑ Kerkar N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D (December de 2002). «Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays». *J. Clin. Pathol.* 55 (12): 906–9. doi:10.1136/jcp.55.12.906. PMC 1769836. PMID 12461054.

-1.5.10.7)- Véase también: -Enfermedad autoinmune.

-1.5.10.8)- Enlaces Externos.

- http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_02/04_03.htm.

Obtenido de «<http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Autoanticuerpo&oldid=78749773>»

Categoría: Autoanticuerpos

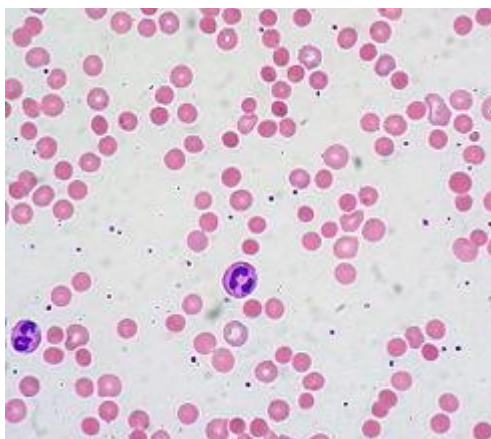
Esta página fue modificada por última vez el 13 dic 2014 a las 18:33.

- El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Atribución. Wikipedia® es una marca registrada de la Fundación Wikimedia, Inc., una organización sin ánimo de lucro.

-1.5.11)-ENFERMEDAD AUTOINMUNE-

-(De Wikipedia, la [enciclopedia libre](#)).

Enfermedad autoinmune



Anemia hemolítica autoinmune

-Una enfermedad autoinmune es una enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, el [sistema inmunitario](#) se convierte en el agresor y ataca partes del cuerpo, en vez de protegerlas.

Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos, que normalmente están presentes en el cuerpo.

-Índice:

-1.5.11)-ENFERMEDAD AUTOINMUNE-

-1.5.11.1)- Etiología.

-1.5.11.2)- Clasificación .

-1.5.11.2.1)- Específicas de Órgano .

-1.5.11.2.2)- Multiorgánicas o Sistémicas.

-1.5.11.3)- Bibliografía .

-1.5.11.4)- Referencias.

-1.5.11.5)- Editar Enlaces.

-1.5.11.1)- Etiología.

-Las causas son desconocidas, pero están [relacionadas con](#) el reconocimiento proteico, entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario y las que forman el organismo. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a atacar al propio organismo. La causa por tanto, tiene que ver a veces con la predisposición, o con mutaciones genéticas que codifican proteínas diferentes, bien en las [células](#) inmunitarias o en las orgánicas.

--1.5.11.2)- Clasificación.

- Enfermedades autoinmunes sistémicas no órgano específicas: Se producen cuando los anticuerpos atacan antígenos no específicos en más de un órgano en particular. Así, existe un grupo de

enfermedades que, a pesar de tener algunos antígenos específicos de algunos órganos, no presentan exclusividad para estos, como por ejemplo la polimiositis. El mejor ejemplo para este tipo de enfermedades es el lupus eritematoso sistémico, que tiene una mayor frecuencia en mujeres en la mitad de su vida.

- Síndromes locales órgano específicos: Puede ser de carácter endócrino : diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, etc.; dermatológico : pemphigus vulgaris; o hematológico : anemia hemolítica autoinmune; que involucra un tejido en particular.

-1.5.11.2.1)- Específicas de órgano.

- Anemia perniciosa ;
- Atrofia gástrica ;
- Cirrosis biliar primaria ;
- Colangitis esclerosante primaria :
- Colitis microscópica ;
- Colitis linfocítica;
- Colitis ulcerosa ;
- Diabetes mellitus tipo 1 ;
- Enfermedad de Crohn ;
- Enfermedad de Graves ;
- Hepatitis autoinmune ;
- Miastenia de Lambert-Eaton ;
- Miastenia gravis ;
- Mixedema primario ;
- Narcolepsia ;
- Neuropatías ;
- Oftalmía simpática ;
- Pénfigo vulgar ;
- Síndrome de Goodpasture ;
- Síndrome de Miller Fisher ;
- Tiroiditis de Hashimoto ;
- Uveítis.

-1.5.11.2.2)- Multiorgánicas o sistémicas.

- Artritis reumatoide ;
- Artritis reactiva;
- Algunas dermatitis ;
- Celiaquía ;
- Enfermedad de Behçet ;
- Enfermedad de Whipple ;
- Esclerodermia ;
- Esclerosis lateral amiotrófica ;
- Esclerosis múltiple y su variedad enfermedad de Devic;
- Espondiloartropatía ;
- Fibromialgia ;
- Fiebre reumática;

- Granulomatosis de Wegener;
- Lupus eritematoso sistémico ;
- Síndrome antifosfolípidos o síndrome de Hughes ;
- Policondritis recidivante ;
- Polimiositis y dermatomiositis ;
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica ;
- Psoriasis ;
- Púrpura trombocitopénica inmune;
- Sarcoidosis ;
- Síndrome de fatiga crónica ;
- Síndrome de Guillain-Barré ;
- Síndrome de Sjögren ;
- Vasculitis sistémica ;
- Vitiligo.

-1.5.11.3)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique. Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Enrique Barmaimon. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Ciencias Cognitivas. (2015). 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Handbook of Systemic Autoimmune Diseases Elsevier, 10 Volúmenes:
 - Ronald Asherson, [Andrea Doria](#), Paolo Pauletto, *The Heart in Systemic [Autoimmune Diseases](#)*, Volumen 1, 2004, ISBN 978-0-444-51398-4, ISBN 0-444-51398-1
 - Ronald Asherson, Andrea Doria, Paolo Pauletto, *Pulmonary Involvement in Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 2, 2005, ISBN 978-0-444-51652-7, ISBN 0-444-51652-2
 - Ronald Asherson, Doruk Erkan, Steven Levine, *The Neurologic Involvement in Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 3, 2005, ISBN 978-0-444-51651-0, ISBN 0-444-51651-4
 - Michael Lockshin, Ware Branch (eds), *Reproductive and Hormonal Aspects of Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 4, 2006, ISBN 978-0-444-51801-9, ISBN 0-444-51801-0
 - Piercarlo Sarzi-Puttini, Ronald Asherson, Andrea Doria, Annegret Kuhn, Giampietro Girolomoni (eds), *The Skin in Systemic Autoimmune Diseases*, Volume Volumen 5, 2006, ISBN 978-0-444-52158-3, ISBN 0-444-52158-5
 - Rolando Cimaz, Ronald Asherson, Thomas Lehman (eds), *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 6, 2008, ISBN 978-0-444-52971-8, ISBN 0-444-52971-3
 - Justin Mason, Ronald Asherson, Charles Pusey (eds), *The Kidney in Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 7, 2008, ISBN 978-0-444-52972-5, ISBN 0-444-52972-1
 - Ronald Asherson, Manel Ramos-Casals, Joan Rodes, Josep Font, *Digestive Involvement in Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 8, 2008, ISBN 978-0-444-53168-1, ISBN 0-444-53168-8
 - Ronald Asherson, Sara Walker, Luis Jara, *Endocrine Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 9, 2008, ISBN 978-0-444-53172-8, ISBN 0-444-53172-6 .

- R. Cervera, Ronald Asherson, Munther Khamashta, Joan Carles Reverter (eds), *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases*, Volumen 10, 2009, ISBN 978-0-444-53169-8, ISBN 0-444-53169-6.

-1.5.11.4)- Referencias.

Obtenido de «[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Enfermedad autoimmune&oldid=80255868](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Enfermedad_autoimmune&oldid=80255868)»

.Categorías: Enfermedades autoinmunitarias ; Inmunología ; Términos Médicos.

-1.5.11.5)- Editar enlaces.

Esta página fue modificada por última vez el 25 feb 2015 a las 18:35.

- El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual 3.0; podrían ser aplicables cláusulas adicionales. Léanse los términos de uso para más información. Wikipedia® es una marca registrada de la Fundación Wikimedia, Inc., una organización sin ánimo de lucro.

-1.5.12)- -ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS-

-Índice:

-1.5.12)- -ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS-

-1.5.12.1)- Introducción.

-1.5.12.2)- Patogénesis.

-1.5.12.3)- Clínica.

-1.5.12.4)- Tratamiento.

-1.5.12.5)- Referencias.

-1.5.12.1)-Introduccion.

-El síndrome antifosfolípidos (APS) es un [trastorno autoinmune](#) en el cual hay trombosis arteriales y/o venosas, pérdida recurrente fetal, y a menudo trombocitopenia, asociados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Marcadores serológicos de este síndrome, son los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y el anticoagulante lúpico (AL), que identifican subgrupos de esta heterogénea familia de autoanticuerpos.

-Este síndrome frecuentemente se [presenta](#) en el [lupus](#) eritematoso sistémico (LES), pero la mayoría de los pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípidos (Tabla I), no lo cumplen para LES, por lo que a esta presentación se le denomina APS primario. Se clasifica como síndrome

antifosfolípido primario, cuando se presenta en forma aislada, y síndrome antifosfolípidos secundario cuando está asociado a otra patología.

-Dado que los eventos trombóticos asociados al APS, pueden ocurrir en ambos sexos, en vasos pequeños o grandes, en arterias o venas, virtualmente cualquier órgano puede verse involucrado. Por lo anterior, ningún grupo de [especialistas](#) tiene un monopolio en el manejo de los pacientes con APS (12).

-Dentro de los eventos trombóticos arteriales, [los del sistema nervioso central](#), son los más frecuentes, y los pacientes con accidentes isquémicos cerebrales y anticuerpos antifosfolípidos (aPL), son más jóvenes que sujetos similares con aPL negativo (11). Lo anterior confiere particular relevancia a este cuadro, al presentarse con un deterioro precoz en la calidad de vida de estos enfermos.

-1.5.12.2)-Patogénesis.

.Los aPLs son una familia heterogénea de autoanticuerpos con diversa reactividad cruzada, cuyo rol y [origen](#) no ha sido dilucidado completamente. Pueden actuar contra una gran variedad de fosfolípidos, pudiendo tener actividad aCL, AL o ambas, y pueden o no requerir otras proteínas, como la protrombina o la Beta2-glicoproteína I (Beta2-GPI), como cofactores para su adhesión y patogenicidad. El impacto patogénico de los aPLs en pacientes individuales con fenómenos trombóticos es convertido, especialmente a títulos bajos, ya que la presencia de éstos, podría ser una coincidencia, o una respuesta a infecciones o drogas, en vez de ser la causa primaria de la trombogénesis (3).

-Mecanismos propuestos para explicar la acción de los anticuerpos antifosfolípidos (8):

Unión a las células endoteliales:	• Disminución de la producción de prostaciclina. • Disminución de la fibrinólisis. • Disminución de los niveles de proteína C y trombomodulina.
Unión a la plaqueta:	• Aumento de la actividad plaquetaria. • Aumento de la agregación plaquetaria.
Disminución de la proteína S.	
Disminución de la Antitrombina III	
Unión de la beta 2 glicoproteína I:	• Alteración de la vía intrínseca de la coagulación • Alteración de la agregación plaquetaria dependiente del difosfato de adenosina (ADP)

-En la histopatología, suele encontrarse un trombo blando ocluyendo el lumen vascular, sin haber cambios inflamatorios en la pared del vaso que sugieran vasculitis (6,11,18).

-1.5.12.3)- Clínica.

-Dada la naturaleza de este síndrome, el clínico debe tenerlo siempre presente, ya que sus manifestaciones a parte de ser muy variadas, también pueden ser muy traicioneras. Una definición rigurosa de síndrome antifosfolípidos primario, requiere que el paciente tenga al menos una característica clínica : trombosis venosa o arterial, pérdida fetal recurrente o trombocitopenia, y un test serológico positivo (Tabla I).

TABLA I. CRITERIOS DIAGNOSTICOS* (6)	
Clínico	Laboratorios (Pruebas Serológicas)
Trombosis venosa	Anticuerpos ACI tipo IgG moderados a altos
Trombosis arterial	Anticuerpos aCI tipo IgM moderados a altos
Pérdida fetal recurrente	AL positivo (TTPa prolongado, PTT)
Trombocitopenia	
* Se requiere al menos de un criterio clínico y uno de laboratorio para el diagnóstico.	

-La edad menor a 60 años es para algunos, un criterio importante. Las pruebas serológicas pueden fluctuar, por lo que determinaciones repetidas de aPLs son recomendadas, cuando hay sospechas clínicas importantes. Para el diagnóstico, estas pruebas deben ser positivas, al menos en dos oportunidades con un intervalo de 3 meses (6). Si bien este síndrome puede presentarse en forma primaria, también puede verse asociado a múltiples entidades clínicas (Tabla II).

TABLA II. ENTIDADES CLINICAS ASOCIADAS A SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS (8).	
1.- Enfermedades Autoinmunes	LES
	Artritis Reumatoídea
	Esclerodermia
	Dermato y polimiositis
	Síndromes de sobreposición
2.- Exposición a fármacos	Clorpromazina
	Fenitoína
	Antibióticos
3.- Infecciones	Bacterianas: TBC, lepra

	Pneumocystis carinni
	Víricas: Sida, hepatitis, rubéola
4.- Trastornos linfoproliferativos	Tricoleucemia
	Linfoma
	Macroglobulinemia de Waldestrom
5.- Procesos Diversos	Neoplasias epiteliales, próstata, bronquios ; ancianos.

-Entre las manifestaciones clínicas extra neurológicas destacan: Abortos a repetición; trombocitopenia; trombosis venosa : profunda de extremidades inferiores, hepática, retinal, adrenal); trombosis arteriales : ocular, periférica, miocárdica, cutánea, pulmonar, mesentérica; manifestaciones cutáneas :livedo reticularis; tromboflebitis; necrosis cutánea; isquemia digital: fenómeno de Raynaud; hipertensión pulmonar; endocarditis de Liebman Sacks; degeneración mixomatosa de la válvula mitral; trombos intracardiácos; manifestaciones oculares :isquemia retinal, trombosis retinal arterial o venosa, amaurosis, fugas.

-Complicaciones:

.Compromisos del Sistema Nervioso Central: La presentación más frecuente es la isquemia cerebral, que puede expresarse como accidente isquémico transitorio (TIA), infarto arterial o trombosis venosa. Otras presentaciones incluyen demencia, crisis convulsivas, mielitis transversa, corea, así como distintas alteraciones psiquiátricas. El rol del APS en la migraña es discutido, y aún no demostrado (6, 9).

.Los infartos cerebrales asociados a aPL son generalmente de tamaño mediano, de ramas grandes o pequeñas de la arteria cerebral media. Los anticuerpos aPL se encuentran en un 10% a 46% de pacientes menores de 50 años, con infartos cerebrales, y en un 10% de la población general con isquemia cerebral (4, 9,11). Al comparar pacientes con isquemia cerebral con presencia de aPL, con pacientes similares y aPL negativo, encontramos que los primeros tienden a ser menores : 42 vs 62 años, y con mayor frecuencia presentan múltiples episodios : 28% vs 8%) (4,11). Entre el 30% y el 70% de los pacientes con aPL y un evento isquémico cerebral, tienen evidencias clínicas o radiológicas de TIAs o infartos previos. Estos sujetos con multi-infarto tendrían como patologías asociadas: hipertensión en un 26.2% y diabetes en 5.9% de los casos (10,17).

.Los pacientes con isquemia cerebral y aPL positivos, tienen una tasa de recurrencia de 8 veces mayor, que aquellos pacientes con aPL negativo (6) y una mortalidad de 10% por año. La presencia de anticuerpos aPL, es un factor de riesgo independiente para eventos isquémicos cerebrales , con riesgo relativo de 2.3. (16).

.La demencia relacionada a APS es de naturaleza multi-infarto, y se presenta como promedio una década antes : 52 años, que en pacientes con demencia sin APS. El síndrome de Sneddon, es otro tipo de presentación y se caracteriza por la combinación de livedo reticularis y eventos isquémicos cerebrales. Es una forma de APS, que frecuentemente resulta en mayor morbilidad y mortalidad. Estos pacientes presentan severo compromiso cutáneo que puede llegar a ulceraciones, presentando más frecuentemente trombocitopenia (4).

-Laboratorio:

.Pruebas Serológicas: Actualmente tres pruebas serológicas están ampliamente disponibles en la pesquisa de aPLs.: VDRL, determinación de aCL y deteminación de AL. Las dos últimas son consideradas "gold standard" en el diagnóstico.

.El test Venereal Disease Research Laboratory (VDRL): que utiliza cardiolipina como principal reactivo, puede ser falso positivo para sífilis, en presencia de aPL. Pero lo anterior no sólo se ve en APS, sino también en otras situaciones clínicas como: infecciones recientes, postvacunación, LES, etc. Esta prueba no necesariamente identifica pacientes con mayor riesgo de eventos trombóticos, y dada su baja sensibilidad(19-23%), no debe ser usado en forma aislada en el diagnóstico de APS (11,17). Sin embargo un VDRL falso positivo, debe llevar a la determinación de aCL y AL.

.El AL: Son inmunoglobulinas que interfieren in vitro las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Su presencia frecuentemente se puede evidenciar por prolongación del TTPK. La determinación de AL, se realiza en tres etapas: Primero se realiza una prueba de screening ; luego estudios con mezclas de plasma normal para determinar que la alteración esta dado por la presencia de inhibidores circulantes de la coagulación y no por déficit de algún componente; y por último se debe probar que el inhibidor está dirigido contra fosfolípidos y no con otros factores de la coagulación. Esta prueba tiene limitaciones, no existe un método para cuantificar los títulos de AL, y puede resultar falso positivo por la presencia de inhibidores de factores específicos de la coagulación, anticoagulantes o infecciones (3,5).

. aCL: Este test se realiza por métodos de inmunoabsorción (ELISA): Los aCL tipo: IgG, IgM, o IgA, son expresados como unidades G fosfolípidos (GPL), M fosfolípidos (MPL), y A fosfolípidos(APL) respectivamente, basados en estándares internacionales. Esta prueba no se altera por el uso de anticoagulantes, siendo más específica, la IgG que la IgM, que puede ser falsamente positiva en presencia de infecciones, factor reumatoideo, hipergamaglobulinemia, edad avanzada y multiparidad (3,5,14).

.Como fue antes señalado, los anticuerpos en el APS pueden estar dirigidos contra cofactores proteicos como la Beta2-GPI, que se une a los fosfolípidos creando un neoepítipo. La determinación de anticuerpos contra Beta2-GPI por ELISA, ha demostrado mayor sensibilidad que las pruebas anteriores, y sería más frecuentemente positivo en pacientes con APS primario. Esta prueba aún no es de amplia disponibilidad. Otras proteínas o cofactores, que los anticuerpos aPL : LAC, aCL, pueden reconocer como antígenos : la protrombina, la proteína C, y la proteína S entre otros (3,5).

-Imágenes:

.En un estudio del Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group, sobre 128 pacientes con eventos isquémicos cerebrales :TIA, infarto, y aPL positivo, el CT fue normal, con un infarto o con más de un infarto en 30.2%, 45.1% y 24.1% respectivamente (17). La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral de pacientes afectados, frecuentemente revela cambios inespecíficos de desmielinización, así como los cambios típicos de infartos, por lo que pacientes con polisintomatología neurológica, pueden ser diagnosticados erróneamente como esclerosis múltiple (1).

.La angiografía es normal en un tercio de los pacientes, siendo los hallazgos más frecuentes, las oclusiones de tronco o rama, especialmente de ramas de la arteria cerebral media. Es raro que se encuentren signos sugerentes de vasculitis(2,10,17).

.La Ecocardiografía transtorácica es anormal, en un tercio de los pacientes, mostrando principalmente compromiso de la válvula mitral : degeneración mixomatosa, prolapso, o insuficiencia) (17).

-Otras Pruebas de Laboratorio: Se han descritos múltiples alteraciones en exámenes de laboratorio, entre las que destacan, trombopenia (19%-30%), Anticuerpos Antinucleares positivos en un 46% a 54.7% de los casos , generalmente a título bajo, C4 bajo, anemia hemolítica y en forma ocasional prolongación del tiempo de protrombina (10,11,17,18).

.Cuando determinar la presencia de aPL: Probablemente no es apropiado realizar screening de aPL en todo paciente con accidente cerebrovascular isquémico, especialmente en pacientes de edad avanzada, ya que no tendría significado pronóstico (14), además títulos bajos de aCL tienen una alta frecuencia, especialmente en personas mayores. El AL y aCL son grupos de anticuerpos diferentes, alrededor del 80%

de los pacientes con AL tienen aCL, pero menos de la mitad de los pacientes con aCL tiene AL, por lo que es recomendable realizar las dos pruebas en forma simultánea. Siempre debe pesquisarse aPL en pacientes de cualquier edad con isquemia cerebral, ocular, de medula espinal o corea sin causa clara; en la presencia de eventos trombóticos recurrentes, y ante situaciones clínicas (sistémicas o neurológicas) o de laboratorio que sugieran APS (3,11,18).

-1.5.12.4)- Tratamiento.

-En pacientes con anticuerpos aPL (anticuerpos antifosfolípidos, también conocidos como aFL [inglés]), y con : eventos trombóticos ; infartos cerebrales; TIAs; trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar etc., el riesgo de recurrencia es suficientemente alto, para justificar la anticoagulación oral de por vida, con "International Normalized Ratio" (INR) o sea la realización normalizada internacional, debiendo ser mayor o igual a 3.0. Niveles inferiores de anticoagulación o el uso de aspirina no son tan efectivos (7); con: Rivaroxaban (Xarelto Bayer) y Cardioaspirina por boca.

.Además de la anticoagulación, se deben manejar otros factores de riesgo para eventos tromboembólicos como: la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaco, y se debe evitar el uso de estrógenos.

.La inmunosupresión, la plasmaféresis, y el uso de inmunoglobulinas, solo tendrían un rol de salvataje en casos catastróficos.

-Aspirina como única terapia, sería efectiva para la enfermedad de pequeños vasos (13). El manejo durante el embarazo es controvertido, actualmente la alternativa de elección, sería la combinación de aspirina con heparina subcutánea (13).

-Probablemente el uso de heparinas de bajo peso molecular puedan minimizar los riesgos de la heparina sódica, pero actualmente, la aparición del Rivaroxaban, que aún son de alto costo y que unido a la cardioaspirina, todo por vía oral y sin necesidad de control permanente, abre otro panorama, para estos enfermos; pero según algunos otros, faltan suficientes evidencias clínicas.

-1.5.12.5)-Referencias.

1. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD: Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. Rheum Dis Clin North Am 19 (4): 833-850, 1993.
2. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. Neurology 40: 1190-1196, 1990.
3. Feldmann E; Levine SR. Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immune mechanisms, significance, and therapeutic options. Ann Neurol 37 (suppl. 1:S) 114-30, 1995.
4. Geschwind DH; FitzPatrick M; Mischel PS; Cummings JL. Sneddon's syndrome is a thrombotic vasculopathy: neuropathologic and neuroradiologic evidence Neurology 45:557-60, 1995.
5. Harris EN. Serological detection of antiphospholipid antibodies. Stroke 23(suppl 1): I-3-I-6, 1992.
6. Kelley W., Harris E. Textbook of Rheumatology .Sanders Company. Fifth Ed. pp.1057-1064, 1997.
7. Khamashta MA; Cuadrado MJ; Mujic F; Taub NA; Hunt BJ; Hughes GR The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome N Engl J Med. 332: 993-7, 1995.
8. Khamashta MA, Hughes GR. Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo. Ediciones Doyma pp. 141-147, 1992.

9. Levine SR; Brey RL Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 5: 347-53, 1996.
10. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 23 (suppl. I) 29, 1992.
11. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMH. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies:48 cases. *Neurology* 40: 1181-1189, 1990.
12. Levy RA. Clinical manifestations of the aPL syndrome. *Lupus* 5 (5): 393-397, 1996.
13. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and Dr. Gonzalo Matamala. Departamento de Neurología Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile.
14. Matamala, Gonzalo, MD, Departamento de Neurología, Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile.
15. Montalban J, Rio J, Khamastha M, et. al. Value of immunologic testing in stroke patients. A prospective multicenter study. *Stroke* 25: 2412-2415, 1994.
16. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology* 48:91-4, 1997.
17. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemia stroke. *Neurology* 43 (10): 2069-2073, 1993.
18. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 21: 1268. 1990.
19. Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesgo Bo K, Bryce W. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. Academic Press pp.381-384, 1997.
20. Barmaimon, Enrique. Libro Historia, Patología, Clínica, y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. Referencias personales.

-1.5.13) -DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATIAS-

-Índice:

-1.5.13) -DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATIAS-

-1.5.13.1)- Generalidades.

-1.5.13.2)- Elementos Actuantes.

-1.5.13.2.1)- Plaquetas.

-1.5.13.2.2)- Déficit de Antitrombina III.

-1.5.13.2.3)- Déficit de Proteína C.

-1.5.13.2.4)- Resistencia a la Proteína C Activada.

-1.5.13.2.5)- Deficit de Proteína S.

-1.5.13.2.6)- Déficit de Cofactor II de Heparina.

-1.5.13.2.7)- Anticuerpos Antifosfolipidos.

-1-5.13.3)- Formas Clínicas.

-1.5.13.3.1)- Síndrome AFL.

-1.5.13.3.2)- Trombocitopenia Inducida por Heparina.

-1.5.13.3.3)- Alteraciones de los Factores de la Coagulación.

-1.5.13.3.3.1)- Alteración en el Factor V.

-1.5.13.3.3.2)- Alteración Déficit de Factor VII.

- 1.5.13.3.3.3)- Hemofilia A .
- 1.5.13.3.3.4)- Enfermedad de Von Willebrand .
- 1.5.13.3.3.5)- Déficit de Factor XI.
- 1.5.13.3.3.6)- Déficit de Factor XII.
- 1.5.13.3.3.7)- Déficit de Factor XIII.
- 1.5.13.3.3.8)- Déficit de Vitamina K.
- 1.5.13.3.3.9)- Aumento del Factor VIII
- 1.5.13.3.3.10)- Alteración Protrombina.
- 1.5.13.3.3.11)- Homocistinemia.
- 1.5.13.3.3.12)- Alteración Fibrinógeno.
- 1.5.13.3.3.13)- Antígeno t-PA Alto.
- 1.5.13.4)- Bibliografía.

--1.5.13.1)- Generalidades.

-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 Antifosfolípídico 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 (Pgl₂), 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 proteína 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.

-1.5.13.2-Elementos Actuantes.

-1.5.13.2.1)- Plaquetas.

-Las plaquetas tienen un rol fundamental en la aterosclerosis, la trombosis y los 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, siendo 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 de 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%).

1.5.13.2.2)-Déficit 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 : XIIa, 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 común 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 1/2.000 a 1/ 5.000. Los eventos trombóticos 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 una 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, por el consumo de anticonceptivos orales, y por 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 trombótico 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.

-1.5.13.2.3)- Déficit de Proteína C.

-La PC es un factor clave en la regulación de la hemostasis, siendo 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 57.000 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.

.Asociaciones: Las enfermedades hepáticas, la administración de L-asparaginasa, la coagulación intravascular diseminada, el distress respiratorio del adulto, los 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.

-Complicaciones tratamiento : 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 la administración rápida de heparina (I.V.), 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.

-1.5.13.2.4)- Resistencia a la Proteína 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, donde 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.

-1.5.13.2.5)- Deficit de Proteína S.

-Es una proteína vitamina K-dependiente, sintetizada en las 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 , en 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 las 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.

-Tratamiento: Se utiliza heparina en el tratamiento agudo de las trombosis, seguido de administración a largo plazo de warfarina, como prevención de tromboembolismos recurrentes.

-1.5.13.2.6)- Déficit 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.

-1.5.13.2.7)- Anticuerpos Antifosfolípidos.

-Los anticuerpos antifosfolípidicos (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; y 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.

-1.5.13.3)-Formas Clínicas.

-1.5.13.3.1)-Síndrome AFL.

-El Síndrome AFL Primario: Requiere por lo menos uno de los siguientes elementos: trombosis arteriales, fundamentalmente cerebrales y venosas; trombocitopenia; abortos espontáneos ; la presencia de AFL : Ig G >20 GPL unidades o IL positivo; y 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 collagenopatías o abortos espontáneos. Los resultados positivos deben ser confirmados con una prueba de reproducibilidad, en un período de por lo menos 3 meses.

-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 anormalidad en los tests de coagulación dependientes de FL. Los estudios con mezclas de plasma, deben posteriormente establecer que las anormalidades 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 anormalidad 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, donde 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 estándares 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.

-Fisiopatología: La *fisiopatología* del fenómeno trombótico es controvertida, pudiendo 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, que 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 epitope, 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 epitope 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 protrombinasa, 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 epitope 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 protrombinasa 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 las 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.

-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 piloto 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, plasmaféresis 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 metotrexate) 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.

-1.5.13.3.2)- 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:

.**Tipo 1:** La más frecuente, dentro de horas o días de iniciado el tratamiento, siendo leve, con niveles de plaquetas alrededor de 100.000/mm³ (no < 50.000/uL), no es de tipo inmunológico, 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.

. **Tipo 2:** Más frecuente con el uso de heparina bovina, teniendo un efecto adverso mayor, inmunológicamente mediado contra los complejos heparina-plaquetas, o por la agregación intravascular de las plaquetas, caracterizado 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 < 10.000/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.

-Su tratamiento: Requiere la suspensión inmediata de la heparina, y la utilización de otras alternativas como: heparinoides de bajo peso, ancrod, dextran, análogos de prostaciclina 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.

-1.5.13.3.3)- Alteraciones de los Factores de la Coagulación.

-1.5.13.3.3.1)- Alteración 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 anomalía más frecuentemente detectada en pacientes con trombofilia hereditaria, donde 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.

-1.5.13.3.3.2)- Alteración Déficit de Factor VII.

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

-Su 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 anormalidad 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, cirugías, embarazo, consumo de anticonceptivos orales, déficit de PC o PS, u homocistinuria.

-1.5.13.3.3.3)- Hemofilia A.

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

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

-La concomitancia de anormalidades 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.

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

-1.5.13.3.3.3)- 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.

-1.5.13.3.3.4)- Déficit de Factor 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.

-1.5.13.3.3.5)- Déficit de Factor 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.

-1.5.13.3.3.6)- Déficit de Factor 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.

-1.5.13.3.3.8)- Déficit 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.

-1.5.13.3.3.9)- Aumento del Factor 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.

-1.5.13.3.3.10)- Alteración 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; con prevalencia del 1 al 3%.

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

-1.5.13.3.3.11)- 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 cistationina o metilada para formar metionina, como parte del ciclo de conservación del sulfuro. La metilación puede ocurrir a través de varios pasos, siendo 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 cistationina, por déficit de la cistationina beta sintetasa, o por 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 troboembólica 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 una pequeña 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. Las 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 heterocigotos 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 heterocigotos 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 cistationina 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.

- 1.5.13.3.3.12)- Alteración Fibrinógeno.

-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 fibrinolisis. Stroke es una complicación rara.

-1.5.13.3.3.13)- Antígeno t-PA Alto.

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

El inhibidor primario de la fibrinolisis : 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 fibrinolisis 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.

-1.5.13.4)- Bibliografía.-

- . María Esnaola y Rojas. Diagnóstico y Tratamiento de Coagulopatías.Hospital Francés y Centro Neurológico de [Tratamiento](#) y Rehabilitación- 1998-Chile.
- .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 : Immune Mechanism, Significance, and Therapeutic Options. *Ann. Neurol* 1995 ; 37 (S1) : S114-S130
- .Bhuwan P Garg, André Durroche, 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 Viper Venom Time-based assay. *Am. J. Clin. Pathol.* Vol 109, N° 5, pp 387-391, 1998
- .Hazard N., Cornillet P., Drouot 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 protein C resistance due to coinheritance of heterozygous factor V Leiden mutation and type I factor V deficiency. Variable expression when analysed by different activated protein 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 cerebrovascular disease. *Eur. Heart J.* Vol 16, Suppl A, pp 42-45, 1995
- .Heunrich J., Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular 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., Drouot L., Mazoyer E., Woimant F. Thrombophilia due to 20210Gà A Prothrombin polymorphism and Cerebral Ischemia in the Young. *Stroke* 1997 ; 28 : 1846-1847 (letter).
- .Kathryn 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 Proteine C nticoagulation Pathway. NEJM 1994 ; vol 330 : 566
- .Koster T., Rosendal F.R., de Ronde H., Briet E., Vanderbroucke J.P., Bertina R.M. Venous Thrombosis due to poor anticoagulation response to activated proteine C : Leiden Thrombop'hilia 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 caogulation 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 Proteine 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 Alfthan, 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.

-1.5.14)- SINDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-Los anticuerpos antifosfolípidos representan una familia heterogénea de [auto](#) y de aloanticuerpos. Se detectan en las pruebas de coagulación o inmunológicas. Su presencia no es siempre patológica. Asociados con manifestaciones trombóticas, definen una entidad clínica específica: el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAPL) , que puede ser primario o secundario a una enfermedad autoinmune.

.-Índice:

-1.5.14)- SINDROME ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-1.5.14.1)- Definición y Detección de los Anticuerpos Antifosfolípidos.

-1.5.14.1.1)- Anticoagulantes Lúpicos.

-1.5.14.1.1.1)- Principio de las Diferentes Pruebas Que Detectan Anticoagulante Lúpico.

-1.5.14.1.1.2)- Diagnóstico.

-1.5.14.1.2)- Anticuerpos Antifosfolípidos Detectados por Métodos Inmunológicos.

-1.5.14.1.2.1)- Definición.

-1.5.14.1.2.2)- Pruebas Inmunológicas.

-1.5.14.2)- Circunstancias de Aparición de los Anticuerpos Antifosfolípidos e Interpretación.

-1.5.14.3)- Síndrome de antifosfolípidos (SAPL).

-1.5.14.3.1)- Definición del SAPL.

-1.5.14.3.2)- SAPL primario y SAPL secundario.

-1.5.14.3.3)- Manifestaciones clínicas.

-1.5.14.3.4)- Síndrome catastrófico del SAPL.

-1.5.14.3.5)- Fisiopatología.

-1.5.14.3.6)- Diagnóstico Diferencial: etiologías de las trombosis en el adulto

-1.5.14.3.7)- Principios del Tratamiento.

-1.5.14.4)- Conclusiones.

-1.5.14.5)- Bibliografía.

-1.5.14.1)- Definición y Detección de los Anticuerpos Antifosfolípidos.

-Los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares. Se han evidenciado anticuerpos antifosfolípidos dirigidos contra estos fosfolípidos, o contra proteínas asociadas a ellos. Su existencia es conocida desde los trabajos de Moore en 1952, que mostraron la aparición de falsos positivos en las pruebas de serología sífilítica. En efecto, los falsos positivos se producían en la prueba de VDRL, que utilizaba fosfolípidos, mientras que las reacciones treponémicas específicas daban negativas (TPHA, Nelson).

.El término anticuerpos antifosfolípidos agrupa a una familia de auto y aloanticuerpos de especificidad amplia, descubiertos bien por la prolongación in vitro de los tiempos de coagulación dependientes de los fosfolípidos, por lo que entonces se les llamó anticoagulantes lúpicos, o bien por pruebas inmunológicas.

-1-5.14.1.1)- Anticoagulantes Lúpicos.

-Los anticoagulantes lúpicos (LA, por su nombre en inglés: lupus anticoagulant), tienen la propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos: son anticoagulantes circulantes (ACC).

.El anticoagulante lúpico fue definido en 1983, por un comité internacional "como un anticoagulante que prolonga el tiempo de cefalina activada (TCA) y a veces el tiempo de Quick de un plasma, pero que no inactiva de modo específico ninguno de los factores de coagulación conocidos". Esta definición es objeto de numerosas controversias, debido a la ausencia de normalización de las técnicas de hemostasia y a la diversidad de las cefalinas disponibles.

-ZOOM sobre... Tiempo de Cefalina Activada (TCA): Varios TCA alargados de manera aislada, sin tratamiento anticoagulante, y medidos a lo largo de meses, deben hacer pensar en la presencia eventual de anticoagulante lúpico.

.Los reactivos utilizados para la medida del TCA tienen sensibilidad diferente frente a la heparina, frente al déficit de factores de la vía endógena y a los anticoagulantes lúpicos.

-1.5.14.1.1.1)- Principio de las Diferentes Pruebas Que Detectan Anticoagulante Lúpico.

-La búsqueda de anticoagulante lúpico se hace en plasma citratado pobre en plaquetas, es decir,

doblemente centrifugado, con el fin de eliminar el máximo de plaquetas, porque éstas son ricas en fosfolípidos aniónicos particularmente de membrana. Al descongelar el plasma, las plaquetas residuales son lisadas, y los fosfolípidos liberados son susceptibles de neutralizar los LA de título bajo. El tubo correctamente lleno debe centrifugarse una primera vez 15 min a 2.500 g (4.000 revoluciones/min en una centrífuga típica), después se decanta el plasma, y se centrifuga de nuevo 15 min. a 4.000 revoluciones/min. El plasma se puede congelar y ser conservado a -20 °C durante varias semanas. El reactivo debe contener los fosfolípidos.

• **Tiempo de cefalina activada (TCA):** El TCA es un examen prescrito para la detección de un déficit de factores de la vía endógena, detección de un anticoagulante circulante, o para el control de un tratamiento heparínico. Se pueden usar varios reactivos, pero cada uno tiene una sensibilidad diferente en estas tres situaciones. Es preferible utilizar un reactivo de sensibilidad media, pero sensible en los tres casos indicados. Se puede usar un segundo reactivo más específico para aquello que se busque. La sensibilidad de las pruebas de LA varía con el reactivo utilizado, particularmente con el tipo de activador: la sílice micronizada es la prueba más sensible en comparación con caolín; el ácido elágico puede también utilizarse como activador para una búsqueda de los LA. La Tabla I, resume la sensibilidad de ciertos reactivos de TCA para la misma muestra, de acuerdo con los activadores utilizados. Cuanto más alto es el índice de Rosner, el reactivo es más sensible a la presencia de LA. El PTT-LA es un tiempo de cefalina sensibilizado específicamente utilizado para la búsqueda de LA.

-Tabla I. Sensibilidad de algunos reactivos de TCA para los LA.

Reactivos	Rosner
PTT-LA Stago	36
APTT Biomérieux	28
PTTA Stago	26
TCA Sílice IL	18
CK Prest Stago	17

• **Tiempo de Tromboplastina diluida (TTD):** El TTD es un Tiempo de Quick sensibilizado mediante la utilización de una dilución alta de la tromboplastina, extracto tisular orgánico cargado de fosfolípidos. En general se hacen dos diluciones: 1/50 y 1/500 (u otra dilución). Éstas permiten hacer el reactivo sensible a la presencia de LA.

• **Tiempo de veneno de víbora Russell diluido (dRVVT):** El dRVVT usa un veneno activador directo del factor X activo en presencia de fosfolípidos. Es menos sensible a las anomalías que afectan a los factores por debajo del X, es decir VII, VIII, IX, XI, XII.

• **Staclot LA:** Esta prueba consiste en neutralizar los LA utilizando fosfolípidos purificados hexagonales.

-1.5.14.1.1.2)- Diagnóstico.

- Debe asegurarse previamente que el paciente no está siendo tratado con un derivado heparínico, incluso a dosis profiláctica. La búsqueda de LA puede hacerse si el paciente está tomando AVK, pero es preferible que su RIN sea inferior a 3. En caso de pacientes tratados con AVK, conviene efectuar de una vez todas las

pruebas de detección en una mezcla Paciente + Testigo.

.La presencia de LA será detectada y luego confirmada con la asociación de varias pruebas de sensibilidad variable en 4 etapas principales:

- *Primera etapa.* Detección por alargamiento de los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. Las pruebas utilizadas de detección son TCA (cefalina simple o sensibilizada), TTD o dRVVT. De rutina, la primera prueba utilizada en general es el TCA. Ante el alargamiento aislado de TCA (en la práctica, un resultado Paciente/Testigo > 1,20) observado de manera fortuita, se puede hacer como prueba de orientación, la medida del TCK (tiempo de cefalina + caolín), cuyo reactivo es más sensible a los déficit en factores de la vía endógena (VIII, IX, XI y XII) y poco sensible a los LA.

- *Segunda etapa.* Detección por ausencia de corrección del tiempo medido sobre una mezcla plasma + testigo en partes iguales.

El TCA o el tiempo de cefalina sensibilizado cuenta entre las pruebas más corrientemente utilizadas para la prueba de corrección Paciente + Testigo (P+T). Para evaluar la corrección se calcula el índice de Rosner:

$$\text{Índice de Rosner (IR)} = \frac{\text{TCA (T + T)} - \text{TCA (T)}}{\text{TCA (P)}} \times 100$$

Interpretación: hay ausencia de corrección si IR > 15, corrección si IR < 12; el resultado es dudoso si 12 < IR < 15.

El TTD también se mide con una mezcla Paciente + Testigo con el cociente.

$$\frac{\text{TTD (P + T)}}{\text{TTD (T)}}$$

Interpretación: el resultado del cociente

$$\frac{\text{TTD (P + T)}}{\text{TTD (T)}}$$

orienta hacia la presencia de LA si es superior a 1,15, dudoso entre 1,10 y 1,15, y negativo si es inferior a 1,10.

Estos resultados serán una primera orientación hacia la presencia de LA o hacia un déficit en Factores (Tabla II).

-Tabla II. Criterios de positividad de las pruebas para diagnóstico de los LA.

	Negativo	Dudoso	Positivo
TCA, PTT-LA	<12	12-15	>15
$IR = \frac{TCA (M+I) - TCA (T)}{TCA (M)} \times 100$			
TTD	<1,10	1,10-1,20	>1,20
$\frac{TTD (P+T)}{TTD (T)}$			
dRVVT			
Despistaje (M/T)	<1,10	1,10-1,20	>1,20
Confirmación (Prueba de neutralización)	<1,10	1,10-1,20	>1,20
* DRVVT como prueba de confirmación es un tiempo medido después de añadir fosfolípidos solamente en caso de detección positiva. El informe normalizado se calcula así: $\frac{\text{Tiempo de la prueba de detección del paciente}}{\text{Tiempo de la prueba de confirmación del paciente}}$ $\frac{\text{Tiempo de la prueba de detección del testigo}}{\text{Tiempo de la prueba de confirmación del testigo}}$			

• **Tercera etapa:** Confirmación de la dependencia de la prueba de fosfolípidos.

- Utilizando una concentración alta de fosfolípidos=prueba de neutralización. Ejemplo: Staclot-LA, dRVVT. Se observa un acortamiento del tiempo de coagulación del paciente que manifiesta la neutralización del inhibidor por el exceso de fosfolípidos.

- Utilizando una concentración muy débil de fosfolípidos=dilución. Ejemplo: diluir la tromboplastina a 1/500 mientras que la primera dilución usada en la prueba fue 1/50: el alargamiento del tiempo del paciente estará muy aumentado en caso de presencia de LA.

• **Cuarta etapa:** Comprobación de la ausencia de anomalía de la coagulación asociada a LA.

.La dosificación de los factores de la vía intrínseca debe ser realizada con el fin de eliminar la presencia de un déficit o de un inhibidor específico antifactor asociado.

.El efecto anticoagulante de LA actúa únicamente *in vitro*. Su presencia persistente *in vivo* provoca, por el contrario, un aumento del riesgo trombotico. Por tanto, la persistencia de LA debe ser controlada 12 semanas después de su primera detección. Debe realizarse paralelamente una búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos por métodos inmunológicos.

-1.5.14.1.2)- **Anticuerpos Antifosfolípidos Detectados por Métodos Inmunológicos.**

-1.5.14.1.2.1)- **Definición.**

-Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos cuyas dianas antigénicas son los fosfolípidos, la asociación fosfolípidos-proteínas o sólo las proteínas. Entre estas proteínas, las más conocidas son la beta 2 glicoproteína I (b2-GPI), identificada como el principal cofactor de los anticuerpos anticardiolipina, la protrombina y la anexina V.

.En las pruebas inmunológicas, primero se buscan los anticuerpos anticardiolipina (ACL), que se fijan a la cardiolipina (fosfolípidos de la membrana interna de las mitocondrias). En segundo lugar, cuando la búsqueda de anticuerpos anticardiolipina es positiva, es posible investigar anticuerpos dirigidos contra una mezcla de fosfolípidos aniónicos (fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina) o contra cada uno de ellos.

.Es conveniente distinguir los ACL, para los que la reactividad frente a la cardiolipina no depende de la presencia de un cofactor plasmático en el medio reaccional (verdaderos ACL), de los dependientes, que reconocen un complejo cardiolipina-cofactor, incluso al propio cofactor. Los primeros se encuentran

esencialmente en infecciones, mientras que los [otros](#) están presentes en enfermedades autoinmunes y, por ende, en el SAPL.

-1.5.14.1.2.2. *Pruebas Inmunológicas.*

-La técnica ELISA permite determinar el isotipo de ACL, IgG, M o A. En el curso del SAPL, los ACL son, en la mayoría de los casos, del isotipo IgG; el isotipo IgM es el más raro y está casi siempre asociado al isotipo IgG. Al ser excepcional la presencia de IgA, su búsqueda de rutina presenta poco interés. Por otro lado, los resultados son semicuantitativos, permitiendo diferenciar un título nulo, débilmente positivo, positivo moderado o fuertemente positivo, aunque las técnicas están mal normatizadas.

-Los anticuerpos anti b2-GPI se buscan:

- si los anticuerpos anticardiolipina IgG son débilmente positivos y de manera aislada;
- si los anticuerpos anticardiolipinas IgM son aisladamente positivos;
- si la búsqueda de anticuerpo anticardiolipina y de LA son negativas, con un cuadro clínico muy sugerente del SAPL.

-1.5.14.2I- Circunstancias de Aparición de los Anticuerpos Antifosfolípidos e Interpretación.

-La frecuencia de los anticuerpos antifosfolípidos en el sujeto sano es mal conocida por falta de estudios prospectivos en muestras representativas. La prevalencia de LA se sitúa en alrededor del 2 al 10% en las series publicadas. La prevalencia de los ACL sería más elevada (5 al 19%), pero los ACL y LA se encuentran raramente de manera conjunta en un sujeto sano.

.Los anticuerpos antifosfolípidos se detectan transitoriamente en numerosas infecciones bacterianas y virales. Entre las infecciones crónicas, EBV y VIH son las que están implicadas la mayoría de las veces.

.Un anticuerpo de naturaleza antifosfolípida (ACL o LA) se encuentra en más del tercio de los pacientes lúpicos cualquiera que sea su origen étnico y geográfico. Otras numerosas patologías inducen anticuerpos antifosfolípidos (Tabla III). Pueden tener un origen iatrogénico (clorpromazina, procainamida, hidralazina, quinidina, fenitoína, interferón).

.En los ancianos, la prevalencia aumenta con un isotipo IgM predominando para el ACL.

.En el niño, aparecen en un contexto infeccioso sobre todo de naturaleza viral y desaparecen algunas semanas después del tratamiento de la infección. Se detectan en general en un perfil preoperatorio (amigdalectomía, vegetaciones...).

Tabla III. Situaciones asociadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

<i>Manifestación clínica</i>	<i>Anomalia fisiopatológica</i>
- Trombosis vascular: arterial, venosa profunda, capilar confirmada por imagen o histología. - Complicaciones obstétricas: Tres abortos espontáneos antes de 10 semanas de amenorrea consecutivos e inexplicados. Una muerte fetal <i>in utero</i> inexplicada (después de 10 semanas de amenorrea) con feto de morfología normal. - Un parto prematuro (antes de 34 semanas de amenorrea) con feto de morfología normal por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria.	- Anticoagulante circulante lúpico determinado según las recomendaciones de la <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>. - Anticuerpo anti-cardiolipina IgG o IgM con título medio o elevado, determinado por una prueba ELISA normalizada. - Anticuerpo anti-β₂GPI IgG o IgM determinado por una prueba ELISA normalizada.

Enfermedades autoinmunes

- Lupus eritematoso sistémico, lupus discoidal, conectopatía mixta
 - Poliartritis reumatoidea, síndrome de Gougerot-Sjögren
 - Esclerodermia, policondritis atrofiante
 - Tiroiditis autoinmune, diabetes insulino-dependiente
 - Miastenia, esclerosis en placas
 - Púrpura trombopénica inmunológica

Afecciones malignas

- Timomas, cánceres sólidos
- Síndromes mieloproliferativos, leucemias
- Linfomas, enfermedad de Waldenström

24 enfermedades infecciosas

- Sífilis, enfermedad de Lyme, tifus, fiebre Q, leptospirosis
- Infecciones por micoplasmas y Chlamydiae
- Infecciones por Staphylococcus aureus, estreptococos, salmonelas, E. coli
- Tuberculosis, lepra, endocarditis bacteriana
- VIH, VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, Parvovirus B19, adenovirus
- Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela
- Paludismo, toxoplasmosis

Otras

- Enfermedad de Horton y de Takayasu, periarteritis nodosa
- Espondiloartropatías, enfermedades inflamatorias del intestino
 - Cirrosis, insuficiencia renal terminal, hemodiálisis
 - Intoxicación etílica
 - Drogas:
 - Fenotiazinas, hidantoína, etosuximida
 - Penicilinas, estreptomicina, quinina
 - b bloqueantes, hidralazina, quinidina, hidroclorotiazida
 - Estroprogestágenos
 - Interferón a
 - Procainamida

-¿Cuándo hay que investigar anticuerpos antifosfolípidos?:

.La presencia de anticuerpos antifosfolípidos de manera pasajera no tiene incidencia clínica alguna; en cambio, su carácter persistente se asocia con riesgo de trombosis y accidentes obstétricos.

.Su búsqueda, pues, no será sistemática, sino adaptada al contexto. En el marco de un perfil preoperatorio, la búsqueda de LA es inútil porque no existe riesgo hemorrágico ligado a su presencia. En cambio, hay que asegurarse de que no hay déficit de factores de la vía endógena susceptible de conllevar hemorragias (factores VIII, IX, XI). A menudo este caso se presenta en pediatría donde los LA están presentes de manera pasajera. En el marco de un estudio de trombosis, los anticuerpos antifosfolípidos (LA y ACL) se investigarán sistemáticamente.

.En el adulto, la búsqueda de LA se hará después de observar varios TTPA alargados de manera aislada y en ausencia de tratamiento heparínico, si existe un contexto clínico que lo justifique (trombosis...).

-1.5.14.3)- Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAPL).

-En 1963, Bowie et al descubrieron que los LA estaban asociados con la aparición de trombosis venosas o arteriales. En 1980, Zapato y Boffa comprobaron que estos LA también se asociaban a pérdidas fetales repetidas. Los estudios clínicos permitieron luego la individualización del síndrome de antifosfolípidos por Harris en 1987.

-1.5.14.3.1)- Definición del SAPL.

-Los criterios del SAPL se definieron en Sapporo, en un consenso de expertos sobre el diagnóstico del síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos, luego revisados en 2006.

El SAPL se asocia al menos con una de las manifestaciones clínicas con al menos una de las anomalías fisiopatológicas descritas más abajo:

-1.5.14.3.2)- SAPL Primario y SAPL Secundario.

Actualmente, se distinguen dos formas:

- Un síndrome primario de anticuerpos antifosfolípidos sin ningún elemento que pueda sugerir un lupus u otra afección autoinmune;
- Un síndrome secundario de anticuerpos antifosfolípidos generalmente asociado con un lupus u otra afección autoinmune.

-Tabla IV. Criterios de exclusión del SAPL primario.

- Erupción malar
- upus discoidal
- Ulceración oral o faríngea (salvo ulceración o perforación del tabique nasal)
- Artritis franca
- Pleuresía, en ausencia de embolia pulmonar o en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda
 - Pericarditis, en ausencia de infarto de miocardio o de insuficiencia renal marcada
- Proteinuria superior a 0,5 g/día, debida a glomerulonefritis por complejos inmunes probada histológicamente
 - Linfopenia inferior a 1 g/L.
- Anticuerpos anti-ADN nativo, por radioinmunoanálisis o inmunofluorescencia sobre *Crithidia*
 - Anticuerpo anti-antígenos nucleares solubles
 - Anticuerpos antinucleares con un título superior a 1/320
- Tratamiento conocido como inductor de anticuerpos antifosfolípidos

-Sobre la base de la diversidad de los signos clínicos y biológicos que pueden revelar un SAPL, es a veces difícil saber si verdaderamente se trata de un síndrome primario o más bien de un síndrome secundario. Para facilitar la distinción entre estas dos formas, JC Piette propuso criterios de exclusión del SAPL primario (Tabla IV): si un SAPL está asociado con uno de los criterios que figura en la Tabla IV, ello orienta hacia un SAPL secundario. La distinción entre ambas formas de SAPL realmente no modifica el abordaje terapéutico.

-El SAPL afecta a los sujetos jóvenes de menos de 50 años y a veces a niños, en los que el diagnóstico es a menudo difícil. Se han descrito formas familiares, sin que se haya podido identificar los genes más probablemente responsables. Sin embargo, esta predisposición genética parece ligada a ciertos grupos HLA.

-1.5.14.3.3)- Manifestaciones Clínicas.

-Las manifestaciones clínicas son muy diversas (Tabla V).

Las trombosis son frecuentes en el curso del SAPL primario o secundario; son venosas o arteriales, a menudo bilaterales y múltiples, profundas o superficiales.

-Tabla V. Principales manifestaciones clínicas del SAPL.

Aparatos	Manifestaciones
<i>Cutáneo</i>	Ulceraciones cutáneas, hemorragia subungueal en pequeñas manchas, púrpura necrótica, necrosis distales.
<i>Cardiovascular</i>	Infarto del miocardio, valvulopatías mitrales o aórticas, embolias, insuficiencia cardíaca, endocarditis pseudoinfecciosa o infecciosa, trombosis venosas superficiales o profundas de los miembros inferiores o superiores, de la vena cava, trombosis arteriales.
<i>Neurológico</i>	Accidentes vasculares cerebrales transitorios o constituidos, oclusión de la arteria o vena retiniana, tromboflebitis cerebrales, corea, síndrome extrapiramidal, epilepsia, jaqueca, demencia, mielitis transversa.
<i>Reproductor</i>	Abortos espontáneos, muerte fetal <i>in utero</i> , premadurez, retraso de crecimiento <i>in utero</i> , hematoma retro-placentario, infarto placentario, eclampsia, toxemia gravídica.
<i>Respiratorio</i>	Embolias pulmonares, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, hemorragia intraalveolar.
<i>Digestivo</i>	Trombosis venosa portal, suprahepática, mesentérica, colecistitis alitiásica, pancreatitis, hiperplasia nodular regenerativa hepática.
<i>Renal</i>	Trombosis arteriales o venosas, microangiopatía trombótica, insuficiencia renal, hipertensión arterial.
<i>Endocrino</i>	Insuficiencia suprarrenal por trombosis venosa bilateral, distiroiditis, afecciones hipotálamo-hipofisarias excepcionales.
<i>Hematológico</i>	Trombopenia, anemia hemolítica, síndrome, HELLP (<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count</i>).
<i>Miscelánea</i>	Osteonecrosis aséptica, perforación del tabique nasal.

-1.5.14.3.4)- Síndrome Catastrófico del SAPL.

-El síndrome catastrófico de los anticuerpos anti-fosfolípidos se distingue de las formas clásicas del SAPL primario o secundario por su gravedad. En efecto, es fatal en más de la mitad de los casos. Sobreviene frecuentemente en circunstancias particulares tales como infección, intervención quirúrgica, ciertos tratamientos medicamentosos o la interrupción de un tratamiento anticoagulante.

.El número de órganos alcanzados es superior a 3 y afecta, por orden de frecuencia decreciente, a riñones, pulmones, sistema nervioso central y piel. A menudo se asocian a ellos trombopenia, CIVD y hemólisis inmunológica o mecánica. Esta entidad, descrita más recientemente, se caracteriza por un cuadro de fracaso multivisceral vinculado a microtrombosis multifocales. Generalmente se trata de una afección casi exclusivamente microcirculatoria. El diagnóstico es difícil debido a la multitud de diagnósticos diferenciales (microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada, embolia de colesterol, síndrome trombótico trombopénico inducido por heparina...). El conocimiento de este diagnóstico excepcional es imperativo, ya que necesita un abordaje terapéutico urgente (plasmaféresis).

-1.5.14.3.5) - Fisiopatología.

-Se han demostrado dos mecanismos posibles implicados en la fisiopatología del SAPL: los anticuerpos antifosfolípidos perturbarían los mecanismos antitrombóticos fisiológicos : inhibición de PGI₂, de la actividad del sistema de la proteína C, o ejercerían su efecto a través de un proceso de activación celular : expresión aumentada de las moléculas de adherencia, expresión del factor tisular en la superficie del endotelio y de los monocitos....

-1.5.14.3.6)- Diagnóstico Diferencial: Etiologías de las Trombosis en el Adulto (Tabla VI).

-Tabla VI. Etiologías de las trombosis en el adulto.

<i>Déficits congénitos</i>	<i>Patologías asociadas</i>
<i>Factores de la coagulación</i>	Aterosclerosis
Déficit de antitrombina,	Embarazo
proteína S o C,	Tratamiento con estrógenos
plasminógeno	Intervención quirúrgica e inmovili-
Mutación del factor V	zación
Leiden, y G20210A	Púrpura trombótica y trombopénica
del gen de la protrombina	Síndrome nefrótico
Disfibrinogenemia	
<i>Trastornos metabólicos</i>	<i>Inductores de antifosfolípidos</i>
Dislipemias IIa, IIb y III	Enfermedades autoinmunes
Hiperhomocistinemia	Cánceres, síndromes linf y
	mieloproliferativos
<i>Proteínas de regulación de</i>	Anticonceptivos orales
<i>complemento</i>	Infecciones
Hemoglobinuria	
paroxística nocturna	

-1.5.14.3.7)- Principios del Tratamiento.

-El tratamiento del SAPL (Tabla VII) presenta dos objetivos:

- Disminuir el título de los anticuerpos circulantes, incluso eliminarlo, lo que es posible en las situaciones agudas pero es difícil a largo plazo. Se basa en la utilización de corticoides, inmunosupresores, intercambios plasmáticos o de inmunoglobulinas intravenosas, solas o en asociación;
- Prevenir las complicaciones tromboembólicas, a corto y largo plazo, gracias a la utilización de aspirina, anticoagulantes o a la asociación de ambos.

-1.5.14.4)- Conclusiones.

-El SAPL es aún difícil de identificar por sus numerosas y múltiples manifestaciones clínicas. En cualquier caso, el analista clínico juega un papel importante en la detección y diagnóstico de esta patología en la que intervienen numerosos criterios biopatológicos.

Internacionalmente se han adoptado criterios de clasificación del SAPL. Quedan, sin embargo, numerosas incógnitas principalmente referidas a la fisiopatología de la enfermedad y en cuanto a su abordaje terapéutico : indicaciones, modalidades y duración.

Tabla VII. Tratamientos del SAPL.

Trombosis con presencia de un o de LA o de un ACL	Prevención primaria	Aspirina a dosis baja. Anticoagulación profiláctica con HBPM en situaciones favorables. Estroprogestágenos contraindicados. Abordaje de los factores de riesgo vascular.
	Primer episodio de AVC	Aspirina o antivitamina K (objetivo: RIN entre 2 y 3). No hay consenso.
	Primer episodio de trombosis arterial	Antivitamina K con RIN entre 2 y 3 y aspirina a dosis baja. No hay consenso.
	Primer episodio de trombosis venosa	Antivitamina K, con RIN entre 2 y 3.
	Recidiva de trombosis a pesar de medidas terapéuticas precedentes	No hay consenso. No hay estudios que permitan una respuesta antivitamina K con RIN>3 o HBPM a dosis eficaz, interés de la asociación con aspirina discutida.
	Prevención primaria sin presencia de anticuerpos antifosfolípidos	Aspirina hasta la 35.ª semana de amenorrea. Un HBPM a dosis profiláctica a la madre se considerará en el <i>post partum</i> inmediato en prevención de las trombosis.
Complicaciones obstétricas	Si el paciente ya presentó complicaciones trombóticas	HBPM a dosis eficaz durante todo el embarazo + aspirina.
	Ante presencia de anticuerpos antifosfolípidos y si el paciente que ya ha tenido varias pérdidas fetales	HBPM + aspirina +/- perfusión de inmunoglobulinas polivalentes.
Síndrome catastrófico	Corticoides + heparinas Formas más graves: bolus de ciclofosfamida, perfusiones de inmunoglobulinas o plasmaféresis	

-1.5.14.5)- Bibliografía..

1. Arvieux J, Sanmarco M. Cahier de Formation biologie med-icale: Syndrome des antiphospholipides. Paris: Bioforma; 2001.
2. Conte A., Cadoudal N., V. Siguret V.. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. [Laboratoire d'Hématologie, Groupe Hospitalier Charles Foix-Jean Rostand, AP-HP, Ivry](#)
Asociación Española de Farmacéuticos Analistas .Modesto Lafuente, 3 - 28010 Madrid
3. Godeau B. Syndrome des antiphospholipides. *Hématologie* 2006;12:101-10.
4. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2005;115:3-8.
5. Miyakis S, Lockwhin MD, Atsumit T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295- 306.
6. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1802-04.
7. Vianno JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto, *et al*. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European Multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.

-1.5.15)- DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ANTIFOSOLIPÍDICO DE HUGHES.

- Índice:

-1.5.15)- DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ANTIFOSOLIPÍDICO DE HUGHES.

-1.5.15.1)- Introducción.

-1.5.15.2)- Material y Métodos.

-1.5.15.3)- Criterios Clínicos.

-1.5.15.4)- Conclusiones.

-1.5.15.5)- Resumen.

-1.5.15.6)- Bibliografía.

1.5.15.1)-Introducción.

-Se conoce como síndrome antifosfolipídico (SAF) o síndrome de Hughes a la asociación de trombosis venosas, pérdidas fetales recurrentes y/o trombocitopenia, descritas por primera vez en el [Lupus](#) sistémico (LES), comprobándose que también existe una forma primaria (sin enfermedad autoinmune datos serológicos incluyen: anticuerpos antifosfolípidos (antifosfatidilserina, ácido fosfatídico, inositol) (AAF), anticardiolipinas ([aCL](#)) IgG, IgM y anticoagulante lúpico (ALE). Para realizar diagnóstico es presencia de un criterio clínico y otro analítico repetido al menos en dos ocasiones, con un intervalo de semanas (1). Es más frecuente en mujeres (80 %) y se puede presentar a cualquier edad, aunque es más entre los 20 y los 40 años. El 5 al 8 % de la población aparentemente sana puede presentar AAF. oclusivas vasculares en el SAF son de naturaleza trombótica y no inflamatoria ([vasculitis](#)). La forma primaria (sin [enfermedad autoinmune](#) asociada) y una forma secundaria asociada a LES y otras como Artritis Reumatoidea, Esclerodermia, Sjögren, vasculitis, también en enfermedad de Crohn, PTI. Se han encontrado en neoplasias, o inducido por fármacos (procainamida, fenacetina), y en enfermedades . Existe asociación genética con HLA DR4, DRW3 y DQ7 (2)(3). Estos anticuerpos reaccionan contra las células inhibiendo la síntesis y secreción de prostaciclina (inhibidor de la agregación plaquetaria) de la pared inhibición del ácido araquidónico, generando agregación plaquetaria. Interfieren en las funciones de la (tema anticoagulante) por medio de tres vías: inhibiendo la formación de trombina, alterando la activación C, e inhibiendo a la actividad de la proteína C activada, directamente o a través de su cofactor, la proteína S, estado procoagulante, siendo responsable de la trombosis venosa, pero no de la arterial (4) (5). En 1990 se los aCL detectados por ELISA no se unían a la cardiolipina a menos que esté presente una proteína cofactor es la B2 glicoproteína I, que se une a los fosfolípidos aniónicos inhibiendo la vía intrínseca de la agregación plaquetaria y la actividad protrombinasa de las plaquetas. La B2 glicoproteína I tiene un rol en enfermedad autoinmune ya que este cofactor está ausente en las formas primarias de la enfermedad (6) (7)

ciones clínicas aparecen en pacientes con títulos de anticuerpos moderados a altos produciendo trombosis y pérdidas embriofetales se asocian a fenómenos trombóticos en vasos placentarios dando lugar a flujo sanguíneo de la arteria espiral de la placenta, produciendo en forma subsecuente hipoxia fetal. En experimentación estos Ac. inducen alteraciones en los mecanismos de la implantación embrionaria, e citoquinas, como la IL3 y Factor estimulante de colonias de Granulocitos- Macrófagos, que son de embarazo, pudiendo alterarse además la secreción hormonal placentaria de HCG en fases precoces de la 10).

taciones de la enfermedad son las cardiovasculares, que se asocian a lesión del endocardio valvular, y válvula mitral y aórtica, llevando a la insuficiencia de las mismas (11), es frecuente además la presencia de cavitarios (12)(13) (fig.1,2,3,4).

ciones dérmicas incluyen livedo reticularis, úlceras en miembros inferiores y hemorragias en astilla. Esta junto a la lesión endocárdica, deberá diferenciarse de una endocarditis infecciosa. Las trombosis renales y en desarrollarse en un 25 %, respectivamente. Las trombosis renales pueden ser arteriales como venosas. La patología trombótica se caracteriza por trombosis glomerular sin necrosis, que produce hipertensión arterial, insuficiencia renal. Entre las manifestaciones neurológicas además de los ACV isquémicos, (fig. 5 y 6) se han

la, mielitis transversa, Guillain- Barré y epilepsia (14).

El trabajo fue buscar nuevas formas de definición del SAF ante la presencia de pacientes portadores del síndrome asociado a plaquetopenia y además buscar la asociación con lesión cardíaca, la mayoría de las veces de origen trombótico.

Figura 1 Ecocardiograma Trombo Intracavitario.

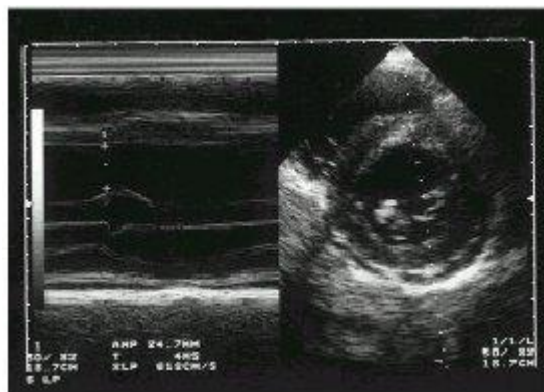


Figura 2. Ecocardiograma Trombo en V.I.



Figura 3. Ecocardiograma Trombo en V.I.

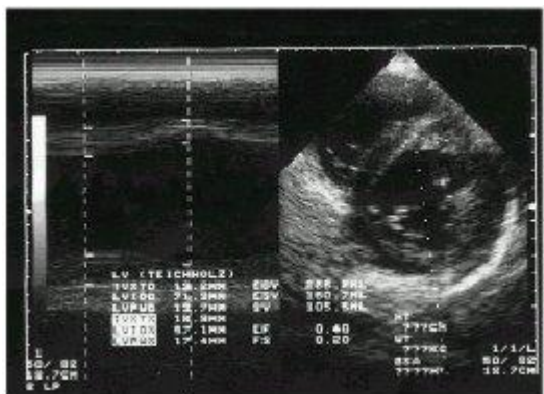
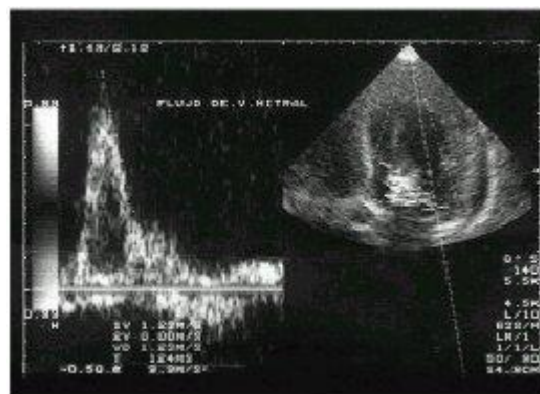
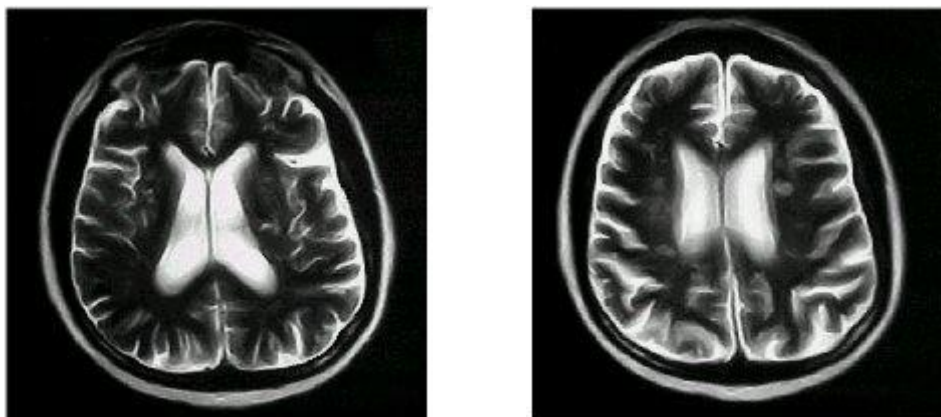


Figura 4. Ecocardiograma. Insuficiencia válvula mitral.



5. RMN. cerebral. Focos isquémicos múltiples

6. RMN. cerebral. Focos isquémicos múltiples



-1.5.15.2)- Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo y un análisis bibliográfico de la entidad, en [búsqueda de](#) los casos de síndrome antifosfolipídico (SAF) internados en el Servicio de Clínica Médica, entre los meses de Junio de 2000 y Julio de 2001. Se incluyeron en el protocolo aquellos pacientes con diagnóstico de SAF, según los criterios especificados por Wilson. Las características analizadas comprendieron: antecedentes, motivo de internación (M.I), recuento plaquetario, ecocardiograma bidimensional (ECB)(Toshiba SSH 140) y parámetros serológicos: ALE por métodos de lineamientos Internacionales de la Sociedad de Trombosis y Hemostasia, aCL por ELISA (con reactivo Bindazyme Anticardiolipin Ig.G,M,A), Antifosfolipídicos por ELISA (con reactivo Lousville APL. Diagnostics INC APHL ELISA Ig G-M), con titulación según protocolo (Ver [tabla I](#)), repetidos en dos oportunidades en un lapso aproximado de 6 semanas.

-Tabla I- Títulos de Anticuerpos

1-Anticuerpos Antifosfolipídico:

Es positivo > 15 GPL o 15 MPL para IgG y para IgM.

2-Anticuerpos Anticardiolipinas:

Ig G > 11 GLP

Ig A > 13 APL

IgM > 10 MPL

Para IgG e IgM :Positivo débil 10-20

Positivo medio 10-80

Positivo alto > 80

3-Anticuerpo Anticoagulante Lúpico:

Positivo o negativo

4-Anticuerpos Anti B2 glicoproteína I:

Positivo o negativo.

-Casos Clínicos:

Caso 1: femenino, 20 años. Antecedentes: eclampsia en el primer embarazo, preeclampsia en el segundo y un aborto en el segundo trimestre de gestación. MI: Accidente isquémico cerebral. RMN Cerebral: focos isquémicos múltiples. Laboratorio: Ac. Anticardiolipina (aCL) positivo alto, Rto. plaquetario: 250.000/mm³. Reumatograma (-). ECB: normal.

Caso 2: femenino, 26 años. Antecedentes: un aborto espontáneo después de la 10ª semana de gestación. MI: trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho (TVP). Laboratorio: Rto.plaquetario: 649.000/mm³. aCL(+) alto. Reumatograma (-). ECB: Aorta Trivalva.

Caso 3: femenino, 43 años. Antecedentes: abortos recurrentes, artritis no erosiva. Fotosensibilidad. MI: TVP miembro inferior izquierdo. Anemia. Pleuritis. Laboratorio: FAN: 1/1280. ENA (-), Anti DNA (-), aCL(+) Alto. ALE (-), Rto. Plaquetario: 210.000/mm³. ECB: normal. Diagnóstico de LES.

Caso 4: femenino, 19 años. Sin antecedentes. MI: Fiebre. Artralgias. TVP. Laboratorio: HTO: 29 %. Rto plaquetario: 484.000/mm³. ERS: 80mm. FAN: 1/80. RO (+), SM (+), RNP (+), ANCA P(+), MPO (+). aCL (+) alto y ALE (-). ECB: normal. Diagnóstico de LES.

Caso 5: femenino, 23 años. Antecedentes : Aborto espontáneo después de la 10ª semana de gestación. MI: debilidad de cintura escapular y pelviana. Laboratorio: aCL (-). Ac. antifosfolípido (+). ALE(-). Reumatograma negativo. Rto.plaquetario: 330.000/mm³. ECB: normal. Biopsia de músculo compatible con dermatopolimiositis.

Caso 6: masculino, 34 años. Antecedentes: DBT, HTA, hipotiroidismo. MI: debilidad de ambas cinturas y lesiones dérmicas generalizadas, especialmente en rostro y abdomen tipo acantosis nigricans. Laboratorio: Rto de plaquetas:196.000/mm³.aCL (+) alto. ECB: Dilatación de VI, leve insuficiencia mitral, trombo intracavitario en ventrículo izquierdo. Diagnóstico de Polimiositis.

-Resultados: En nuestra casuística las trombosis vasculares fueron la causa de presentación más frecuente y los abortos recurrentes formaron parte de los antecedentes. El 66 % de los pacientes presentaron SAF secundario a colagenopatía (LES y Polimiositis), y el 100 % demostraron recuento plaquetario normal con una media de 371.000/mm³, una relación hombre: mujer de 1:5. La edad promedio fue de 27 años, con un rango de 19-43. Un paciente presentó lesión valvular cardíaca con insuficiencia de la misma y trombo intracavitario.

-Discusión: El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por la presencia de AAF, aCL, ALE y/o Anti B 2 glucoproteína I, desarrollando trombosis vasculares y pérdidas recurrentes de embarazos.

Las lesiones oclusivas vasculares en el SAF son de naturaleza trombótica y no inflamatoria (vasculitis). Los eventos trombóticos son más frecuentes en el sector venoso, siendo la TVP de miembros inferiores la forma más frecuente de presentación. En nuestros pacientes constituyó el motivo de ingreso más frecuente. Sin embargo pueden ocurrir en cualquier sitio de la economía como en las venas suprahepáticas produciendo el Síndrome de Budd- Chiari, en las glándulas suprarrenales desarrollando una Enfermedad de Addison, tromboembolismo pulmonar e hipertensión pulmonar, etc. Los eventos trombóticos arteriales son frecuentes a nivel del SNC, dando lugar a ACV cuando afecta vasos grandes y a encefalopatía aguda y demencia multiinfártica cuando se lesionan los pequeños vasos. Un solo paciente se presentó con lesión neurológica a la consulta en nuestra casuística, en donde la RMN de cerebro mostró múltiples focos isquémicos. Las trombosis de las arterias retinianas y de la arteria renal son poco frecuentes. A nivel cardiovascular, la B 2-glucoproteína juega un rol especial, se la ha asociado al aumento de la captación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, después de fijarse a la cardiolipina, participando del desarrollo de placas de aterosclerosis. Pueden producirse trombos en arterias coronarias siendo responsable de cardiopatía isquémica en pacientes jóvenes. Pero existen lesiones cardíacas con alta asociación con el SAF y especialmente con sus anticuerpos, como son la presencia de vegetaciones, disfunciones valvulares, disfunción diastólica especialmente del ventrículo derecho y los trombos intracavitarios, la mayor parte de

las veces asintomáticas y diagnosticadas por métodos ecográficos. Nosotros hallamos en un paciente disfunción valvular y trombo intracavitario.

Las pérdidas fetales están relacionadas con la presencia de SAF, pueden ocurrir en cualquier momento de la gestación siendo más frecuentes en el segundo o tercer trimestre. Aquellos que ocurrieran antes o alrededor de la 10ª semana de gestación deberán documentar morfología fetal normal, hormonas, anatomía materna y estudios cromosómicos normales. Las alteraciones placentarias y la alta incidencia de preeclampsia serían las responsables de las muertes fetales. El 50 % de nuestros pacientes presentó el antecedente de abortos espontáneos en el segundo trimestre de la gestación.

Los criterios diagnósticos de Harris (15) y Alarcón Segovia (16) incluyen a la plaquetopenia como parte de los mismos. Ver **tabla II y III** (1). Sin embargo revisiones actuales de criterios del SAF ponen énfasis en la presencia de trombosis como manifestación predominante del cuadro, considerando a la trombocitopenia, que solo se presenta en un 25 %, como expresión de secuestro esplénico, consumo, o ambos, asociado especialmente a SAF secundario a collagenopatías (principalmente LES) (17), beneficiándose con la esplenectomía o con corticoides, alejada del tratamiento en sí del SAF que se realiza con anticoagulación en un RIN de 3 a 4 y aspirina a bajas dosis (100 mg)(19)(20). El 100 % de nuestros pacientes tuvo ausencia de plaquetopenia.

Los criterios preliminares para la clasificación de síndrome antifosfolípido de Wilson y col.(18) retiran a la plaquetopenia como criterio diagnóstico.

-1.5.15.3)- Criterios clínicos.

1-Trombosis Vascular:

-Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. Trombosis confirmada por imágenes, doppler o histopatología que no demuestre inflamación de la pared del vaso.

2-Patología en el embarazo:

-Uno o más abortos inexplicados, con fetos normales alrededor de la décima semana de gestación con control ecográfico normal.

.Uno o más neonatos prematuros nacidos antes de las 34 semanas debido a preeclampsia severa o eclampsia o insuficiencia placentaria severa.

.Tres o más abortos consecutivos, inexplicados antes de la décima semana.

Criterios de laboratorio:

1-Anticuerpos Anticardiolipinas IgG o IgM presente en títulos medios o altos, medidos en dos ocasiones, al menos con seis semanas de diferencia, por técnica de ELISA.

2-Anticoagulante lúpico en plasma en 2 o más ocasiones con seis semanas de diferencia, detectado acorde a los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Para definir SAF se debe presentar al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

-Tabla II- Criterios de SAF: Harris EN*

Criterios Clínicos:

Trombosis arterial y/o venosa.

Abortos recurrentes.

Trombocitopenia.

Criterios de laboratorio:

Anticardiolipina Ig G

(título medio- alto)

Anticardiolipina Ig M

(título medio-alto)

Anticoagulante lúpico.

*Son necesarios un criterio clínico y otro analítico repetido al menos en dos ocasiones con un intervalo superior a 8 semanas.

-Tabla III- Criterios diagnósticos de SAF:

-Manifestaciones Clínicas:

Trombosis arterial y/o venosa.

Abortos recurrentes

Anemia hemolítica.

Trombocitopenia.

Livedo reticularis.

Úlceras en miembros inferiores.

Títulos de anticuerpos anticardiolipina:

Altos (> 5 desviaciones estándar)

Bajos (2-5 desviaciones estándar)

****SAF**

Definido: Dos o más manifestaciones clínicas y anticuerpos a títulos altos.

Probable: una manifestación clínica y anticuerpos a título alto.

Dudoso: Ninguna manifestación clínica pero anticuerpos a títulos altos. Una manifestación clínica con anticuerpos a título bajo; dos o más manifestaciones clínicas pero sin anticuerpos.

-Conclusión: *El SAF o Síndrome de Hughes es un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por procesos trombóticos vasculares, pérdidas fetales, asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos especialmente anticardiolipinas y anticoagulante lúpico. La plaquetopenia descrita como criterio diagnóstico hasta la fecha es considerada como parte de un secuestro esplénico, de un consumo periférico o destrucción secundaria a enfermedades autoinmunes. Las lesiones cardíacas en asociación con el SAF deben ser buscadas ya que, por lo general, pueden ser asintomáticas.*

-Resumen: La ausencia de plaquetopenia en los pacientes examinados, nos puso en alerta en buscar nuevas formas de definición del síndrome antifosfolipídico (SAF).

Los nuevos criterios del SAF ponen énfasis en la presencia de trombosis como manifestación predominante del cuadro, considerando a la trombocitopenia, que sólo se presenta en un 25 % de los casos, como expresión de secuestro esplénico, consumo o por ambos, y asociado especialmente a SAF secundario a colagenopatías (principalmente LES) debido a la presencia de anticuerpos antiplaquetas.

-1.5.15.6)- Bibliografía

1) Andrawes-Khamashta M, Font Franco J. "Síndrome Antifosfolipídico". En Tratado de Reumatología I. 1ª edición, Madrid, España. Arán Ediciones, 1998, 38:545-555.

2) Asherson RA, Doherty DG, Vergani D, Khamashta MA, Hughes G. Mayor histocompatibility complex association with primary antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 1992;35:124-125.

- 3) Camps MT, Cuadrado MJ, Ocón P et al. Associations between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain. *Lupus*.1995;4:51-55.
- 4) Carreras LO, Vermynen JG. Lupus anticoagulant and thrombosis. Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemos* 1982;48:38-40. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- n Jimena, Kogan Silvia, Berón Ana, Castillo M Adela, Falasco Viviana . **DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME OLIPÍDICO FOLIPI** O.
- PG, Derksen RHW. Protein C pathway. *Arteriosclerosis Thromb*.1992;12:135-145.
- Comfurius P, Maassen C et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein *Lancet* 1990;335:1544-1547.
- T. Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis. *Ann Med* 2000;32(1):27-31.
- K. Immunopathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3):355-358.
- ager ZM, Mozes E, Tartakoussky B. Anticardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing placental implantation. *Proc Nat Acad Sci* 1993;90:6464-6467.
- van P, Bakimer R, Blank M, et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by intravenous administration of recombinant IL3. *J Clin Invest* 1993;41:1834-1877.
- Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antiphospholipid antibodies with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;1:1541-1544.
- Farber JA, Summerson C. Intracardiac thrombi in antiphospholipid antibody syndrome. *JAM Soc Echocardiolog* 9):873-875.
- Del B, García E, Serratrice J, et al. Asymptomatic intracardiac thrombi and primary antiphospholipid syndrome. *Cardiology* 1999;92(1):65-67.
- Farber JA, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.1994;37:568-571.
- Farber EN. Annotation: antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*; 1990; 74:1-9.
- Ocón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1994;21:482-488.
- Farber EN, Casey E, Feighery C, Lin F, Jackson J. New criteria for the antiphospholipid syndrome. *Antiphospholipid syndrome. Rheumatology*.2001;324 :114-115.
- Farber EN, Gharavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus*, 2001;10 (7):457-60.
- Cuadrado MJ, Khamashta MA. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. *Rheumatol* 2000, Mar;14(1):151-63.
- Farber EN, Khamashta MA, Hughes GR. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999 Sep;38(9):848-53.

-1.5.16)- TERAPIAS ANTIFOSFOLÍPIDOS-

-(Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico).

-Índice:

-1.5.16)- TERAPIAS ANTIFOSFOLÍPIDOS-

-1.5.16.1)-Introducción.

-1.5.16.2)- Tromboprofilaxis Primaria.

-1.5.16.3)- Tromboprofilaxis Secundaria.

-1.5.16.4)- Prevención de las Recurrencias Venosas.

-1.5.16.5)- Prevenciion de las Recurrencias Arteriales.

-1.5.16.6)- Tratamiento del Síndrome Antifosfolipidico Catastrofico.

-1.5.16.6.1)- Terapias de Primera Linea:

-1.5.16.6.2)- Terapias de Segunda Linea.

-1.5.16.6.3)- Otras Terapias.

-1.5.16.6.4)- Terapias Poco Frecuentes.

-1.5.16.6.5)- Terapias de Cuidados Intensivos.

-1.5.16.7)- Prevencion de las Perdidas Gestacionales.

-1.5.16.8)- Tratamiento de las Alteraciones Hematologicas.

-1.5.16.9)- Tratamiento de las Alteraciones Cardiacas.

-1.5.16.10)- Trombosis Recurrentes.

-1.5.16.11)- Tratamiento: Hallazgos recientes.

-1.5.16.12)- Bibliografía.

-1.5.16.1)-Introducción.

-El término “síndrome antifosfolipídico” (SAF) se utiliza para describir la asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) a un [cuadro clínico](#) de hipercoagulabilidad

caracterizado por trombosis de repetición y por abortos o pérdidas fetales recurrentes, que a menudo se acompaña de trombocitopenia discreta o moderada. Los AAF son una familia de autoanticuerpos que reconocen varias combinaciones de fosfolípidos, proteínas unidas a fosfolípidos o ambos. De todos ellos, los más estudiados son los anticuerpos anticardiolipina (AAC), el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I¹.

-El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico (LES). También se pueden detectar AAF en otras situaciones, como infecciones, neoplasias o en relación con la toma de fármacos. Más recientemente, se ha descrito un subgrupo de SAF en el que los pacientes desarrollan múltiples trombosis, sobre todo en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos, durante un corto espacio de tiempo, que se ha denominado SAF catastrófico y que es responsable de una mortalidad de hasta un 30%².

-El tratamiento óptimo de los pacientes con SAF es controvertido y está en continua revisión, debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida primariamente a la eliminación o a la reducción de los niveles de estos anticuerpos mediante recambios plasmáticos, gammaglobulinas intravenosas o inmunodepresores (excepto en el SAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los AAF y los episodios trombóticos. El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Asimismo, en pacientes con AAF deben ser reducidos o eliminados aquellos factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.

-El síndrome antifosfolipídico (SAF) se caracteriza por la asociación de los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) con trombosis de repetición, abortos o pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia. Los AAF más estudiados son los [anticuerpos anticardiolipina](#), el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I. El SAF puede presentarse de forma aislada, denominándose SAF primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a [lupus](#) eritematoso sistémico. Más recientemente, se ha descrito un subgrupo de SAF en el que los pacientes desarrollan múltiples trombosis durante un corto espacio de tiempo, que se ha denominado SAF catastrófico. Aunque parece clara la asociación entre la presencia de AAF y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida primariamente a la eliminación o a la reducción de los niveles de estos anticuerpos mediante recambios plasmáticos, gammaglobulinas intravenosas o inmunodepresores (excepto en el SAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los AAF y los episodios trombóticos. El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

-1.5.16.2)- Tromboprofilaxis Primaria

La primera consideración en los pacientes que presentan títulos elevados de AAF, pero que todavía no han desarrollado trombosis (tromboprofilaxis primaria), debe ser la de evitar o controlar otros factores de riesgo trombótico adicional, tales como el hábito de fumar, el sedentarismo, la ingesta de anticonceptivos orales, la hipertensión arterial, la diabetes, el síndrome nefrótico, etc³.

Respecto al tratamiento farmacológico, la práctica más común es la antiagregación plaquetaria con dosis bajas de aspirina (de 75 a 150mg)³. Sin embargo, uno de los pocos estudios epidemiológicos que incluyen este punto observó que las dosis bajas de aspirina no previenen la trombosis venosa ni el embolismo pulmonar en varones con AAF⁴. Asimismo, en el único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que se ha realizado, Erkan et al⁵ tampoco encontraron un efecto beneficioso de la aspirina superior al placebo, aunque el número de pacientes que desarrollaron episodios trombóticos fue muy reducido en ambos grupos.

Sin embargo, en otros estudios la aspirina fue eficaz en la prevención de trombosis en pacientes con LES⁶ y en mujeres con AAF y abortos previos⁷. No hay datos sobre la eficacia de otros fármacos antiagregantes en pacientes con AAF.

En pacientes con LES, una alternativa a la aspirina puede ser el uso de antimaláricos, como la hidroxicloroquina o la cloroquina. Además de mejorar manifestaciones inflamatorias del LES, como la afectación articular o cutánea, estos fármacos tienen conocidas propiedades antiagregantes⁸. El inconveniente de su uso a largo plazo es la posibilidad de toxicidad ocular.

El uso de antiacoagulantes orales, manteniendo una intensidad de anticoagulación baja (relación internacional normalizada o RIN = 1,5) se ha demostrado eficaz para prevenir trombosis en otros estados protrombóticos, como el cáncer de mama en estadio IV, cateterización venosa central o pacientes varones con riesgo de enfermedad coronaria. Podría ser, por lo tanto, una alternativa terapéutica en estos pacientes.

Mientras no haya datos avalados por estudios prospectivos más amplios que sugieran otra aproximación farmacológica, la práctica clínica más habitual es tratar con dosis bajas de aspirina a todos aquellos pacientes con AL o con AAC persistentemente positivos, sobre todo si son del isotipo IgG y a títulos medios o altos, así como controlar estrictamente la existencia de otros factores de riesgo asociados⁹.

-1.5.16.3)-Tromboprofilaxis Secundaria .

Los pacientes con SAF que han padecido una trombosis tienen un riesgo elevado de sufrir nuevos fenómenos trombóticos. El tratamiento óptimo para prevenir estas recurrencias es todavía objeto de debate. Mientras la mayoría de los estudios coincide en que el tratamiento con antiacoagulantes orales es superior al tratamiento con antiagregantes solamente, no existe el mismo acuerdo sobre la intensidad y la duración de la anticoagulación. El riesgo de hemorragia, que es la mayor complicación del tratamiento antiacoagulante, y la necesidad de controlar frecuentemente la intensidad de la anticoagulación mediante la determinación de la RIN son factores que urgen a buscar alternativas terapéuticas. Una característica común a la mayoría de los pacientes con SAF es que las trombosis suelen recurrir en el mismo territorio vascular, es decir, las recurrencias de trombosis venosas suelen ser venosas y las de trombosis arteriales suelen ser también arteriales en casi un 80% de los casos.

-1.5.16.4)- Prevención de las Recurrencias Venosas .

Respecto a la intensidad de la anticoagulación, varios estudios retrospectivos^{10,11,12,13} encuentran pocas recurrencias o ninguna cuando la RIN es superior a 3. Las mayores limitaciones de estos estudios son sus diseños retrospectivos y el hecho de no analizar separadamente las trombosis venosas y las arteriales, así como la aparición de varios episodios hemorrágicos. Se plantea entonces la cuestión de si todos los pacientes con SAF y trombosis previas necesitan la misma intensidad de anticoagulación. Dos estudios prospectivos concluyen que una RIN entre 2 y 3 es suficiente para evitar recurrencias trombóticas^{14,15}. La anticoagulación con RIN superior a 3 se debería reservar para aquellos casos en que haya recurrencias trombóticas venosas con RIN entre 2 y 3 (fundamentalmente si hay también antecedentes de trombosis arteriales). No se ha demostrado que el añadir aspirina disminuya el riesgo de recurrencias y sí parece aumentar el riesgo de hemorragia¹⁶.

Respecto a la duración de la anticoagulación, los estudios de Rosove et al¹⁰ y de Khamashta et al¹¹ describen una tasa de recurrencias del 53% y del 69%, respectivamente. El estudio de Schulman et al¹⁴ encuentra que la presencia de AAF es un factor de riesgo para recurrencias trombóticas. Estos autores determinaron AAC de isotipo IgG después de la primera trombosis venosa e interrumpieron la anticoagulación en todos los pacientes después de 6 meses. Los resultados fueron que el 29% de los pacientes con AAC tuvo un nuevo episodio trombótico durante el tiempo de seguimiento (4 años) frente al 14% de los pacientes que no tenía AAC. Estos datos sugieren, por tanto, que la anticoagulación no debe suspenderse en pacientes con SAF.

Varios trabajos recientes^{17,18,19} revisan los estudios publicados sobre tratamiento de pacientes con SAF después de una trombosis venosa. La recomendación más habitual, por tanto, es utilizar tratamiento con anticoagulantes orales por tiempo indefinido, mientras no haya episodios o claros factores de riesgo de hemorragia (hipertensión arterial no controlada, edad avanzada, etc.) y mantener una RIN entre 2 y 3⁹. En pacientes que hayan sufrido una trombosis venosa claramente asociada a un factor de riesgo conocido, por ejemplo la ingesta de anticonceptivos orales, puede considerarse interrumpir la anticoagulación.

-1.5.16.5)- Prevención de las Recurrencias Arteriales .

Las trombosis arteriales más frecuentes en los pacientes con AAF son los accidentes vasculares cerebrales (AVC), los accidentes isquémicos transitorios y el infarto de miocardio.

En la población general, las recomendaciones para la prevención de AVC recurrentes dependen de la presencia o no de una patología cardioembólica. Los pacientes con fibrilación auricular son generalmente anticoagulados de por vida con RIN entre 2 y 3. Los antiagregantes se usan sobre todo en AVC no embólicos o en accidentes isquémicos transitorios, a pesar de que algunos estudios han descrito que estos fármacos sólo reducen el riesgo de recurrencia arterial o de muerte en un 13%²⁰. Actualmente, no hay datos concluyentes de estudios prospectivos sobre la prevención de AVC en pacientes con AAF. Las diferentes opciones propuestas incluyen dosis bajas de aspirina u otros antiagregantes, anticoagulación oral con RIN entre 2 y 3 por un tiempo corto o una combinación de ambos tratamientos^{21,22,23}. Se ha sugerido también tratamiento antiagregante para aquellos pacientes con otros factores de riesgo evidentes para trombosis y para títulos bajos de AAF, reservando la anticoagulación oral para aquellos pacientes con recurrencias trombóticas a pesar del tratamiento antiagregante²¹. Debido a la alta tasa de recurrencias trombóticas asociada a la presencia de AAF y a la alta morbilidad y mortalidad asociada a AVC e infarto de miocardio, la anticoagulación oral por tiempo indefinido es la opción más ampliamente aceptada^{9,24}. Algunos estudios retrospectivos^{11,25} y los resultados observacionales de la cohorte Euro-phospholipid²⁶ aconsejan una intensidad alta de anticoagulación (RIN 3-4).

-1.5.16.6)- Tratamiento del Síndrome Antifosfolípídico Catastrófico .

En el tratamiento para el SAF catastrófico se deben tener en cuenta tres objetivos: tratar cualquier factor desencadenante (el uso temprano de los antibióticos cuando se sospeche alguna infección, amputación de cualquier órgano necrosado, extremo cuidado en los pacientes con SAF que deban someterse a una intervención quirúrgica o a un procedimiento invasivo), tratar los continuos fenómenos trombóticos y suprimir el exceso de la “cascada” de citocinas^{2,27,28,29,30,31}. Los estudios de las grandes series de pacientes con esta enfermedad indican que la combinación de anticoagulación con glucocorticoides junto con los recambios plasmáticos o gammaglobulinas intravenosas proporcionan la más alta tasa de supervivencia (el 70%)²⁹. Por lo tanto, cuando se tiene la sospecha de SAF catastrófico se recomienda el uso de los siguientes tratamientos (figura 1).

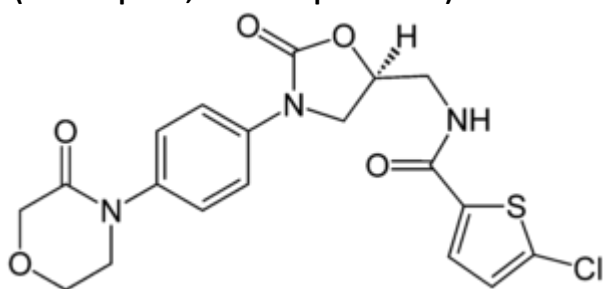
Figura 1. Algoritmo para el tratamiento del síndrome antifosfolípídico (SAF) catastrófico. GG: gammaglobulinas; i.v.: intravenosas.

-1.5.16.6.1)- Terapias de Primera Línea

Anticoagulación: es necesaria la administración de heparina intravenosa para inhibir la producción de coágulos y lizar los coágulos existentes. Generalmente es necesario administrar mayor dosis de heparina que la habitual, con un seguimiento con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) seriado para alcanzar una anticoagulación correcta. Se recomienda una dosis intravenosa inicial de 5.000 unidades de heparina seguida de una infusión continua de 1.500 unidades/h con un control estricto de TTPA. Si el curso clínico es satisfactorio, se debe mantener la heparina intravenosa durante 7 a 10 días, para luego ser sustituida por terapia anticoagulante oral. Aunque se ha recomendado mantener la RIN por encima de 3¹¹, una cifra menor (entre 2,5 y 3) puede ser igualmente eficaz con menores problemas hemorrágicos. La heparina no se debe retirar antes de alcanzar una RIN correcta con anticoagulantes orales.

-Rivaroxabán:

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).



Rivaroxaban.

-Rivaroxaban (BAY 59 - 7939): Es una [vía oral anticoagulante](#) inventado y fabricado por Bayer; ^{[3][4]} en un número de países que se comercializa como Xarelto. ^[1] En los Estados Unidos, que es comercializado por [Janssen](#) Pharmaceutica. ^[5] Es el primer activo por vía oral disponible [inhibidor del factor Xa](#) directa. Rivaroxaban se absorbe bien en el intestino y la inhibición máxima de [factor Xa](#) se produce cuatro horas después de una dosis. Los efectos duran aproximadamente 8-12 horas, pero la actividad del factor Xa no vuelve a la normalidad dentro de las 24 horas de dosificación una vez al día por lo que es posible.

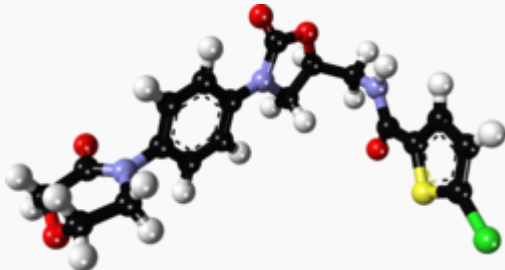
-Índice:

- [1 Desarrollo](#)
- [2 Uso](#)
 - [2.1. Ensayos clínicos](#)
 - [2.2. Efectos Adversos.](#)
 - [2.3. Medicamentos Relacionados.](#)
 - [2.4. Mecanismos de Accion.](#)
 - [2.5. Estructura Quimica.](#)
- [3 Referencias](#)
- [4 Enlaces externos](#)
- .1. Desarrollo: El rivaroxabán es un derivado oxazolidinone optimizado para unirse con el factor Xa. ¹.

.2. Uso: Debido a la *no* necesidad de monitorizarización : realización de controles analíticos, es posible que reemplace a anticoagulantes como [dicumarínicos](#) en otras indicaciones como [fibrilación auricular](#).².

.2.1.Ensayos clínicos: Diversos ensayos en fase IIb, han demostrado ser eficaces reduciendo las complicaciones tromboembólicas de la [cirugía ortopédica](#), como son [trombosis venosa profunda](#) y [embolismo pulmonar](#).³ Actualmente está bajo investigación el desarrollo de anticoagulación en [fibrilación auricular](#).² Las ventajas son la administración oral : mejora con respecto a las [heparinas de bajo peso molecular](#), que requieren inyección [subcutánea](#), y que no necesita controles analíticos , siendo otra

ventaja sobre los [dicumarínicos](#). En los estudios, se han utilizado dosis entre 2,5-10 mg una o dos veces al día.³ En [fibrilación auricular](#) parece ser tan eficaz como [la warfarina](#), en la prevención de accidentes

Rivaroxaban	
	
Sistemática (IUPAC) Nombre	
<i>5-cloro-N</i> - {[2-oxo-3- [4- (3-oxomorfolin-4-il) fenil] oxazolidin-5-il] metil} tiofeno-2-carboxamida	
Datos clínicos	
Nombres comerciales	Xarelto
SAIA / Drugs.com	Micromedex Información al Consumidor detallada
Datos de licencia	EMA: Enlace, la US FDA: enlace
Embarazo categoría	AU: C EEUU: C (riesgo no descartado)
Estatus legal	AU: Prescripción solamente (S4) CA: Rx-sólo Reino Unido: Prescripción de sólo (POM) EEUU: Rx-sólo
Vías de administración	oral
Farmacocinética de datos	
Biodisponibilidad	80% a 100%; Cmax = 2 - 4 horas (10 mg oral) ^[1]

Metabolismo	CYP3A4, CYP2J2 mecanismos y CYP independiente ^[1]
Vida media biológica	5 - 9 horas en sujetos sanos de edades 20 a 45 ^{[1][2]}
La excreción	2.3 metaboliza en el hígado y tercera eliminado sin cambios ^[1]
Propiedades físicas	8051086 ✓
UNII	9NDF7JZ4M3 ✓
ChEMBL	CHEMBL198362 ✓
Sinónimos	Xarelto, BAY 59 hasta 7939
Datos de Química	
Fórmula	C₁₉H₁₈ClN₃O₅S
Masa molecular	435.882 g / mol

cerebrovasculares no hemorrágicos y eventos embólicos. ^[6] El rivaroxabán se asocia con menores tasas de eventos hemorrágicos graves y mortales, que la warfarina, aunque rivaroxaban se asocia con mayores tasas de sangrado en el [tracto](#) gastrointestinal. ^[7]

.En septiembre de 2008, [Health Canada](#) concedió la autorización de comercialización de rivaroxaban para la prevención del [tromboembolismo venoso](#) (TEV), en personas que han sufrido totales electivas, [de reemplazo de cadera](#) o [de reemplazo de rodilla](#) cirugía. ^[8]

.En septiembre de 2008, la [Comisión Europea](#) concedió la autorización de comercialización de rivaroxaban para la prevención de [la tromboembolia venosa](#) en adultos sometidos a cirugía electiva de cadera y de rodilla. ^[9]

.El 1 de julio de 2011, la [Food and Drug Administration](#) (FDA) aprobó rivaroxaban para la profilaxis de [la trombosis venosa profunda](#) (TVP), que puede conducir a [una embolia pulmonar](#) (EP), en adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y rodilla. ^[5]

.El 4 de noviembre de 2011, la [de EE.UU. FDA](#) aprueba rivaroxaban para la profilaxis del ictus en personas con fibrilación auricular no valvular.

-2.2. Efectos Adversos: Como con cualquier anticoagulante, el efecto adverso más grave es [el](#) sangrado, incluyendo severa [hemorragia](#) interna. ^{[10][11][12]} Actualmente no existe antídoto para rivaroxaban , a diferencia de la warfarina, la acción de la que se puede revertir con [la vitamina K](#) o [complejo de protrombina](#) concentrado, lo que significa que la hemorragia grave, puede ser difícil de manejar. Un antídoto posible : [andexanet alfa](#), [está siendo investigado](#). ^[13]

.Andexanet alfa: (de Wikipedia, la enciclopedia libre): (PRT064445, PRT4445) es un medicamento bajo investigación. como un antídoto potencial de [los inhibidores del factor Xa](#), un grupo de medicamentos [anticoagulantes](#) que incluye: rivaroxaban, [apixaban](#) y edoxabán. Está siendo desarrollado por [Portola](#) farmacéuticos. ^[1]

.Mecanismo de acción : Es un [agente](#) biológico, un modificado [recombinante](#). derivado del [factor Xa](#) (fXa); que actúa como un [receptor señuelo](#) , que tiene una mayor [afinidad](#) para el inhibidor de FXa que fXa natural, y por consiguiente el inhibidor se une a la droga, en lugar de a sí mismo fXa. ^{[11][12]} El fármaco no parece ser eficaz contra la [Factor IIa](#) inhibidor de dabigatrán. ^[3]

.Estudios: En ratas, andexanet alfa aumenta corregidos en la pérdida de sangre resultantes de la anticoagulación por [enoxaparina](#) y fondaparinux. ^{[1][2]} Un pequeño estudio se ha completado, sobre la seguridad de fase I y estudio de tolerabilidad en los seres humanos ^[1], y un ensayo de fase II está en marcha en enero 2014. ^[4] Los resultados provisionales de este estudio mostraron que invierte la acción de rivaroxaban en dos minutos. ^[3].

.En octubre de 2014, Portola Pharmaceuticals anunció la finalización de la Fase I y II de los ensayos clínicos de fase para [andexanet alfa](#), como antídoto para los inhibidores del Factor Xa con pocos efectos adversos, así como el inicio de ensayos de fase III. El compuesto aún no se ha aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos. ^[17]

.Referencias :

1. ^ [Saltar a: un b c d](#) Dolgin E (marzo de 2013). "Borde Antídotos más a efectos de los nuevos anticoagulantes marcha atrás". *Nature Medicine* 19 (3): 251. doi: [10.1038 / nm0313-251](#). [PMID 23467222](#).
2. ^ [Saltar a: una b](#) Lu G, Deguzman FR, Hollenbach SJ; et al. (Marzo 2013). "Un antídoto específico para la reversión de la anticoagulación por los inhibidores directos e indirectos del factor de coagulación Xa". *Nature Medicine* 19 (4): 446 a 51. Doi: [10.1038 / nm.3102](#). [PMID 23455714](#).
3. ^ [Saltar a: un b c](#) H. Spreitzer (23 de diciembre de 2013). "Neue Wirkstoffe - Andexanet Alfa". *Österreichische Apothekerzeitung (en alemán)* (26/2013): 40.
4. [Salta](#) ^ número de ensayos clínicos [NCT01758432](#) para "saludable Estudio Voluntario Fase 2 para evaluar la capacidad de PRT064445 para revertir los efectos de varios anticoagulante drogas en pruebas de laboratorio" en [ClinicalTrials.gov](#)

:Categorías: [Antídotos](#); [Las proteínas recombinantes](#); y [Sangre y órganos hematopoyéticos talones de drogas](#). Esta página fue modificada por última vez el 7 de noviembre de 2015, a las 14:24.

Andexanet alfa	
Datos clinicos	
Estatus legal	Investigación
Vías de administración	Inyección intravenosa
Identificadores	
Código ATC	Ninguno
IUPHAR / BPS	7576
ChEMBL	CHEMBL3301583

Otros antídotos anticoagulantes :[Ciraparantag](#) ; [Idarucizumab](#).

.2.3.Medicamentos relacionados: .El [ximelagatrán](#), un inhibidor directo de la [trombina](#), no comercializado debido a efectos secundarios potenciales; un compuesto relacionado [dabigatrán](#) que ha sido aprobado su

utilización en la [Unión Europea](#). Junto al rivaroxabán, el inhibidor directo de Xa [apixabán](#) (Bristol-Myers-Squibb) y [LY517717](#) (Lilly) están en desarrollo como anticoagulantes. sin necesidad de monitorizar sus efectos.⁴

.Un número de [anticoagulantes](#) inhiben la actividad del factor Xa. No fraccionada [heparina](#) (HNF), [heparina de bajo peso molecular](#) (HBPM), y [fondaparinux](#) inhiben la actividad del factor Xa indirectamente mediante la unión a circulantes [antitrombina](#) (AT III). Estos agentes deben ser inyectados. Warfarina, [fenprocumona](#), y [acenocumarol](#) son activos por vía oral [antagonistas de la vitamina K](#) (AVK) que disminuyen el [hígado](#) producción 's de un número de factores de coagulación, incluyendo el factor X. En los últimos años, una nueva serie de por vía oral, directos inhibidores que actúan de Factor Xa han entrado en desarrollo clínico. Estos incluyen rivaroxaban, apixaban, [betrixabán](#), [LY517717](#), [darexaban](#) (YM150) y [edoxabán](#) (DU-176b).^[16]

.Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al (2005). «Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor». *J. Med. Chem.* 48 (19): 5900–8. [doi:10.1021/jm050101d](#). [PMID 16161994](#).
2. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b ROCKET AF Study Investigators (2010). «Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study.». *Am Heart J* 159 (3): 340–347.e1. [PMID 20211293](#).
3. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al (2006). «[Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement](#)». *J. Thromb. Haemost.* 4 (1): 121–8. [doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01657.x](#). [PMID 16409461](#).
4. [Volver arriba ↑](#) Hampton T (2006). «New oral anticoagulants show promise.». *JAMA* 295 (7): 743–4. [doi:10.1001/jama.295.7.743](#). [PMID 16478891](#).

.Enlaces externos: [Xarelto.com](#)

Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxabán&oldid=78652010>»

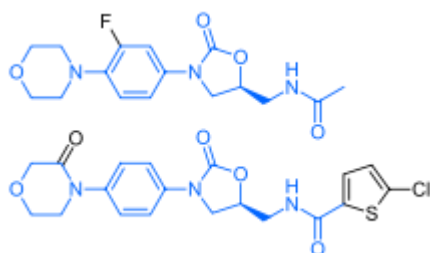
Categorías: [Amidas](#); [Anticoagulantes](#); [Compuestos aromáticos](#); [Compuestos heterocíclicos](#)

- Esta página fue modificada por última vez el 9 dic 2014 a las 18:05.

.2.4.Mecanismo de acción: Rivaroxaban es una [oxazolidinona](#) derivado optimizado para inhibir tanto Factor Xa libre y el Factor Xa unidos en el [complejo de protrombinasa](#).^[3] Es un altamente selectivo [inhibidor de Factor Xa directo](#) con oral, [la biodisponibilidad](#) y la rápida aparición de la acción. La inhibición de Factor Xa interrumpe la vía intrínseca y extrínseca de la [cascada de coagulación de la](#) sangre, inhibiendo tanto [la trombina](#) formación y desarrollo de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado), y no hay efectos sobre [las plaquetas](#) se ha demostrado.^[1]

.Rivaroxaban tiene predecibles [farmacocinética](#) en un amplio espectro de los pacientes (edad, sexo, peso, raza) y tiene un piso [de dosis-respuesta](#) a través de un rango de dosis de ocho veces (5-40 mg).^[14] Datos de ensayos clínicos han demostrado que permite predecible [anticoagulación](#) sin necesidad de ajustes de dosis y monitorización de la coagulación.^[1] las personas Sin embargo, estos ensayos han excluidos con enfermedad hepática significativa y enfermedad renal en etapa terminal; Por lo tanto, la seguridad de rivaroxaban en estas poblaciones es desconocida.

2.5. Estructura Química :



Las estructuras químicas de [linezolid](#) (arriba) y rivaroxaban (abajo). La estructura compartida se muestra en azul.

Rivaroxaban lleva una llamativa [estructural](#) similitud con el antibiótico [linezolid: ambos fármacos comparten la misma oxazolidinona](#) estructura central -derivado. En consecuencia, rivaroxaban se estudió de los posibles efectos antimicrobianos y para la posibilidad de [toxicidad](#) mitocondrial, que es una complicación conocida de linezolid uso a largo plazo. Los estudios encuentran que ni rivaroxaban ni sus metabolitos tienen ningún efecto antibiótico contra [bacterias](#) Gram-positivas. En cuanto a la toxicidad mitocondrial, *in vitro* estudios encontraron que el riesgo es bajo. ^[15]

.Referencias.

1. [^] [Saltar a: un b c d e f g](#) ["Xarelto: Resumen de Características del Producto"](#). Bayer Schering Pharma AG. 2008. Consultado el 2009-02-11.
2. [Salta ^](#) Abdulsattar, Y; Bhambri, R; Nogid, A (mayo de 2009). "El rivaroxabán (Xarelto) para la prevención de la enfermedad tromboembólica: una mirada al interior del inhibidor del factor Xa oral directo." P & T: una revista revisada por pares para la gestión del formulario 34 (5): 238-44 [PMID](#) 19561868.
3. [^] [Saltar a: una b](#) Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. (Septiembre de 2005). "Descubrimiento de la novela agente antitrombótico 5-cloro-N - ({(5S) -2-oxo-3- [4- (3-oxomorfolin-4-il) fenil] -1,3-oxazolidin-5-il} metil) tiofeno- 2-carboxamida (BAY 59-7939): un factor directo inhibidor Xa oral, "Journal of Medicinal Chemistry 48 (19): 5900-8. doi: [10.1021 / jm050101d](#). [PMID](#) 16161994.
4. [Salta ^](#) Perzborn, Elisabeth; Roehrig, Susanne; Straub, Alexander; Kubitz, Dagmar; Misselwitz, Frank (17 de diciembre de 2010). . "El descubrimiento y desarrollo de rivaroxaban, un factor directo inhibidor Xa oral de" Nature Reviews Drug Discovery 10 (1): 61-75 doi: [10.1038 / nrd3185](#).
5. [^] [Saltar a: un b](#) ["La FDA aprueba Xarelto® \(rivaroxaban tabletas\) para ayudar a prevenir la trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a reemplazo de rodilla o cadera Cirugía"](#) (Comunicado de prensa). Janssen Pharmaceutica. 2011-07-01. Consultado el 2011-07-01.
6. [Salta ^](#) Gómez-Outes, A; Terleira Fernández, AI; Calvo Rojas, G; Suárez-Gea, ML; Vargas-Castrillón, E (2013). ["El dabigatrán, rivaroxaban o apixaban frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular: Una revisión sistemática y meta-análisis de subgrupos"](#). Trombosis 2013: 640723. doi: [10.1155 / 2013/640723](#). [PMC](#) 3.885.278. [PMID](#) 24455237.
7. [Salta ^](#) Marrón DG, Wilkerson CE, Amor WE (marzo de 2015). "Una revisión de anticoagulante y antiplaquetario terapia tradicional y novedoso oral para los dermatólogos y cirujanos dermatológicos". Revista de la Academia Americana de Dermatología 72 (3): 524-34. Doi: [10.1016 / j.jaad.2014.10.027](#). [PMID](#) 25486915.
8. [Salta ^](#) ["Xarelto de Bayer Aprobado en Canadá"](#) (Comunicado de prensa). Bayer. 2008-09-16. Consultado el 2010-01-31.

9. [Saltar a ^ "de Bayer nuevo anticoagulante Xarelto ahora también aprobado en la UE"](#) (Comunicado de prensa). Bayer. 02/10/2008. Consultado el 2010-01-31.
10. [Salta ^ "Guía del Medicamento - Xarelto"](#) (PDF). [Http://www.fda.gov/](http://www.fda.gov/). Administración de Alimentos y Drogas. Obtenido uno 9 2014.
11. [Salta ^ "Xarelto Side Effects"](#). [Http://www.webmd.com/](http://www.webmd.com/). WebMD. Obtenido uno 9 2014.
12. [Salta ^ "Xarelto Efectos secundarios Center"](#). [Http://www.rxlist.com/](http://www.rxlist.com/). RxList. Obtenido uno 9 2014.
13. [Salta ^](#) Mo Y, Yam FK (febrero 2015). "Los recientes avances en el desarrollo de antidotos específicos para los anticoagulantes orales específicos de la diana". *Farmacoterapia* 35 (2): 198-207 doi: [10.1002 / phar.1532](#). [PMID](#) 25.644.580.
14. [Salta ^](#) Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. (Noviembre de 2006). "A, inhibidor de una vez al día por vía oral directo del Factor Xa, rivaroxaban (BAY 59-7939), para la tromboprolifaxis después de reemplazo total de cadera". *Circulación* 114 (22): 2374-81. Doi: [10.1161 / CIRCULATIONAHA.106.642074](#). [PMID](#) 17116766.
15. [Salta ^](#) Agencia Europea de Medicamentos (2008). "[Informe de Evaluación del CHP para Xarelto \(EMA / 543519/2008\)](#)" (PDF). Consultado el 2009-06-11.
16. [Salta ^](#) Turpie AG (enero de 2008). "Nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular". *European Heart Journal* 29 (2): 155-65. Doi: [10.1093 / eurheartj / ehm575](#). [PMID](#) 18096568.
17. [Salta ^](#) Schroeder, C. "[Antídoto Posible podría ayudar anticoagulante Pacientes En Sangrado Emergencias](#)". *DrugNews*. Obtenido veinte 8 2015.

.Enlaces externos

- [La heparina de bajo peso molecular](#)
 - [Bemiparina](#)
 - [Certoparin](#)
 - [Dalteparina](#)
 - [La enoxaparina](#)
 - [Nadroparina](#)
 - [Parnaparina](#)
 - [Reviparina](#)
 - [Tinzaparin](#) ‡
- [Los oligosacáridos](#)
 - [El fondaparinux](#)
 - [Idraparinux](#) §
- [Heparinoides](#)
 - [Danaparoide](#)
 - [Sulfato de dermatán](#)
 - [Sulodexida](#)
- [Xabans](#)
 - [Apixaban](#)
 - [Betrixabán](#) †
 - [Darexaban](#) §
 - [Edoxaban](#)
 - [Otamixabán](#) §

	○ Rivaroxaban
La glucoproteína IIb / IIIa	• El abciximab • Eptifibatida • Tirofiban • Roxifiban • Orbofiban
receptores de ADP / P2Y₁₂ inhibidores	• Tienopiridinas ○ El clopidogrel ○ Prasugrel ○ La ticlopidina • Nucleótidos / nucleósidos análogos ○ Cangrelor ○ Elinogrel ○ El ticagrelor
Análogo de las prostaglandinas (PGI2)	• Beraprost • Iloprost • La prostaciclina • Treprostinil
Inhibidores de la COX	• El ácido acetilsalicílico / Aspirina [#] • Aloxiaprina • Calcio carbasalato • Indobufeno • Triflusal
Inhibidores de tromboxano	• Inhibidores de tromboxano sintasa ○ El dipiridamol (+ aspirina) ○ Picotamida • Antagonistas de los receptores ○ Terutroban [†]
Inhibidores de la fosfodiesterasa	• Cilostazol • El dipiridamol • Triflusal
Otro	• Cloricromen • Ditazole

Antagonistas de la vitamina K
(inhibir II, VII, IX, X)

- Vorapaxar
- Las cumarinas: acenocumarol
- Cumatetralilo
- Dicumarol
- Etil biscoumacetate
- Fenprocumona
- Warfarina [#]
- 1,3-indandionas: clorindiona
- Difenadiona
- Fenindiona
- Otros: Tioclomarol

Factor Xa inhibidores
(con alguna inhibición II)

Heparina grupo / glicosaminoglicanos / (bind antitrombina)

Inhibidores Xa directos

inhibidores directos de la trombina (IIa)

- Bivalente: Hirudina
 - La bivalirudina
 - Desirudina
 - Lepirudin
- Univalente: Argatroban
- Dabigatrán
- Melagatrán [‡]
- Ximelagatran [‡]

Otro

- La antitrombina III
- Defibrotida
- Proteína C
 - La drotrecogina alfa [‡]
- Ramatroban
- REG1

Los fármacos antiplaquetarios

Anticoagulantes

Fármacos trombolíticos / fibrinolíticos

No medicinal

- Los activadores del plasminógeno: r-tPA
 - Alteplasa
 - Reteplasa
 - Tenecteplasa
 - UPA
 - Saruplase
 - Uroquinasa
 - Anistreplase
 - Monteplase
 - La estreptoquinasa #
 - Otros endopeptidasas serina: ancrod
 - Brinase
 - Fibrinolisina
-
- Citrato
 - EDTA
 - Oxalato

OMS-EM

- † Retirada del mercado
- Los ensayos clínicos:
 - † Fase III
 - § Nunca a la fase III

- v
- t
- e

Índice de células de la médula ósea

Descripción

- Sistema inmune
- Las células
- Fisiología

	○ coagulación ○ proteínas ○ contenido de los gránulos ○ estimulante de colonias ○ hemo y porfirina ▪ metabolismo ▪ intermedios
Enfermedades	• glóbulo rojo • Monocitos y granulocitos • Neoplasias y cáncer • Histiocitosis • Síntomas y signos • Análisis de sangre ○ recomendaciones
Tratamiento	• Transfusión • Drogas ○ trombosis ○ sangrado ○ otro

Obtenido de "https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxaban&oldid=684611473"

Categorías:

- [Anticoagulantes](#)
- [Morfolinas](#)
- [Tiofenos](#)
- [Chloroarenes](#)
- [Oxazolidinonas](#)
- [Lactamas](#)

-Esta página fue modificada por última vez el 7 de octubre de 2015, a las 18:24.

-*Glucocorticoides*: es necesaria la instauración temprana de glucocorticoides intravenosos para superar la respuesta excesiva de citocinas en estos pacientes²⁸. También son necesarios para tratar las vasculitis en caso de coexistir. En el caso de una situación que ponga en peligro la vida del paciente, se recomienda comenzar con pulsos intravenosos de metilprednisolona (1.000mg/día durante 3 a 5 días), seguidos de altas dosis de metilprednisolona intravenosa (1 a 2mg/kg/día). La dosis se debe mantener de acuerdo con la respuesta terapéutica.

-1.5.16.2)- Terapias de Segunda Línea .

-Están indicadas en casos de mala evolución clínica o ante la presencia de una situación que ponga en peligro la vida del paciente:

.Gammaglobulinas: las gammaglobulinas intravenosas han sido eficaces para alcanzar una rápida reducción de los títulos de AAF en algunos pacientes. También son útiles en los pacientes con trombocitopenia intensa , que no responde a las dosis altas de corticoterapia. La dosis recomendada es de 400mg/kg/día (aproximadamente 25g/día) durante 5 días.

.Recambios plasmáticos: la razón fundamental para la utilización de recambios plasmáticos, se basa en que es el tratamiento de elección en los pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), en los cuales también se desarrolla microangiopatía trombótica. El recambio plasmático también elimina los AAF y, por tanto, beneficia al paciente. Asimismo, el plasma fresco congelado que se administra contiene anticoagulantes naturales y puede ser beneficioso cuando estos compuestos se consumen en el proceso de la coagulación. Por tanto, los recambios plasmáticos deberían estar indicados en aquellos pacientes con SAF catastrófico, que muestren características serológicas de microangiopatía , como la presencia de esquistocitos debidos a anemia hemolítica microangiopática, y se deben continuar durante al menos 3 a 5 días, aunque no hay directrices respecto a la duración de este tratamiento. Neuwelt et al³⁰ emplearon recambios plasmáticos durante más de 3 años en un paciente con SAF catastrófico. Debe tenerse en cuenta que los recambios plasmáticos pueden interferir con el tratamiento anticoagulante. Se ha empleado una combinación de anticoagulantes, glucocorticoides y gammaglobulinas intravenosas, o recambios plasmáticos en más de 50 pacientes con SAF catastrófico, obteniéndose una mejoría en el 70% de ellos^{29,31}.

-1.5.16.6.3)- Otras Terapias .

-Las siguientes terapias deben considerarse en pacientes que presentan trombosis multiorgánica resistente a los tratamientos de elección descritos previamente:

- **Fibrinolíticos:** los fibrinolíticos están justificados en los pacientes que no responden a la heparina³². Los principales fibrinolíticos son la estreptocinasa, la urocinasa y el activador del plasminógeno tisular, que pueden emplearse seguidos de heparina, como se describió previamente. La hemorragia inducida por fibrinolíticos se puede tratar con transfusiones sanguíneas.

- **Ciclofosfamida:** las series más grandes^{29,31} no demostraron beneficio tras el uso adicional de la ciclofosfamida. Por el contrario, la ciclofosfamida se asoció a una menor tasa de supervivencia, aunque estos pacientes podrían haber presentado una forma más grave de la enfermedad. Sin embargo, este fármaco podría utilizarse en los casos de SAF catastrófico grave asociado a reactivación del LES, o en aquellos pacientes con niveles muy elevados de AAC, para prevenir cualquier rebote después del empleo del recambio plasmático o de la infusión intravenosa con gammaglobulinas²⁸. La dosis habitual es un pulso intravenoso de 0,5 a 1g/m².

-1.5.16.6.4)- Terapias Poco Frecuentes .

-Las siguientes terapias han sido administradas ocasionalmente en pacientes con SAF catastrófico:

-**Prostaciclina:** la prostaciclina es una sustancia natural producida por el endotelio vascular. Provoca vasodilatación de todos los lechos vasculares y es un potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria. La prostaciclina se ha evaluado solamente en un paciente con esclerosis sistémica y con SAF catastrófico³³. La infusión continua de prostaciclina intravenosa (5ng/kg/min) se administró durante 7 días, pero el paciente murió cuando esta terapia se interrumpió.

-Ancrod: esta sustancia es una fracción purificada del veneno de la serpiente pitón de Malasia, que se ha observado que corrige las deficiencias del factor estimulante de prostaciclina y del activador del plasminógeno vascular. Sin embargo, se ha descrito su uso solamente en un paciente que obtuvo buena respuesta al fármaco³⁴.

-Defibrotida: este compuesto es una sal metálica alcalinizante de una sola cadena, que se ha mostrado que actúa como un potente inhibidor de la endotelina i , de la agregación plaquetaria inducida por la trombina y de la síntesis de tromboxano, así como un inhibidor potente de la formación del coágulo. Al igual que el ancrod, ocasionalmente se ha empleado con éxito en los pacientes con SAF catastrófico.

-1.5.16.6.5)- Terapias de Cuidados Intensivos.

-Es necesario instaurar la terapia intensiva en casos que comprometan la vida del paciente. La insuficiencia renal rápidamente progresiva requiere de diálisis, el síndrome de distrés respiratorio agudo generalmente requiere de ventilación asistida, y también se puede requerir de los fármacos vasoactivos , en caso de un *shock* cardiogénico. Todas estas medidas juegan un papel esencial en la tasa de supervivencia de los pacientes con SAF catastrófico.

-En conclusión, el SAF catastrófico, es una enfermedad con una alta probabilidad de comprometer la vida del paciente y con un índice elevado de mortalidad, que requiere un cuidado exhaustivo. Por lo tanto, son esenciales el diagnóstico precoz y el tratamiento enérgico. El tratamiento de elección en los pacientes con esta enfermedad, es la combinación de altas dosis de heparina y de glucocorticoides, junto con gammaglobulinas o con recambios plasmáticos. También pueden ser efectivas las medidas preventivas en los pacientes con SAF, para evitar el desarrollo de SAF catastrófico³⁵.

-1.5.16.7)- Prevención de las Pérdidas Gestacionales.

-El tratamiento actual para que las pacientes con AAF, no tengan abortos o pérdidas fetales, incluye dosis bajas de aspirina, heparina o ambos (tabla 1). Los glucocorticoides, que se usaron en los primeros años de la descripción del SAF, han caído en desuso, después de que estudios prospectivos demostraran su falta de eficacia y su morbilidad.

-Tabla 1. Profilaxis de las pérdidas gestacionales en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos y con síndrome antifosfolipídico:

1) Gestante con AAF y embarazos previos normales:

Opcional: aspirina (100mg/día) desde el momento en el que la mujer decide quedar embarazada y a lo largo de todo el embarazo

2) Primigesta con AAF:

a) Sin enfermedad asociada:

Opcional: aspirina (100mg/día) desde el momento en el que la mujer decide quedar embarazada y a lo largo de todo el embarazo

b) Con LES asociado:

Recomendado: aspirina (100mg/día) desde el momento en el que la mujer decide quedar embarazada y a lo largo de todo el embarazo

3) Gestante con AAF y patología obstétrica asociada pero sin historia de trombosis:

Recomendado: aspirina (100mg/día) desde el momento en el que la mujer decide quedar embarazada y

a lo largo de todo el embarazo

Prednisona: sólo por razones no obstétricas (actividad del LES o intensa trombocitopenia), intentando no sobrepasar los 30mg/día

4) Gestante con AAF y trombosis previas:

.Interrumpir la administración de dicumarínicos antes de la 6.ª semana de embarazo , donde el riesgo de teratogenia por dicumarínicos es máximo entre las semanas 6.ª y 11.ª)

Administrar aspirina (100mg/día) asociado a heparina de bajo peso molecular.

Consideraciones especiales:

a) Si es necesaria la reintroducción de los dicumarínicos, se hará a partir del 2.º trimestre del embarazo

b) Si se desea lactancia materna, hay que mantener el tratamiento con heparina de bajo peso molecular, ya que los dicumarínicos pasan a la leche materna.

5) Fracaso terapéutico con las pautas anteriores:

a) Si la paciente recibió solamente aspirina en el embarazo previo:

Añadir a la aspirina, en el momento de confirmarse el embarazo, heparina de bajo peso molecular

b) Si la pauta anterior fracasa:

Valorar añadir gammaglobulinas intravenosas (400mg/kg/día durante 5 días, que se puede repetir mensualmente a lo largo del embarazo)

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; LES: lupus eritematoso sistémico.

-Inicialmente, se había recomendado tratar con aspirina a aquellas pacientes, que no tuvieran antecedentes de trombosis ni de pérdidas fetales, y reservar el tratamiento con heparina para aquellas con trombosis previas o con una historia obstétrica previa con complicaciones asociadas a los AAF³⁶. Ésta es todavía la práctica habitual en muchos centros. Recientemente, se han publicado 2 estudios prospectivos, que indican que el tratamiento con aspirina más heparina, es superior a la aspirina sola para prevenir las pérdidas gestacionales en mujeres con AAF y con abortos previos^{37,38}. En cambio, otros 2 estudios prospectivos, indican que la aspirina sola tuvo un efecto similar a la combinación de aspirina y de heparina³⁹, o a la combinación de aspirina y de glucocorticoides⁴⁰. Finalmente, otro estudio prospectivo⁴¹ que incluye pacientes con AAF y con abortos de repetición, sin historia de trombosis previa, describe la misma tasa de nacimientos vivos (80%) entre un grupo tratado con aspirina y otro grupo tratado con placebo. Para aquellas pacientes que ya han tenido previamente pérdidas fetales durante el segundo o el tercer trimestre, el tratamiento con aspirina más heparina, parece ser superior al de aspirina sola²⁴. Nuestro grupo ha demostrado que la utilización de aspirina sola, pero administrada desde antes de la concepción, previene las pérdidas fetales en más del 90% de los casos^{42,43,44}, por lo que ésta es nuestra práctica habitual en aquellas pacientes con pérdidas fetales sin antecedentes trombóticos⁹.

-El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas se ha utilizado en casos aislados, sobre todo en pacientes con pérdidas fetales, a pesar del tratamiento con aspirina más heparina. Hay descritos casos con buenos resultados, pero un estudio prospectivo, aleatorizado, no ha encontrado diferencias entre el tratamiento con aspirina más heparina y el grupo tratado con aspirina, heparina más inmunoglobulinas intravenosas⁴⁵.

-Aquellas pacientes con trombosis previas que están en tratamiento con anticoagulación oral, van a necesitar seguir anticoaguladas durante toda la gestación. Los anticoagulantes orales tienen efectos teratogénicos, especialmente entre las semanas 6 y 11 de gestación, y deben ser cambiados a heparina

subcutánea. Idealmente, deberían ser sustituidos antes de la concepción, pero si esto no es posible, al menos debe hacerse al tener la primera prueba de embarazo positiva. En cambio, pueden ser utilizados si existe una diátesis protrombótica muy intensa entre las semanas 14 y 34. Ni las heparinas convencionales ni las heparinas de bajo peso molecular atraviesan la placenta y, por tanto, no afectan el desarrollo del feto. El uso prolongado de heparina fraccionada, se ha asociado a la producción de osteoporosis en la madre. Las heparinas de bajo peso molecular se están usando para tratar a estas pacientes, y parecen tener menos efectos sobre la masa ósea⁴⁶. La heparina debe mantenerse durante todo el embarazo y el puerperio, hasta que la paciente vuelva a tomar anticoagulantes orales.

-Un seguimiento cuidadoso de estas pacientes por parte de un equipo multidisciplinario, es tan importante para el éxito de la gestación como el tratamiento medicamentoso.

-1.5.16.8)- Tratamiento de las Alteraciones Hematológicas .

-La trombocitopenia asociada a la presencia de AAF suele ser moderada , normalmente, la cifra de plaquetas es superior a 50.000/ml) y no requiere tratamiento. Si es intensa, el tratamiento con prednisona suele ser efectivo. Otras alternativas, en casos refractarios, son las gammaglobulinas intravenosas, el danazol, la dapsona o, incluso, la esplenectomía⁴⁷. La cloroquina y las dosis bajas de aspirina, han conseguido, en ocasiones, incrementar la cifra de plaquetas. Recientemente se han descrito resultados positivos con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab)⁴⁸. La anemia hemolítica asociada a los AAF es poco frecuente, y suele requerir el mismo tratamiento que la trombocitopenia, a la cual se asocia en muchas ocasiones : síndrome de Evans⁹.

-1.5.16.9)- Tratamiento de las Alteraciones Cardíacas .

-Las lesiones valvulares cardíacas son frecuentes en los pacientes con SAF. Dado que los engrosamientos valvulares, y las vegetaciones pueden producir embolismos, se recomienda la anticoagulación para aquellos pacientes con valvulopatía, en los que se haya producido un fenómeno embólico. La profilaxis con antiagregantes plaquetarios, podría ser apropiada para los pacientes con valvulopatía asintomática. Algunos autores consideran el uso de los glucocorticoides para las fases agudas de inflamación valvular, pero se desconoce su efectividad real.

.La presencia de trombos intracardíacos también obliga a la anticoagulación y debe individualizarse la posibilidad de escisión quirúrgica.

.La hipertensión pulmonar requiere la administración de anticoagulantes, así como debe considerarse la administración de vasodilatadores : bosentán, epoprostenol⁴⁹.

-1.5.16.10)- Trombosis Recurrentes.

- Los pacientes con síndrome antifosfolípidos pueden sufrir trombosis recurrentes muy difíciles de manejar. Se afirma que la anticoagulación intensiva con warfarina no es mejor que el tratamiento estándar.

-1.5.16.11)- Tratamiento: Hallazgos Recientes .

-Los primeros estudios retrospectivos del tratamiento del SAA, indicaron que los pacientes tratados con anticoagulación estándar con warfarina (RIN 2-3), tuvieron un riesgo elevado inaceptable de trombosis recurrente. Por lo tanto, los investigadores recomiendan que los pacientes fuesen tratados con tratamiento anticoagulante intensivo con warfarina; pero la anticoagulación intensiva con warfarina no

sería superior; aunque otros estudios, muestran que algunos pacientes son resistentes a la warfarina, por lo que sería mejor comenzar en forma estandar con warfarina, porque las trombosis recurrentes son iguales.

-La warfarina y la aspirina luego del accidente cerebrovascular, para la prevención de los accidentes cerebrovasculares : La mejor manera de tratar el SAA, todavía no ha quedado establecida. Las recomendaciones de algunos sería: Anticuerpos positivos y trombosis:

1)- Para los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos persistentes:

* Tratar la trombosis venosa con warfarina de intensidad moderada (RIN 2-3)

* Tratar la trombosis arterial con warfarina de intensidad moderada más aspirina , según las recomendaciones de estudios cardiovasculares análogos.

.No existen datos sobre la duración óptima del tratamiento. En general, el se recomienda el tratamiento anticoagulante, tanto tiempo como sea tolerado.

2)-Evento trombótico y anticuerpos antifosfolípidos positivos transitorios:

.Para un paciente que ha tenido un evento trombótico, con anticuerpos antifosfolípidos en ese momento y su pronta negativización, el tratamiento consiste en un curso terapéutico apropiado de warfarina, dependiendo del tipo de coágulo. El accidente cerebrovascular puede ser tratado con aspirina. Por lo tanto, una trombosis venosa profunda secundaria, que ocurrió en presencia de un factor de riesgo que luego se resolvió por completo, podría ser tratada con warfarina, un mínimo de 3 meses.

-3)-Anticuerpos antifosfolípidos positivos sin antecedentes de trombosis:

.No hay evidencia suficiente para hacer un tratamiento profiláctico para este grupo de pacientes. Sin embargo, expresan algunos, que para un paciente con varios factores de riesgo, por ej., un tiempo de coagulación extremadamente prolongado durante la prueba del anticoagulante lúpico, o tabaquismo severo o hipercolesterolemia, se recomienda la profilaxis con aspirina.

4)-Trombosis recurrente y falta de acción de la warfarina:

.Un grupo pequeño de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos tienen trombosis recurrente, a pesar el tratamiento con warfarina. Para estos pacientes, primero habría que establecer cuál es el RIN adecuado, que puede alcanzar en la práctica, una vez instalada la trombosis recurrente. En este caso, se puede usar uno de los tratamientos siguientes:

* Anticoagulación intensiva con warfarina (RIN 3-4).

* Dosis terapéuticas prolongadas con heparina de bajo peso molecular

.Por otra parte, se deben buscar todas las comorbilidades tratables, que podrían causar hipercoagulación, como la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hiperhomocisteinemia o el factor V Leiden.

-5)-Anticoagulación en pacientes con trombocitopenia:

.El SAA suele asociarse con la trombocitopenia, la cual aumenta el riesgo del tratamiento anticoagulante.

.Para los pacientes con riesgo elevado de trombosis, se recomienda el tratamiento estándar con warfarina, a pesar de que la cantidad de plaquetas sea inferior a 30.000/mm³, informando a los pacientes sobre su mayor riesgo de sangrado. Si se requiere el tratamiento con warfarina, el autor trata de aumentar las plaquetas con esteroides, inmunoglobulina intravenosa y, en algunos casos, esplenectomía. La trombocitopenia en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, se trata en forma análoga a la trombocitopenia en los pacientes que no poseen esos anticuerpos.

-6)- Los interrogantes básicos sobre la naturaleza y el tratamiento de este síndrome siguen sin respuesta:

.Un objetivo importante es la identificación de los pacientes, que no responderán al tratamiento anticoagulante , y cuál sería el mejor tratamiento para ellos. Se espera la pronta aparición de medicamentos anticoagulantes nuevos, los que permitirían [investigaciones](#) con mejores tratamientos.

-7)- Algunos Conceptos importantes:

.El diagnóstico de SAA requiere hallazgos de laboratorio : anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico, y signos clínicos : trombosis o aborto inexplicados.

- .Los pacientes con trombosis arterial o venosa, y presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos, deben ser tratados indefinidamente con warfarina (RIN 2-3).**
- .El agregado de aspirina puede beneficiar a los pacientes con trombosis arterial.**
- .Los pacientes con warfarina y trombosis recurrente, deben ser tratados con anticoagulación intensiva, con warfarina (RIN 3-4) o dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular.**
- .En los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos transitorios, la trombosis debe ser tratada con un curso terapéutico apropiado de warfarina.**
- .No existe evidencia de que un paciente con anticuerpos antifosfolípidos sin antecedentes trombóticos deba ser tratado en forma profiláctica**
- .La aspirina es apropiada si también existen otros factores de riesgo de enfermedad vascular.**

-Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: Trombosis Recurrentes: Los pacientes con síndrome antifosfolípidos pueden sufrir trombosis recurrentes muy difíciles de manejar. Se afirma que la anticoagulación intensiva con warfarina no es mejor que el tratamiento estándar.

-1.5.16.12)- Bibliografía.

- 1.En: Asherson R.A., Cervera J.C., Shoenfeld Y., editors. The antiphospholipid syndrome II-autoimmune thrombosis. Amsterdam: Elsevier; 2002.**
- 2.Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum. 2006; 54:2568-76. Medline**
- 3.Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: A consensus report. Lupus. 2003; 12:499-503. Medline**
- 4.Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med. 1992; 117:997-1002. Medline**
- 5.Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Petersson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum. 2007; 56:2382-91. Medline**
- 6.Wahl D.G. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. Arch Intern Med. 2000; 160:2042-8. Medline**
- 7.Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin M.D. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: Effective prophylaxis with aspirin. Arthritis Rheum. 2001; 44:1466-7. Medline**
- 8.Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martínez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006; 15:577-83. Medline**
- 9.Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Guías clínicas 2006-Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. 3.a ed. Barcelona: MRA; 2006.**
- 10.Rosove MH, Brewer P.M.C. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med. 1992; 117:303-8. Medline**
- 11.Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub N, Hunt BJ, Hughes G.R.V. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 1995; 332:993-7. Medline**
- 12.Derksen RH, De Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis H.K. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. Ann Rheum Dis. 1993; 52:689-92.**

Medline

- 13.Rance A, Emmerich J, Fiessinger J.N. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997; 77:221-2. Medline
- 14.Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1998; 104:332-8. Medline
- 15.Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 349:1133-8. Medline
- 16.Castellino G, Cuadrado MJ, Godfrey T, Khamashta MA, Hughes G.R.V. Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:527-30. Medline
- 17.Brunner HI, Chan WS, Ginsberg JS, Feldman B.M. Longterm anticoagulation is preferable for patients with antiphospholipid syndrome. Result of a decision analysis. *J Rheumatol.* 2002; 29:490-501. Medline
- 18.Meroni PL, Moia M, Derksen RH, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JM, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: Management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus.* 2003; 12:504-7. Medline.
- 19.Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta M.A. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:1487-95. Medline
- 20.Albers GW, Tijssen J.G. Antiplatelet therapy: New foundations for optimal treatment decisions. *Neurology.* 1999; 53:25-31.
- 21.Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titers > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke.* 1997; 28:1660-5. Medline
- 22.Verro P, Levine SR, Tietjen G.E. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke.* 1998; 29:2245-53. Medline
- 23.Jacobs BS, Levine S.R. Antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2000; 2:449-58. Medline
- 24.Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346:752-63. Medline
- 25.The Haemostasis and Thrombosis Task Force. BCSH guidelines on oral anticoagulation. *Br J Haematol.* 1998; 101:374-87. Medline
- 26.Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008 Sep 18. [Epub ahead of print].
- 27.Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter J.C. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol.* 2002; 8:157-65. Medline
- 28.Asherson RA, Cervera R. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: A review of pathogenesis, clinical features and treatment. *IMAJ.* 2000; 2:268-73. Medline
- 29.Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80:355-76.
- 30.Neuwelt CM, Daikh M, Linfoot DI, Pfister JA, Young DA, Robyn G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1534-9. Medline
- 31.Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77:195-207.

- 32.Kitchens C.S. Thrombotic storm: When thrombosis begets thrombosis. *Am J Med.* 1998; 104:381-4. Medline
- 33.Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998; 25:810-2. Medline
- 34.Dosekun AK, Pollak VE, Glas-Greenwalt P, Kant KS, Penovich P, Lebron-Berges A, et al. Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects. *Arch Intern Med.* 1984; 144:37-42. Medline
- 35.Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003; 12:530-4. Medline.
- 36.Shehata HA, Nelson-Piercy C, Khamashta M.A. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27:643-59. Medline
- 37.Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1584-9. Medline
- 38.Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ.* 1997; 314:253-7. Medline
- 39.Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:408-13. Medline
- 40.Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1411-7. Medline
- 41.Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183:1008-12. Medline
- 42.Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003; 12:524-9. Medline
- 43.Balasch J, Carmona F, López-Soto A, Font J, Creus M, Fàbregues F, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod.* 1993; 8:2234-9. Medline
- 44.Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fàbregues F, Cervera R, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: A multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2001; 46:274-9. Medline
- 45.Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immunoglobulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:122-7. Medline
- 46.Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy: A systematic review. *Thromb Haemost.* 1999; 81:668-72. Medline
- 47.Font J, Jiménez S, Cervera R, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Campdelacreu J, et al. Splenectomy for refractory Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies: Report of two cases. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:920-3. Medline
- 48.García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Escárcega RO, Mendoza-Pinto C, Galarza-Maldonado C, Sandoval-Cruz M, et al. Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: An update. *Autoimmun Rev.* 2008; 8:343-8. Medline
- 49.Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the

-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

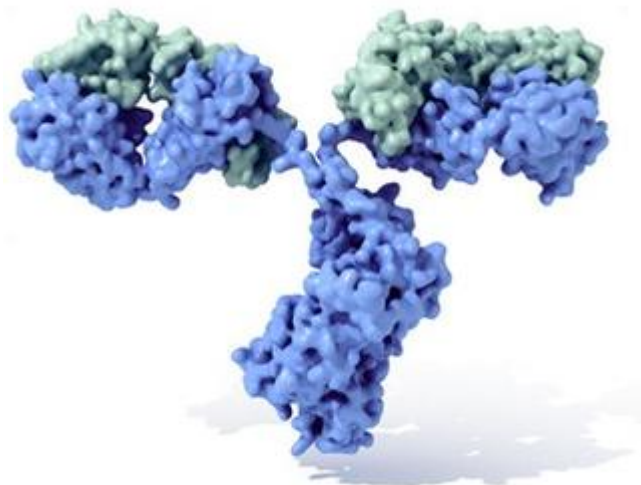
Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.

antiphospholipid syndrome: Recommendations for treatment. Committee consensus report. Lupus. 2003; 12:518-23. Medline.Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico

50. Ricard Cervera^a  Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico^a Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España.

-1.5.17)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).(Redirigido desde «[Inmunoglobulina](#)»).



-[Molécula](#) de inmunoglobulina con su típica forma de Y. En azul se observan las [cadenas pesadas](#) con cuatro dominios Ig, mientras que en verde se muestran las [cadenas ligeras](#). Entre el tallo (Fracción constante, Fc) y las ramas (Fab) existe una parte más delgada conocida como "región bisagra" (*hinge*, en inglés).

-Los anticuerpos , también conocidos como inmunoglobulinas,(abreviado: Ig), son [glicoproteínas](#) del tipo [gamma globulina](#). Pueden encontrarse de forma soluble en la [sangre](#) u otros fluidos corporales de los [vertebrados](#), disponiendo de una forma idéntica que actúa como [receptor](#) de los [linfocitos B](#) y son empleados por el [sistema inmunitario](#), para identificar y neutralizar elementos extraños, tales como [bacterias](#), [virus](#) o [parásitos](#).¹

-El anticuerpo típico está constituido por unidades estructurales básicas, cada una de ellas con dos grandes [cadenas pesadas](#) y dos [cadenas ligeras](#) de menor tamaño, que forman, por ejemplo, [monómeros](#) con una unidad, [dímeros](#) con dos unidades, o pentámeros con cinco unidades. Los anticuerpos son sintetizados por un tipo de [leucocito](#) denominado [linfocito B](#). Existen distintas modalidades de anticuerpo, [isotipos](#), basadas en la forma de cadena pesada que posean. Se conocen cinco clases diferentes de isotipos en [mamíferos](#), que desempeñan funciones diferentes, contribuyendo a dirigir la respuesta inmune, adecuada para cada distinto tipo de cuerpo extraño que encuentran.²

-Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy semejante, una pequeña región del ápice de la [proteína](#) es extremadamente variable, lo cual permite la existencia de millones de anticuerpos, cada uno con un extremo ligeramente distinto. A esta parte de la proteína, se la conoce como región hipervariable. Cada una de estas variantes se puede unir a una "diana" distinta, que es lo que se conoce como [antígeno](#).³ Esta enorme diversidad de anticuerpos, permite al sistema inmune reconocer una diversidad igualmente elevada de [antígenos](#). La única parte del antígeno reconocida por el anticuerpo se denomina [epítipo](#). Estos epítipos se unen con su anticuerpo, en una interacción altamente específica, que se denomina [adaptación inducida](#), que permite a los anticuerpos, identificar y unirse solamente a su antígeno único, en medio de los millones de moléculas diferentes que componen un [organismo](#).

-El reconocimiento de un antígeno por un anticuerpo, lo *marca* para ser atacado por otras partes del [sistema inmunitario](#). Los anticuerpos también pueden neutralizar sus objetivos directamente, mediante, por ejemplo, la unión a una porción de un [patógeno](#) necesaria para que éste provoque una [infección](#).

-La extensa población de anticuerpos y su diversidad, se genera por combinaciones al azar de un juego de segmentos [genéticos](#), que codifican diferentes lugares de unión al antígeno o *paratopos*, que posteriormente sufren [mutaciones](#) aleatorias en esta zona del gen del anticuerpo, lo cual origina una diversidad aún mayor.^{2,4} Los genes de los anticuerpos también se reorganizan en un proceso conocido como [conmutación de clase de inmunoglobulina](#), que cambia la base de la cadena pesada por otra, creando un isotipo de anticuerpo diferente, que mantiene la región variable específica para el antígeno diana. Esto posibilita que un solo anticuerpo pueda ser usado por las diferentes partes del sistema inmune. La producción de anticuerpos, es la función principal del [sistema inmunitario humoral](#).⁵



-*Ángel del Oeste* (*Angel of the West*) (2008) de [Julian Voss-Andreae](#) es una escultura basada en la estructura del anticuerpo publicada por E. Padlan.⁶ Diseñada para el campus Florida del Instituto de Investigación Scripps,⁷ el anticuerpo se ubica dentro de un anillo que recuerda al [Hombre de Vitruvio](#) de [Leonardo da Vinci](#), destacando así las dimensiones similares del anticuerpo y del cuerpo humano.⁸

-Índice:

--1.5.17)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-1.5.17.1)- [Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas](#)

-1.5.17.2) [Formas de Anticuerpos](#).

-1.5.17.2.1)- [Forma Soluble](#).

-1.5.17.2.2)- [Forma Anclada a Membrana](#).

-1.5.17.3)- [Isotipos, Alotipos e Idiotipos](#).

-1.5.17.3.1)- [Alotipos](#).

-1.5.17.3.2)- [Idiotipo](#).

-1.5.17.4)- [Estructura](#) .

-1.5.17.4.1)- [Primeros Trabajos](#).

-1.5.17.4.2)- [Dominios de Inmunoglobulina](#).

-1.5.17.4.3)- [Cadena Pesada](#).

-1.5.17.4.4)- [Cadena Ligera](#).

- 1.5.17.4.5)- [Regiones Fab y Fc.](#)
- 1.5.17.5)- [Función](#) .
- 1.5.17.5.1)- [Activación del Complemento.](#)
- 1.5.17.5.2)- [Activación de Células Efectoras.](#)
- 1.5.17.6)- [Diversidad de las Inmunoglobulinas.](#)
- 1.5.17.6.1)- [Variabilidad de Dominios.](#)
- 1.5.17.6.2)- [Recombinación V \(D\) J](#)
- 1.5.17.6.3)- [Hipermutación Somática y Maduración de la Afinidad.](#)
- 1.5.17.6.4)- [Cambio de Clase.](#)
- 1.5.17.6.5)- [Conversión Génica.](#)
- 1.5.17.6.6)- [Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.](#)
- 1.5.17.7)- [Evolución de las Inmunoglobulinas](#) .
- 1.5.17.7.1)- [Animales Pluricelulares](#)
- 1.5.17.7.2)- [Deuteróstomos.](#)
- 1.5.17.7.3)- [Gnatostomados.](#)
- 1.5.17.8 [Aplicaciones Médicas.](#)
- 1.5.17.8.1)- [Diagnóstico de Enfermedades.](#)
- 1.5.17.8.2)- [Tratamientos Terapéuticos.](#)
- 1.5.17.8.3)- [Terapia Prenatal.](#)
- 1.5.17.9)- [Aplicaciones en la Investigación Científica.](#)
- 1.5.17.10)- [Variantes de Anticuerpos en Medicina e Investigación.](#)
- 1.5.17.11)- [Véase También.](#)
- 1.5.17.12)- [Referencias.](#)
- 1.5.17.13)- [Bibliografía.](#)
- 1.5.17.14)- [Enlaces Externos.](#)

-1.5.17.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas.

-En general, como ya se dijo en la introducción, se considera que anticuerpo e inmunoglobulina son equivalentes, haciendo referencia el primer término a la función, mientras que el segundo alude a la estructura. El término gammaglobulina se debe a las propiedades [electroforéticas](#) de las inmunoglobulinas solubles en [suero](#), si bien algunas inmunoglobulinas migran con las fracciones alfa, beta e incluso con la [albúmina](#).

-En [1890](#) comenzó el estudio de los anticuerpos cuando [Emil Adolf von Behring](#) y [Shibasaburo Kitasato](#), describieron la actividad de los anticuerpos contra la [difteria](#) y la [toxina tetánica](#). Behring y Kitasato propusieron la teoría de la [inmunidad humoral](#), que establecía la existencia de un mediador en el [suero sanguíneo](#), que podría reaccionar con un antígeno extraño, dándole el nombre de anticuerpo.^{9 10} Su idea llevó en [1897](#) a [Paul Ehrlich](#), a proponer la [teoría de la cadena lateral](#) de la interacción entre antígeno y anticuerpo, y a lanzar la hipótesis de que existían receptores, descritos como "cadenas laterales" en la superficie de las células, que se podrían unir específicamente a [toxinas](#), en una interacción de tipo *llave-cerradura*, y que esta reacción de acoplamiento era el desencadenante de la producción de anticuerpos.¹¹

-En [1904](#), siguiendo la idea de otros investigadores de que los anticuerpos se daban libres en la sangre, [Almroth Wright](#) sugirió que los anticuerpos solubles, revestían las [bacterias](#) para señalarlas para su fagocitosis y destrucción, en un proceso denominado [opsonización](#).¹²

-En los [años 1920](#), [Michael Heidelberger](#) y [Oswald Avery](#), descubrieron la naturaleza de los postulados anticuerpos, al observar que los antígenos podían ser precipitados por ellos, y demostrando que éstos eran un tipo de [proteínas](#).¹³



-Actual Universidad Rockefeller (antiguo Instituto), donde se desarrollaron buena parte de los avances en el estudio de los anticuerpos.

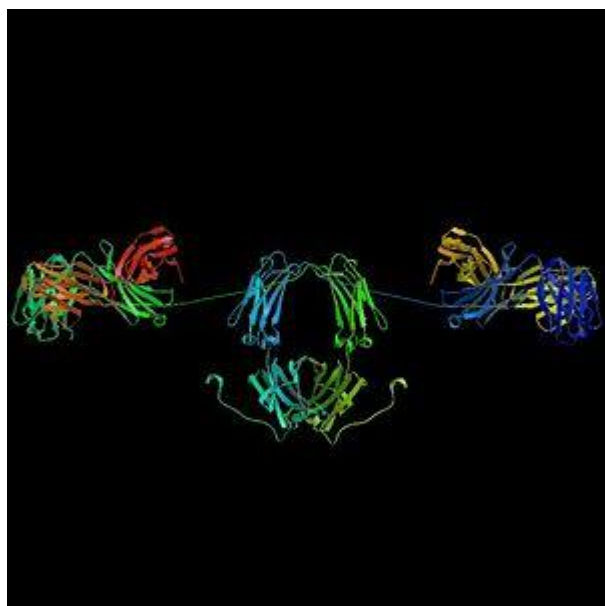
-A finales de los [años 1930](#), [John Marrack](#) examinó las propiedades bioquímicas de las uniones antígeno-anticuerpo.¹⁴ Luego, en los [años 1940](#) tiene lugar el siguiente avance de importancia, cuando [Linus Pauling](#) confirmó la teoría de la llave y la cerradura propuesta por Ehrlich, mostrando que las interacciones entre anticuerpos y antígenos, dependían más de su forma que de su composición química.¹⁵ En [1948](#), [Astrid Fagreaus](#), descubrió que los linfocitos B en su forma de [célula plasmática](#), eran responsables de la producción de anticuerpos.¹⁶

-Los siguientes trabajos de investigación se concentraron en la caracterización de la estructura molecular de los anticuerpos:

- A principios de los [años 1960](#), se produjo el principal avance en este sentido, con el descubrimiento por [Gerald M. Edelman](#) y [Joseph Gally](#) de la cadena ligera,¹⁷ y la comprensión de que ésta era idéntica a la [proteína de Bence Jones](#), descrita en [1845](#) por [Henry Bence Jones](#).¹⁸ Edelman continuó con el descubrimiento, de que los anticuerpos estaban compuestos por cadenas ligeras y pesadas, unidas por [enlaces disulfuro](#).
- Por las mismas fechas, [Rodney Porter](#) caracterizó las regiones de unión del anticuerpo (Fab) y la cola del anticuerpo (Fc) en el tipo IgG.¹⁹ Conjuntamente, estos científicos dedujeron la estructura y la secuencia completa de [aminoácidos](#) de la IgG, por lo cual recibieron *ex aequo* el [premio Nobel de fisiología y medicina](#) en [1972](#).¹⁹
- Mientras la mayoría de estos primeros estudios se fijaron en las IgM e IgG, se identificaron otros isotipos de inmunoglobulina en los años 1960: [Thomas Tomasi](#) descubrió los anticuerpos secretados (IgA)²⁰, y [David Rowe](#) y [John Fahey](#) identificaron la IgD,²¹ y la IgE fue identificada por [Kikishige Ishizaka](#) y [Teruki Ishizaka](#), como una clase de anticuerpos implicados en reacciones alérgicas.²²

- En 1975, [César Milstein](#) y [Georges J.F. Köhler](#) idean el método para la producción de [anticuerpos monoclonales](#).²³ En 1976, los estudios genéticos revelaron la base de la vasta diversidad de los anticuerpos, al ser identificada la recombinación somática de los genes de inmunoglobulina por [Susumu Tonegawa](#).²⁴

-1.5.17.2)-Formas de Anticuerpos.



-Diagrama de cintas de la [estructura molecular](#) de una [Inmunoglobulina A](#), un tipo de Ig secretable.

-Los [linfocitos B](#) activados se [diferencian](#) en [células plasmáticas](#), cuyo papel es la producción de anticuerpos solubles o bien en linfocitos B de memoria, que sobreviven en el organismo durante los años siguientes, para posibilitar que el sistema inmune recuerde el antígeno, y responda más rápido a futuras exposiciones al agente inmunógeno.²⁵ Los anticuerpos son, por tanto, un producto esencial del [sistema inmunitario adaptativo](#), que aprenden y recuerdan las respuestas a patógenos invasores. Los anticuerpos se encuentran en dos formas: en forma [soluble secretada](#) en la sangre y otros fluidos del cuerpo, y en forma unida a la [membrana celular](#) que está anclada a la superficie de un linfocito B.

-1.5.17.2.1)- Forma Soluble.

-Los anticuerpos solubles son secretados por un linfocito B activado, en su forma de [célula plasmática](#), para unirse a sustancias extrañas y señalizarlas para su destrucción por el resto del sistema inmune. - También se les podría llamar *anticuerpos libres* hasta que se unen a un antígeno, y acaban como parte de un [complejo antígeno-anticuerpo](#) o como *anticuerpos secretados*. En estas formas solubles, se unen a las inmunoglobulinas moléculas adicionales. En la IgM, por ejemplo, encontramos una glicoproteína unida a la Fracción constante, mediante puentes disulfuro de unos 15 KD, llamada cadena J. Al isotipo IgA, además, se le une la llamada "pieza de secreción". Se trata de una glicoproteína, que se forma en las [células epiteliales](#) y [glándulas exocrinas](#), y que posteriormente se une a la inmunoglobulina para facilitar su secreción. (Peña, 1998).

-1.5.17.2.2)- Forma Anclada a Membrana.

-La forma anclada a membrana de un anticuerpo, se podría llamar *inmunoglobulina de superficie* (slg) o *inmunoglobulina de membrana* (mlg), que no es secretado: siempre está asociado a la [membrana celular](#). Forma parte del [receptor del linfocito B](#) (BCR), que permite a éste detectar cuando un antígeno específico está presente en el organismo, desencadenando la activación del linfocito B.²⁶ El BCR se compone de anticuerpos IgD o IgM, unidos a la superficie de membrana, y sus heterodímeros asociados Ig-α e Ig-β, que tienen capacidad de producir la [transducción de señal](#) del reconocimiento del anticuerpo a la célula.²⁷ Un linfocito B humano típico, tiene entre 50.000 y 100.000 anticuerpos unidos a su superficie.²⁷ Tras el acoplamiento del antígeno, éstos se agrupan en grandes parches, cuyo diámetro puede exceder de 1µm, en [balsas lipídicas](#) que aislan los BCRs : receptores de la célula B, de la mayor parte de los restantes receptores de [señalización celular](#).²⁷ Estos parches podrían mejorar la eficiencia de la [respuesta inmune celular](#).²⁸ En los seres humanos, la superficie celular está libre de otras proteínas, alrededor de los receptores de los linfocitos B, en distancias de algunos miles de [angstroms](#),²⁷ lo cual reduce de tal manera las influencias que compiten con su función, que incluso aísla a los BCRs. Véase también: [Receptor de linfocitos T](#).

-1.5.17.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.

-Tipos de anticuerpos en mamíferos:

Nombre Tipos Descripción

Complejos de anticuerpos

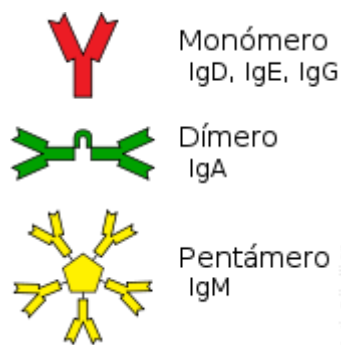
[IgA](#) 2 Se encuentra en las [mucosas](#), como el [tubo digestivo](#), el [tracto respiratorio](#) y el [tracto urogenital](#). Impide su colonización por [patógenos](#).²⁹ También se encuentran en la [saliva](#), las [lágrimas](#) y la [leche](#).

[IgD](#) 1 Su función consiste principalmente en servir de receptor de antígenos en los linfocitos B que no han sido expuestos a los antígenos.³⁰ Su función está menos definida que en otros isotipos.

[IgE](#) 1 Se une a [alérgeno](#) y desencadena la liberación de [histamina](#) de las [células cebadas](#) y [basófilos](#) y está implicada en la [alergia](#). También protegen contra gusanos parásitos.⁵

[IgG](#) 4 Proporcionan, en sus cuatro formas, la mayor parte de la protección inmunitaria basada en anticuerpos contra los patógenos invasores.⁵ Es el único anticuerpo capaz de cruzar la [placenta](#) para proporcionar al feto inmunidad pasiva.

[IgM](#) 1 Se expresa en la superficie de los linfocitos B y en forma de secreción



con gran avidez por su diana.
Elimina los patógenos en los
estadios tempranos de la respuesta
inmune mediada por linfocitos B
(humoral) hasta que existen
suficientes IgGs.^{5 30}

-Los anticuerpos pueden presentarse en distintas variedades conocidas como [isotipos](#) o clases. En [mamíferos placentados](#), existen cinco isotipos de anticuerpos conocidos como: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Se nombran mediante el prefijo "Ig", que significa inmunoglobulina y difieren en: sus propiedades biológicas, localizaciones funcionales y capacidad para reconocer diferentes tipos de antígenos, como se muestra en la tabla.³¹

-El isotipo cambia durante el desarrollo y la activación de los linfocitos B. Antes de la maduración de estos últimos, cuando aún no se han expuesto a su antígeno, se conocen como linfocitos B vírgenes, y solo expresan el isotipo IgM en su forma anclada a la superficie celular. Los linfocitos comienzan a expresar tanto IgM como IgD, cuando alcanzan la madurez, y en ese momento están listos para responder a su antígeno.³² La activación de los linfocitos B sigue al encuentro y unión de éste con su antígeno, lo que estimula a la célula para que se divida y se [diferencie](#) en una célula productora de anticuerpos, denominada [plasmática](#). En esta forma activada, los linfocitos B comienzan a [secretar](#) anticuerpos en lugar de anclarlos a la membrana. Algunas células hijas de los linfocitos B activados, sufren un [cambio isotópico](#), un mecanismo que provoca que la producción de anticuerpos en las formas IgM o IgD, se trasmute a los otros tipos, IgE, IgA o IgG, que desempeñan distintos papeles en el sistema inmunitario.

-1.5.17.3.1)- Alotipos.

-Se entiende por alotipo las pequeñas diferencias en la secuencia de [aminoácidos](#), en la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos producidos por los distintos individuos de una especie, que se heredan de forma [mendeliana](#) (Peña, 1998). En seres humanos, se han descrito 3 tipos de determinantes alotípicos:

- En [1956](#) Grubb y Laurell, descubrieron el sistema Gm, en la clase de inmunoglobulinas IgG. Este sistema puso de manifiesto los diversos alotipos de las cadenas pesadas. También permite diferenciar cuatro subclases en estas moléculas: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 y son determinados genéticamente.³³
- [C. Ropartz](#) y colaboradores descubrieron en [1961](#), el sistema Km : llamado Inv al principio, localizado en la cadena ligera Kappa. Este alotipo está presente en todas las clases de inmunoglobulina.
- También existe el sistema ISf, situado en la cadena pesada $\gamma 1$ de la IgG1. La expresión de esta especificidad aumenta con la edad, siendo de un 25 % de los sujetos antes de los 20 años, hasta un 60 % después de los 70 años en los [caucasoides](#).
- Los alotipos definidos por el sistema Am se sitúan en las IgA, y más precisamente en las cadenas $\alpha 2$. Existen dos isotipos, $\alpha 1$ y $\alpha 2$, que caracterizan las subclases Am1 y Am2 de las IgA. (Staff, 2003)

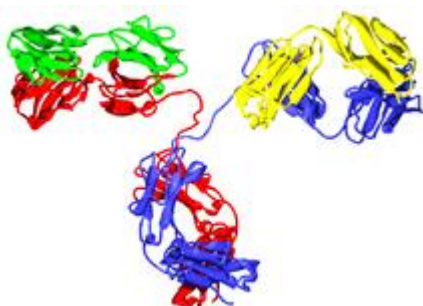
-1.5.17.3.2)- Idiotipo.

-El idiotipo es el [epítipo](#) propio de una molécula, perteneciente a un clon en particular. Este elemento forma parte o está muy próximo al lugar de reconocimiento del antígeno, y está situado en la porción

variable Fab. En otras palabras, es el paratopo, o la región cercana de una inmunoglobulina, que puede ser reconocido como un epitopo por ciertos linfocitos (Staff, 2003). Según la Teoría de [Jerne](#), la formación de anticuerpos antiidiotipo, formaría una red (red de Jerne), cuya función sería la regulación de la [síntesis](#) de nuevas inmunoglobulinas. (Peña, 1998).

-1.5.17.3.4)- Estructura.

-Los anticuerpos son [proteínas plasmáticas globulares](#) pesadas (~150 kDa), también conocidas como inmunoglobulinas. Tienen cadenas de azúcares unidas a alguno de sus residuos [aminoácido](#).³⁴ En otras palabras, los anticuerpos son [glicoproteínas](#). La unidad básica funcional de cada anticuerpo es el [monómero](#) de inmunoglobulina, que contiene una sola unidad de Ig. Los anticuerpos secretados también pueden ser [diméricos](#) con dos unidades Ig, como en el caso de las IgA; tetraméricos con cuatro unidades Ig, como en el caso de las IgM de [teleósteo](#); o pentaméricos con cinco unidades de IgM, como en el caso de las IgM de mamíferos.³⁵



-Las inmunoglobulinas constan de distintos dominios, que a su vez se agrupan en las dos cadenas pesadas (rojo y azul) y las dos cadenas ligeras (verde y amarillo) del anticuerpo. Los dominios de la inmunoglobulina están compuestos de entre 7 (en el caso de la IgC) y 9 (IgV) plegamientos β .³⁶

-1.5.17.4.1)- Primeros Trabajos.

-Las primeras investigaciones sobre la estructura de los anticuerpos fueron realizadas mediante sencillas [digestiones](#) con [pepsina](#) y [papaína](#), por [Rodney Robert Porter](#) y [Gerald M. Edelman](#), seguidas de [electroforesis](#). Ambos recibieron por ello el [Premio Nobel](#) de medicina en [1972](#). También fue importante la figura de [Alfred Nisonoff](#):

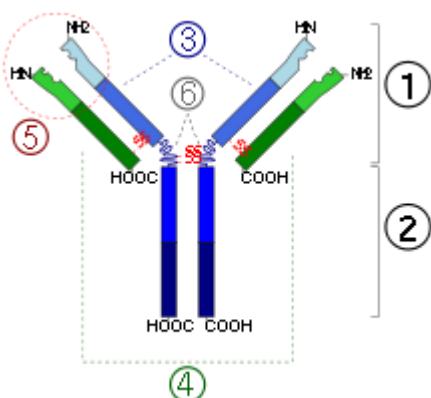
- En los [años 1950](#), Porter procede a hacer una digestión suave con papaína, obteniendo tres fragmentos, dos de los cuales retenían la especificidad de antígeno (Fab), mientras que el tercero no mostraba actividad de unión, mientras que se podía [cristalizar](#) (Fc).
- En [1959](#), Edelman, utilizando 2-[Mercaptoetanol](#) y [urea](#), seguido de electroforesis, consigue aislar las cadenas ligeras y pesadas, al disociar sus [enlaces disulfuro](#) y no covalentes.
- Ese mismo año, Porter identificó los componentes de las cadenas ligeras y pesadas que se encontraban en sus fragmentos de papaína y pepsina, y consigue sus [pesos moleculares](#).
- En [1960](#), Nisonoff demostró que la digestión con pepsina de IgG's producía un fragmento bivalente, que en realidad está formado por otros dos, que el denominó F (ab')₂.³⁷

-1.5.17.4.2)- Dominios de Inmunoglobulina.

-El monómero de Ig es una molécula en forma de "Y", que consta de dos cadenas de [polipéptido](#); dos *cadenas pesadas* idénticas y dos *cadenas ligeras* idénticas conectadas, por enlaces disulfuro.³¹ Cada cadena se compone de [dominios estructurales](#), llamados dominios Ig. Estos dominios contienen entre 70 y 110 [aminoácidos](#), y se clasifican en diferentes categorías, por ejemplo en variables (IgV) y constantes (IgC), de acuerdo con su tamaño y función.³⁸ Tienen un "pliegue inmunoglobulina" característico en el cual dos [láminas beta](#), generan una forma de "sándwich", permaneciendo juntas por interacciones entre [cisteínas](#) bien conservadas a lo largo de la evolución, así como otros aminoácidos cargados.

-1.5.17.4.3)- Cadena Pesada.

-Hay cinco tipos de Ig en mamíferos, que se nombran por letras griegas: α , δ , ϵ , γ y μ .³ El tipo de cadena pesada presente define la *clase* del anticuerpo. Estas cadenas se encuentran en los anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM respectivamente. Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño y composición: α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos, mientras que μ y ϵ poseen aproximadamente 550 [aminoácidos](#).³



1. [Región Fab](#)
2. [Región Fc](#)
3. [Cadena pesada](#) con un dominio variable (V_H) seguido por un dominio constante (C_H1), una región bisagra, y dos más constantes, los dominios (C_H2 y C_H3).
4. [Cadena ligera](#) con un dominio variable (V_L) y uno constante (C_L)
5. Lugar de unión al antígeno (paratopo)
6. Regiones bisagra.

-Las cadenas pesadas γ , α y δ tienen una región constante compuesta de *tres* dominios estructurales Ig en [tándem](#), y una región bisagra para proporcionarle flexibilidad.³¹ Las cadenas pesadas μ y ϵ tienen una región constante compuesta por *cuatro* dominios inmunoglobulina.³ La región variable de la cadena pesada difiere en los anticuerpos producidos en los diferentes linfocitos B, pero es idéntica para todos los anticuerpos producidos por el mismo linfocito B o por su línea clonal. La región variable de cada cadena pesada es de aproximadamente 110 aminoácidos, y está compuesto por un único dominio Ig.

-Recientemente se ha podido determinar la [topología in vivo](#) del gen de la cadena pesada, *Igh*, siendo este uno de los primeros estudios en este campo. El resultado es que la cromatina se dispone formando giros sucesivos unidos por "linkers", dando lugar a formas similares a una flor. La posición relativa de los

distintos segmentos, varía drásticamente a lo largo del desarrollo del [linfocito B](#), permitiendo así un mayor rango de interacciones genómicas.³⁹.

-1.5.17.4.4)- Cadena Ligera.

En los mamíferos hay dos tipos de [cadena ligera](#), llamados lambda (λ) y kappa (κ).³ Una cadena ligera contiene dos dominios sucesivos: un dominio constante y un dominio variable. La longitud aproximada de la cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos.³ Cada anticuerpo contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas. Solo un tipo de cadena ligera, κ o λ , está presente dentro del mismo anticuerpo en mamíferos. Otros tipos de cadenas ligeras como la cadena iota (ι), se encuentran en los [vertebrados](#) inferiores como los [condrictios](#) y [teleósteos](#).

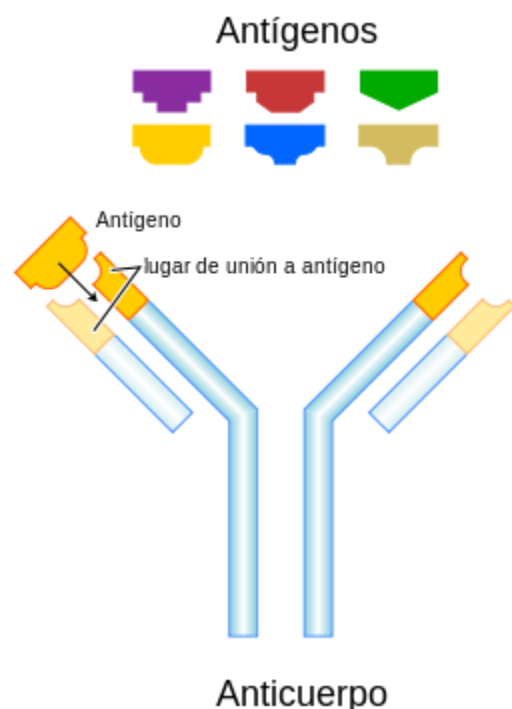
-1.5.17.4.5)- Regiones Fab y Fc.

-Algunas partes del anticuerpo tienen funciones únicas. Los extremos de la "Y", por ejemplo, contienen el lugar que se une al antígeno y por tanto, reconoce elementos extraños específicos. Esta región del anticuerpo se llama [fragmento de unión al antígeno](#) o región Fab. Está compuesta de un dominio constante y otro variable de cada una de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo.⁴⁰ El paratopo está conformado por los dominios variables de la cadena pesada y ligera, en el extremo amino terminal del monómero de anticuerpo. El papel que desempeña la base de la "Y", consiste en modular la actividad de la célula inmunitaria. Esta región se llama [fragmento cristalizable](#) o Fc, y está compuesta por dos o tres dominios constantes de ambas cadenas pesadas, dependiendo de la clase del anticuerpo.³ Mediante la unión a proteínas específicas la región Fc, se asegura que cada anticuerpo genera una respuesta inmune apropiada para un antígeno dado.⁴¹ La región Fc también se une a varios [receptores celulares](#), como el [receptor del Fc](#) y otras moléculas del sistema inmunitario, como las proteínas del [complemento](#). Al efectuar esto, media en diferentes efectos [fisiológicos](#), incluyendo la: [opsonización](#), [lisis](#) celular y desgranulación de las [células cebadas](#), [basófilos](#) y [eosinófilos](#).^{31 42}.

-1.5.17.5)- Función.

- [Sistema inmunitario](#).

-Puesto que los anticuerpos se dan de forma libre en el torrente sanguíneo, se dice que son parte del [sistema inmunitario humoral](#). Los anticuerpos circulantes son producidos por líneas clonales de linfocitos B, que responden específicamente a un [antígeno](#), que puede ser un fragmento de proteína de la [cápside](#) viral, por ejemplo. Los anticuerpos contribuyen a la inmunidad de tres formas distintas: pueden impedir que los patógenos entren en las células o las dañen al unirse a ellas : neutralización. Pueden estimular la eliminación de un patógeno por los [macrófagos](#) y otras células, revistiendo al patógeno : opsonización; y pueden desencadenar la destrucción directa del patógeno estimulando otras [respuestas inmunes](#) como la vía del complemento : lisis.⁴³.



Cada anticuerpo se une a un antígeno específico de forma similar a una llave en una cerradura.

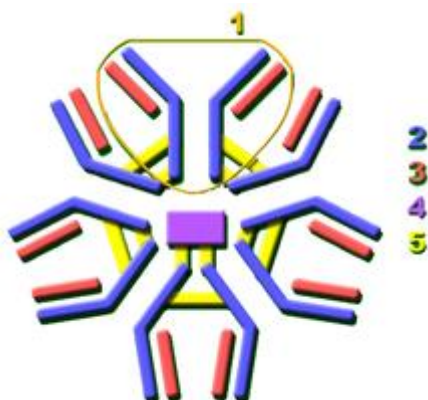
-1.5.17.5.1)-Activación del Complemento.

-Los anticuerpos que se unen a la superficie de los antígenos, por ejemplo, en una [bacteria](#), atraen los primeros componentes de la [cascada del complemento](#), mediante su región Fc e inician la activación del sistema "clásico" del complemento.⁴³ Esto acaba con la muerte de la bacteria de dos formas:⁵ Primero, la unión de las moléculas del complemento con el anticuerpo, marca al microbio para la ingestión por los [fagocitos](#) en un proceso llamado [opsonización](#). Estos fagocitos son atraídos por ciertas moléculas del complemento. En segundo lugar, algunos componentes del [sistema del complemento](#), forman un [complejo de ataque a membrana](#), para ayudar a los anticuerpos a matar a la bacteria, por medio de lisis. Los anticuerpos más efectivos en la activación del Sistema del Complemento son: los de tipo IgM y los de tipo IgG subclase 1 y 3 (IgG1 e IgG3).⁴⁴

-1.5.17.5.2)- Activación de Células Efectoras.

-Para combatir a los patógenos, que se replican en el exterior de las células, los anticuerpos se unen a los patógenos, para ensamblarlos juntos provocando su [aglutinación](#). Puesto que un anticuerpo tiene al menos dos [paratopos](#), se puede unir a más de un antígeno, acoplándose a epítomos idénticos portados en las superficies de esos antígenos. Revistiendo al patógeno, los anticuerpos estimulan las funciones efectoras contra éste, en las células que reconocen la región Fc.⁵
.Aquellas células que reconocen los patógenos revestidos tienen receptores del Fc que, como su nombre indica, interactúan con la región Fc de los anticuerpos IgA, IgG, e IgE. El acoplamiento de un anticuerpo particular con el receptor Fc de una determinada célula, desencadena en ella una función efectora: los fagocitos realizarán la [fagocitosis](#), las [células cebadas](#) y los [neutrófilos](#) producirán la degranulación, las [células asesinas naturales](#) liberarán [citoquinas](#) y moléculas [citotóxicas](#), que finalmente acabarán con la destrucción del microbio invasor. Los receptores Fc son específicos del isotipo, lo que da una mayor

flexibilidad al sistema inmune, afectando solo al mecanismo inmune adecuado para los distintos patógenos.³.

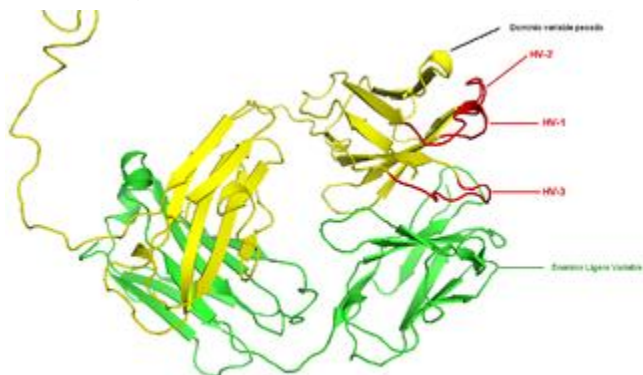


-Las [IgM](#) secretadas de [mamíferos](#) tienen cinco unidades Ig. Cada una de ellas (con el número 1), tiene dos regiones Fab de unión al [epítipo](#), de modo que cada IgM se puede unir hasta a 10 epítipos.

-1.5.17.6)- Diversidad de las Inmunoglobulinas.

-Prácticamente todos los microorganismos pueden desencadenar la respuesta de los anticuerpos. El reconocimiento y la erradicación con éxito de tipos muy distintos de estos últimos, requiere que los anticuerpos posean una enorme diversidad. Su composición de aminoácidos varía, para permitirles interactuar con antígenos muy diferentes.⁴⁵ Se ha estimado que los seres humanos, generan unos 10 mil millones de anticuerpos diferentes, cada uno de ellos capaz de unirse a un epítipo distinto.⁴⁶ Aunque se genera un enorme repertorio de diferentes anticuerpos en un mismo individuo, el número de [genes](#) disponible para fabricar estas proteínas es limitado. En los vertebrados han evolucionado diferentes mecanismos genéticos complejos, para permitir que los linfocitos B generen esta diversidad, a partir de un número relativamente pequeño de genes de anticuerpos.⁴⁷

-1.5.17.6.1)- Variabilidad de Dominios.



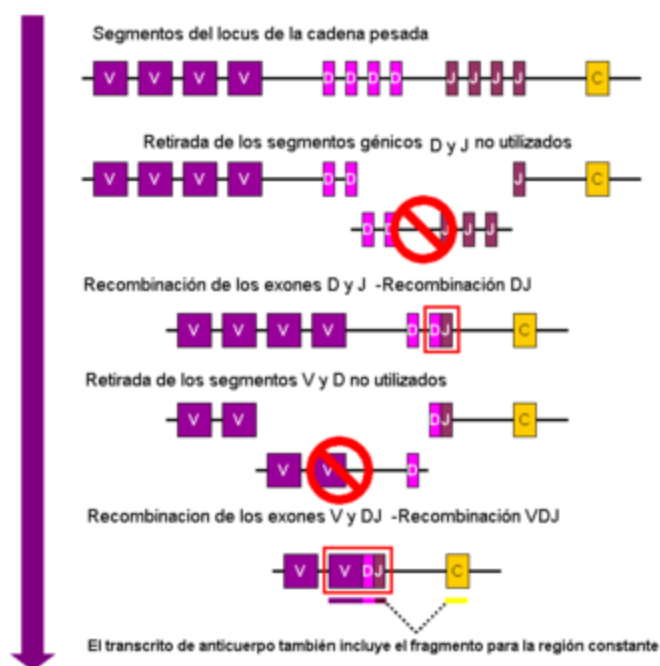
-Se muestran en rojo las regiones hipervariables de la cadena pesada, PDB 1IGT.

-La región ([locus](#)) del [cromosoma](#), que codifica un anticuerpo es grande y contiene varios [genes](#) diferentes para cada dominio del anticuerpo, el locus que contiene los genes para las cadenas pesadas([IGH@](#)) se encuentra en humanos en el [cromosoma 14](#), y los loci son una posición fija en un cromosoma, como la

posición de un gen o de un marcador , marcador que contienen los genes lambda y kappa de la cadena ligera ([IGL@](#) e [IGK@](#)). que se encuentran en los cromosomas [22](#) y [2](#). Uno de estos dominios es conocido como "dominio variable", que está presente en todas las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos, pero pueden ser diferentes entre los distintos anticuerpos generados por las variadas líneas de linfocitos B. Las diferencias entre los dominios variables, se localizan en tres bucles conocidos como regiones hipervariables :HV-1, HV-2 y HV-3; o [regiones determinantes de la complementariedad](#) : CDR1, CDR2 y CDR3. Las CDRs se mantienen entre los dominios variables por regiones de marco conservado. El locus de la cadena pesada contiene unos 65 genes de dominio variable distintos, que difieren en sus CDRs. Combinando estos genes con varios genes de otros dominios, se genera un gran contingente de anticuerpos con un alto grado de variabilidad. A esta combinación se la denomina "recombinación V (D) J", que se desarrolla a continuación.^{[48](#)}.

-1.5.17.6.2)- Recombinación V (D) J.

-Recombinación V(D)J



-Esquema sencillo de la recombinación V (D) J de las cadenas pesadas de inmunoglobulina.

-La [recombinación somática](#) de las inmunoglobulinas, conocida también como *Recombinación V (D) J*, consiste en la generación de una región variable de inmunoglobulina exclusiva. La región variable de cada inmunoglobulina pesada, está codificada por varias partes, que se conocen como segmentos. Éstos son conocidos como segmento variable (V), diversidad (D) y de acoplamiento (joining, en inglés (J)).^{[47](#)}. Los segmentos V, D y J se encuentran en las cadenas pesadas. En las ligeras solo se encuentran los segmentos V y J. Hay múltiples copias de todos estos segmentos organizadas en [tándem](#) en el [genoma](#) de los mamíferos. En la [médula ósea](#), cada linfocito B en desarrollo, ensambla la región variable de su inmunoglobulina, seleccionando y combinando al azar un segmento V con uno D y otro J, o bien uno V y otro J en la cadena ligera. Puesto que existen múltiples copias ligeramente distintas para cada [secuencia genética](#) de los segmentos, se darían diferentes combinaciones que mediante este proceso generan un elevado número de [paratopos](#), y también diferentes especificidades de antígeno.^{[2](#)}.

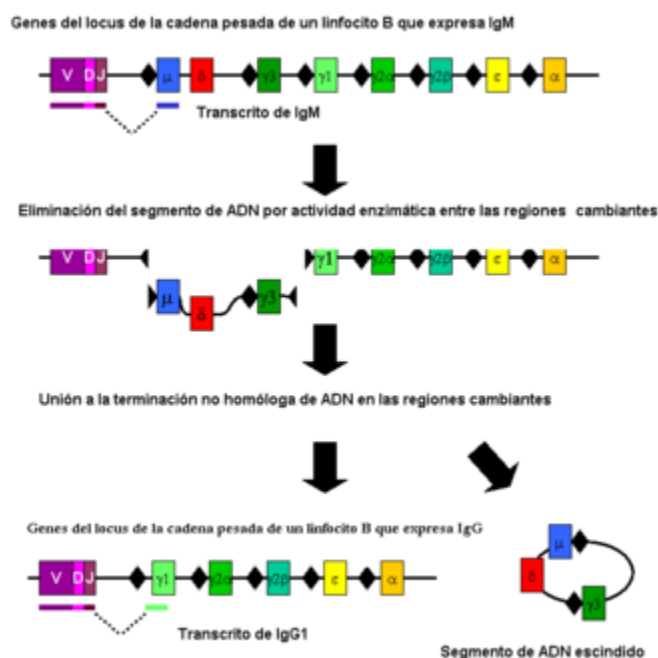
-Tras la producción de una inmunoglobulina funcional por un linfocito B, durante la recombinación V(D)J, no podrá expresar ninguna región variable diferente. A este proceso se le conoce como [exclusión alélica](#). Así pues, cada linfocito B solo puede producir anticuerpos, que contienen un solo tipo de cadena variable.³
[49](#).

-1.5.17.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración de la Afinidad.

-[Hipermutación somática](#)

-[Maduración de la afinidad](#)

-Otro mecanismo, que genera diversidad en los anticuerpos tiene lugar en los linfocitos B maduros. Tras la activación por antígeno, los linfocitos B comienzan a [proliferar](#) rápidamente. En estas células en rápida división, los genes que codifican los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras, sufren una gran tasa de [mutación puntual](#), mediante un proceso llamado *hipermutación somática* (SHM). Ésta produce aproximadamente el cambio de un [nucleótido](#) por gen variable y célula en cada división celular.⁴ Como consecuencia, cualquier célula hija de una línea de linfocitos B, adquiere una ligera diferencia en la secuencia de aminoácidos, de los dominios variables de sus cadenas de anticuerpos.



-Mecanismo de recombinación en el cambio de clase que permite el cambio de isotipo en los linfocitos B activados.

-La hipermutación somática sirve para incrementar la diversidad del reservorio de anticuerpos, e influye en la [afinidad](#) de la unión entre el antígeno y el anticuerpo.⁵⁰ Algunas mutaciones puntuales terminarán por producir anticuerpos, que tienen interacciones más débiles : baja afinidad, con su antígeno que el anticuerpo original, mientras que otras generarán anticuerpos con una interacción más fuerte : alta afinidad.⁵¹ Los linfocitos B que expresan anticuerpos de elevada afinidad en su superficie, recibirán una fuerte señal para que sobrevivan durante las interacciones con otras células, mientras que las que expresan anticuerpos de baja afinidad, morirán por [apoptosis](#).⁵¹ Así pues, los linfocitos B que expresan anticuerpos con una afinidad más elevada por su antígeno, competirán con ventaja contra aquellos de

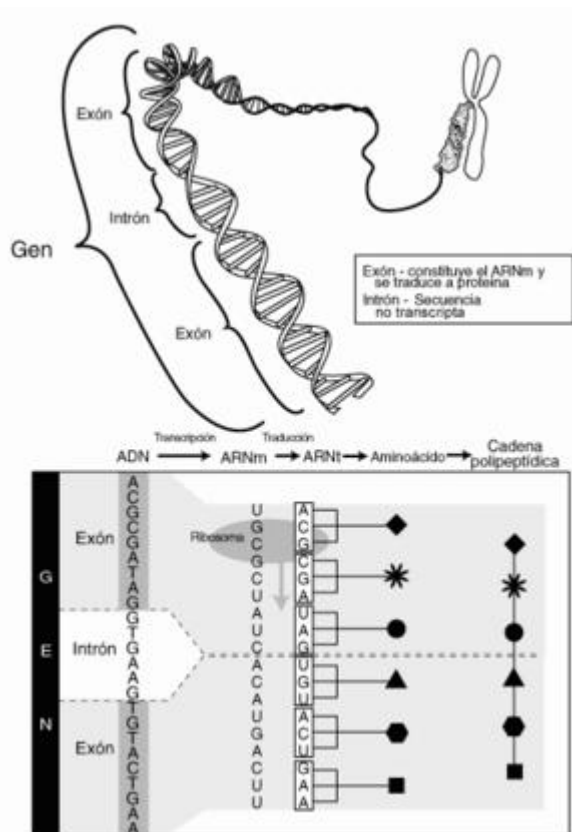
menor afinidad en su función y supervivencia. El proceso de generación de anticuerpos con afinidad aumentada progresivamente, se llama *maduración de la afinidad*. La maduración de la afinidad tiene lugar en los linfocitos B maduros, tras la recombinación V(D)J, y es dependiente del soporte que reciban de los [linfocitos T colaboradores](#).⁵².

-1.5.17.6.4)- Cambio de Clase.

-La [Conmutación de la clase de la inmunoglobulina](#) es un proceso biológico, que tiene lugar tras la activación de los linfocitos B, lo cual le permite la producción de diferentes clases de anticuerpos : IgA, IgE, o IgG.². Estas clases están definidas por las regiones constantes (C) de la cadena pesada de la inmunoglobulina. Inicialmente los linfocitos B vírgenes expresan solo IgM e IgD de superficie con regiones de unión al anticuerpo idénticas. Cada isotipo está adaptado para una función distinta, y por tanto, tras la activación, se necesita un anticuerpo con un efector IgG, IgA o IgE, para la eliminación eficaz del antígeno. .La conmutación de clase permite a la progenie de un solo linfocito B, producir anticuerpos de diferentes isotipos. Solo la región constante de la cadena pesada del anticuerpo cambia durante la conmutación de clase. Las regiones variables, y por tanto la especificidad de antígeno, permanece invariable. De ese modo se producen efectores, con la función adecuada para cada amenaza del antígeno. La conmutación de clase se inicia por [citoquinas](#) (citocinas). El isotipo generado depende de que citoquinas estén presentes en el entorno del linfocito B.⁵³.

-El proceso tiene lugar en el gen de la cadena pesada, por un mecanismo conocido como recombinación de conmutación de clase ("class switch recombination" o CSR). Este mecanismo se basa en secuencias de nucleótidos conservadas, llamadas regiones de conmutación (*Regiones switch o S*), que se encuentran en un punto de la secuencia de [ADN](#) anterior a los genes de la región constante , excepto en la cadena δ . La hebra de [ADN](#) se escinde, por la actividad de ciertas [enzimas](#) en dos regiones S concretas.^{54 55}. El [exón](#) del dominio variable se vuelve a empalmar mediante un proceso llamado [unión de extremos no homóloga](#) ("non-homologous end joining" o NHEJ) a la región constante elegida (γ , α o ϵ). Este proceso concluye formando un gen de inmunoglobulina que codifica un anticuerpo de un isotipo diferente.⁵⁶.

.El exón es la región de un [gen](#) que no es separada durante el proceso de [corte y empalme](#) y, por tanto, se mantienen en el [ARN mensajero](#) maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información para producir la [proteína](#) codificada en el gen. En estos casos, cada exón codifica una porción específica de la proteína completa, de manera que el conjunto de exones forma la región codificante del gen. En [eucariotas](#) los exones de un gen están separados por regiones largas de [ADN](#) (llamadas [intrones](#)) que no codifican.



-Explicación gráfica de intrón y exón

-1.5.17.6.5)- Conversión Génica.

-La conversión génica es un intercambio no recíproco, en el que la [secuencia](#) donante no se modifica, mientras que el [gen](#) aceptor adquiere un segmento del donante por recombinación homóloga. Aunque este mecanismo para generar diversidad en los anticuerpos se conocía, no se le había dado la suficiente relevancia hasta ahora. Se sabe que es muy importante en [aves](#), las cuales usan en sus cadenas ligeras y pesadas, un gran número de [pseudogenes](#) semejantes a las secuencias D, situadas al principio de la secuencia del gen de las cadenas de inmunoglobulina. Posteriormente, estos segmentos cambian [somáticamente](#) la única región V, pudiendo también estar sometidas a [hipermutación](#).⁵⁷ Este mecanismo, curiosamente, también está presente en algunos [mamíferos](#), como los [conejos](#).⁵⁸

-1.5.17.6.6)- Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.

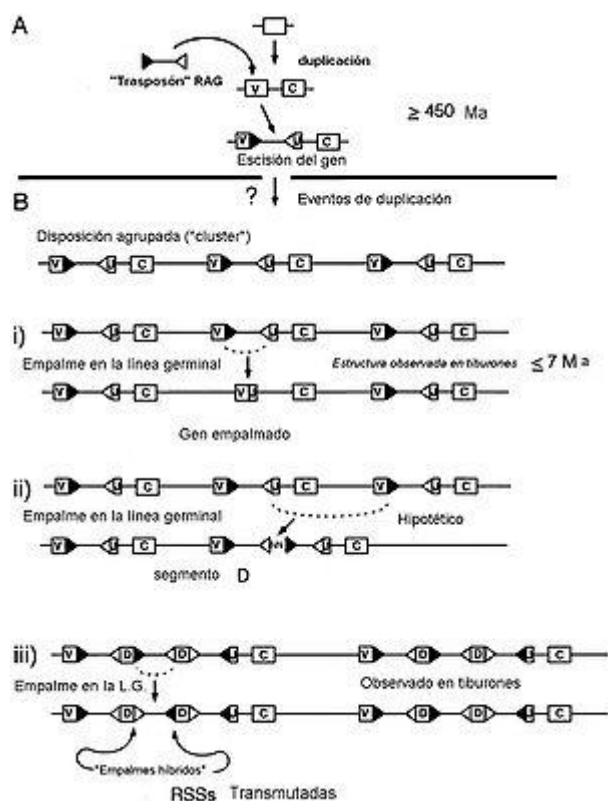
-Una vez reagrupados todos los segmentos, se produce un solo [mARN](#), que se [poliadenila](#). Este ARN abandona el [núcleo](#), dirigiéndose a los [ribosomas](#) del [retículo endoplásmico rugoso](#), donde comienza su [traducción](#). Posteriormente se produce la [glicosilación](#) de los mismos en la parte luminal del RER, y el ensamblaje, cuyo proceso es el siguiente: $H+H \rightarrow H_2+L \rightarrow H_2L_2$. Constituye una excepción la IgM, uniéndose primero una cadena pesada con una ligera. Su destino final, como [receptor](#), o bien ser [secretada](#), depende de si posee o no un fragmento añadido de 19 [aminoácidos](#), en la zona [C-terminal](#). Este [péptido](#) se incorpora a la síntesis, mediante un proceso de [splicing](#). Su presencia determina una región [hidrofóbica](#), capaz de anclarse a la [membrana celular](#) (Peña, 1998).

-1.5.17.7)- Evolución de las Inmunoglobulinas.

-El desarrollo de organismos complejos, con [tejidos](#) y varias líneas celulares, necesitó del desarrollo de nuevas moléculas para asegurar, por un lado, que las células se adherían a otras de la misma colonia, y por otro, la defensa ante posibles intrusos [parásitos](#) o [patógenos](#). Tres tipos de moléculas, las [lectinas](#), las [LLR's](#) y las [inmunoglobulinas](#), han sido utilizadas a lo largo de la evolución, en el desarrollo de sistemas inmunitarios. Sus patrones operativos se mezclan en ocasiones para combinar sus propiedades, aunque existen pocas moléculas que contengan los tres, como es el caso del gen de la [enfermedad poliquística renal](#) (PKD1).⁵⁹.

-Muchos estudios aportan pruebas importantes de que la [superfamilia de las inmunoglobulinas](#), tienen representantes entre las [bacterias](#) y [arqueas](#) (arqueobacterias), o que al menos las presentes en este grupo y las de [eucariotas](#), podrían tener un antepasado común, desde el cual evolucionaron de forma divergente. Así, se han atribuido a este grupo de proteínas "semejantes a inmunoglobulina" bacterianas (Blg's), al receptor de la Fc de Ig en [Streptococcus agalactiae](#), y la [endoglucanasa C](#) de [Cellulomonas fimi](#).⁶⁰ También existen otros ejemplos como la [invasina](#) de [Yersinia pseudotuberculosis](#) o las Lig ([Leptospiral Ig-like](#)) de diversas especies de [Leptospira](#).^{61 62} Tras el hallazgo en [Streptococcus](#), se descubrió una proteína de este tipo en el [fago T4](#). En esta ocasión se destacó que su papel estaba relacionado con la adhesividad celular.⁶³.

-Las proteínas con dominios Ig son comunes en [eucariotas](#) unicelulares, y hasta cierto punto su estructura es un rasgo conservado.⁶⁴ Un ejemplo de ello, sería las alfa aglutininas en [Saccharomyces cerevisiae](#). Se trata de moléculas que median la adhesión celular, y que guardan grandes homologías con el grupo [CD2](#) - [CD4](#) en [humanos](#), cuyo papel es en parte similar, interviniendo en este último caso, la adhesión de los [linfocitos T](#) con las células presentadoras de antígenos y las células diana.⁶⁵



-Intermediarios postulados en la evolución molecular de los loci de las Ig y Los [TCR](#). Para una explicación detallada ver nota.⁶⁶.

-1.5.17.7.1)- Animales Pluricelulares.

-Sin embargo, es en los grupos de animales pluricelulares más primitivos, los [parazoa](#), donde los científicos intentan hallar respuestas al origen del sistema inmunitario adaptativo.⁶⁷ En este sentido, se han dirigido varios trabajos de investigación hacia este grupo, y en especial hacia una [esponja](#) considerada como fósil viviente, [Geodia cydonium](#) y también [Suberites domuncula](#). En esta primera, se encuentran muchos de los tipos de proteínas, que también están implicadas en la inmunidad de [mamíferos](#). En especial, hay dos tipos de la superfamilia de las inmunoglobulinas distintas, las unidas a [receptor tirosín kinasa](#), y las moléculas no enzimáticas de adhesión de las esponjas. Curiosamente, los dominios correspondientes ya demuestran polimorfismo, y aún más, aunque cumplen papeles que son simultáneamente de receptores, y de moléculas de [adherencia celular](#), se sobre regulan en experimentos de [injerto](#).⁶⁸.

.En definitiva, la [superfamilia de las inmunoglobulinas](#), intervino en el surgimiento de la multicelularidad, al mantener la integridad estructural de los organismos, distinguiendo de lo propio de lo ajeno. Esto es debido a que gracias a sus capacidades de generar módulos, de unirse específicamente a otras [proteínas](#), y de formar bastones, así como de oligomerizarse y generar diversidad por [splicing alternativo](#) a partir de material genético limitado, se convierten en ideales, para mediar la adherencia celular, y como receptores de superficie de membrana.^{69 70}.

-En la búsqueda de precedentes del [sistema inmunitario](#) adaptativo, encontramos varios ejemplos de proteínas de la superfamilia de las Ig en [protostomos](#), que cumplen un papel en la defensa inmunitaria, como la [hemolina](#) en [gusanos de seda](#), o la proteína [Dscam](#) en [Drosophila melanogaster](#); así como proteínas relacionadas con el fibrinógeno, con dominios Ig (FREPs) en [gasterópodos](#). Algunas de estas proteínas, que representan una barrera de tipo innato, pueden tener isoformas solubles, y ancladas a membrana, y generar diversidad por [splicing alternativo](#), y en zonas de la molécula diferentes a las cadenas variables de vertebrados.⁷¹.

--1.5.17.7.2)-Deuteróstomos.

-Muchos de los elementos del sistema inmune adaptativo, incluidas las células especializadas, están ya preconfigurados en los organismos más basales de los [deuteróstomos](#). Se han realizado trabajos en el erizo de mar [Strongylocentrotus purpuratus](#), encontrándose un rico [sistema inmunitario](#), con homólogos de importantes reguladores inmunitarios y [hematopoyéticos](#) de [vertebrados](#), algunos de ellos críticos. Se especula por ello, que la [presión evolutiva](#) clave para el desarrollo del complejo sistema inmunitario en deuteróstomos, no fue tanto la amenaza de patógenos, como la existencia de una rica variedad de organismos [simbiontes](#), circunstancia que los propios seres humanos, ponemos en evidencia en nuestra [flora intestinal](#).⁷² Como ilustración de este punto, se ha visto que el 60 % de las especies de [equinodermos](#) se asocian con simbiontes bacterianos.⁷³. En [tunicados](#) continúa el aumento de la complejidad del sistema inmune. En la ascidia [Botryllus schlosseri](#), durante experimentos de injertos no compatibles, se detectaron muchas proteínas que revelan un complejo sistema inmune innato y algunas proteínas con dominio inmunoglobulina.^{74 75}. Lo que resulta más sorprendente, es que también se puede encontrar un homólogo convincente de [RAG1](#), contiguo a una estructura similar a RAG2. Posteriormente se expone la importancia de esto último.⁷⁶ Sin embargo, es en [cefalocordados](#), donde se encuentra las primeras huellas de las actuales inmunoglobulinas. Se han realizado múltiples estudios en el anfibio [Branchiostoma floridae](#), encontrando unas curiosas proteínas, llamadas VCBP : por Proteínas tipo V, que contienen dominios que

se unen a [quitina](#), con grandes homologías con las regiones V (variables) de las inmunoglobulinas, ciertamente implicadas en la respuesta inmunitaria, pero carentes de su variabilidad. Estudios [cristalográficos](#), demostraron que probablemente se trata de una molécula semejante, al ancestro de las actuales regiones variables de vertebrados.^{77 78 79}

.En los actuales [agnatos](#) (peces sin mandíbulas), se dan alguno de los rasgos que identifican un moderno sistema inmunitario adaptativo, mientras que otros están ausentes. Por una parte, existen células que ya contienen gran parte de la maquinaria molecular de los [linfocitos](#). Esto sugiere una evolución de este tipo celular en los [vertebrados](#) más basales, y posiblemente en un [protocordado](#). Existen varias proteínas Ig con dominios semejantes a V, que incluso contienen regiones V y J, aunque están codificados en un único [exón](#) y no es reorganizable. Sin embargo, no poseen un sistema inmunitario como el de los vertebrados, basado en los clásicos anticuerpos solubles, receptores de membrana, reorganización y empalme por RAG. En lugar de ello, esta función es asumida por una serie de proteínas ricas en [repeticiones de leucina](#), que incluso pueden sufrir una compleja recombinación, a resultas de la cual se obtiene una variabilidad equiparable a la de los anticuerpos (10^{14}). Esto constituye un extraordinario ejemplo de evolución paralela.⁸⁰

-1.5.17.7.3)- Gnatostomados.

-Todos los autores coinciden en que la emergencia del moderno sistema inmunitario, tuvo que suceder hace 500 millones de años, durante la [explosión cámbrica](#). Probablemente lo harían dentro de un contexto en el que existirían muchas formas y combinaciones de módulos de proteínas, de las que muchas desaparecerían por las presiones selectivas. En este sentido, una de las cuestiones que suscita el apartado anterior es que si la evidencia [paleontológica](#), indica que los [peces mandibulados](#) actuales proceden de los agnatos, y estos carecen del mismo sistema recombinación de los modernos sistemas inmunitarios, .Seguramente debió existir un antepasado común, un [ostracodermo](#) ancestral que poseyera ambos sistemas. De acuerdo con este punto de vista, el sistema de [recombinación V \(D\) J](#), probablemente representa un desarrollo evolutivo convergente en una rama de los ostracodermos, que precedió a la línea de los gnatóstomos.⁸¹

-En cuanto a las clases de las inmunoglobulinas, en [peces](#) encontramos análogos a la clase [IgM](#), así como la [IgD](#), identificada en muchas especies de [teleósteos](#).⁸² También existen muchas exclusivas, como las que contienen las cadenas pesadas ζ y τ . Posiblemente son isotipos anteriores a la IgM en la evolución.^{83 84} En el caso de los [condrictios](#) también encontramos isotipos exclusivos, además de IgM. Se trata de las IgW (IgX o IgNARC) y las IgNAR.⁸⁵

-El tipo [IgG](#) surge en [anfibios](#) y continúa en [reptiles](#), mientras que el tipo [IgA](#), aparentemente surge en un antepasado común entre [aves](#) y [mamíferos](#). El tipo [IgE](#) parece ser exclusivo de mamíferos (Peña, 1998).

-1.5.17.8)- Aplicaciones Médicas.

-1.5.17.8.1)- Diagnóstico de Enfermedades.

-En muchos [diagnósticos](#) es común la detección de anticuerpos, como prueba de confirmación de la patología. Para ello se realiza una [prueba serológica](#).⁸⁶ Como ejemplos, en ensayos bioquímicos para el diagnóstico de enfermedades, se estima el [título](#) de anticuerpos contra el [virus de Epstein-Barr](#) o contra la [enfermedad de Lyme](#).⁸⁷ Si no se encuentran esos anticuerpos, significa que la persona no está infectada o

que lo estuvo hace *mucho* tiempo, y los linfocitos B que generaban estos anticuerpos se han reducido de forma natural.

-En la inmunología clínica se valora por [nefelometría](#) o turbidimetría, los niveles de las distintas clases de inmunoglobulinas para caracterizar el perfil de anticuerpos del paciente.⁸⁸ Por ejemplo, una observación en elevación del título de las distintas clases de inmunoglobulina, puede ser útil en ocasiones para determinar la causa del daño [hepático](#), mediante diagnóstico diferencial. En este sentido, un título elevado de IgA, indicaría [cirrosis](#) alcohólica; si lo que está elevado son las IgM, se sospecha de [hepatitis viral](#) y [cirrosis biliar primaria](#); mientras que la IgG está elevada en hepatitis vírica, autoinmune y cirrosis.

-Las [enfermedades autoinmunes](#) se puede diagnosticar por anticuerpos que se unen a [epítomos](#) del propio organismo; muchos de ellos se pueden detectar mediante [análisis de sangre](#). Un ejemplo sería el caso de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de superficie de [eritrocitos](#), en la [anemia hemolítica](#) mediada por el sistema inmunitario, que se detectan mediante la [prueba de Coombs](#).⁸⁹ Esta prueba también se usa para rastrear anticuerpos, en la preparación de [transfusiones de sangre](#) y también en las mujeres en el periodo [prenatal](#).⁸⁹

-En la práctica existen muchos métodos inmunodiagnósticos basados en la detección de complejos antígeno-anticuerpo, que se utilizan en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, por ejemplo: [ELISA](#), [inmunofluorescencia](#), [Western blot](#), [inmunodifusión](#) e [inmunolectroforesis](#).

-1.5.17.8.2)- Tratamientos Terapéuticos.

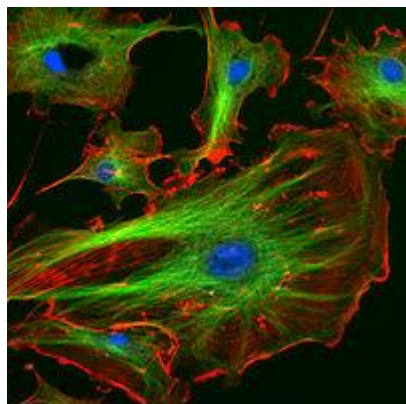
-La terapia de [anticuerpos monoclonales](#), se emplea en el tratamiento de enfermedades como: la [artritis reumatoide](#),⁹⁰ [esclerosis múltiple](#),⁹¹ [psoriasis](#),⁹² y muchas formas de cáncer, incluyendo el [linfoma no Hodgkin](#),⁹³ [cáncer colorrectal](#), [cáncer de cabeza y cuello](#) y [cáncer de mama](#).⁹⁴ Algunas [inmunodeficiencias](#), como: la [agammaglobulinemia ligada al cromosoma X](#) y la [hipogammaglobulinemia](#), consisten en una carencia parcial o completa de anticuerpos.⁹⁵ Estas enfermedades se tratan a veces, induciendo una inmunidad a corto plazo llamada [inmunidad pasiva](#). Ésta se adquiere a través de la infusión de anticuerpos "prefabricados", en forma de [suero](#) humano o animal, inmunoglobulina intravenosa o anticuerpos monoclonales en el individuo afectado.⁹⁶

-1.5.17.8.3)- Terapia Prenatal.

-Las llamadas *Rho (D) Inmunoglobulinas* o inmunoglobulinas anti-RhD son específicos del antígeno humano Rhesus D también conocido como [factor Rhesus](#).⁹⁷ De estos anticuerpos anti-RhD, se conocen varias marcas comerciales, como RhoGAM, BayRho-D, Gamulin Rh, HypRho-D, y WinRho SDF. El factor Rhesus es un [antígeno](#) que se encuentra en los [eritrocitos](#). Los individuos Rhesus-positivo (Rh+) exhiben este anticuerpo en el [glucocálix](#) de sus eritrocitos, mientras que los individuos (Rh-) carecen de él. Durante nacimiento normal, la sangre [fetal](#) puede pasar a la madre por traumas en el parto o complicaciones del embarazo. En el caso de [incompatibilidad Rh](#) entre la madre y el hijo, la consiguiente mezcla de sangre puede sensibilizar a una madre Rh- contra el antígeno Rh del hijo, haciendo que en los siguientes embarazos corran riesgo de [eritroblastosis fetal](#).⁹⁸ Los Anti-RhD se administran como parte del tratamiento prenatal para prevenir la sensibilización que pudiera tener lugar para evitarlo. Al tratar a la madre con anticuerpos anti-RhD, antes e inmediatamente después del trauma y el parto destruye el antígeno Rh del feto en el cuerpo de la madre. Un tema importante es que esto sucede antes de que el antígeno pueda estimular los linfocitos B maternos, que más tarde podrían "recordar" el antígeno Rh

generando linfocitos B con memoria. Por tanto, su sistema humoral inmune no fabricará anticuerpos anti-Rh y no atacará los antígenos Rhesus de su bebé actual o futuro.⁹⁷.

-1.5.17.9)- Aplicaciones en la Investigación Científica.



-Imagen de [Inmunofluorescencia](#) del [citoesqueleto](#) de [eucariotas](#). Los filamentos de [Actina](#) se muestran en rojo, los [microtúbulos](#) en verde y el [núcleo celular](#) en azul.

-En investigación, los anticuerpos purificados se usan en muchas aplicaciones. Son muy habituales para identificar y localizar proteínas intra y extracelulares. Los anticuerpos se usan en la [citometría de flujo](#) para diferenciar los tipos celulares por las proteínas que expresan; los diferentes tipos celulares expresan también diferentes combinaciones de moléculas del [cúmulo de diferenciación](#) (CD) en su superficie y producen diferentes proteínas intracelulares, extracelulares y excretables.⁹⁹ También se usan en [inmunoprecipitación](#), para separar las proteínas y cualquier cosa que esté unida a ellas : co-inmunoprecipitación de otras moléculas, en un [lisado de células](#),¹⁰⁰ en análisis [Western blot](#) para identificar proteínas separadas por [electroforesis](#),¹⁰¹ y en [inmunohistoquímica](#) o [inmunofluorescencia](#) para examinar la expresión de proteínas en secciones de tejidos, o localizar proteínas en el interior de las células con el auxilio de un [microscopio](#).^{99 102} Las proteínas también se pueden detectar y cuantificar con anticuerpos, utilizando técnicas [ELISA](#) y [ELISPOT](#).^{103 104}.

-1.5.17.10)-Variantes de Anticuerpos en Medicina e Investigación.

-En ocasiones se necesita producir anticuerpos específicos, inyectando un [antígeno](#) en un [mamífero](#), como [ratón](#), [rata](#) o [conejo](#), si se requiere poca cantidad; [Cabra](#), [oveja](#) o [caballo](#) si se requiere grandes cantidades. La sangre aislada de estos animales contiene [anticuerpos policlonales](#), que son múltiples anticuerpos que se unen al mismo antígeno en el suero sanguíneo, al cual se denomina [antisuero](#). También se pueden inyectar antígenos en la [yema de huevo](#) de [gallina](#) para producirlos.¹⁰⁵ Sin embargo, para aplicaciones analíticas es necesaria una mayor especificidad, sobre todo si se trata de detectar moléculas muy pequeñas, así como cuando se usan en aplicaciones terapéuticas, en las que se desea bloquear o detectar marcadores muy específicos. Por ello la tecnología de los anticuerpos ha generado algunas variantes, entre las que se destacan:

.Anticuerpos Monoclonales:

.Si se desea obtener anticuerpos específicos para un único epítipo de un antígeno, se aíslan linfocitos secretadores de anticuerpos de un animal, y se immortalizan fusionándolos con una línea celular cancerosa. Las células fusionadas se denominan [hibridomas](#) que continuarán creciendo y secretando anticuerpo en el cultivo. Se aíslan las células de hibridoma individuales, mediante

[clonado por dilución](#), para generar [clones](#) que produzcan todos el mismo anticuerpo. A estos anticuerpos se les denomina [anticuerpos monoclonales](#).¹⁰⁶ Los anticuerpos mono y policlonales generados se pueden purificar utilizando [proteína A/G](#) o [cromatografía de afinidad al antígeno](#).¹⁰⁷

.Anticuerpos de cadena sencilla:

.Es posible generar artificialmente un anticuerpo que cuente solo con las regiones variables de la cadena ligera y pesada, unidas por un pequeño [péptido](#) o un solo [aminoácido](#). En este caso tendremos [anticuerpos de cadena sencilla](#) o scFv's. Actualmente se aplican en técnicas como la [citometría de flujo](#) o la inmunohistoquímica.¹⁰⁸

.Abzimas:

.La mayoría de los anticuerpos se diferencian de otras proteínas por no presentar catálisis [enzimática](#) en su función, por lo que tradicionalmente se consideran proteínas de reconocimiento de superficies [moleculares](#). Sin embargo, en la década de los años 90 del [siglo XX](#) y principios del [siglo XXI](#), diversos estudios de inmunología, encontraron anticuerpos con propiedades catalíticas. Dichos anticuerpos han recibido el nombre de [Abzimas](#). Es posible encontrarlas en cantidades bajas en el suero de personas sanas. Un ejemplo de la existencia de las abzimas en el cuerpo humano, fue la detección de Abzimas contra [ADN](#) en la leche materna.¹⁰⁹ Entre algunas otras de estas actividades catalíticas detectadas, están las de peptidasas inespecíficas y amilolíticas (degradación de almidón). Por otro lado se ha observado un incremento en el nivel de abzimas en enfermedades de tipo [autoinmune](#). Sin embargo, normalmente se fabrican de forma artificial, generando anticuerpos contra el compuesto intermediario de una reacción para la que se desea crear una enzima. En algunas ocasiones podrían tener aplicaciones terapéuticas e industriales.¹¹⁰
¹¹¹

.Nanoanticuerpos: Existen propuestas para la utilización terapéutica de anticuerpos monoclonales de [camélido](#), también llamados [nanoanticuerpos](#). Éstos son excepcionales en el reino animal, dado su reducido tamaño, debido a que están compuestos únicamente por dos cadenas pesadas.¹¹² Tales peculiaridades les permitirían acceder a localizaciones celulares y antígenos inaccesibles para los anticuerpos normales, además de ser posible su administración oral.¹¹³

.Faboterápicos: Para obtener [antídotos](#) contra [venenos](#) de picaduras por animales como [serpientes](#) o [artrópodos](#), se fabrican [antisueros](#) mediante suero crudo o bien altamente enriquecido en inmunoglobulinas. Estos procedimientos producían un gran número de reacciones [alérgicas](#), como [anafilaxias](#) o la [enfermedad del suero](#). Para evitarlo, en los años 40 y 50 se realizaron estudios de [proteólisis](#), para reducir al mínimo la parte de la molécula implicada en la neutralización del veneno.

.Finalmente se encontró que el fragmento F (ab')₂, resultante de la digestión con [pepsina](#) de los anticuerpos, que carece de las zonas efectoras de la molécula, puede neutralizar igualmente venenos. El Prof. [Alejandro Alagón Cano](#) propuso para este enfoque terapéutico, el nombre de [faboterapia](#), observándose una incidencia mucho menor de reacciones adversas al suero, así como un mejor alcance del compartimento [extravascular](#).¹¹⁴

-1.5.17.11)- Véase También.

- [Anticuerpo monoclonal](#)
- [Autoanticuerpo](#)
- [Inmunoensayo](#)
- [ELISA](#)
- [ELISPOT](#)
- [Inmunoensayo de polarización fluorescente](#)

-1.5.17.12)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑](#) Litman GW, Rast JP, Shambloott MJ, *et al* (1993). «Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire». *Mol. Biol. Evol.* 10 (1): 60–72. [PMID 8450761](#).
 - 2. [Saltar a: ^a ^b ^c ^d](#) Eleonora Market, F. Nina Papavasiliou (2003) [V\(D\)J Recombination and the Evolution of the Adaptive Immune System PLoS Biology](#)1(1): e16.[doi 10.1371/journal.pbio.0000016](#).
 3. [Saltar a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f ^g ^h ⁱ](#) Janeway CA, Jr *et al* (2001). [Immunobiology](#). (5th ed. edición). Garland Publishing. [ISBN 0-8153-3642-X](#).
 4. [Saltar a: ^a ^b](#) Diaz M, Casali P (2002). «Somatic immunoglobulin hypermutation». *Curr Opin Immunol* 14 (2): 235–40. [doi:10.1016/S0952-7915\(02\)00327-8](#). [PMID 11869898](#).
 5. [Saltar a: ^a ^b ^c ^d ^e ^f](#) Pier GB, Lyczak JB, Wetzler LM (2004). *Immunology, Infection, and Immunity*. ASM Press. [ISBN 1-55581-246-5](#).
 6. [Volver arriba ↑](#) Padlan, Eduardo (February de 1994). «Anatomy of the antibody molecule». *Mol. Immunol.* 31 (3): 169–217. [doi:10.1016/0161-5890\(94\)90001-9](#). [PMID 8114766](#).
 7. [Volver arriba ↑](#) «New Sculpture Portraying Human Antibody as Protective Angel Installed on Scripps Florida Campus». [Archivado](#) desde el original el 17 de noviembre de 2010.
 8. [Volver arriba ↑](#) «Protein sculpture inspired by Vitruvian Man». [Archivado](#) desde el original el 17 de noviembre de 2010.
 9. [Volver arriba ↑](#) AGN (1931). «The Late Baron Shibasaburo Kitasato». *Canadian Medical Association Journal*: 206.
 10. [Volver arriba ↑](#) Winau F, Westphal O, Winau R (2004). «Paul Ehrlich--in search of the magic bullet». *Microbes Infect.* 6 (8): 786–9. [doi:10.1016/j.micinf.2004.04.003](#). [PMID 15207826](#).
-
1. [Volver arriba ↑](#) Silverstein AM (2003). «Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute». *Nat. Immunol.* 4 (5): 425–8. [doi:10.1038/ni0503-425](#). [PMID 12719732](#).
 2. [Volver arriba ↑](#) Van Epps HL (2006). «Michael Heidelberger and the demystification of antibodies». *J. Exp. Med.* 203 (1): 5. [doi:10.1084/jem.2031fta](#). [PMID 16523537](#).
 3. [Volver arriba ↑](#) Marrack, JR (1938). *Chemistry of antigens and antibodies* (2nd ed. edición). London: His Majesty's Stationery Office. [OCLC 3220539](#).
 4. [Volver arriba ↑](#) «The Linus Pauling Papers: How Antibodies and Enzymes Work». Consultado el 5 de junio de 2007.
 5. [Volver arriba ↑](#) Silverstein AM (2004). «Labeled antigens and antibodies: the evolution of magic markers and magic bullets». *Nat. Immunol.* 5 (12): 1211–7. [doi:10.1038/ni1140](#). [PMID 15549122](#).
 6. [Volver arriba ↑](#) Edelman GM, Gally JA (1962). «The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins». *J. Exp. Med.* 116: 207–27. [PMID 13889153](#).
 7. [Volver arriba ↑](#) Stevens FJ, Solomon A, Schiffer M (1991). «Bence Jones proteins: a powerful tool for the fundamental study of protein chemistry and pathophysiology». *Biochemistry* 30 (28): 6803–5. [doi:10.1021/bi00242a001](#). [PMID 2069946](#).
 8. [Saltar a: ^a ^b](#) Raju TN (1999). «The Nobel chronicles. 1972: Gerald M Edelman (b 1929) and Rodney R Porter (1917-85)». *Lancet* 354 (9183): 1040. [PMID 10501404](#).
 9. [Volver arriba ↑](#) Tomasi TB (1992). «The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system». *Immunol. Today* 13 (10): 416–8. [PMID 1343085](#).
 10. [Volver arriba ↑](#) Preud'homme JL, Petit I, Barra A, Morel F, Lecron JC, Lelièvre E (2000). «Structural and functional properties of membrane and secreted IgD». *Mol. Immunol.* 37 (15): 871–87. [doi:10.1016/S0161-5890\(01\)00006-2](#). [PMID 11282392](#).

11. [Volver arriba ↑](#) Johansson SG (2006). «The discovery of immunoglobulin E». *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 27 (2 Suppl 1): S3–6. [PMID 16722325](#).
12. [Volver arriba ↑](#) Raju, T N (Jan. de 2000). «The Nobel chronicles. 1984: Niels Kai Jerne, (1911-94); César Milstein (b 1926); and Georges Jean Franz Köhler (1946-95)». *The Lancet* 355 (9197): 75. [doi:10.1016/S0140-6736\(05\)72025-0](#). [PMID 10615922](#).
13. [Volver arriba ↑](#) Hozumi N, Tonegawa S (1976). «Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 73 (10): 3628–32. [PMID 824647](#).
14. [Volver arriba ↑](#) Borghesi L, Milcarek C (2006). «From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion». *Immunol Res* 36 (1-3): 27–32. [doi:10.1385/IR:36:1:27](#). [PMID 17337763](#).
15. [Volver arriba ↑](#) Parker D (1993). «T cell-dependent B cell activation». *Annu Rev Immunol* 11: 331–60. [doi:10.1146/annurev.iy.11.040193.001555](#). [PMID 8476565](#).
16. [Saltar a: ^a ^b ^c ^d](#) [Wintrobe, Maxwell Myer](#) (2004). *Wintrobe's clinical hematology*. John G. Greer, John Foerster, John N Lukens, George M Rodgers, Frixos Paraskevas (11 edición). Hagerstwon, MD: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 453–456. [ISBN 0-7817-3650-1](#).
17. [Volver arriba ↑](#) Tolar P, Sohn HW, Pierce SK (February de 2008). «Viewing the antigen-induced initiation of B-cell activation in living cells». *Immunol. Rev.* 221: 64–76. [doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00583.x](#). [PMID 18275475](#).
18. [Volver arriba ↑](#) Underdown B, Schiff J (1986). «Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface». *Annu Rev Immunol* 4: 389–417. [doi:10.1146/annurev.iy.04.040186.002133](#). [PMID 3518747](#).
19. [Saltar a: ^a ^b ^c ^d](#) [Geisberger R, Lamers M, Achatz G](#) (2006). «The riddle of the dual expression of IgM and IgD». *Immunology* 118 (4): 429–37. [PMID 16895553](#).
20. [Saltar a: ^a ^b ^c ^d](#) [Woof J, Burton D](#) (2004). «Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures». *Nat Rev Immunol* 4 (2): 89–99. [doi:10.1038/nri1266](#). [PMID 15040582](#).
21. [Volver arriba ↑](#) Goding J. «Allotypes of IgM and IgD receptors in the mouse: a probe for lymphocyte differentiation». *Contemp Top Immunobiol* 8: 203–43. [PMID 357078](#).
22. [Volver arriba ↑](#) Grubb, R., and Laurell, A. B., *Acta Path. Microb. Scand.*, 39, 390 (1956). [PMID 13381487](#)
23. [Volver arriba ↑](#) Mattu T, Pleass R, Willis A, Kilian M, Wormald M, Lellouch A, Rudd P, Woof J, Dwek R (1998). «The glycosylation and structure of human serum IgA1, Fab, and Fc regions and the role of N-glycosylation on Fc alpha receptor interactions». *J Biol Chem* 273 (4): 2260–72. [doi:10.1074/jbc.273.4.2260](#). [PMID 9442070](#).
24. [Volver arriba ↑](#) Roux K (1999). «Immunoglobulin structure and function as revealed by electron microscopy». *Int Arch Allergy Immunol* 120 (2): 85–99. [doi:10.1159/000024226](#). [PMID 10545762](#).
25. [Volver arriba ↑](#) [\[1\]](#)
[\[http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/ANTIBODY.gif%5D\]](#). Falta el | título= (ayuda)
26. [Volver arriba ↑](#) Stevenson, JR (18 de agosto). «Immunoglobulin Structure and Function». CAS, Universidad de Miami.
27. [Volver arriba ↑](#) Barclay A (2003). «Membrane proteins with immunoglobulin-like domains--a master superfamily of interaction molecules». *Semin Immunol* 15 (4): 215–23. [doi:10.1016/S1044-5323\(03\)00047-2](#). [PMID 14690046](#).

28. [Volver arriba ↑](#) Murre C, y otros: (2008). «The 3D structure of the immunoglobulin heavy-chain locus: implications for long-range genomic interactions». *Cell* 133 (2). PMID 18423198.
29. [Volver arriba ↑](#) Putnam FW, Liu YS, Low TL (1979). «Primary structure of a human IgA1 immunoglobulin. IV. Streptococcal IgA1 protease, digestion, Fab and Fc fragments, and the complete amino acid sequence of the alpha 1 heavy chain». *J Biol Chem* 254 (8): 2865–74. PMID 107164.
30. [Volver arriba ↑](#) Huber R (1980). «Spatial structure of immunoglobulin molecules». *Klin Wochenschr* 58 (22): 1217–31. doi:10.1007/BF01478928. PMID 6780722.
31. [Volver arriba ↑](#) Heyman B (1996). «Complement and Fc-receptors in regulation of the antibody response». *Immunol Lett* 54 (2-3): 195–9. doi:10.1016/S0165-2478(96)02672-7. PMID 9052877.
32. [↑ Salto a: ^a ^b](#) Ravetch J, Bolland S (2001). «IgG Fc receptors». *Annu Rev Immunol* 19: 275–90. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PMID 11244038.
33. [Volver arriba ↑](#) Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). «The role of the complement system in innate immunity». *Immunol Res* 33 (2): 103–12. doi:10.1385/IR:33:2:103. PMID 16234578.
34. [Volver arriba ↑](#) Mian I, Bradwell A, Olson A (1991). «Structure, function and properties of antibody binding sites». *J Mol Biol* 217 (1): 133–51. doi:10.1016/0022-2836(91)90617-F. PMID 1988675.
35. [Volver arriba ↑](#) Fanning LJ, Connor AM, Wu GE (1996). «Development of the immunoglobulin repertoire». *Clin. Immunol. Immunopathol.* 79 (1): 1–14. PMID 8612345.
36. [↑ Salto a: ^a ^b](#) Nemazee D (2006). «Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance». *Nat Rev Immunol* 6 (10): 728–40. doi:10.1038/nri1939. PMID 16998507.
37. [Volver arriba ↑](#) Peter Parham. "The Immune System. 2nd ed. Garland Science: New York, 2005. pg.47-62
38. [Volver arriba ↑](#) Bergman Y, Cedar H (2004). «A stepwise epigenetic process controls immunoglobulin allelic exclusion». *Nat Rev Immunol* 4 (10): 753–61. doi:10.1038/nri1458. PMID 15459667.
39. [Volver arriba ↑](#) Honjo T, Habu S (1985). «Origin of immune diversity: genetic variation and selection». *Annu Rev Biochem* 54: 803–30. doi:10.1146/annurev.bi.54.070185.004103. PMID 3927822.
40. [↑ Salto a: ^a ^b](#) Or-Guil M, Wittenbrink N, Weiser AA, Schuchhardt J (2007). «Recirculation of germinal center B cells: a multilevel selection strategy for antibody maturation». *Immunol. Rev.* 216: 130–41. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00507.x. PMID 17367339.
41. [Volver arriba ↑](#) Neuberger M, Ehrenstein M, Rada C, Sale J, Batista F, Williams G, Milstein C (2000). «Memory in the B-cell compartment: antibody affinity maturation». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355 (1395): 357–60. doi:10.1098/rstb.2000.0573. PMID 10794054.
42. [Volver arriba ↑](#) Stavnezer J, Amemiya CT (2004). «Evolution of isotype switching». *Semin. Immunol.* 16 (4): 257–75. doi:10.1016/j.smim.2004.08.005. PMID 15522624.
43. [Volver arriba ↑](#) Durandy A (2003). «Activation-induced cytidine deaminase: a dual role in class-switch recombination and somatic hypermutation». *Eur. J. Immunol.* 33 (8): 2069–73. doi:10.1002/eji.200324133. PMID 12884279.
44. [Volver arriba ↑](#) Casali P, Zan H (2004). «Class switching and Myc translocation: how does DNA break?». *Nat. Immunol.* 5 (11): 1101–3. doi:10.1038/ni1104-1101. PMID 15496946.
45. [Volver arriba ↑](#) Lieber MR, Yu K, Raghavan SC (2006). «Roles of nonhomologous DNA end joining, V(D)J recombination, and class switch recombination in chromosomal translocations». *DNA Repair (Amst.)* 5 (9-10): 1234–45. doi:10.1016/j.dnarep.2006.05.013. PMID 16793349.

46. [Volver arriba ↑](#) Weill, JC y otros: (1989). «Somatic hyperconversion diversifies the single V_H gene of the chicken with a high incidence in the D region». *Cell* 59.
47. [Volver arriba ↑](#) Knight, KL: (1992). «Restricted V_H gene usage and generation of antibody diversity in rabbit.». *annu. Rev. immunol.* 10.
48. [Volver arriba ↑](#) Litman, G; Cannon, JP y Dishaw, LJ: (noviembre 2005). «Reconstructing immune phylogeny:new perspectives». *Nature* 5.
49. [Volver arriba ↑](#) Bateman, A; Eddy, SR y Chothia, C (1996). «Members of the immunoglobulin superfamily in bacteria». *Protein Science* 5 (5). [PMID 8880921](#).
50. [Volver arriba ↑](#) Dersch P, Isberg RR. (2000). «An immunoglobulin superfamily-like domain unique to the Yersinia pseudotuberculosis invasin protein is required for stimulation of bacterial uptake via integrin receptors.». *Infect Immun* 68 (5). [PMID 10768991](#).
51. [Volver arriba ↑](#) Matsunaga, J; Ko, AI y colaboradores: (2005). «Pathogenic Leptospira species express surface-exposed proteins belonging to the bacterial immunoglobulin superfamily». *Mol Microbiol* 49 (4). [PMCID PMC1237129](#).
52. [Volver arriba ↑](#) ateman A, Eddy SR, Mesyanzhinov VV: (1997). «A member of the immunoglobulin superfamily in bacteriophage T4». *Virus Genes* 14 (2). [PMID 9237357](#).
53. [Volver arriba ↑](#) Wojciechowicz D, Lu CF, Kurjan J, Lipke PN (1993). «Cell surface anchorage and ligand-binding domains of the Saccharomyces cerevisiae cell adhesion protein alpha-agglutinin, a member of the immunoglobulin superfamily». *Mol Cell Biol* 13 (4). [PMID 8455628](#).
54. [Volver arriba ↑](#) Grigorescu A, Chen MH, Zhao H, Kahn PC, Lipke PN (2000). «A CD2-based model of yeast alpha-agglutinin elucidates solution properties and binding characteristics». *IUBMB Life* 50 (2). [PMID 11185954](#).
55. [Volver arriba ↑](#) Nick Matzke (28 de abril). «Postulated intermediates in the molecular evolution of the Ig and TCR loci». *Annotated Bibliography on the Evolutionary Origin of the Vertebrate Immune System*. Journal of Experimental Medicine.
56. [Volver arriba ↑](#) Müller CI, Blumbach B, Krasko A, Schröder HC (2001). «Receptor protein-tyrosine phosphatases: origin of domains (catalytic domain, Ig-related domain, fibronectin type III module) based on the sequence of the sponge Geodia cydonium». *Gene* 262 (1-2). [PMID 11179687](#).
57. [Volver arriba ↑](#) Kubrycht J, Borecký J, Soucek P, Jezek P (2004). «Sequence similarities of protein kinase substrates and inhibitors with immunoglobulins and model immunoglobulin homologue: cell adhesion molecule from the living fossil sponge Geodia cydonium. Mapping of coherent database similarities and implications for evolution of CDR1 and hypermutation». *Folia Microbiol* (49). 3 [PMID 15259763](#).
58. [Volver arriba ↑](#) Brümmendorf, T y Lemmon, V: (2001). «Immunoglobulin superfamily receptors: cis-interactions, intracellular adapters and alternative splicing regulate adhesion». *Current opinion in cell biology* 13 (5). doi 10.1016/S0955-0674(00)00259-3.
59. [Volver arriba ↑](#) Strecker, G y otros: (2004). «Molecular recognition between glyconectins as an adhesion self-assembly pathway to multicellularity». *J Biol Chem.* 279 (15). [PMID 14701844](#).
60. [Volver arriba ↑](#) «The Evolution of Adaptative Immune Systems». *Cell* (124). 2006. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.001.
61. [Volver arriba ↑](#) Litman, GW y otros: (2006). «Genomic Insights into the Immune System of the Sea Urchin». *Science* 314 (5801). DOI 10.1126/science.1134301.
62. [Volver arriba ↑](#) Noverr, MC y Huffnagle, GB. «Does the microbiota regulate immune responses outside the gut?». *Trends Microbiol* 12. PMID.

63. [Volver arriba ↑](#) Oren M, Douek J, Fishelson Z, Rinkevich B: (2007). «Identification of immune-relevant genes in histoincompatible rejecting colonies of the tunicate *Botryllus schlosseri*». *Dev Comp Immunol* 31 (9). [PMID 17287019](#).
64. [Volver arriba ↑](#) Pancer Z, Diehl-Seifert B, Rinkevich B, Müller WE: (1997). «A novel tunicate (*Botryllus schlosseri*) putative C-type lectin features an immunoglobulin domain». *DNA Cell Biol.* 16 (6). [PMID 9212174](#).
65. [Volver arriba ↑](#) Kapitonov, VV;Jurka, J: (2005). «RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons». *PLoS Biol.* 3.
66. [Volver arriba ↑](#) Cannon JP, Haire RN, Litman GW: (2002). «Identification of diversified genes that contain immunoglobulin-like variable regions in a protochordate». *Nat Immunol* 3 (12). [PMID 12415263](#).
67. [Volver arriba ↑](#) Hernández Prada JA, Haire RN, Allaire M, Jakoncic J, Stojanoff V, Cannon JP, Litman GW, Ostrov DA: (2006). [16799561 «Ancient evolutionary origin of diversified variable regions demonstrated by crystal structures of an immune-type receptor in amphioxus»] [url= incorrecta ([ayuda](#)). [Nature immunology](#) 7 (8). PMID.
68. [Volver arriba ↑](#) Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ, Haire RN, Eason DD, Yoder JA, Prada JH, Ostrov DA: (2007). «Immunoglobulin variable regions in molecules exhibiting characteristics of innate and adaptive immune receptors». *Immunol Res.* 38 (1-3). [PMID 17917037](#).
69. [Volver arriba ↑](#) Cooper, MD y Alder, MN (2006). «The Evolution of Adaptive Immune Systems». *Cell* 124. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.001.
70. [Volver arriba ↑](#) Janvier, P (1999). «Catching the first fish». [Nature](#) 402. PMID.
71. [Volver arriba ↑](#) Stein Tore Solem and Jørgen Stenvik. *Antibody repertoire development in teleosts--a review with emphasis on salmonids and *Gadus morhua* L.* Developmental & Comparative Immunology, Volume 30, Issues 1-2, Antibody repertoire development, 2006, Pages 57-76.
72. [Volver arriba ↑](#) J.D. Hansen, E.D. Landis and R.B. Phillips. *Discovery of a unique Ig heavy-chain isotype (IgT) in rainbow trout: Implications for a distinctive B cell developmental pathway in teleost fish.* Proceedings of the National Academy of Sciences U S A. Volume 102, Issue 19, 2005, pages 6919-24.
73. [Volver arriba ↑](#) N. Danilova, J. Bussmann, K. Jekosch, L.A Steiner. *The immunoglobulin heavy-chain locus in zebrafish: identification and expression of a previously unknown isotype, immunoglobulin Z.* Nature Immunology, Volume 6, Issue 3, 2005, pages 295-302.
74. [Volver arriba ↑](#) H. Dooley and M.F. Flajnik. *Antibody repertoire development in cartilaginous fish.* Developmental & Comparative Immunology, Volume 30, Issues 1-2, Antibody repertoire development, 2006, Pages 43-56.
75. [Volver arriba ↑](#) «[Animated depictions of how antibodies are used in \[\[ELISA\]\] assays](#)». *Cellular Technology Ltd.—Europe*. Consultado el 8 de mayo de 2007. Wikienlace dentro del título de la URL ([ayuda](#))
76. [Volver arriba ↑](#) «[Animated depictions of how antibodies are used in \[\[ELISPOT\]\] assays](#)». *Cellular Technology Ltd.—Europe*. Consultado el 8 de mayo de 2007. Wikienlace dentro del título de la URL ([ayuda](#))
77. [Volver arriba ↑](#) Stern P (2006). «[Current possibilities of turbidimetry and nephelometry](#)». *Klin Biochem Metab* 14 (3): 146–151.
78. [↑ Saltar a:](#) ^a ^b Dean, Laura (2005). «[Chapter 4: Hemolytic disease of the newborn](#)». *Blood Groups and Red Cell Antigens*. NCBI Bethesda (MD): National Library of Medicine (US),.

79. [Volver arriba ↑](#) Feldmann M, Maini R (2001). «Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?». *Annu Rev Immunol* 19: 163–96. [doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.163](#). [PMID 11244034](#).
80. [Volver arriba ↑](#) Doggrell S (2003). «Is natalizumab a breakthrough in the treatment of multiple sclerosis?». *Expert Opin Pharmacother* 4 (6): 999–1001. [doi:10.1517/14656566.4.6.999](#). [PMID 12783595](#).
81. [Volver arriba ↑](#) Krueger G, Langley R, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley L, Lebwohl M (2007). «A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis». *N Engl J Med* 356 (6): 580–92. [doi:10.1056/NEJMoa062382](#). [PMID 17287478](#).
82. [Volver arriba ↑](#) Plosker G, Figgitt D (2003). «Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia». *Drugs* 63 (8): 803–43. [doi:10.2165/00003495-200363080-00005](#). [PMID 12662126](#).
83. [Volver arriba ↑](#) Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, Gutheil J, Harris L, Fehrenbacher L, Slamon D, Murphy M, Novotny W, Burchmore M, Shak S, Stewart S (2001). «First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer». *Oncology*. 61 Suppl 2: 37–42. [doi:10.1159/000055400](#). [PMID 11694786](#).
84. [Volver arriba ↑](#) LeBien TW (2000). «Fates of human B-cell precursors». *Blood* 96 (1): 9–23. [PMID 10891425](#).
85. [Volver arriba ↑](#) Ghaffer A (26 de marzo de 2006). «[Immunization](#)». *Immunology - Chapter 14*. University of South Carolina School of Medicine. Consultado el 6 de junio de 2007.
86. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Aerde J, Wilson R, Davies G, Désilets V, Summers A, Wyatt P, Young D (2003). «Prevention of Rh alloimmunization». *J Obstet Gynaecol Can* 25 (9): 765–73. [PMID 12970812](#).
87. [Volver arriba ↑](#) Urbaniak S, Greiss M (2000). «RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn». *Blood Rev* 14 (1): 44–61. [doi:10.1054/blre.1999.0123](#). [PMID 10805260](#).
88. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Brehm-Stecher B, Johnson E (2004). «[Single-cell microbiology: tools, technologies, and applications](#)». *Microbiol Mol Biol Rev* 68 (3): 538–59. [doi:10.1128/MMBR.68.3.538-559.2004](#). [PMID 15353569](#).
89. [Volver arriba ↑](#) Williams N (2000). «Immunoprecipitation procedures». *Methods Cell Biol* 62: 449–53. [doi:10.1016/S0091-679X\(08\)61549-6](#). [PMID 10503210](#).
90. [Volver arriba ↑](#) Kurien B, Scofield R (2006). «Western blotting». *Methods* 38 (4): 283–93. [doi:10.1016/j.ymeth.2005.11.007](#). [PMID 16483794](#).
91. [Volver arriba ↑](#) Scanziani E. «Immunohistochemical staining of fixed tissues». *Methods Mol Biol* 104: 133–40. [PMID 9711649](#).
92. [Volver arriba ↑](#) Reen DJ. (1994). «Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)». *Methods Mol Biol*. 32: 461–6. [PMID 7951745](#).
93. [Volver arriba ↑](#) Kalyuzhny AE (2005). «Chemistry and biology of the ELISPOT assay». *Methods Mol Biol*. 302: 15–31. [PMID 15937343](#).
94. [Volver arriba ↑](#) Tini M, Jewell UR, Camenisch G, Chilov D, Gassmann M (2002). «Generation and application of chicken egg-yolk antibodies». *Comp. Biochem. Physiol., Part a Mol. Integr. Physiol*. 131 (3): 569–74. [PMID 11867282](#).
95. [Volver arriba ↑](#) Cole SP, Campling BG, Atlaw T, Kozbor D, Roder JC (1984). «Human monoclonal antibodies». *Mol. Cell. Biochem*. 62 (2): 109–20. [PMID 6087121](#).
96. [Volver arriba ↑](#) Kabir S (2002). «Immunoglobulin purification by affinity chromatography using protein A mimetic ligands prepared by combinatorial chemical synthesis». *Immunol Invest* 31 (3-4): 263–78. [doi:10.1081/IMM-120016245](#). [PMID 12472184](#).

97. [Volver arriba ↑](#) Lennard, S (2001). «[Standard Protocols for the Construction of scFv Libraries](#)». *Springer protocols*. DOI 10.1385/1-59259-240-6:059.
98. [Volver arriba ↑](#) Altria, KD (1996). *Capillary Electrophoresis Guidebook Principles, Operation, and Applications*, página 226. Humana Press. [ISBN 1-59259-538-3](#).
99. [Volver arriba ↑](#) Blackburn, GM y colaboradores: (1996). «[Toward antibody-directed "abzyme" prodrug therapy, ADAPT: carbamate prodrug activation by a catalytic antibody and its in vitro application to human tumor cell killing](#)». *PNAS* 93 (2).
100. [Volver arriba ↑](#) Shiro Kobayashi, Helmut Ritter, David Kaplan (2006). *Enzyme-Catalyzed Synthesis of Polymers*, pág. 206. Birkhäuser. [ISBN 3-540-29212-8](#).
101. [Volver arriba ↑](#) Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, Robinson G, Hamers C, Songa EB, Bendahman N, Hamers R., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):446-8
102. [Volver arriba ↑](#) «[Nanobodies herald a new era in cancer therapy](#)». *Medical News*. mayo de 2004.
103. [Volver arriba ↑](#) Cano, AA. «[ANTICUERPOS TERAPEUTICOS: EL CASO DE LOS ANTIVENENOS](#)». Sociedad Mexicana de Bioquímica. Consultado el 25 de agosto de 2008.

-1.5.17.13)- Bibliografía.

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay .
- Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Janeway, CA; Staff, VV. Traducción de Eva Sanz (2003). *Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Elsevier España. [ISBN 978-84-458-1176-4](#).
- Peña Martínez, J (Coordinador) (1998). *Inmunología*. Pirámide. [ISBN 84-368-1213-1](#). Disponible una versión online en <http://www.uco.es>

-1.5.17.14)- Enlaces Externos.

-  [Wikimedia Commons](#) alberga contenido multimedia sobre [Anticuerpo](#).
- Animaciones que representan cómo anticuerpos se utilizan en las técnicas de [ELISPOT](#) y [ELISA](#) (inglés)
- [Bibliografía anotada sobre evolución del sistema inmunitario en vertebrados](#) (Inglés)
- [Nanobodies \(material gráfico\)](#)
- [Anticuerpo base de datos](#)
- BBC Mundo: [Hallan "superanticuerpo" contra todos los virus de gripe](#).

Nota sobre licencia: Algunos de los contenidos del presente artículo han sido traducidos o modificados de [Antikörper](#), [antibody](#) y [anticorps](#) de las wikipedias [alemana](#), [inglesa](#) y [francesa](#) respectivamente, todas ellas bajo licencia [GFDL](#).

alt="" title="" width="1" height="1" style="border: none; position: absolute;" />Obtenido de
«<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticuerpo&oldid=86151016>»

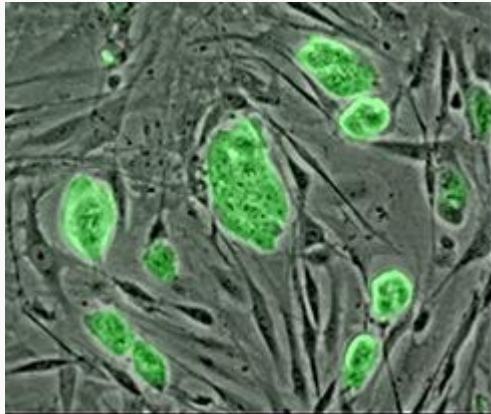
.Categoría: [Anticuerpos](#).

- Esta página fue modificada por última vez el 27 oct 2015 a las 20:04.

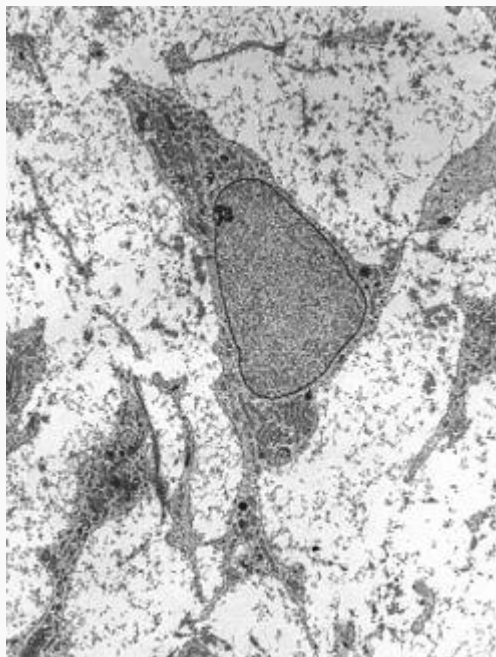
-1.5.18)- CÉLULA MADRE.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

Célula madre



-[Micrografía](#) de células madre embrionarias de [ratón](#) teñidas con un marcador fluorescente verde.



-[Micrografía](#) de una célula madre de adulto que muestra características ultraestructurales típicas.

[Latín](#)

Cellula precursoria

-Las células madre son [células](#) que se encuentran en todos los organismos multicelulares¹, que tienen la capacidad de dividirse, a través de la [mitosis](#), y diferenciarse en diversos tipos de células especializadas, además de [autorrenovarse](#) para producir más células madre. En los mamíferos, existen diversos tipos de células madre, que se pueden clasificar teniendo en cuenta su [potencia](#),² es decir, el número de diferentes tipos celulares en los que puede diferenciarse.³ En los organismos adultos, las células madre y las células progenitoras, actúan en la regeneración o reparación de los [tejidos](#) del organismo.⁴

-Índice:

-1.5.18)- CÉLULA MADRE.

-1.5.18.1)- [Generalidades](#).

-1.5.18.2)- [Tipos de Células Madre](#).

-1.5.18.3)- [Métodos de Obtención de Células Madre](#).

-1.5.18.4)- [Reprogramación de Células Somáticas](#).

-1.5.18.5)- [Células Madre del Cordón Umbilical](#).

-1.5.18.6)- [Células Madre del Líquido Amniótico](#).

-1.5.18.7)- [Tratamientos con Células Madre](#).

- 1.5.18.7.1)- [Tratamientos del Cáncer.](#)
- 1.5.18.7.2)- [Inmunohematología.](#)
- 1.5.18.8)- [Clonación.](#)
- 1.5.18.9)- [Controversia Sobre las Células Madre.](#)
- 1.5.18.10)- [Puntos de Vista.](#)
- 1.5.18.11)- [Políticas sobre Células Madre y Clonación en Por Países.](#)
- 1.5.18.12)- [Referencias.](#)
- 1.5.18.13)- [Bibliografía adicional.](#)
- 1.5.18.14)- [Véase También.](#)
- 1.5.18.15)- [Enlaces Externos.](#)

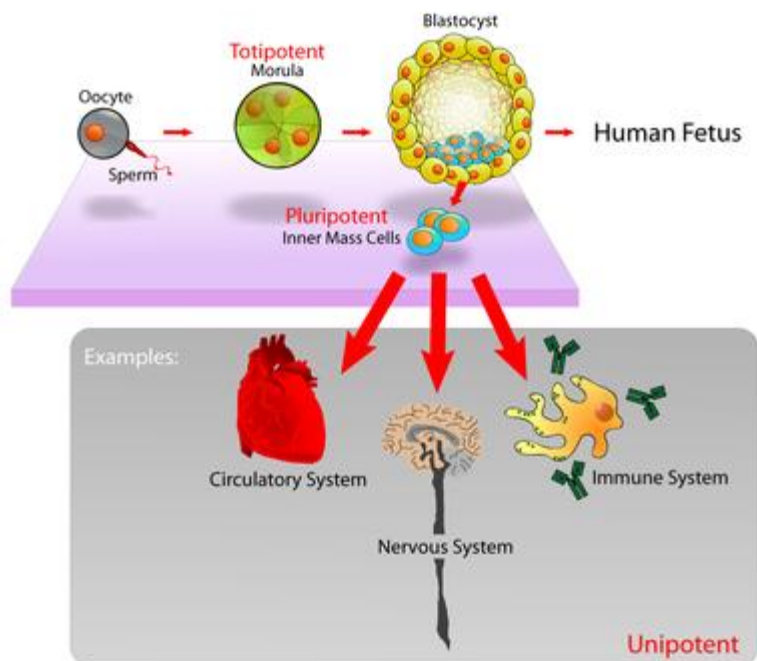
-1.5.18.1)- Generalidades.

-Las células madre, en inglés *stem cells*, donde *stem* significa tronco, traducéndose a menudo como "células troncales"; tienen la capacidad de dividirse [asimétricamente](#), dando lugar a dos células hijas, una de las cuales tiene las mismas propiedades que la célula madre original ([autorrenovación](#)), y la otra adquiere la capacidad de poder diferenciarse si las condiciones ambientales son adecuadas.⁵ La mayoría de los tejidos de un organismo adulto, poseen una población residente de células madre, que permiten su renovación periódica o su regeneración cuando se produce algún daño tisular.⁶ Algunas células madre adultas, son capaces de diferenciarse en más de un tipo celular, como las células madre mesenquimales y las células madre [hematopoyéticas](#), mientras que otras, son precursoras directas de las células del tejido en el que se encuentran, como por ejemplo las células madre de la [piel](#), [músculo](#) o las células madre [gonadales](#) (células madre germinales).

-Las células madre embrionarias son aquellas que forman parte de la masa celular interna de un [embrión](#) de 4-5 días de edad. Éstas son [pluripotentes](#), lo cual significa que pueden dar origen a las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. Una característica fundamental de las células madre embrionarias, es que pueden mantenerse en el embrión o en determinadas condiciones de [cultivo](#), de forma indefinida, formando al dividirse una célula idéntica a ellas mismas, y manteniendo una población estable de células madre. Existen técnicas experimentales, donde se pueden obtener células madre embrionarias sin que esto implique la destrucción del embrión.

-1.5.18.2)-Tipos de Células Madre.

-Las células madre embrionarias pluripotentes se encuentran en la masa celular interna (ICM) del [blastocisto](#). Estas células madre pueden convertirse en cualquier tejido del organismo, con exclusión de la placenta. Sólo las células de una etapa anterior del embrión, la [mórula](#), son totipotentes, capaces de convertirse en todos los tejidos del cuerpo y la placenta.



-Teniendo en cuenta su [potencia](#),² las células madre pueden dividirse en cuatro tipos:³:

- Las células madre totipotentes pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios, como por ejemplo, las tres [capas embrionarias](#), el linaje germinal y los [tejidos](#) que darán lugar al [saco vitelino](#), como los extraembrionarios, como la [placenta](#). Es decir, pueden formar todos los tipos celulares.^{7,8} La célula madre totipotente por excelencia, es el [cigoto](#), formado cuando un [óvulo](#) es [fecundado](#) por un [espermatozoide](#).
- Las [células madre pluripotentes](#) no pueden formar un organismo completo, pero sí cualquier otro tipo de célula correspondiente a los tres linajes embrionarios : [endodermo](#), [ectodermo](#) y [mesodermo](#). Pueden, por tanto, formar linajes celulares. Se encuentran en distintas etapas del [desarrollo embrionario](#). Las células madre pluripotentes más estudiadas son las células madre embrionarias (en inglés *embryonic stem cells* o *ES cells*), que se pueden aislar de la masa celular interna del [blastocisto](#). El blastocisto está formado por una capa externa denominada trofoblasto, formada por unas 70 células, y una masa celular interna constituida por unas 30 células, que son las células madre embrionarias, que tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares que aparecen en el organismo adulto, dando lugar a los tejidos y órganos. En la actualidad se utilizan como modelo, para estudiar el desarrollo embrionario y para entender cuáles son los mecanismos y las señales que permiten a una célula pluripotente, llegar a formar cualquier célula plenamente diferenciada del organismo.
- Las células madre germinales son células madre embrionarias pluripotentes que se derivan de los esbozos gonadales del embrión. Estos esbozos gonadales se encuentran en una zona específica del embrión, denominada cresta gonadal, que dará lugar a los [óvulos](#) y [espermatozoides](#). Tienen una capacidad de diferenciación similar a las de las células madre embrionarias, pero su aislamiento resulta más difícil.⁹ Hoy se pueden manipular células humanas de adulto y generar células con pluripotencialidad inducida (iPS), que se ha visto poseen el mismo potencial de crecimiento y diferenciación de las células madre embrionarias, e irán sustituyendo o ampliando con creces las posibilidades biotecnológicas soñadas para las embrionarias. El compromiso de [Shinya Yamanaka](#),

diseñador de esta tecnología y ganador del premio nobel por su descubrimiento, en relación con su uso hacia otros fines, es un ejemplo de la ética y la responsabilidad del investigador, y supone asumir que la ciencia triunfa al servicio del hombre. Las ventajas técnicas de las iPSC son muchas, las más importantes son: no inducen rechazo inmunológico lo que abre la posibilidad de crear fármacos específicos para un paciente determinado; no requiere la utilización de óvulos humanos, la técnica es muy fácil de realizarse y su costo es reducido.^{10 11}.

- Las células madre multipotentes son aquellas que sólo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario ; por ejemplo: una [célula madre mesenquimal](#) de [médula ósea](#), al tener naturaleza mesodérmica, dará origen a células de esa capa como: [miocitos](#), [adipocitos](#) u [osteocitos](#), entre otras. Otro ejemplo, son las [células madre hematopoyéticas](#) : células madre de la sangre, que puede diferenciarse en los múltiples tipos celulares de la sangre.
- Las células madre unipotentes, también llamadas células progenitoras, son células madre que tiene la capacidad de diferenciarse en sólo un tipo de células.¹² Por ejemplo, las [células madre musculares](#), también denominadas células satélite, sólo pueden diferenciarse en células musculares.

-Además de por el criterio de [potencia](#), las células madre también pueden clasificarse en cuanto a si se encuentran en el embrión o en tejidos adultos. Las células madre adultas se encuentran en tejidos y órganos adultos, y que poseen la capacidad de diferenciarse para dar lugar a células adultas del tejido en el que se encuentran. En humanos, se conocen hasta ahora alrededor de 20 tipos distintos de células madre adultas, que son las encargadas de regenerar los tejidos en continuo desgaste , como: la [piel](#) o la [sangre](#), o tejidos que han sufrido un daño , como por ejemplo el [hígado](#). En esta clasificación se incluyen células madre multipotentes, como las células madre [hematopoyéticas](#) de la [médula ósea](#) , encargadas de la formación de la sangre. En la misma médula ósea, aunque también en sangre del [cordón umbilical](#), en sangre periférica y en la [grasa](#) corporal, se ha encontrado otro tipo de células madre adultas, denominadas [mesenquimales](#), que puede diferenciarse en numerosos tipos de células de los tres derivados embrionarios : musculares, vasculares, nerviosas, hematopoyéticas, óseas, etc..

-1.5.18.3)- Métodos de Obtención de Células Madre.

-Existen diferentes técnicas para la obtención de células madre. Las células madre embrionarias y algunas células madre adultas, pueden aislarse desde su localización original en embriones o tejidos, y mantenerse en condiciones especiales de [cultivo](#) de manera más o menos indefinida. Las fuentes que se utilizan de manera rutinaria o que han empezado a postularse son:

- Embriones crioconservados: La [criopreservación](#) o crioconservación es un método que utiliza [nitrógeno líquido](#) (-196 °C), para detener todas las funciones celulares y así poderlas conservar durante años. Estos embriones son procedentes de los tratamientos de reproducción humana asistida, que cuando se fecundan más de los necesarios, pueden ser donados por los pacientes que se someten a este tratamiento.¹³ Estos embriones crioconservados en fase de [blastocisto](#), pueden conservarse durante cinco años, según lo reglamenta el R.D. 413/1996 [1].¹⁴.
- Blastómeros individuales: Con esta técnica, probada primero en ratones y después en humanos, se consigue no destruir el embrión. Se utilizaron óvulos fecundados de ratón, que se dejaron crecer hasta que tuviesen de 8 a 10 células. Una de estas células se extrae y se cultiva. Con esta técnica se ha logrado obtener dos líneas celulares estables, que mostraban un [cariotipo](#) normal y presentaban marcadores característicos de pluripotencialidad. El embrión del que se obtiene esta célula, es completamente viable por lo que se puede implantar en un útero, y seguir un desarrollo normal.

- [Partenogénesis](#): Este proceso reproductivo no se da en mamíferos. Sin embargo, la partenogénesis puede ser inducida en mamíferos, mediante métodos químicos o físicos [in vitro](#). Como resultado de esta activación, se obtiene una masa celular denominada partenote, de las que se pueden aislar células madre pluripotentes. Esta técnica sólo es aplicable en mujeres.¹⁵
- [Obtención a base de donantes cadavéricos](#): Recientes investigaciones han descrito, que las células madre musculares, sobreviven y mantienen sus propiedades tras un proceso de congelación post-mortem.^{16 17}

-1.5.18.4)- Reprogramación de Células Somáticas.

-Además de la expansión de células madre obtenidas del organismo, se han desarrollado técnicas para [reprogramar](#) células somáticas y convertirlas en células madre pluripotentes.¹⁸

- Reprogramación de células somáticas por transferencia o trasplante nuclear: Consiste en extraer un núcleo de un óvulo no fertilizado y sustituirlos por el núcleo de una [célula somática](#) adulta. Al encontrarse en un ambiente propicio, el citoplasma del óvulo, este núcleo es capaz de reprogramarse. Una ventaja de esta técnica, en sus aplicaciones biomédicas, es obtener células madre que contengan la misma dotación genética, que el paciente, y evitar así problemas de rechazo. Esta técnica se ha realizado con éxito en múltiples especies animales, no en humanos.¹⁸ Este método se ha utilizado con éxito para lo que se conoce como [clonación](#) terapéutica.
- Fusión de células somáticas y células madre embrionarias: Los híbridos entre diversas células somáticas y células madre embrionarias, comparten muchas características con las células madre, lo que indica que el fenotipo pluripotente es dominante en los productos resultantes de la fusión. Este tipo de células híbridas, también llamadas [heterocariones](#), son valiosas para el estudio de los mecanismos genéticos y bioquímicos implicados en la pluripotencia.¹⁸
- Reprogramación por factores de transcripción definidos o [Células madre pluripotentes inducidas](#): En el año [2006](#) el grupo del doctor [Shin'ya Yamanaka](#), de la [Universidad de Kyoto](#), demostró que es posible reprogramar células somáticas adultas, hasta células madre mediante la expresión ectópica de [factores de transcripción](#), generando las denominadas células madre pluripotentes inducidas o células iPS (de *induced pluripotent stem cells* en inglés). En el protocolo original, se reprogramaron con éxito [fibroblastos embrionarios de ratón](#) (MEFs) y fibroblastos adultos, tras infección con [retrovirus](#), que codificaban para los factores de transcripción [Oct4](#), [Sox2](#), [c-myc](#) y [Klf4](#).^{18 19}

-1.5.18.5)-Células Madre del Cordón Umbilical.

-Del cordón umbilical se puede aislar una población de células madre multipotentes, que poseen características embrionarias, que expresan los factores de transcripción [OCT-4](#) y [Nanog](#), y hematopoyéticas, que expresan el marcador de [leucocitos CD45](#).²⁰ Estas células madre adultas pueden diferenciarse en células de la sangre y del sistema inmunológico.

-Las células madre del cordón umbilical son relativamente fáciles de obtener y presentan una baja inmunogenicidad, debido a la baja expresión del [complejo mayor de histocompatibilidad](#) (MHC), por lo que se han comenzado a utilizar en terapias para curar diversas enfermedades:

- [Enfermedades autoinmunes](#) como el [lupus](#).²¹
- Enfermedades hematológicas como la [anemia falciforme](#).²²
- [Diabetes](#).²³

-Además, tienen numerosas ventajas: se pueden almacenar durante 15 años aproximadamente, pueden convertirse en cualquier tipo de célula, tienen un mayor grado de aceptación en familiares que las células de la médula, no tienen virus, se obtienen de manera sencilla sin provocar dilemas éticos, y el número de células obtenidas es mayor que el de las extraídas de la médula.

1.5.18.6)- Células Madre del Líquido Amniótico.

-Gracias a los últimos avances científicos, se demostró que el líquido amniótico contiene células de tejidos embrionarios y extraembrionarios diferenciadas y no diferenciadas, derivadas del ectodermo, del mesodermo y del endodermo. La tipología y las características de las células del líquido amniótico, varían según el momento de la gestación y en función de la existencia de posibles patologías fetales.

Recientemente, se ha tenido constancia de experimentos, que demuestran la presencia de células madre fetales [mesenquimales](#) con potencial diferenciador hacia elementos celulares derivados de tres hojas embrionarias, por ejemplo. Las células madre de líquido amniótico se expanden fácilmente en cultivo, mantienen la estabilidad genética y se pueden inducir a la diferenciación ; según los estudios de [Paolo De Coppi](#), Antony Atala, [Giuseppe Simoni](#), etc., también en células hematopoyéticas. Por eso representan una nueva fuente de células, que podría tener múltiples aplicaciones en ingeniería de los tejidos y en la terapia celular, sobre todo para el tratamiento de anomalías congénitas en el periodo perinatal.

-Las células madre de líquido amniótico no presentan controversia ética²⁴ y pueden conservarse para uso propio.

-1.5.18.7)- Tratamientos con Células Madre.

-El científico japonés [Shinya Yamanaka](#), galardonado con el Premio Nobel de Medicina de 2012, advirtió en declaraciones a los periodistas de los "enormes" riesgos de ciertas "terapias con células madre", que no han sido ensayadas, y que están siendo ofrecidas en las clínicas y hospitales de un número creciente de países.²⁵

-Las células madre podrían tener multitud de usos clínicos y podrían ser empleadas en [medicina regenerativa](#), [inmunoterapia](#) y [terapia génica](#). De hecho en animales, se han obtenido grandes éxitos con el empleo de células madre, para tratar: enfermedades hematológicas, diabetes de tipo 1, párkinson, destrucción neuronal e infartos. Pero aún en el 2012, no existían estudios concluyentes en humanos y la [Agencia Española del Medicamento](#), dependiente del Ministerio de Sanidad, advirtió en octubre de 2012, sobre el riesgo de su uso indiscriminado.^{26 27}

-Algunos descubrimientos médicos permiten creer que los tratamientos con células madre pueden curar enfermedades y aliviar el dolor. Existen algunos tratamientos con células madre, pero la mayoría todavía se encuentran en una etapa experimental. Investigaciones médicas anticipan, que un día con el uso de la tecnología, derivada de investigaciones para las células madre adultas y embrionarias, se podrá tratar el cáncer, diabetes, lesiones de la espina dorsal y daños en los músculos, entre otras enfermedades. Muchos tratamientos prometedores para enfermedades graves, han sido aplicados usando células madre adultas. La ventaja de las células madre adultas sobre las embrionarias, es que no hay problema en que sean rechazadas, porque normalmente las células madre son extraídas del paciente. Todavía existe un gran problema tanto científico como ético sobre esto.

-En los últimos años se está investigando en la proliferación in vitro de las células madre de cordón umbilical, para aumentar el número de células madre, y cubrir la necesidad para un trasplante. Estos estudios son muy prometedores y pueden permitir en un futuro, utilizar células madre de cordón umbilical en terapia génica: pudiéndose así tratar enfermedades causadas por la deficiencia o defecto de un determinado gen. Introduciendo un determinado gen en la proliferación de las células madre in vitro y trasplantar tales células en el paciente receptor. El uso de otros tipos de células, como portadores de genes buenos en pacientes con enfermedades causadas por deficiencias o déficits genéticos, se está experimentando clínicamente.

-1.5.18.7.1)- Tratamientos del Cáncer.

- Recientemente han sido utilizadas las células madre encontradas en la sangre del cordón umbilical para tratar pacientes con [cáncer](#). Durante la quimioterapia, la mayoría de las células en crecimiento, mueren por los agentes cito tóxicos. El efecto secundario de la [quimioterapia](#), es lo que los trasplantes de células madre tratan de revertir; la sustancia que se encuentra sana dentro del hueso del paciente, el tuétano, es remplazada por aquellas perdidas en el tratamiento. En la mayoría de los tratamientos actuales, que usan células madre, es preferible obtenerlas de un donante con el mismo tipo de sangre a usar las del paciente mismo. Solo si es necesario usar las propias células madre , siempre como último recurso y si no se encontró un donante con el mismo tipo de sangre, y si el paciente no tiene guardada su propia colección de células madre , sangre del cordón umbilical; entonces la sustancia contenida en los huesos, será removida antes de la quimioterapia, y reinyectada después.

-1.5.18.7.2)- Inmunohematología.

-El trasplante de células madre hematopoyéticas se ha usado desde hace 50 años, con éxito para tratar múltiples enfermedades: talasemias, anemia falciforme, anemia de Fanconi, errores congénitos del metabolismo, anemia aplásica grave, [inmunodeficiencias combinadas graves](#) (SCID)... También han sido empleadas para el tratamiento de tumores: leucemias agudas mieloides y linfoides, leucemias crónicas mieloides, mielodisplasias, linfomas, mielomas, tumores sólidos de riños, mama, ovario y neuroblastoma, etc.

-Esto se consigue mediante el [trasplante](#) de médula ósea. La médula ósea contiene las células madre precursoras de las células sanguíneas y linfáticas. Se solía sacar del hueso de la cadera, pero actualmente se está sacando de la sangre periférica, tras tratamiento con factores estimulantes del crecimiento. El éxito del trasplante de médula, al igual que en cualquier otro trasplante, depende de la compatibilidad [HLA](#). Pero además de poder producirse rechazo del individuo al tejido trasplantado, el trasplante de médula ósea, presenta la particularidad de que también puede darse en sentido inverso, rechazo del tejido trasplantado al individuo (GVHD: *graft versus host disease*).

-Sin embargo el rechazo GVHD puede presentar una ventaja y ser de interés como inmunoterapia, ya que puede reconocer a las células malignas, con las que compite como extrañas, y permitir una remisión más rápida de la leucemia.

-Tras destruir la médula por radiación o quimioterapia, se realiza el trasplante. A las dos semanas aparecen nuevas células sanguíneas y tras varios meses (autólogos) o más de un año (alotrasplantes), se restituye la función inmune. También es posible el empleo de células madre de cordón con la misma finalidad.

-1.5.18.8)- Clonación.

-Clonación.

-La clonación es el hecho de transferir el núcleo de una célula somática de un paciente, a la célula sin núcleo de una donadora de óvulos. Ésta transferencia actuará como un óvulo fecundado, y comenzará con el proceso de división de la célula. Esto obviamente traerá problemas en la sociedad, puesto a que muchos ciudadanos piensan que no se debería "jugar a ser Dios" y crear un individuo exactamente igual a otro. Esto a su vez trae consigo diversos problemas genéticos a causa de hechos como, por ejemplo, que en las mitocondrias se encuentra el ADN de otro individuo. Se han hecho muchas investigaciones con la clonación. Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a ética y moral entre los investigadores. La doctora Hwang fue una de ellas, ella donó sus óvulos para su investigación, además de pedir a sus compañeras dentro de la investigación, que también donaran. Esto trajo un problema ético, puesto que los investigadores no pueden recibir remuneración monetaria como ella así lo hizo, además un investigador no debe tener ningún éxito personal, sino para toda la comunidad.²⁸

-1.5.18.9)- Controversia sobre las Células Madre.

-El hecho de que estas células actualmente implican el uso de embriones humanos y de tejido cadavérico fetal, conlleva un cuidadoso examen de las cuestiones éticas relacionados con el progreso de la investigación biomédica.²⁹ Contrariamente, las investigaciones médicas opinan que es necesario proceder con las investigaciones de las células madre embrionarias, porque las tecnologías resultantes podrían tener un gran potencial médico, y que el exceso embrionario creado por la fertilización in vitro, puede ser donado para las investigaciones. Esto en cambio, produjo conflictos con el movimiento Pro-Life (Pro-Vida), quienes adjudican la protección de embriones humanos. El constante debate ha hecho que autoridades de todo el mundo, busquen regularidad en los trabajos, y marquen el hecho de que las investigaciones de las células madre embrionarias representan un desafío ético y social.

-De acuerdo con muchas religiones y sistemas éticos, la vida humana comienza en la fecundación. Según sus argumentos, cualquier medida intencional, para detener el desarrollo después de la concepción, se considera como la destrucción de una vida humana. Otros críticos no tienen un problema moral con la investigación con células madre humanas, pero tienen miedo de un precedente para la experimentación humana. Algunos críticos apoyan la idea de la investigación, pero quieren que se impongan estrictas normas legales, que impidan la experimentación genética con humanos, como la clonación y que garanticen que los embriones humanos sólo se obtengan a través de fuentes apropiadas. Prevenir que la investigación con células madre humanas, se convierta en una pendiente resbaladiza hacia experimentos genéticos humanos, es considerado por la mayoría de la sociedad, un punto importante en la controversia de las células madre humanas.

-Dentro de la comunidad médica, existen diferentes posturas, entre ellas que "los blastocitos o embriones son organismos vivos, que dentro de 9 meses serán seres humanos con derechos, por esto, no es ético el destruir el blastocito o embrión para obtener las células madre",³⁰ mientras que otros consideran que en la edad temprana de un embrión, lo que se tiene es un brote de células con su masa interna.

-Además de los problemas éticos que conlleva la destrucción del blastocito, también se encuentra anti-ético el hecho de que se necesiten una cantidad alta de óvulos para la creación de embriones, que serán destruidos luego, y cómo se obtienen esos óvulos. La donante de óvulos es tratada primero con algunas

drogas y hormonas, para que ésta cree muchos óvulos que serán donados. Estas drogas pueden traer problemas de salud, lo cual es anti-ético hacer daño a un paciente con conocimiento.

-La finalidad natural, primaria y principal de la medicina y del progreso técnico-científico, es la defensa y la protección de la vida humana. La ciencia tiene sentido en la medida, que se ajuste a la ética natural salvaguardando la vida. Una ciencia sin la guía de los criterios éticos, acaba revertiéndose en contra del ser humano, para cuyo servicio nació.³¹.

-1.5.18.10)- Puntos de Vista.

-Los debates han motivado al movimiento Pro-Life, el cual se preocupa por los derechos y el estado de un embrión como un humano de temprana edad. Este movimiento cree que las investigaciones relacionadas con las células madre, instrumentaliza y viola lo que llaman la santidad de la vida, y deberían ser consideradas como un asesinato. Las ideas fundamentales de aquellos que se oponen a estas investigaciones, son la defensa de lo que llaman inviolabilidad de la vida humana, y que la vida humana empezaría cuando un espermatozoide fertiliza un óvulo para formar una sola célula.

-Una parte de las investigaciones usa embriones, que fueron creados pero no usados en la fertilización in vitro, para derivar una nueva línea de células madre. La mayoría de estos embriones tiende a ser destruida, o guardada por largos períodos, pasando su tiempo de vida. Solamente en Estados Unidos, se han estimado alrededor de 400.000 embriones en este estado.

-Las investigaciones médicas señalan que las células madre tienen el potencial para alterar dramáticamente el acercamiento a la comprensión y tratamiento de enfermedades, y para aliviar sufrimiento. En el futuro, la mayoría de las investigaciones médicas anticipan el uso de tecnologías derivadas de las investigaciones de células madre para tratar varias enfermedades, donde heridas en la espina dorsal y el párkinson son dos ejemplos, que han sido reconocidos por personas famosas .

-En agosto de 2000, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos dijo: "[...] Investigaciones sobre células madre pluripotentes [...] prometen nuevos tratamientos y posibles curas para muchas enfermedades y lesiones, como párkinson, diabetes, problemas del corazón, esclerosis múltiple, quemaduras y lesiones de la espina dorsal. La NIH cree que el potencial médico de las células madre pluripotentes beneficiarán las tecnologías médicas y serán compatibles con la ética".

.Recientemente, investigaciones de "Advanced Cell Technology" (Tecnología Celular Avanzada) en Woecester, lograron obtener células madre de un ratón, sin matar a los embriones. Si esta técnica se mejora será posible eliminar algunos de los problemas éticos, relacionados con las investigaciones embrionarias de células madre.

-En 2007, se descubrió otra técnica gracias a los equipos de investigaciones de Estados Unidos y Japón. Se reprogramaron las células de la piel humana, para funcionar más como células embrionarias, cuando se les introduce un virus. Extraer y clonar células madre es caro y complejo, pero el nuevo método de reprogramación es mucho más barato. Sin embargo, la técnica puede alterar el ADN, de las nuevas células madre, causando cáncer de piel.

.Tambien, en 2007 se empezó a trabajar con células madre pluripotentes inducidas ("[CPMI](#)"), mediante la manipulación de sólo cuatro genes; más tarde, se ha conseguido reducir el número a sólo dos de esos cuatro genes; e incluso, con sólo introducir en la célula las cuatro proteínas codificadas por los cuatro

genes. El proceso consiste en extraer una célula del paciente a tratar, manipular dichos 4 o 2 genes, o introducirle las cuatro proteínas codificadas por esos cuatro genes, cultivarlas e introducir las en el paciente o provocar su diferenciación hacia el tipo celular que se necesite ; uno o varios, ya que las células madre así creadas se comportan como células embrionarias. Aún no hay experiencia en seres humanos, y se está por resolver el pequeño pero cierto riesgo de tumores.

-1.5.18.11). Políticas Sobre Células Madre y Clonación en Por Países.

-La clonación terapéutica/embrionaria va muy de la mano con este tema. Sin embargo existen países que se oponen a ambas clonaciones o solo una o ninguna. También se oponen a la experimentación con células madre. Por ejemplo:

- Unión Europea: sí líneas celulares embrionarias, no clonación terapéutica.
- Estados Unidos: es legal la creación de líneas celulares, pero sin fondos públicos. La legalidad de la clonación terapéutica depende del estado en que se encuentre. «A partir del 1 de agosto del 2001 no se utilizará fondos gubernamentales para las investigaciones de las células madre embrionarias; además que a partir de ese momento solo se utilizará las líneas celulares preexistentes antes del 1 de agosto de 2001», dijo Bush en una conferencia de prensa. A pesar de que Bush adoptó esta postura, no se opuso a que instituciones privadas experimentaran con células madre embrionarias. Es por esto que surgió la proposición 71 en noviembre de 2004 en California, que autoriza a crear el Institute for Regenerative Medicine en California por un periodo de diez años.³²
- Reino Unido: Sí líneas celulares embrionarias. Sí a la clonación terapéutica.
- Suecia: Sí líneas celulares embrionarias. La clonación terapéutica es legal.
- Israel: legal líneas celulares embrionarias y la clonación terapéutica.
- China: legal líneas celulares embrionarias y la clonación terapéutica.
- Brasil: líneas celulares embrionarias legales de embriones creados por fertilización in-vitro con 3 años de edad/ No legal la clonación terapéutica.
- Corea del Sur: Sí líneas celulares embrionarias. Permitido con autorización del Ministro de salud del país.
- Singapur: líneas celulares embrionarias legal si el blastocito es destruido 14 días después de la fecundación. Es legal la clonación terapéutica.
- Australia: Sí líneas celulares embrionarias, no es legal la clonación terapéutica.

-1.5.18.12)- Referencias.

1. [Volver arriba ↑ Plant and animal stem cells: conceptually similar, molecularly distinct?](#) Sablowski R. Trends Cell Biol. 2004 Nov;14(11):605-11.
2. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) Hans R. Schöler (2007). «The Potential of Stem Cells: An Inventory». En Nikolaus Knoepffler, Dagmar Schipanski, and Stefan Lorenz Sorgner. *Humanbiotechnology as Social Challenge*. Ashgate Publishing, Ltd. p. 28. ISBN 978-0-7546-5755-2.
3. [↑ Saltar a: ^a ^b](#) [What Are Stem Cells and Where Do They Come From?](#) Lori P. Knowles. Stem Cell School.
4. [Volver arriba ↑ Stem Cell Basics en el NIH \(en Inglés\).](#)
5. [Volver arriba ↑ Asymmetric Stem Cell Division: Precision for Robustness](#) Inaba M, Yamashita YM. Cell Stem Cell. 2012 Oct 5;11(4):461-9.
6. [Volver arriba ↑ How important are adult stem cells for tissue maintenance?](#) Dor Y, Melton DA. Cell Cycle. 2004 Sep;3(9):1104-6.

7. [Volver arriba ↑ Totipotency, Pluripotency and Nuclear Reprogramming](#) Mitalipov S, Wolf D. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2009;114:185-99.
8. [Volver arriba ↑ Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues.](#) Hanna JH, Saha K, Jaenisch R. Cell. 2010 Nov 12;143(4):508-25.
9. [Volver arriba ↑ The germ cell--the mother of all stem cells.](#) Donovan PJ. Int J Dev Biol. 1998;42(7):1043-50.
10. [Volver arriba ↑ "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012".](#) Nobelprize.org. 5 Dec 2012. Caulfield, T. & Rachul, C. (2012).
11. [Volver arriba ↑ Science Spin: iPS Cell Research in the News.](#) Clinical Pharmacology & Therapeutics, 89, 644-646 (May 2011) | doi:10.1038/clpt.2010.309
12. [Volver arriba ↑ A family business: stem cell progeny join the niche to regulate homeostasis](#) Hsu YC, Fuchs E. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 Jan 23;13(2):103-14.
13. [Volver arriba ↑ Iriberry, Ainhoa. «Utilizar embriones congelados es mejor que usar los frescos en la fecundación in vitro.» El Mundo.](#) 5 de julio de 2012
14. [Volver arriba ↑ «Congelación de embriones y transferencia de embriones congelados.»](#) Instituto Bernabeu de Medicina Reproductiva.
15. [Volver arriba ↑ Patient-Specific Stem Cell Lines Derived from Human Parthenogenetic Blastocysts](#) Revazova ES, Turovets NA, Kochetkova OD, Kindarova LB, Kuzmichev LN, Janus JD, Pryzhkova MV. Cloning Stem Cells. 2007 Fall;9(3):432-49.
16. [Volver arriba ↑ «Skeletal muscle stem cells adopt a dormant cell state post mortem and retain regenerative capacity.»](#) Latil M, Rocheteau P, Châtre L, Sanulli S, Mémet S, Ricchetti M, Tajbakhsh S, Chrétien F. Nat Commun. 2012 Jun 12;3:903.
17. [Volver arriba ↑ «Could dead bodies soon be harvested for their stem cells? Scientists find 'miracle' cells stay alive for 17 days in corpses.»](#) Mail Online. 13 /05/12.
18. [Volver arriba ↑ Salta a: ^a ^b ^c ^d Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming.](#) Jaenisch R, Young R. Cell. 2008 Feb 22;132(4):567-82. Error en la cita: Etiqueta <ref> no válida; el nombre "Jaenisch" está definido varias veces con contenidos diferentes
19. [Volver arriba ↑ Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.](#) Takahashi K, Yamanaka S. Cell. 2006 Aug 25;126(4):663-76.
20. [Volver arriba ↑ Kurtzberg, J.; Drapkin Lyster, A.; Sugarman, J., Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood, The Journal of clinical investigation: October 2005, volume 115, number 10](#)
21. [Volver arriba ↑ Sun y col.](#)
[<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27548/abstract;jsessionid=A041219290709CF639357C691CEA8E6D.d03t04> Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus.] Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2467-75.
22. [Volver arriba ↑ Grewal SS y col. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis.](#) Blood. 2004 Feb 1;103(3):1147-51.
23. [Volver arriba ↑ Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells.](#) Zhao y col. BMC Med. 2012 Jan 10;10:3.
24. [Volver arriba ↑ Células madre y líquido amniótico: un «descubrimiento reconfortante y seguro».](#)
25. [Volver arriba ↑ Yamanaka alerta contra ciertas 'terapias con células madre' no ensayadas](#) Publicado en elmundo.es el miércoles 10 de octubre de 2012. 2012.
26. [Volver arriba ↑ Sanidad alerta del uso indiscriminado de las 'células madre' como reclamo.](#) Publicado en elmundo.es el 22 de octubre de 2012.

27. [Volver arriba ↑](#) [La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios advierte sobre la posible confusión en la oferta de tratamientos con células madre](#) . Nota informativa publicada el 22 de octubre de 2012.
28. [Volver arriba ↑](#) Whittaker, Peter A. (2005). Therapeutic cloning: the ethical limits Science Direct
29. [Volver arriba ↑](#) Nuffield Council on Bioethics. (2000). Stem Cell Therapy: the ethical issues. London WC1B3EG, 2000.
30. [Volver arriba ↑](#) 1. Godawa, B.(director/escritor) Lines that Divide: The Great stem cell debate [cinta cinematográfica] United States: Boulevard Pictures
31. [Volver arriba ↑](#) German National Ethics Council. (2004). Cloning for reproductive purposes and cloning for the purposes of biomedical research. Berlin, Germany. Sept 13, 2004.
32. [Volver arriba ↑](#) Rennie, J.; Barber, L. (2005) The future of stem cells. Financial Times & Scientific American Report, pg. 24

- 1.5.18.13)- Bibliografía Adicional.

- [Nombela, César](#) (2007). *Células madre, encrucijadas biológicas para la Medicina*. Madrid: Edaf. ISBN 978-84-414-1823-3.
- Roberto Germán Zurriarán (Coord.) (2009). *Células madre. Ciencia, Ética y Derecho*. EIUNSA. ISBN 84-8469-252-3.

-1.5.18.14)- Véase También.

- [Célula madre cancerosa](#)
- [Diferenciación celular](#)
- [Célula madre pluripotente inducida](#)

-1.5.18.15)- Enlaces Externos.

- [International Society for Stem Cell Research \(ISSCR\)](#)
- [La madre de todas las células](#), células madre en el Museo Virtual sobre Genética y ADN "Leyendo el libro de la vida".
- [Genoma España](#) Medicina Regenerativa y Terapia Celular. Informe de Vigilancia Tecnológica
- [Estudios con la células madre](#)

Obtenido de «https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Célula_madre&oldid=86130449»

Categorías:

- [Células madre](#)
- [Embriología](#)
- [Biotecnología](#)
- [Clonación](#)
- [Bioética](#)
- [Tratamientos contra el cáncer.](#)

- Esta página fue modificada por última vez el 27 oct 2015 a las 00:31.

-LIBRO HISTORIA, PATOLOGÍA, CLÍNICA, Y TERAPEÚTICA CIENCIAS COGNITIVAS (LHPCTCC).

Prof.Dr. Enrique BARMAIMON. - Año 2016- 1ª E. Virtual- Montevideo, URUGUAY.