

- LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL-

-AUTOR: Prof. Dr. Enrique Barmaimon.

-

Doctor en Medicina.

Cátedras de Anestesiología

Cuidados Intensivos

Neuroanatomía

Neurofisiología

Psicofisiología

Neuropsicología.

- 6 TOMOS -

- TOMO II -

-AÑO 2017- 1ª Edición Virtual: (15.10.2017)-

- MONTEVIDEO, URUGUAY.

**LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE
BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -**

- Queda terminantemente prohibido reproducir este libro en forma escrita y virtual, total o parcialmente,

por cualquier medio, sin la autorización previa del autor. Derechos reservados.

1ª Edición. Año 2017. Impresión virtual-.svb.smu@org.uy.

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

-Montevideo, 15 de octubre de 2017.

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

- TOMO II-

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- TOMO I -

- ÍNDICE-

- INTRODUCCIÓN.

- CAPÍTULO I -

- 1)-GENERALIDADES ANESTESIA LOCORREGIONAL.

-CAPÍTULO II-

-2)- TIPOS DE ANESTESIA.

-2.1)- Sensación De Dolor.

-2.2)- Objetivos De La Anestesia.

-2.3)- Tipos De Anestesia.

-2.3.1)- ANESTESIA GENERAL.

-2.3.1.1)- Coma.

-2.3.1.2)- Causales.

-2.3.1.3)- Peligro De Pérdida De Conciencia.

-2.3.1.4)- Coma Inducido.

-2.3.1.4.1)- Indicaciones.

-2.3.1.4.2)- Intensidad De Sedación.

-2.3.1.4.3)- Necesidad De Sedación.

-2.3.1.4.4)- Despertar De Coma Inducido.

-2.3.1.4.5)- Paciente En Coma o Sedado Puede Oír A Familiares.

-2.3.1.5)- Mito Sobre Peligros De Anestesia.

-2.3.1.6)- Características Anestesia General.

-2.3.1.6.1)- Factores Que Aumentan Riesgos Anestesia General.

-2.3.1.7)- Conclusiones.

-2.3.2)- ANESTESIA LOCORREGIONAL.

-2.3.2.1)- Generalidades.

-2.3.2.1.1)- ANESTESIA REGIONAL.

-2.3.2.1.1.1)- Anestesia Neuroaxial.

-2.3.2.1.1.1.1)- Generalidades.

-2.3.2.1.1.1.2)- ANATOMÍA.

-2.3.2.1.1.1.3)- DROGAS ANESTÉSICAS.

-2.3.2.1.1.1.4)- Anestesia Raquidea.

-2.3.2.1.1.1.4.1)- Características.

-2.3.2.1.1.1.5)- Anestesia Epidural.

-2.3.2.1.2)- Anestesia Local.

-2.3.2.1.2.1)- ASCITIS.

-2.3.2.1.2.2)- ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

-2.3.2.1.2.2.1)- Indicaciones.

-2.3.2.1.2.2.2)- Preparación.

-2.3.2.1.2.2.3)- Sedación y Anestesia.

-2.3.2.1.2.2.4)- Forma Realización.

-2.3.2.1.2.2.5)- Complicaciones.

-2.3.2.1.2.3)- COLONOSCOPIA.

-2.3.2.1.2.3.1)- Indicaciones.

-2.3.2.1.2.3.2)- Preparación.

-2.3.2.1.2.3.3)- Dejar Medicamentos Habituales.

-2.3.2.1.2.3.4)- Dolor En Colonoscopia.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 2.3.2.1.2.3.5)- Sedación.
- 2.3.2.1.2.3.6)- Forma Realización.
- 2.3.2.1.2.3.7)- Riesgos.
- 2.3.2.1.2.3.8)- Complicaciones.
- 2.3.2.2)- ANESTESIA PLEXAL.
- 2.3.2.2.1)- SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.
- 2.3.2.2.1.1)- División Anatómica.
- 2.3.2.2.1.1.1)- Sistema Nervioso Somático.
- 2.3.2.2.1.1.1.1)- Nervios Espinales.
- 2.3.2.2.1.1.1.2)- Pares Craneales.
- 2.3.2.2.1.1.2)- Sistema Nervioso Autónomo.
- 2.3.2.2.1.1.3)- Raices, Plexos, y Troncos Nerviosos.
- 2.3.2.2.1.1.4)- Plexo Cervical.
- 2.3.2.2.1.1.5)- Plexo Braquial.
- 2.3.2.2.1.1.5.1)- Función.
- 2.3.2.2.1.1.5.2)- Localización.
- 2.3.2.2.1.1.5.2.1)- Troncos.
- 2.3.2.2.1.1.5.2.2)- Fascículos.
- 2.3.2.2.1.1.5.3)- Ramos.
- 2.3.2.2.1.1.5.4)- Nervios Del Miembro Superior.
- 2.3.2.2.1.1.6)- Plexo Lumbosacro.
- 2.3.2.2.1.1.6.1)- Plexo Lumbar.
- 2.3.2.2.1.1.6.1.1)- Ramos.
- 2.3.2.2.1.1.6.2)- Plexo Sacro.
- 2.3.2.2.1.1.6.2.1)- Composición.
- 2.3.2.2.1.1.6.2.2)- Relaciones.
- 2.3.2.2.1.1.6.2.3)- Nervios Formados.
- 2.3.2.2.1.1.6.3)- Nervios Del Miembro Inferior.
- 2.3.2.3)- GANGLIO ESTRELLADO.
- 2.3.2.3.1)- Significado Clínico.
- 2.3.2.3.2)- Anatomía.
- 2.3.2.4)- PLEXO SOLAR.
- 2.3.2.4.1)- Ganglios.
- 2.3.2.4.2)- Plexos Relacionados.
- 2.3.2.4.3)- Punto Epigástrico.
- 2.3.3)- CARACTERÍSTICAS NERVIOSAS.
- 2.3.3.1)- Sinapsis y Funciones Mentales.
- 2.3.3.2)- Circulación Cerebral.
- 2.3.3.3)- Barrera Hematoencefálica.
- 2.3.3.4)- Metabolismo Neuronal.
- 2.3.3.4.1)- Características.
- 2.3.3.4.2)- Función Del ATP y AMPc.
- 2.3.3.4.3)- Alteraciones Del Metabolismo Energético.
- 2.3.3.4.4)- Neurotransmisores y Envejecimiento Cerebral.
- 2.3.3.4.4.1)- Envejecimiento.
- 2.3.3.4.4.2)- Demencia Senil.
- 2.3.3.4.4.3)- Isquemia Cerebral.
- 2.3.3.4.4.4)- Síndromes Extrapiramidales.
- 2.3.3.4.4.5)- Deficiencias Funcionales.
- 2.3.4)- CAMBIOS ANATOMOFUNCIONALES.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 2.3.4.1)- Generalidades.
- 2.3.4.2)- Sistemas De Integración. Sistema Nervioso Central.
- 2.3.4.3)- Sistema Nervioso Periférico; Autónomo; Hormonal; y Enzimático.
- 2.3.4.4)- Estatura; Hábitos; Composición Corporal y Hepática.
- 2.3.4.5)- Función Renal, Sanguínea, Medio Interno, y Capacidad De Reserva.
- 2.3.4.6)- Sistema Cardiovascular.
- 2.3.4.7)- Aparato Respiratorio.
- 2.3.5)- OCHO REGLAS DE INTERPRETACIÓN DE SISTEMAS DE INTEGRACIÓN.
- 2.3.5.1)- Generalidades.
- 2.3.5.2)- Ocho Reglas De Interpretación.
- 2.3.5.2.1)- Primera Regla: Características De Las Vías.
- 2.3.5.2.2)- Segunda Regla: Independencia y Especificidad.
- 2.3.5.2.3)- Tercera Regla: Decusación.
- 2.3.5.2.4)- Cuarta Regla: Dirección De Las Vías.
- 2.3.5.2.5)- Quinta Regla: Nomenclatura De Las Vías.
- 2.3.5.2.6)- Sexta Regla: Estaciones o Núcleos Del Piso Medular.
- 2.3.5.2.7)- Séptima Regla: Estaciones o Núcleos Del Piso Subcortical.
- 2.3.5.2.8)- Octava Regla: Orden De Estudio De Corte Del Neuroeje.

-TOMO II -

-CAPÍTULO III-

-3)- ALGUNAS BASES CONCEPTUALES-

- 3.1.1)- Generalidades.
- 3.1.2)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.
- 3.1.2.1)- Acción Ionotrópica .
- 3.1.2.1.1)- Potencial Excitador Postsináptico (PEPS).
- 3.1.2.1.2)- Potencial Inhibidor PostSináptico (PIPS).
- 3.1.2.2)- Acción Metabotrópica.
- 3.1.2.3)- Neurotransmisión Primaria y Secundaria.
- 3.1.3)- Integración de la Información .
- 3.1.3.1)- Suma Espacial.
- 3.1.3.2)- Suma Temporal.
- 3.1.4)- Aprendizaje y Memoria.
- 3.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados .
- 3.1.5.1)- Habitación y Sensibilización Sináptica .
- 3.1.5.1.1)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.
- 3.1.5.1.2)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.
- 3.1.6)- Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados.
- 3.1.7)- Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados .
- 3.1.7.1)- Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo .
- 3.1.7.1.1)- Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo.
- 3.1.7.2)- Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo.
- 3.1.7.2.1)- Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.
- 3.1.8)- Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.
- 3.1.9) Bibliografía.
- 3.1.10)- Otras Fuentes Consultadas.
- 3.1.11)- Véase También.
- 3.1.12)- Enlaces Externos.
- 3.2)- CANALES.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 3.2.1)- CANAL IÓNICO.
- 3.2.1.1)-Historia.
- 3.2.1.2)- Descripción Básica.
- 3.2.1.3)- Mecanismos para la Apertura o Cierre de los Canales Iónicos.
- 3.2.1.3.1)- Canales Regulados por Voltaje.
- 3.2.1.3.1.1)- Canales de Sodio (Na⁺).
- 3.2.1.3.1.2)- Canales de Potasio (K⁺).
- 3.2.1.3.1.3)- Canales de calcio (Ca²⁺).
- 3.2.1.3.1.4)- Canales de cloruro (Cl⁻).
- 3.2.1.3.2)- Canales Regulados por Ligandos.
- 3.2.2.3)- Canales Mecanosensibles.
- 3.2.1.4)- Rol Biológico.
- 3.2.1.5)- Propiedades de los Canales Iónicos Relevantes para su Función.
- 3.2.1.6)- Enfermedades Relacionadas con Canales Iónicos (Canalopatías).
- 3.2.1.7)- Método del Patch-clamp.
- 3.2.1.8)- El Canal Iónico en las Artes Plásticas.
- 3.2.1.9)- Véase También.
- 3.2.1.10)- Referencias.
- 3.2.1.11)- Enlaces Externos.
- 3.2.2)- Canal de Sodio.
- 3.2.2.1)- Genes.
- 3.2.2.2)- Estructura Proteica.
- 3.2.2.3)- Apertura : Gating.
- 3.2.2.4)- Permeabilidad.
- 3.2.2.5)- Diversidad.
- 3.2.2.6)- Subunidades Alfa.
- 3.2.2.7)- Subunidad Beta.
- 3.2.2.8)- Modulación.
- 3.2.2.9)- Funciones.
- 3.2.2.10)- Referencias.
- 3.2.3)- BOMBA SODIO-POTASIO.
- 3.2.3.1)- Descubrimiento.
- 3.2.3.2)- Funcionamiento y Estructura.
- 3.2.3.2.1)- Estructura Proteica.
- 3.2.3.2.2)- Funcionamiento.
- 3.2.3.3)- Funciones
- 3.2.3.3.1)- Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular.
- 3.2.3.3.2)- Absorción y Reabsorción de Moléculas.
- 3.2.3.3.3)- Potencial Eléctrico de Membrana.
- 3.2.3.3.4)- Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio.
- 3.2.3.3.4.1)- Impulsos Nerviosos.
- 3.2.3.3.5)- Transducción de Señales.
- 3.2.3.4)- Farmacología.
- 3.2.3.5)- Véase También.
- 3.2.3.6)- Notas.
- 3.2.3.7)- Referencias.
- 3.2.4)- CANAL CALCIO.
- 3.2.4.1)- Generalidades.
- 3.2.4.2)- Referencias.
- 3.2.4.3)- Véase También.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 3.2.5)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.
- 3.2.5.1)- Antecedentes Históricos.
- 3.2.5.2)- Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.
- 3.2.5.3)- Efectos.
- 3.2.5.4)- Modo de Acción.
- 3.2.5.5)- Información Adicional.
- 3.2.5.6)- Referencias.
- 3.2.5.7)- Bibliografía.
- 3.2.6)- DESPOLARIZACIÓN.
- 3.2.6.1)- Generalidades.
- 3.2.6.2)- Referencias.
- 3.2.7)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.
- 3.2.7.1)- Vista General-
- 3.2.7.2)- Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas.
- 3.2.7.3)- El Potencial de Reposo de la Membrana Celular.
- 3.2.7.4)- Fases del Potencial de Acción Cardíaco .
- 3.2.7.4.1)- Fase 0.
- 3.2.7.4.2)- Fase 1.
- 3.2.7.4.3)- Fase 2.
- 3.2.7.4.4)- Fase 3.
- 3.2.7.4.5)- Fase 4.
- 3.2.7.5)- Automatismo Cardíaco .
- 3.2.7.5.1)- Localización de las Células Marcapasos.
- 3.2.7.5.2)- Canales Iónicos Marcapasos.
- 3.2.7.5.3)- Variaciones del Automatismo.
- 3.2.7.6)- Referencias.
- 3.2.7.7)- Véase También.
- 3.2.7.8)- Enlaces Externos.
- 3.2.8)-CANAL DE SODIO EPITELIAL.
- 3.2.8.1)- Estructura .
- 3.2.8.1.1)- Subunidad δ .
- 3.2.8.2)- Ubicación y Función.
- 3.2.8.3)- Genes.
- 3.2.8.4)- Referencias.
- 3.2.9)- CANALOPATÍAS.
- 3.2.9.1)- Manifestaciones Clínicas .
- 3.2.9.1.1)- Tipos.
- 3.2.9.1.2)- Canalopatías del Músculo Esquelético.
- 3.2.9.1.3)- Canalopatías del Sistema Nervioso Central.
- 3.2.9.1.4)- Canalopatías de Sodio.
- 3.2.9.2)- Referencias.
- 3.2.9.3)- Enlaces Externos .
- CAPÍTULO IV -
- 4)- INFLAMACIÓN.
- 4.1)- Agentes Inflamatorios.
- 4.2)- Evolución Histórica.
- 4.3)- Inflamación Aguda .
- 4.3.1)- Cambios Hemodinámicos Calibre y Flujo.
- 4.3.2)- Alteración Permeabilidad Vascular.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 4.3.2.1)- Contracción de las Células Endoteliales.
- 4.3.2.2)- Daño Endotelial.
- 4.3.2.3)- Aumento de la Transcitosi.
- 4.3.2.4)- Respuestas de los Vasos Linfáticos.
- 4.3.3)- Modificaciones Leucocitarias.
- 4.3.4)- Mediadores de la Inflamación .
- 4.3.4.1)- Metabolitos del Ácido Araquidónico.
- 4.3.4.2)- Aminas Vasoactivas: Histamina y Serotonina.
- 4.3.4.3)- Citoquinas.
- 4.3.4.4)- Factor Activador de las Plaquetas.
- 4.3.4.5)- Óxido Nítrico.
- 4.3.4.6)- Radicales Libres de Oxígeno (RLO).
- 4.3.4.7)- Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos.
- 4.3.4.8)- Neuropeptidos.
- 4.3.4.9)- Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas.
- 4.3.5)- Efectos Generales de la Inflamación.
- 4.3.6)- Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.
- 4.4)- Inflamación Crónica .
- 4.4.1)- Causas .
- 4.4.1.1)- Infecciones Persistentes.
- 4.4.1.2)- Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune.
- 4.4.1.3)- Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos.
- 4.4.2)- Características.
- 4.4.3)- Células Implicadas en la Inflamación Crónica .
- 4.4.3.1)- Macrófagos.
- 4.4.3.2)- Linfocitos.
- 4.4.3.3)- Células Plasmáticas.
- 4.4.3.4)- Eosinófilos.
- 4.4.3.5)- Mastocitos.
- 4.4.3.6)- Neutrófilos.
- 4.4.4)- Inflamación Granulomatosa.
- 4.5)- Véase También.
- 4.6)- Referencias.

-CAPÍTULO V -

- 5)- SISTEMA AUTOINMUNE.
- 5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.
- 5.1.1)- Historia De La Inmunología.
- 5.1.2)- Órganos Primarios y Secundarios.
- 5.1.3)- Líneas Inmunitarias De Defensa.
- 5.1.4)- Características Del Sistema Inmunitario.
- 5.1.5)- Barreras Superficiales y Químicas.
- 5.1.6)- Inmunidad Innata .
- 5.1.6.1)- Barreras Humorales y Químicas .
- 5.1.6.1.1)- Fiebre.
- 5.1.6.1.2)- Inflamación.
- 5.1.6.1.3)- Sistema Del Complemento.
- 5.1.6.2)- Barreras Celulares Del Sistema Innato.
- 5.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 5.1.7.1)- Linfocitos .
- 5.1.7.1.1)- Linfocitos T - citotóxicos.
- 5.1.7.1.2)- Linfocitos T- colaboradores.
- 5.1.7.1.3)- Células T y δ
- 5.1.7.1.4)- Anticuerpos y Linfocitos B.
- 5.1.7.1.5)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.
- 5.1.7.2)- Memoria Inmunitaria .
- 5.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.
- 5.1.7.2.2)- Inmunidad Activa e Inmunización.
- 5.1.8)- Trastornos De La Inmunidad Humana .
- 5.1.8.1)- Inmunodeficiencias.
- 5.1.8.2)- Autoinmunidad.
- 5.1.8.3)- Hipersensibilidad.
- 5.1.9)- Otros Mecanismos De Defensa Del Huésped.
- 5.1.10)- Inmunología De Tumores.
- 5.1.11)- Regulación Fisiológica.
- 5.1.12)- Manipulación En La Medicina.
- 5.1.13)- Manipulación Por Los Patógenos.
- 5.1.14)- Véase También.
- 5.1.15)- Referencias.
- 5.1.16)- Enlaces Externos.
- 5.2)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.
- 5.2.1)- Etiopatogenia.
- 5.2.2)- Clínica.
- 5.2.3)- Tratamiento.
- 5.2.4)- Pronóstico.
- 5.2.5)- Complicaciones.
- 5.2.6)- Prevención.
- 5.2.7)- Formas Clínicas.
- 5.2.7.1)- Leer Más..
- 5.2.8)- Referencias.
- 5.3)- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.
- 5.3.1)- Historia.
- 5.3.2)- Mecanismo .
- 5.3.3)- Signos y Síntomas .
- 5.3.4)- Factores de Riesgo .
- 5.3.5)- Diagnóstico .
- 5.3.5.1)- Anticoagulante Lúpico .
- 5.3.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.
- 5.3.6)- Criterios .
- 5.3.7)- Tratamiento .
- 5.3.7.1)- Rivaroxabán.
- 5.3.7.1.1)- Desarrollo.
- 5.3.7.1.2)- Uso.
- 5.3.7.1.3)- Referencias.
- 5.3.7.1.4)- Enlaces Externos.
- 5.3.8)- Pronóstico
- 5.3.9)- Véase También.
- 5.3.10)- Referencias .
- 5.3.11)- Bibliografía .

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 5.3.12)- Enlaces Externos.
- 5.4)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.
- 5.4.1)- Historia .
- 5.4.2) Naturaleza y Clasificación .
- 5.4.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) .
- 5.4.4)- Anticoagulante Lúpico (AL) .
- 5.4.5)- Anti $\beta 2$ glicoproteína I (a $\beta 2$ GPI) .
- 5.4.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT) .
- 5.4.7)- Otras Especificidades.
- 5.4.8)- Véase También .
- 5.4.9)- Referencias.
- 5.4.10)- Bibliografía.
- 5.5)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.
- 5.5.1)- Historia .
- 5.5.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.
- 5.5.3)- Utilidad Clínica .
- 5.5.4)- Véase También .
- 5.5.5)- Referencias.
- 5.6)- ANTICOAGULANTES LÚPICOS-
- 5.6.1)- Etiopatogenia.
- 5.6.2)- Clínica.
- 5.6.3)- Tratamiento.
- 5.6.4)- Pronóstico.
- 5.6.5)- Prevención.
- 5.6.6)- Véase También.
- 5.6.7)- Referencias.
- 5.7)- AUTOANTICUERPO.
- 5.7.1)- Producción .
- 5.7.2)- Causa y Origen Genético .
- 5.7.3)- Tipos.
- 5.7.3.1)- Factor Reumatoide.
- 5.7.3.2)- Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP) .
- 5.7.3.3)- Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL) .
- 5.7.3.3.1)- Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL) .
- 5.7.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).
- 5.7.3.4)- Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) .
- 5.7.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) .
- 5.7.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA) .
- 5.7.3.6.1)- Anti-ADN .
- 5.7.3.6.2)- Anti-ENA.
- 5.7.4)- Lista De Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas
- 5.7.5)- Bibliografía .
- 5.7.6)- Referencias.
- 5.7.7)- Véase También .
- 5.7.8)- Enlaces Externos.
- 5.8)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).
- 5.8.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas
- 5.8.2) Formas de Anticuerpos.
- 5.8.2.1)- Forma Soluble.
- 5.8.2.2)- Forma Anclada a Membrana.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 5.8.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.
- 5.8.3.1)- Alotipos.
- 5.8.3.2)- Idiotipo.
- 1.5.8.4)- Estructura .
- 5.8.4.1)- Primeros Trabajos.
- 5.8.4.2)- Dominios De Inmunoglobulina.
- 5.8.4.3)- Cadena Pesada.
- 5.8.4.4)- Cadena Ligera.
- 5.8.4.5)- Regiones Fab y Fc.
- 5.8.5)- Función .
- 5.8.5.1)- Activación del Complemento.
- 5.8.5.2)- Activación de Células Efectoras.
- 5.8.6)- Diversidad de las Inmunoglobulinas.
- 5.8.6.1)- Variabilidad de Dominios.
- 5.8.6.2)- Recombinación V (D) J
- 5.8.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración de la Afinidad.
- 5.8.6.4)- Cambio de Clase.
- 5.8.6.5)- Conversión Génica.
- 5.8.6.6)- Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.
- 5.8.7)- Evolución De Las Inmunoglobulinas .
- 5.8.7.1)- Animales Pluricelulares
- 5.8.7.2)- Deuteróstomos.
- 5.8.7.3)- Gnatostomados.
- 5.8.8 Aplicaciones Médicas.
- 5.8.8.1)- Diagnóstico de Enfermedades.
- 5.8.8.2)- Tratamientos Terapéuticos.
- 5.8.8.3)- Terapia Prenatal.
- 5.8.9)- Aplicaciones en la Investigación Científica.
- 5.8.10)- Variantes de Anticuerpos en Medicina e Investigación.
- 5.8.11)- Véase También.
- 5.8.12)- Referencias.
- 5.8.13)- Bibliografía.
- 5.8.14)- Enlaces Externos.

- TOMO III -

- CAPÍTULO VI -

- 6)- CIENCIAS COGNITIVAS.
- 6.1)- Generalidades.
- 6.2)- Regularización.
- 6.3)- Historia De Las Ciencias.
- 6.3.1)- En La Época Antigua.
- 6.3.2)- En China.
- 6.3.3)- En La India.
- 6.3.4)- En La Mesopotamia.
- 6.3.5)- En Egipto.
- 6.3.6)- En América.
- 6.3.7)- En Grecia.
- 6.3.8)- La Escuela De Alejandría.
- 6.3.9)- En La Época Romana.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 6.3.10)- La Noche Científica.
- 6.4)- ORGANIZACIÓN GENERAL NERVIOSA ,
- 6.4.1)- Consideraciones Generales.
- 6.4.2)- Neuroembriología Evolutiva..
- 6.4.3)- Neurohistología .
- 6.4.3.1 Células Gliales
- 6.4.3.1.1)- Clasificación Topográfica.
- 6.4.3.1.2)- Clasificación Morfo-funcional.
- 6.4.3.2)- Neuronas .
- 6.4.3.2.1)- Clasificación Morfológica.
- 6.4.3.2.2)- Clasificación Fisiológica.
- 6.4.3.3)- Señales Neuronales.
- 6.4.4)- Sistema Nervioso En Los Animales .
- 6.4.4.1)- Animales Doblásticos.
- 6.4.4.2)- Animales Protóstomos.
- 6.4.4.3)- Animales Deuteróstomos
- 6.4.5)- Sistema Nervioso Humano .
- 6.4.5.1)- Sistema Nervioso Central.
- 6.4.5.2)- Sistema Nervioso Periférico.
- 6.4.5.3)- Clasificación Funcional.
- 6.4.6)- Neurofarmacología.
- 6.4.7)- Véase también.
- 6.4.8)- Notas.
- 6.4.9)- Referencias
- 6.4.10)- Enlaces Externos.
- 6.5)- NEUROANATOMÍA.
- 6.5.1)- División Neuroanatómica Estructural.
- 6.5.2)- División Neuroanatómica Funcional.
- 6.5.3)- Recursos Para La Investigación Neurofuncional.
- 6.5.4)- Arquitectura De La Médula Espinal.
- 6.5.5)- Encéfalo.
- 6.5.6)- Neuroanatomía Celular.
- 6.5.7)- Recursos Para La Investigación Neurocelular .
- 6.5.7.1)- Materia De Estudio.
- 6.5.8)- Referencias.
- 6.5.9)- Bibliografía.
- 6.5.10)- Enlaces Externos.
- 6.6)-CAMBIOS ANATOMOFUNCIONALES.
- 6.6.1)- Generalidades.
- 6.6.2)- Sistemas De Integración. Sistema Nervioso Central.
- 6.6.3.-) Sistemas Nervioso Periférico, Autónomo, Hormonal y Enzimático.
- 6.6.4) Los Cambios Producidos.
- 6.6.5)- . Estatura, Hábitos y Composición Corporal, y Hepática.
- 6.6.6)- . Funciones Renal, Sanguínea, Medio Interno y Capacidad De Reserva.
- 6.6.7)- . Sistema Cardiovascular.
- 6.6.8)- . Aparato Respiratorio.
- 6.7) - CAMBIOS PSÍQUICOS, SOCIALES, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES.
- 6.7.1)- Generalidades.
- 6.7.2)- Factores Nutricionales.
- 6.7.3)- Factores Físicos Predisponentes.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 6.7.4)- Factores Psíquicos.
- 6.7.5)- Factores Sociales.
- 6.7.6)- Factores Económicos.
- 6.7.7)- Factores Comunitarios y Ambientales.
- 6.7.8)- Teorías Explicativas De La Decadencia Senil.
- 6.7.9)- .Paliativos y Consuelos Del Envejecimiento.
- 6.7.10)- Bibliografía.

-CAPÍTULO VII -

- 7)- SISTEMAS DE INTEGRACIÓN.
- 7.1)- REACCIÓN DE LUCHA O HUIDA.
- 7.1.1)- Fisiología
- 7.1.1.1)- Sistema Nervioso Autónomo
- 7.1.1.1.1)- Sistema Nervioso Simpático.
- 7.1.1.1.2)- Sistema Nervioso Parasimpático.
- 7.1.1.2)- Respuesta.
- 7.1.1.3)- Función De Los Cambios Fisiológicos.
- 7.1.1.4)- Perspectiva Evolutiva.
- 7.1.1.5)- Ejemplos.
- 7.1. 1.6)- Variedad De Reacciones.
- 7.1.2)- Componentes Emocionales .
- 7.1.2.1)- Regulación Emocional.
- 7.1.2.2)- Reactividad Emocional.
- 7.1.3)- Componentes Cognitivos .
- 7.1.3.1)- Especificidad Del Contenido.
- 7.1.3.2)- Percepción De Control.
- 7.1.3.3)- Procesamiento De Información Social
- 7.1.4)- Efectos Negativos De La Reacción De Estrés en Humanos.
- 7.2)- INTOXICACIONES.

- CAPÍTULO VIII -

- 8)- NEUROTRANSMISORES.
- 8.1)- DOPAMINA.
- 8.1.1)- Historia .
- 8.1.2)- Bioquímica
- 8.1.2.1)- Nombre y Familia.
- 8.1..2.2)- Biosíntesis.
- 8.1.2.3)- Inactivación y Degradación.
- 8.1.3)- Funciones En El Sistema Nervioso .
- 8.1.3.1)- Anatomía.
- 8.1.3.2)- Movimiento.
- 8.1.3.3)- Cognición y Corteza Frontal.
- 8.1.3.4)- Regulación De La Secreción De Prolactina.
- 8.1.3.5)- Motivación y Placer .
- 8.1.3.5.1)- Refuerzo.
- 8.1.3.5.2)- Inhibición De La Recaptación, Expulsión.
- 8.1.3.5.3)- Estudios En Animales.
- 8.1.3.5.4)- Drogas Reductoras De Dopamina En Seres Humanos.
- 8.1.3.5.5)- Transmisión Cannabinoide y Opiode.
- 8.1.3.5.6)- Socialización.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 8.1.3.5.7)- Saliencia.
- 8.1.4)- Desórdenes Del Comportamiento .
- 8.1.4.1)- Inhibición Latente y Creatividad.
- 8.1.5)- Relación Con La Psicosis.
- 8.1.6)- Uso Terapéutico.
- 8.1.7)- La Dopamina y La Oxidación De La Fruta.
- 8.1.8)- Otros Datos.
- 8.1.9)- Véase También.
- 8.1.10)- Referencias.
- 8.1.11)- Bibliografía.
- 8.1.12)- Enlaces Externos.
- 8.2)- CATECOLAMINAS.
- 8.2.1)- Estructura.
- 8.2.2)- Metabolismo .
- 8.2.2.1)- Formación De Catecolaminas.
- 8.2.2.2)- Rutas Metabólicas Relacionadas.
- 8.2.2.2.1)- Inactivación.
- 8.2.2.2.2)- Receptores
- 8.2.3)- Funciones .
- 8.2.3.1)- Disfunciones.
- 8.2.3.2)- Funciones Motrices.
- 8.2.4)- Catecolaminas Sobre El Sistema Inmunitario .
- 8.2.4.1)- Efecto "in vitro" De Las Catecolaminas Sobre Los Macrófagos.
- 8.2.4.2)- Quimiotaxis de los Linfocitos en los Órganos Inmunocompetentes.
- 8.2.4.3)- Efectos "in vitro" De Las Catecolaminas En Las Células NK.
- 8.2.4.4)- Modelo De Actuación De Catecolaminas "in vivo" En Respuesta A Linfocitos.
- 8.2.5)- Véase También.
- 8.2.6)- Bibliografía.
- 8.2.7)- Enlaces Externos.
- 8.3)- SISEMAS GABAERGICOS.
- 8.3.1)- Función .
- 8.3.1.1)- Neurotransmisor.
- 8.3.1.2)- Desarrollo Cerebral.
- 8.3.1.3)- Más Allá Del Sistema Nervioso.
- 8.3.2)- Estructura y Conformación.
- 8.3.3)- Historia.
- 8.3.4)- Biosíntesis.
- 8.3.5)- Catabolismo.
- 8.3.6)- Farmacología.
- 8.3.7)- Medicamentos GABAérgicos.
- 8.3.8)- GABA Como Suplemento.
- 8.3.9)- En Plantas.
- 8.3.10)- Referencias.
- 8.3.11)- Bibliografía.
- 8.3.12)- Enlaces Externos.
- 8.4)-SEROTONINA
- 8.4.1 Neurotransmisión
- 8.4.2)- Historia.
- 8.4.3)- Relación Anatómica.
- 8.4.4)- Microanatomía .

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 8.4.4.1)- Receptores.
- 8.4.4.2)- Factores Genéticos.
- 8.4.4.3)- Terminación.
- 8.4.5)- Otras Funciones.
- 8.4.6)- Síntesis.
- 8.4.7)- Las Propiedades Afrodisíacas De La Serotonina.
- 8.4.8)- Referencias.
- 8.4.9)- Enlaces Externos.

- CAPÍTULO IX -
- 9)- AUTOREGULACIONES.
- 9.1)- HOMEOSTASIS.
- 9.1.1)- Interacción Entre Ser Vivo y Ambiente: Respuestas A Los Cambios.
- 9.1.2)- Homeostasis y Sistemas De Control .
- 9.1.2.1)- Homeostasis De La Glucemia.
- 9.1.2.2)- Homeostasis Psicológica.
- 9.1.2.3)- Homeostasis Cibernética.
- 9.1.3)- Véase También.
- 9.1.4)- Referencias.
- 9.1.5)- Bibliografía.
- 9.1.6)- Enlaces Externos.
- 9.2)- NECESIDADES.
- 9.2.1)- Características.
- 9.2.2)- Microeconomía.
- 9.2.3)- Derecho.
- 9.2.4)- Véase También.
- 9.2.5)- Referencias.
- 9.2.6)- Enlaces Externos.
- 9.3)- COMPORTAMIENTO o CONDUCTA.
- 9.3.1)- Delimitación Del Término.
- 9.3.2) Comportamiento En Psicología .
- 9.3.2.1)- Conducta.
- 9.3.2.2)- Aspectos Psico-sociales.
- 9.3.3)- Comportamiento En Psicología.
- 9.3.4)- Comportamiento De Los Sistemas Sociales .
- 9.3.4.1)- Agrupaciones y Sociedades.
- 9.3.4.2)- Costes y Beneficios De Vivir En Grupo.
- 9.3.4.3)- Las Adaptaciones A La Vida En Grupo.
- 9.3.5)- Conducta Formal.
- 9.3.6)- Realización Voluntaria.
- 9.3.7) Comportamiento Del Consumidor.
- 9.3.8)- Véase También.
- 9.3.9)- Referencias
- 9.3.10)- Bibliografía
- 9.3.11)- Enlaces Externos.
- 9.4)-REALIMENTACIÓN.
- 9.4.1)- Historia
- 9.4.1.1)- Aspecto Social.
- 9.4.1.2)- Aspecto Tecnológico.
- 9.4.1.3)- Aspecto Político-económico.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 9.4.2)- Lazo Abierto y Cerrado.
- 9.4.3)- Visión General.
- 9.4.4)- Realimentación Positiva y Realimentación Negativa.
- 9.4.4.1)- Sistemas Abiertos y Sistemas Cerrados.
- 9.4.5)- Tipos De Realimentación
- 9.4.5.1)- Realimentación Negativa
- 9.4.5.2) Realimentación Positiva.
- 9.4.6)- Norbert Wiener.
- 9.4.7)- Principales Aportes de la Realimentación.
- 9.4.8)- Véase También.
- 9.4.9)- Referencias.
- 9.4.10)- Enlaces Externos.

- TOMO IV -

-CAPÍTULO X -

-10)- ANESTÉSICOS LOCALES.

-10.1)- GENERALIDADES.

-10.1.1)- Características.

-10.1.2)- Mecanismo De Acción.

-10.1.3)- Clasificación.

-10.1.3.1)- COCAÍNA.

-10.1.3.1.1)- [Origen.](#)

-10.1.3.1.2)- [Usos y Formas En Que Se Encuentra.](#)

-10.1.3.1.3)- [Ocurrencia y Elaboración.](#)

-10.1.3.1.4)- [Historia .](#)

-10.1.3.1.4.1)- [Cronología De La Relación De Sigmund Freud y La Cocaína.](#)

-10.1.3.1.4.2)- [Coca-Cola.](#)

-10.1.3.1.4.3)- Otros.

-10.1.3.1.4.4)- [Uso Legal.](#)

-10.1.3.1.5)- [Permanencia En El Organismo.](#)

-10.1.3.1.6)- [Síndrome De Abstinencia.](#)

-10.1.3.1.7)- [Efectos y Usos Medicinales .](#)

-10.1.3.1.7.1)- [Acción Farmacológica.](#)

-10.1.3.1.7.2)- [Efectos Psicológicos.](#)

-10.1.3.1.7.3)- [Neurobiología y La Cocaína.](#)

-10.1.3.1.8)- [Potencial De Adicción y Otros Peligros.](#)

-10.1.3.1.9)- [Riesgos Para La Salud.](#)

-10.1.3.1.9.1)- Psicosis Cocainica.

-10.1.3.1.10)- [Pureza De La Cocaína.](#)

-10.1.3.1.11)- [Adicción A La Cocaína.](#)

-10.1.3.1.12)- [Tráfico Illegal De Cocaína.](#)

-10.1.3.1.13)- [Cocaísmo.](#)

-10.1.3.1.14)- [Bibliografía.](#)

-10.1.3.1.15)- [Véase También.](#)

-10.1.3.1.16)- [Referencias.](#)

-10.1.3.1.17)- [Enlaces externos.](#)

-10.1.3.2)- ARTICAÍNA.

-10.1.3.2.1) Historia.

-10.1.3.2.2)- Estructura.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 10.1.3.2.3)- Fórmula.
- 10.1.3.2.4)- Mecanismo De Acción.
- 10.1.3.2.5)- Farmacocinética y Farmacodinamia.
- 10.1.3.2.6)- Indicaciones y Posología.
- 10.1.3.2.7)- Contraindicaciones.
- 10.1.3.2.8)- Indicaciones
- 10.1.3.2.9)- Clasificación En El Embarazo.
- 10.1.3.2.10)- Interacciones-
- 10.1.3.2.11)- Efectos Adversos.
- 10.1.3.2.12)- Referencias-
- 10.1.3.3)- BENZOCAINA.
- 10.1.3.3.1)- Síntesis.
- 10.1.3.3.2)- Mecanismo De Acción.
- 10.1.3.3.3)- Efectos Secundarios.
- 10.1.3.3.4)- Véase también
- 10.1.3.5)- Enlaces Externos.
- 10.1.3.4)- BUPIVACAÍNA.
- 10.1.3.5)- LIDOCAÍNA.
- 10.1.3.5.1)- Farmacodinámica.
- 10.1.3.5.2)- Usos.
- 10.1.3.5.3)- Contraindicaciones.
- 10.1.3.5.4)- Restricciones De Uso Durante Embarazo o Lactancia.
- 10.1.3.5.5)- Reacciones Secundarias y Adversas.
- 10.1.3.5.6)- Interacciones Medicamentosas.
- 10.1.3.5.7)- Manifestaciones y Manejo De La Sobredosificación o Ingesta Accidental.
- 10.1.3.5.8)- Reanimación Con Lípidos.
- 10.1.3.5.9)- Referencias.
- 10.1.3.5.10)- Bibliografía.
- 10.1.3.5.11)- Enlaces Externos.
- 10.1.3.6)- MEPIVACAÍNA.
- 10.1.3.7)- PROCAÍNA.
- 10.1.3.7.1)- Usos.
- 10.1.3.7.2)- Forma De Utilización.
- 10.1.3.7.3)- Dosis .
- 10.1.3.7.3.1)- Dosis Inyectables En Adultos.
- 10.1.3.7.3.2)- Dosis Inyectables En Niños.
- 10.1.3.7.4)- Precauciones A Tener En Cuenta.
- 10.1.3.7.5)- Contraindicaciones.
- 10.1.3.7.6)- Interacciones Con Otros Medicamentos.
- 10.1.3.7.7)- Efectos Adversos.
- 10.1.3.7.8)- Uso Durante Embarazo o Lactancia.
- 10.1.3.7.9)- Otras Informaciones Importantes.
- 10.1.3.7.10)- Véase También.
- 10.1.3.7.11)- Referencias.
- 10.1.3.8)- ROPIVACAÍNA.
- 10.1.3.9)- TETRACAÍNA.
- 10.1.4)- Otras Sustancias con efecto Anestésico Local.
- 10.1.5)- OTROS PRODUCTOS.

- CAPÍTULO XI -

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-11)- TRATAMIENTO DEL DOLOR.

-11.1)- Historia.

-11.2)- Fisiopatología.

-11.3)- Vías Del Dolor y Elaboración De Sensación Dolorosa.

-11.4)- Integración y Características.

-11.5)- Sedantes y Analgésicos.

-11.5.1)- Clasificación De Analgésicos.

-11.6)- Moduladores y Clasificación.

-11.7)- Tratamientos.

-11.7.1)- Líneas De Tratamiento.

-11.7.2)- Tipos De Tratamiento.

-11.7.3)- Sistemas De Analgesia.

-11.7.4)- Tratamientos Alternativos.

-11.7.4.1)- Medicina Tradicional Chuna.

-11.7.4.1.1)- Técnicas Terapéuticas De Medicina Tradicional China.

-11.7.4.1.2)- Técnicas De Medicina China.

-11.7.4.1.3)- Dolor Fetal.

-11.8)- Referencias.

-11.9)- Bibliografía.

-11.10)- Enlaces Externos.

- CAPÍTULO XII -

-12)- ESCALERA ANALGÉSICA DE LA O.M.S. .

-12.1)- Historia y Evolución.

-12.2)- Eficacia y Cuestionamiento.

-12.2.1)- Propuestas De Ruptura Del Modelo De Escalera.

-12.2.2)- En Contra De Propuesta De Ruptura Del Modelo De Escalera.

-12.3)- Fármacos Analgésicos y Otras Técnicas Analgésicas.

-12.4)- Ascensor Analgésico.

-12.4.1)- Origen y Mecanismo De Acción.

-12.4.2)- Inmediatez De Respuesta y Consideraciones Éticas.

-12.4.3)- Aplicación Del Modelo Del Ascensor Analgésico.

-12.4.4)- Método De La O.M.S. .

-12.5)- Referencias.

-12.6)- Bibliografía.

-12.7)- Véase También.

-12.8)- Enlaces Externos.

- TOMO V -

- CAPÍTULO XIII -

-13)- VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.

-13.1)- Vía Digestiva.

-13.1.1)- Vía Oral.

-13.1.2)- Vía Sublingual.

-13.1.3)- Vía Gastroentérica.

-13.1.4)- Vía Rectal.

-13.2)- Vía Parenteral.

-13.2.1)- Nutrición Parenteral.

-13.2.2)- Terapia Intravenosa.

-13.3)- Vía Respiratoria.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 13.4)- Vía Tópica.
- 13.4.1)- Vía Oftálmica.
- 13.4.2)- Vía Ótica.
- 13.4.3)- Vía Transdérmica.
- 13.5)- INFILTRACIÓN.
- 13.5.1)- [Indicaciones.](#)
- 13.5.2)- [Contraindicaciones.](#)
- 13.5.3)- [Material.](#)
- 13.5.4)- [Tipos De Infiltraciones.](#)
- 13.5.5)- [Técnica De Infiltración.](#)
- 13.5.6)- [Efectos Secundarios.](#)
- 13.5.7)- [Véase También.](#)
- 13.5.8)- [Referencias.](#)
- 13.5.9)- [Bibliografía.](#)
- 13.5.10)- [Enlaces Externos.](#)
- 13.6)- Vías Neuroaxiales.
- 13.6.1)- ANESTESIA INTRADURAL.
- 13.6.1.1)- Efectos Secundarios Posteriores.
- 13.6.1.2)- Características.
- 13.6.1.3)- Bibliografía.
- 13.6.2)- ANESTESIA EPIDURAL.
- 13.6.2.1)- [Historia.](#)
- 13.6.2.2)- [Indicaciones .](#)
- 13.6.2.2.1)- [En El Parto.](#)
- 13.6.2.3)- [Contraindicaciones.](#)
- 13.6.2.4)- [Técnica.](#)
- 13.6.2.5)- [Véase También.](#)
- 13.6.2.6)- [Referencias.](#)
- 13.6.2.7)- [Enlaces Externos.](#)
- 13.6.3)- ANESTESIA RAQUÍDEA Y EPIDURAL.
- 13.6.4)- Técnica Combinada Raquídea-Epidural.
- 13.6.5)- Complicaciones. De Anestesia Locorregional.
- 13.6.6)- Relevancias En Lugares De Escasos Recursos.
- 13.6.6.1)- Magnitud Del Problema.
- 13.6.6.2)- Aplicabilidad Del Problema.
- 13.6.6.3)- Oplementación De Intervención.
- 13.6.6.4)- Investigación.
- 13.6.6.5)- Referencias.
- 13.6.7)- ANALGESIA POSTOPERATORIA.
- 13.6.8)- ANESTESIA PLEXO BRAQUIAL.
- 13.6.8.1)- Técnicas.
- 13.6.8)- ANESTESIA LUMBOSACRO.
- 13.6.8.1)- PLEXO LUMBAR.
- 13.6.8.2)- PLEXO SACRO.
- 13.6.8.3)- ANESTESIA REGIONAL DE EXTREMIDAD INFERIOR.
- 13.6.8.3.1)- BLOQUEO NERVIO ISQUIÁTICO : CIÁTICO.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 13.6.9)- DISCOLISIS PERCUTÁNEA CON OZONO.
- 13.6.10)- Neuroestimuladores.
- 13.6.11)- Ultrasonografía En Bloqueos Regionales De Adultos.
- 13.6.12)- Uso Ecografía En Anestesia Regional Pediátrica.
- 13.6.13)- ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA.
- 13.6.14)- GANGLIO ESTRELLADO.
- 13.6.15)- PLEXO SOLAR.
- 13.6.15.1)- NERVIO VAGO.
- 13.6.16)- Comentarios.
- 13.7)- Referencias.
- 13.8)- Enlaces Externos.

- CAPÍTULO XIV -
- 14)- CLÍNICA DEL DOLOR.
- 14.1)- Generalidades.
- 14.2)- Clínica.
- 14.2.1)- Diagnóstico.
- 14.2.2)- Etiología.
- 14.2.3)- Tratamiento.
- 14.3)- Analgesia.
- 14.3.1)- Introducción.
- 14.3.2)- Vías De Conducción Del Dolor.
- 14.3.2.1)- Receptores Periféricos.
- 14.3.2.2)- Transmisión Del Estímulo Nociceptivo.
- 14.3.2.3)- Asta Posterior De Médula Espinal.
- 14.3.2.4)- Vías Ascendentes De Conducción Del Dolor.
- 14.3.2.5)- Integración Cortical.
- 14.3.3)- Modulación De Transmisión Dolorosa.
- 14.3.3.1)- Modulación Periférica.
- 14.3.3.2)- Modulación Espinal.
- 14.3.3.3)- Modulación Supraespinal.
- 14.3.3.4)- Vías De Administración.
- 14.3.3.4.1)- Analgesia Sistémica.
- 14.3.3.4.1.1)- Fármacos.
- 14.3.3.4.1.1.1)- Opiáceos.
- 14.3.3.4.1.1.1.1)- Mecanismo De Acción.
- 14.3.3.4.1.1.1.2)- Clasificación.
- 14.3.3.4.1.1.1.3)- Acciones Farmacológicas.
- 14.3.3.4.1.1.1.3.1)- Efectos Sobre S.N.C. .
- 14.3.3.4.1.1.1.3.2)- Efectos Cardiovasculares.
- 14.3.3.4.1.1.1.3.3)- Efectos Gastrointestinales y Genitourinarios.
- 14.3.3.4.1.1.1.3.4)- Otros Efectos.
- 14.3.3.4.1.1.1.4)- Farmacocinética y Farmacodinamia.
- 14.3.3.4.1.1.1.5)- Efectos Adversos.
- 14.3.3.4.1.1.1.6)- Usos Terapéuticos En U.C.I. y En Urgencia.
- 14.3.3.4.1.1.1.7)- Características Diferenciales.
- 14.3.3.4.1.1.1.7.1)- Morfina.
- 14.3.3.4.1.1.1.7.2)- Meperidina o Petidina.
- 14.3.3.4.1.1.1.7.3)- Fentanilo, Alfentanilo, Sufentanilo, Remifentanilo.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 14.3.3.4.1.1.1.7.4)- Pentazocina.
- 14.3.3.4.1.1.1.7.5)- Tramadol.
- 14.3.3.4.1.1.1.7.6)- Codeína.
- 14.3.3.4.1.1.1.7.7)- Naloxona.
- 14.3.3.4.1.1.2)- Antiinflamatorios No Esteroideos.
- 14.3.3.4.1.1.2.1)- Mecanismo De Acción.
- 14.3.3.4.1.1.2.2)- Acciones Farmacológicas.
- 14.3.3.4.1.1.2.2.1)- Analgesia.
- 14.3.3.4.1.1.2.2.2)- Acción Antiinflamatoria.
- 14.3.3.4.1.1.2.2.3)- Acción Antipirética.
- 14.3.3.4.1.1.2.2.4)- Acción Antiagregante.
- 14.3.3.4.1.1.2.3)- Efectos Indeseables.
- 14.3.3.4.1.1.2.3.1)- Gastrointestinales.
- 14.3.3.4.1.1.2.3.2)- Renales.
- 14.3.3.4.1.1.2.3.3)- Reacciones De Hipersensibilidad.
- 14.3.3.4.1.1.2.3.4)- Reacciones Hematológicas.
- 14.3.3.4.1.1.2.4)- Contraindicaciones.
- 14.3.3.4.1.1.2.5)- Ventajas De Su Utilización.
- 14.3.3.4.1.1.2.6)- Características Diferenciales.
- 14.3.3.4.1.1.2.6.1)- Metamizol.
- 14.3.3.4.1.1.2.6.2)- Ketorolaco.
- 14.3.3.4.1.1.2.6.3)- Diclofenaco.
- 14.3.3.4.1.1.2.6.4)- Clonixinato De Lisina.
- 14.3.3.4.1.1.2.6.5)- Paracetamol o Acetaminofeno.
- 14.3.3.4.1.1.3)- Ketamina.
- 14.3.3.4.1.1.4)- Agonistas alfa-2-adrenérgicos.
- 14.3.3.4.1.1.5)- Óxido Nitroso.
- 14.3.3.4.1.2)- Técnicas Convencionales.
- 14.3.3.4.1.2.1)- Vía Oral.
- 14.3.3.4.1.2.2)- Vía Sublingual.
- 14.3.3.4.1.2.3)- Vía Rectal.
- 14.3.3.4.1.2.4)- Vía Nasal.
- 14.3.3.4.1.2.5)- Vía Transdérmica.
- 14.3.3.4.1.2.6)- Vía Subcutánea.
- 14.3.3.4.1.2.7)- Vía Intramuscular.
- 14.3.3.4.1.2.8)- Vía Intravenosa.
- 14.3.3.4.1.3)- Analgesia Controlada Por Paciente.
- 14.3.3.4.1.3.1)- Ventajas De PCA.
- 14.3.3.4.1.3.2)- Desventajas De PCA.
- 14.3.3.4.1.3.3)- Indicaciones De PCA.
- 14.3.3.4.1.3.3.1)- Pacientes.
- 14.3.3.4.1.3.3.2)- Fármacos.
- 14.3.3.4.1.3.4)- Vigilancia y Tratamiento De Efectos Adversos.
- 14.3.3.4.1.3.5)- Otras Vías De Administración De PCA.
- 14.3.3.4.2)- Anestesia Locorregional.
- 14.3.3.4.2.1)- La Transmisión Del Impulso Nervioso.
- 14.3.3.4.2.2)- Anestésicos Locales.
- 14.3.3.4.2.3)- Anestesia Tópica.
- 14.3.3.4.2.3.1)- Anestesia Conjuntival y Corneal.
- 14.3.3.4.2.3.2)- Analgesia Epicutánea.

- 14.3.3.4.2.3.3)- Analgesia De Uretra.
- 14.3.3.4.2.3.4)- Analgesia Vías Respiratorias Altas.
- 14.3.3.4.2.4)- Infiltración Local.
- 14.3.3.4.2.5)- Bloqueo Nervios Intercostales.
- 14.3.3.4.2.6)- Analgesia Interpleural.
- 14.3.3.4.2.7)- Bloqueos Tronculares y De Plexos.
- 14.3.3.4.2.7.1)- Miembro Superior.
- 14.3.3.4.2.7.1.1)- Plexo Braquial.
- 14.3.3.4.2.7.1.2)- Bloqueo Nervio Cubital En Codo.
- 14.3.3.4.2.7.1.3)- Bloqueo Nervio Mediano En Codo.
- 14.3.3.4.2.7.1.4)- Bloqueo Nervio Radial En Codo.
- 14.3.3.4.2.7.1.5)- Bloqueo Nervio Músculocutáneo En Antebrazo.
- 14.3.3.4.2.7.2)- Miembro Inferior.
- 14.3.3.4.2.7.2.1)- Bloqueo Nervio Ciático.
- 14.3.3.4.2.7.2.2)- Bloqueo Nervio Crural.
- 14.3.3.4.2.7.3)- Anestesia Intradural.
- 14.3.3.4.2.7.4)- Anestesia Epidural.
- 14.3.3.4.2.7.5)- ANALGESIAS EN SITUACIONES CONCRETAS.
- 14.3.3.5.1)- Analgesia En Postoperado De Alto Riesgo.
- 14.3.3.5.1.1)- Complicaciones Del Dolor Postoperatorio.
- 14.3.3.5.1.2)- Tratamiento Del Dolor Postoperatorio.
- 14.3.3.5.1.2.1)- Analgesia Sistémica.
- 14.3.3.5.1.2.1.1)- Opioides.
- 14.3.3.5.1.2.1.2)- Analgésicos No Opioides.
- 14.3.3.5.1.2.2)- Técnicas Locorregionales.
- 14.3.3.5.1.2.2.1)- Vías Espinales.
- 14.3.3.5.1.2.2.1.1)- Vía Epidural.
- 14.3.3.5.1.2.2.1.2)- Vía Intradural.
- 14.3.3.5.1.2.2.2)- Otras Vías.
- 14.3.3.5.2)- Analgesia En Pacientes Con Ventilación Mecánica.
- 14.3.3.5.3)- Analgesia En Paciente Politraumatizado.
- 14.3.3.5.4)- Analgesia En Paciente Quemado.
- 14.4)- ACUPUNTURA.
- 14.4.1)- Historia.
- 14.4.2)- Eficacia.
- 14.4.3)- Seguridad.
- 14.4.4)- Véase También.
- 14.4.5)- Notas.
- 14.4.6)- Referencias.
- 14.4.7)- Bibliografía.
- 14.4.8)- Enlaces Externos.
- 14.5)- ELECTROACUPUNTURA.
- 14.5.1)- Uso Por Los Acupunturistas.
- 14.5.2)- Seguridad.
- 14.5.3)- Evidencia Científica.
- 14.5.4)- Véase También.
- 14.5.5)- Referencias.
- 14.5.6)- Enlaces Externos.
- 14.6)- PSEUDOCIENCIAS.
- 14.6.1)- Visión General.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 14.6.1.1)- Término.
- 14.6.1.2)- Etimología.
- 14.6.1.3)- Definición.
- 14.6.1.4)- Características.
- 14.6.1.5)- Visión Detallada.
- 14.6.2)- Véase También.
- 14.6.3)- Referencias.
- 14.6.4)- Bibliografía.
- 14.6.5)- Enlaces Ecternos.

- TOMO VI -
- CAPÍTULO XV -

15)- ANESTESIA POR ESPECIALIDADES.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 15.1)- CIRUGÍA PLÁSTICA.
- 15.1.1)- Generalidades.
- 15.1.2)- [Historia](#)
- 15.1.2.1)- [Cirugía Reconstructiva](#).
- 15.1.2.2)- [Cirugía Estética](#).
- 15.1.3)- [Países Con Mayor Uso De Cirugía Plástica](#).
- 15.1.4)- [Las ISAPS](#).
- 15.1.5)- [Disciplinas Relacionadas](#).
- 15.1.6)- [Sociedades Científicas](#).
- 15.1.7)- [Titulación en Cirugía Plástica](#). -15.1.8)- [Véase También](#).
- 15.1.9)- [Referencias](#).
- 15.1.10)- [Enlaces Externos](#).
- 15.2)- ANESTESIA EN CIRUGÍA ESTÉTICA.
- 15.2.1)- Generalidades.
- 15.2.2)- [Temática](#).
- 15.2.2.1)- [Características](#).
- 15.2.2.1.1)- [Cirugía estética De Párpados y Cejas](#).
- 15.2.2.1.2)- [Cirugía Del Envejecimiento Facial](#).
- 15.2.2.1.3)- [Cirugía Estética De Nariz](#)
- 15.2.2.1.4)- [Cirugía Estética Del Mentón y Malares](#).
- 15.2.2.1.5)- [Cirugía Estética De Orejas](#).
- 15.2.2.1.6)- [Cirugía estética De Mamas](#).
- 15.2.2.1.6.1)- REDUCCIÓN MAMARIA.
- 15.2.2.1.6.2)- MAMOPLASTIA AUMENTO.
- 15.2.2.1.7)- [Dermolipectomías y Lipodistrofias](#).
- 15.2.2.1.8)- [Cirugía Del Contorno Corporal](#).
- 15.2.2.1.8.1)- LIPOASPIRACIÓN.
- 15.2.2.1.8.2)- GLUTEOPLASTIA.
- 15.2.2.1.8.3)- ABDOMINOPLASTIA.
- 15.2.2.1.9)- [Cirugía De La Calvicie](#).
- 15.2.2.1.10)- [Cirugía Estética De Las Manos](#).
- 15.2.2.1.11)- [Tatuajes](#).
- 15.2.2.1.12)- [Derμοabrasión](#).
- 15.2.2.1.13)- [Cirugía Con Láser](#).
- 15.2.2.1.14)- [Transexualismo](#).
- 15.2.2.1.15)- [Impotencias Sexuales](#).
- 15.2.3)- [Complicaciones](#).
- 15.2.4)- [Desarrollo En América](#).
- 15.2.5)- [Acreditación y Capacitación Profesional](#).
- 15.2.6)- [Véase También](#).
- 15.2.7)- [Referencias](#).
- 15.2.8)- [Enlaces Externos](#).

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 15.3)- CIRUGÍA PLÁSTICA ONCOLÓGICA.
- 15.4)- CIRUGÍA DEL QUEMADO Y SUS SECUELAS.
- 15.5)- ANESTESIA REGIONAL EN OFTALMOLOGÍA.
- 15.6)- BLOQUEOS REGIONALES EN CIRUGÍA ESTÉTICA, RECONSTRUCTIVA, ODONTOLÓGICA Y O.R.L. -
- 15.7)- ANESTESIA REGIONAL EN ODONTOLOGÍA.
- 15.7.1)- Historia.
- 15.7.2)- Farmacología.
- 15.7.3)- Técnicas.
- 15.7.4)- Contraindicaciones.
- 15.7.5)- Complicaciones.
- 15.7.6)- Referencias.
- 15.7.7)- Enlaces Externos.
- 15.8)- ANESTESIA LOCORREGIONAL EN TRAUMATOLOGÍA.
- 15.8.1)- Introducción.
- 15.8.2)- Anatomía.
- 15.8.3)- Drogas Anestésicas.
- 15.8.4)- ANESTESIA ESPINAL Y EPIDURAL.
- 15.8.5)- ANESTESIA PLEXO BRAQUIAL.
- 15.8.5.1)- Ultrasonografía.
- 15.8.5.1.1)- Identificación Nervios Periféricos.
- 15.8.6)- Bloqueo Nervios Extremidad Superior.
- 15.8.7)- Bloqueo Nervios Extremidad Inferior.
- 15.8.7.1)- ARTROSCOPIA.
- 15.8.8)- ANESTESIA REGIONAL INTRAVENOSA.
- 15.8.9)- Bibliografía.
- 15.9)- ANESTESIA REGIONAL GINECO-OBSTÉTRICA.
- 15.9.1)- ANESTESIA EPIDURAL DURANTE PARTO.
- 15.9.2)- ANESTESIA RAQUÍDEA VERSUS ANESTESIA EPIDURAL EN CESAREA.
- 15.9.3)- Control Integral Cáncer Cervicouterino.
- 15.9.4)- Recomendaciones O.M.S. Para Conducción Trabajo Parto.
- 15.9.5)- Relevancia En Lugares De Bajos Recursos.
- 15.10)- ANESTESIA REGIONAL EN UROLOGÍA.
- 15.10.1)- Técnicas Quirúrgicas Urológicas.
- 15.10.2)- Evaluación Preoperatoria.
- 15.10.3)- Anestesia Regional.
- 15.10.4)- Posiciones En Cirugía Urológica.
- 15.10.5)- Cirugía Endoscópica.
- 15.10.5.1)- SOLUCIONES DE IRRIGACIÓN.
- 15.10.5.2)- Clínica.
- 15.10.5.3)- Otras Complicaciones.
- 15.10.5.4)- Prevención Del Síndrome De RTUP.
- 15.10.5.5)- Sistemas De Monitorización.
- 15.10.5.6)- Tratamiento.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 15.10.5.7)- *Conclusiones.*
- 15.10.6)- *CIRUGÍA A CIELO ABIERTO.*
- 15.10.6.1)- *Riñón y Uréteres.*
- 15.10.6.2)- *Cirugía Prostática Abierta.*
- 15.10.6.3)- *Cirugía Vesical.*
- 15.10.7)- *LITOTRIZIA EXTRACORPOREA POR ONDAS DE CHOQUE.*
- 15.10.8)- *CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA UROLÓGICA.*
- 15.10.9)- *LÁSER Y CIRUGÍA UROLÓGICA.*
- 15.10.10)- *ANESTESIA EN INSUFICIENCIA RENAL.*
- 15.11)- *ANESTESIA REGIONAL EN CIRUGÍA AMBULATORIA.*
- 15.12)- *ANESTESIA REGIONAL EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA.*
- 15.12.1)- *Anestesia Regional En Cirugía Plástica Pediátrica.*
- 15.13)- *ANESTESIA REGIONAL EN HERNIOPLASTIAS.*
- 15.14)- *ANESTESIA REGIONAL EN OCLUSIÓN INTESTINAL.*
- 15.15)- *Identificación Preoperatoria Enfermo Alto Riesgo.*
- 15.16)- *ANESTESIA LOCORREGIONAL EN VETERINARIA.*

- *CAPÍTULO XVI -*
- 16). *CURRÍCULA PROFESOR DOCTOR ENRIQUE BARMAIMON. B.*

- TOMO II -

-CAPÍTULO III -

-3)- ALGUNAS BASES CONCEPTUALES.

-3.1)- PLASTICIDAD NEURONAL.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

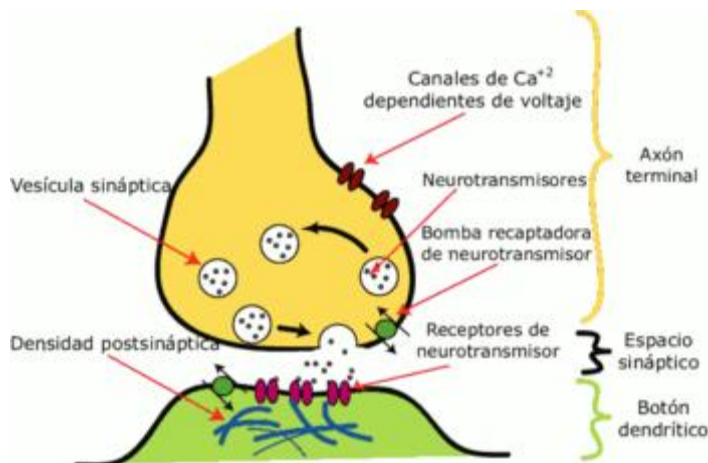


-Microscopía de una neurona piramidal.

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

.Esta dinámica, deja una huella en el 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:

-3.1)-PLASTICIDAD NEURONAL.

-3.1.1)- Generalidades.

-3.1.2)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.

-3.1.2.1)- Acción Ionotrópica .

-3.1.2.1.1)- Potencial Excitador Postsináptico (PEPS).

-3.1.2.1.2)- Potencial Inhibidor PostSináptico (PIPS).

-3.1.2.2)- Acción Metabotrópica.

-3.1.2.3)- Neurotransmisión Primaria y Secundaria.

-3.1.3)- Integración de la Información .

-3.1.3.1)- Suma Espacial.

-3.1.3.2)- Suma Temporal.

-3.1.4)- Aprendizaje y Memoria.

-3.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados .

-3.1.5.1)- Habitación y Sensibilización Sináptica .

-3.1.5.1.1)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización a Corto Plazo.

-3.1.5.1.2)- Transmisión Glutamatérgica Durante la Sensibilización Prolongada.

-3.1.6)- Plasticidad Sináptica a Corto Plazo en Vertebrados.

-3.1.7)- Plasticidad Sináptica a Largo Plazo en Vertebrados .

-3.1.7.1)- Potenciación a Largo Plazo de la Sinapsis del Hipocampo .

-3.1.7.1.1)- Mecanismos Moleculares de la Potenciación a Largo Plazo en el Hipocampo.

-3.1.7.2)- Depresión Sináptica a Largo Plazo en el Hipocampo y en el Cerebelo.

-3.1.7.2.1)- Depresión a Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.

-3.1.8)- Potenciación a Largo Plazo, Depresión a Largo Plazo y Memoria.

-3.1.9) Bibliografía.

-3.1.10)- Otras Fuentes Consultadas.

-3.1.11)- Véase También.

-3.1.12)- Enlaces Externos.

-3.1.1.-) 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].

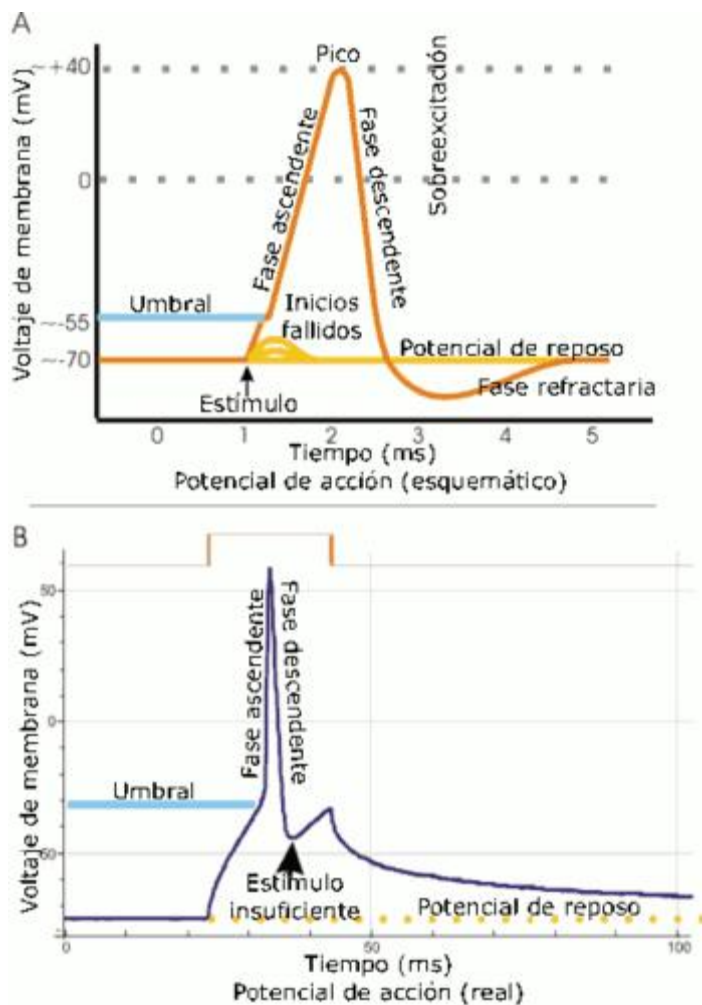
.Sin estas señales, un programa genético sano, codificará la información, que provocará la muerte celular.[7]

-3.1.2)- Transmisión de la Señal en la Sinápsis Química.

-Sinapsis:

- 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.

-Interacción Neurotransmisora:



-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, siendo el resultado de la actividad metabólica de la célula.

.El potasio forma iones positivos, mientras que el calcio y el sodio, lo hacen de forma negativa con respecto al potasio.[8].

.Cuando un impulso presináptico alcanza el umbral mínimo de disparo, una gran cantidad de iones de calcio, difunden a través de los canales de la membrana celular presináptica.

.Esto a su vez, provoca un cambio de potencial, entre el interior de la célula y el espacio sináptico, lo cual provoca que las vesículas sinápticas difundan a la membrana, liberando moléculas en el espacio sináptico, denominadas neurotransmisores.

.En la membrana existen ciertas estructuras proteicas denominadas canales iónicos. La llave es la molécula, que se acopla a ese receptor.

.Finalmente, la célula postsináptica, recibirá un tipo de información concreta, que le indicará el tipo de tarea metabólica a realizar.

.Según los mecanismos disparados por esta acción, pueden producirse cambios metabólicos y estructurales, a corto o largo plazo, que modificarán la fuerza de conexión de las dos neuronas.

-3.1.2.1)- Acción Ionotrópica.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-3.1.2.1.1)- Potencial Excitador Postsináptico (PEPS).

- Potencial excitatorio 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.

-3.1.2.1.2)- 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.

-3.1.2.2)- Acción Metabotrópica.

-En las mismas condiciones iniciales que la interacción ionotrópica, la combinación de ciertos neurotransmisores con estos receptores : receptores metabotrópicos, activan unas enzimas presentes en la membrana, que son responsables de la formación de nuevas moléculas, denominadas segundos mensajeros.

-Dependiendo con cual se combinen, se 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.

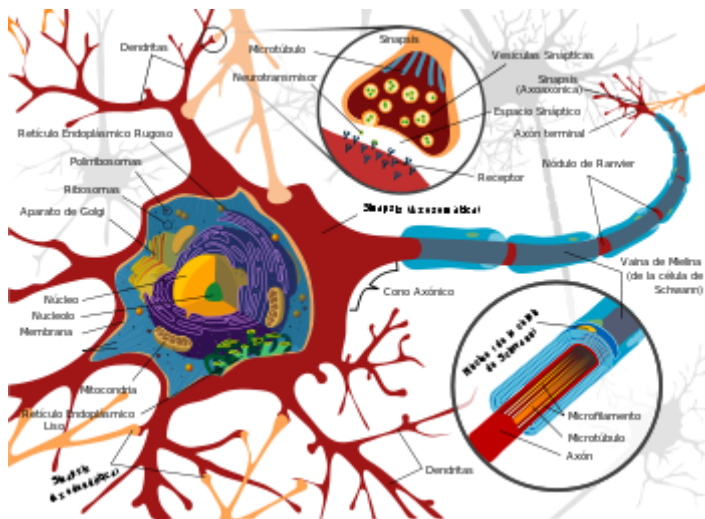
-3.1.2.3)- Neurotransmisión Primaria y Secundaria.

-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.

-3.1.3)- 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 los canales, e inducirán o no, cambios en el metabolismo y la estructura de la membrana celular.

.La proximidad entre dendritas y axones, también dependerá de la frecuencia con la que la sinapsis se realice.

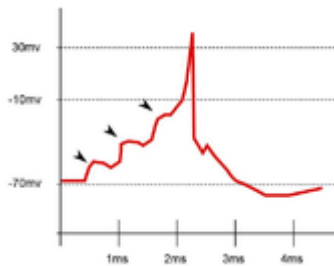
-Las sinapsis que forman las dendritas y los axones, no tienen una programación genética predeterminada; de hecho, el nivel de expresión de un gen dado, puede estar determinado por las particularidades de la experiencia.[12].

.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.

-3.1.3.1)- 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].

-3.1.3.2)- 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].

-3.1.4)- 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 que 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.

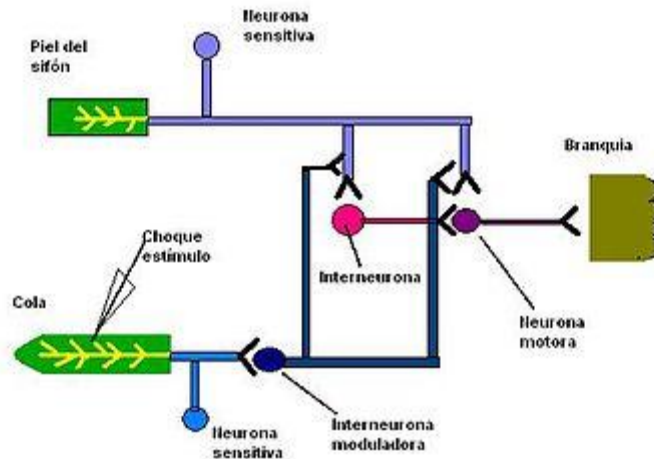
-La facilitación sináptica: Es un aumento de la amplitud de los potenciales postsinápticos en respuesta a impulsos presinápticos sucesivos.

.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].

-3.1.5)- Modelos de Aprendizaje en Invertebrados.

-3.1.5.1)- 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 la 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 que se produce en la sinapsis que conecta el estímulo sensitivo con la motoneurona.[20].

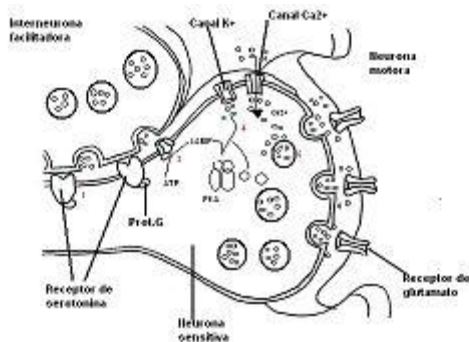
.En la habituación, la transmisión en la sinapsis glutamatérgica entre las neuronas sensitivas y motoras está disminuida. Se cree que este debilitamiento en la transmisión sináptica, denominado depresión sináptica, es el responsable de disminuir la capacidad de los estímulos sobre el sifón, para evocar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

-3.1.5.1.1)- 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);

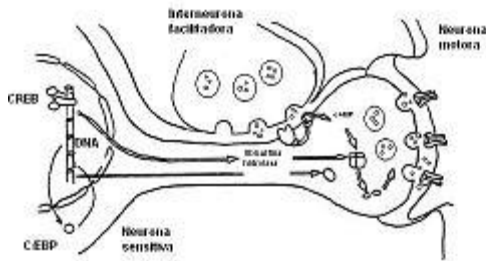
.PASO 3: El AMPC se une a las subunidades reguladoras de la proteína quinasa A (PKA), y las subunidades catalíticas de la PKA fosforila a varias proteínas;

.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.

-3.1.5.1.2)- 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 de choques adicionales en la cola, la PKA fosforila y estimula al activador transcripcional CREB, la proteína transcritora, y ésta 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.

-La 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].

-3.1.6)- 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, que duran minutos o menos, se han estudiado con más detalle en las sinapsis musculares periféricas.

-La activación repetida de la unión neuromuscular desencadena varios cambios, que varían en dirección y duración.

.La facilitación sináptica, que es un aumento transitorio de la fuerza sináptica, se desarrolla cuando dos potenciales de acción o más, invaden la terminación presináptica sucesivamente.

.La facilitación conduce a que se libere más neurotransmisor, con cada potencial de acción sucesivo, aumentando progresivamente el potencial de membrana terminal postsináptico.

.La facilitación es el resultado de la elevación prolongada de calcio en la terminación presináptica. El ingreso de calcio se desarrolla en uno o dos milisegundos después del potencial de acción, pero el retorno del calcio hasta los niveles de reposo, son mucho más lentos.

.Por lo tanto, cuando los potenciales de acción aparecen juntos, tienden a aumentar el calcio dentro de la terminación, y en consecuencia el potencial de acción presináptico ulterior libera más neurotransmisor.

.Una descarga de alta frecuencia de potenciales de acción presinápticos : tétanos, puede conducir a una elevación incluso más prolongada de los niveles de calcio presinápticos, lo que produce otra forma de plasticidad sináptica, denominada potenciación postetánica (PPT).

.La PPT se demora en su inicio y en los casos típicos aumenta la liberación del neurotransmisor, hasta algunos minutos después de que finalizó la sucesión de estímulos.

- La diferencia de duración, distingue la PPT de la facilitación sináptica. También se cree que la PPT surge de procesos dependientes del calcio, que tal vez comprendan la activación de proteínas cinasas presinápticas, que aumentan la capacidad de los iones entrantes de calcio, para desencadenar la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática.

-La transmisión sináptica también puede disminuirse luego de la actividad sináptica repetida. Esta depresión sináptica se desarrolla cuando se presentan muchos potenciales de acción presinápticos en rápida sucesión, y depende de la cantidad de neurotransmisor, que se liberó.

.La depresión surge por la depleción progresiva del pool : reserva, de vesículas sinápticas disponibles para la fusión en esta circunstancia.

.Durante la depresión sináptica, la fuerza de la sinapsis declina hasta que este pool, puede recuperarse mediante los mecanismos involucrados en el reciclado de las vesículas sinápticas.

-3.1.7)- Plasticidad Sináptica A Largo Plazo en Vertebrados.

-La facilitación, la depresión y la potenciación postetánica, pueden modificar brevemente la transmisión sináptica, pero no pueden proporcionar las bases para las memorias u otras manifestaciones de plasticidad conductual, que persisten durante meses, semanas o años.

.Algunos patrones de actividad sináptica en el sistema nervioso central, producen un aumento prolongado en la fuerza sináptica, conocido como potenciación a largo plazo (PLP), mientras que otros patrones de actividad, generan una disminución prolongada de la fuerza sináptica, conocida como depresión a largo plazo (DLP).[22].

-3.1.7.1)- 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 sinápsis 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.

-3.1.7.1.1)- 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 la proteincinasa de tirosina fyn.[24].

-3.1.7.2)- 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 de 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.

-3.1.7.2.1)- Depresión A Largo Plazo en la Corteza Cerebelosa.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-El cerebelo es importante para el aprendizaje motor, porque en él se realizan las correcciones, cuando el resultado de los movimientos no cumple las expectativas. Parece que estas correcciones se realizan por modificaciones de las conexiones sinápticas.

-La DLP en el cerebelo es algo diferente. La corteza cerebelosa consta de dos capas de cuerpos celulares neuronales, la capa de células de Purkinje y la capa de células granulares, separadas de la superficie de la pia madre, por una capa 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.

-3.1.8)- 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 una 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 se ha perdido en todas las células que normalmente la expresan, puede ser difícil precisar dónde y cómo, una molécula contribuye al aprendizaje.

.Por estas razones, los investigadores han tratado de idear formas de limitar sus manipulaciones genéticas, a localizaciones y momentos específicos.

.En un interesante ejemplo de este enfoque Tonegawa 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.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].

-3.1.9)- Bibliografía.

- Volver arriba ↑ Morris, R.G.M. et al., "Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity dependent synaptic plasticity in memory", Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, Nº 358, 2003, pp. 773-786.
- 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.
- Volver arriba ↑ François Ansermet & Pierre Magistretti: A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente. Discusiones. pp. 47.
- 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.
- Volver arriba ↑ Mechanisms and genes of cellular suicide. H Steller Science 10 March 1995 267: 1445-1449 (DOI: 10.1126/science.7878463)
- Volver arriba ↑ From AIDS to Parasite Infection: Pathogen-mediated Subversion of Programmed Cell Death as a Mechanism for Immune Dysregulation. J.-C. Ameisen, J. Estéquier y T. Idziorek en Immunological Reviews, vol. 142, pages. 9-51, 1994
- Volver arriba ↑ Apoptosis in a Unicellular Eukaryote, J.-C. Ameisen et al. en Cell Death and Differentiation, vol.2, pages. 185-300, 1995.
- Volver arriba ↑ Bliss, T.V., Collingridge, G.L., Morris, R. G. M., Long-term potentiation: enhancing neuroscience for 30 years, Philosophical Transactions of the Royal Society, Nº 1432, 2003
- Volver arriba ↑ François Ansermet & Pierre Magistretti: A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente. Discusiones. pp. 35-43.
- Volver arriba ↑ Dynamic Signaling between Astrocytes and neurons. A. Araque, G. Carmignoto, P. G. Haydon en Annual Review of Physiology, vol. 63, pages. 795-813; 2001
- Volver arriba ↑ Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., Neuroscience, exploring the brain 2ª ed., Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Volver arriba ↑ Kandel, E.R., The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses, Science, Nº 294, 2001, pp. 1030-1038
- Volver arriba ↑ Cheung, V.G., Spielman, R. S., The genetics of variation in gene expression, Nature Genetics Supplement, Nº 32, 2002, pp. 522-525
- Volver arriba ↑ François Ansermet & Pierre Magistretti: A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente. Discusiones. pp. 26.
- ↑ Saltar a: a b Por citar
- Volver arriba ↑ Hill, Wyse, Anderson: Fisiología Animal. pp.395.
- Volver arriba ↑ Hill, Wyse, Anderson: Fisiología animal. pp.395.
- Volver arriba ↑ Hill, Wyse, Anderson: Fisiología animal. pp.395-396.
- Volver arriba ↑ Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: Neurociencia. pp.641.
- Volver arriba ↑ Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: Neurociencia, la exploración del cerebro pp.766.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Volver arriba ↑ Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: Neurociencia.pp642-643..
- Volver arriba ↑ Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: Neurociencia.pp647.
- Volver arriba ↑ Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: Neurociencia, la exploración del cerebropp.777-778
- Volver arriba ↑ Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, LaMantia, Williams: Neurociencia.pp654.
- Volver arriba ↑ Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: Neurociencia, la exploración del cerebropp.772
- Volver arriba ↑ Mark F. Bear, Barry Connors, Michael Paradiso: Neurociencia, la exploración del cerebropp.784,785,786.

-3.1.10)- Otras Fuentes Consultadas:

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes :
.Tomo I: Presentación, Índice, Prólogo, Bases Neuroanatómicas Funcionales, Bases Funcionales Organización Humana, La Célula, Embriología S.N., Meninges, Sistema Ventricular, Líquido Cefalorraquídeo e Irrigación Sanguínea, Sistematización General, Organización Estructural Anatómica;
- .Tomo II: Organización Funcional: Los Sistemas Funcionales de Integración, Organización Anatomofuncional, Reglas para el Estudio e Interpretación del Sistema Nervioso, Medio Interno;; y
- .Tomo III: Neurona y Sinapsis, Potenciales Neuronales e Integración Interneuronal, Los Neurotransmisores, Los Conjuntos Neuronales, Envejecimiento, y Los Límites entre la Vida y la Muerte.) . -Ed. EDUSMP.(1984) .Lima, Perú. B.V.S.
- Barmaimon Enrique . Envejecimiento. Cambios Anatomofuncionales, Psíquicos, Sociales, Económicos y Ambientales. Urgencias, Comorbilidad, Manejos-Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay. B.V.S.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos:
.Tomo I: Prologo, Introducción, Índice, Historia General de la Ciencia, Historia Cronológica Anestesia, Equipamiento de Anestesia, Ayer y Hoy Anestesiólogo, y su Formación;
- . Tomo II: Historia de los Países Sudamericanos: Sociopolítica, Cultural, Educativa y de Salud;
- .Tomo III: Historia de los Países Centroamericanos y el Caribe: Sociopolítica, Cultural, Educativa, y de Salud; y
- .Tomo IV: Algunos avances anestésico- quirúrgicos, Historia de la Anestesia y la Reanimación Latinoamericana, Historia Anestésica de cada País Sudamericano, Anestesia Pediátrica, Anestesia geriátrica, Anestesia Especialidades, Manejo dolor Postoperatorio, Manejo dolor Crónico, Reanimación Cardiopulmonar, Medicina intensiva, Centro Quirúrgico, Anestesia Ambulatoria, Panorama Actual, Bibliografía.(2014). 1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. B.V.S.
- Barmaimon, Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos:
. Tomo I: Filosofía, Psicología, Neuroanatomía Funcional, Neurociencias, Lingüística, Antropología, Inteligencia Artificial;
- . Tomo II: Cognición, Gestión del Conocimiento, Feromonas, Psiconeurobiología Amor y Sexo, Mente; y

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Tomo III: Anexos Ciencias Cognitivas.

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

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

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

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

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

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

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

(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

-  - 2017. - Barmaimon, Enrique.2017. Libro Con Tipos de Dietas y Alimentación Según Salud, Enfermedad, y Patología. 2 Tomos:

-Tomo I: Índice, Introducción, Régimen Alimenticio, Hábitos Alimentarios, Tipo de Dietas, Alimentos, Gastronomía Uruguay y el Mundo, Necesidades Básicas, Dieta Saludable, Animales por Dieta, y Alimentos Comunes y Energía.

-Tomo II: Índice, Dietista-Nutricionista, Ciencias de la Salud, Nutrición, Trastornos Conducta Alimentaria, Véase También, Referencias, Bibliografía, Currícula Prof. Barmaimon, Enlaces.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

-  - 2017. - 2017. - Barmaimon, Enrique.2017. Libro Con Ciencias de la Salud. 4 Tomos:

-TOMO I : Índice; Prólogo Dr. Antonio Turnes; Introducción: Técnica, Protocolos, Tecnología, Metodología, Test Estandarizados, Caso Clínico; PARTE I: Generalidades: Ciencias, Filosofía, Atención Primaria de Salud, Ciencias de la Salud, Psicología, Otras Especialidades, Ciencias Sociales; PARTE II: Medicina; PARTE III: Psicología; y Ciencias Sociales.

-Tomo II : PARTE IV: 38 Especialidades Médicas.

-Tomo III: PARTE V: 20 Especialidades Psicológicas;

-Tomo IV: PARTE VI: 12 Especialidades de Ciencias de la Salud; PARTE VII: 9 Especialidades de Ciencias Sociales Relacionadas con Intervención Social; 3 con Ciencias Cognitivas, Biblioteconomía; y 8 con Evolución de Sociedades; PARTE VIII: Bibliografía; PARTE IX: Véase También; PARTE X: Enlaces Externos; y PARTE XI: Currícula Prof. Dr. Enrique Barmaimon;

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

-TOMO I: Introducción, Calidad de Vida.

-Tomo II: Esperanza de Vida; Educación, Biblioteca Virtual, Educación Virtual, E.Learning, TIC, Blogs, Aprendizaje; P.I.B.; Índice Desarrollo Humano; Indicadores Sociales; PNUD; Crecimiento Económico; Terminología Económica; Desarrollo Económico; Francmasonería; Bienestar Social, Bibliografía; .Currícula Prof. Dr. Enrique Barmaimon;

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

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

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

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

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

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

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

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro Medicina Perioperatoria . 6 Tomos:
 - Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.
 - Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestесias, Siglos XIX y XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.
 - Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Acido-Base,.
 - TomoIV:AnestесiasInhalatorias,Intravenosas,Balanceada,Regionales;Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.
 - Tomo V: Anestесias: Gineco-obstétrica, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.
 - Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano;
Educación En Uruguay; Curricula.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros);
(barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo
necesario que abra).

- -  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro ANESTESIA LOCORREGIONAL . 6
Tomos:

- TOMO I: Índice; Introsucción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios
Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.

-TOMO II: Bases Conceptuales; Canales Iónicos: Sodio,

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros);
(barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo
necesario que abra).

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

-Françoise Ansermet & Pierre Magistretti. A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e
inconsciente Discusiones. Primera edición: 2006 ISBN: 84-935187-0

Wikiproyecto:Verificabilidad LPPI/CertificadoDeExportacion/Caja. Neuroglia e interacción
nerviosa.

-3.1.11)- Véase También.

.Eric Kandel;

.Transducción de señales;

.Receptor de glutamato;

.Rehabilitación Somatosensorial del Dolor.

-3.1.12)- 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.; y
otros del mismo autor en [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS)..

-Esta página fue modificada por última vez el 18 de agosto del 2017 a las 07:11.

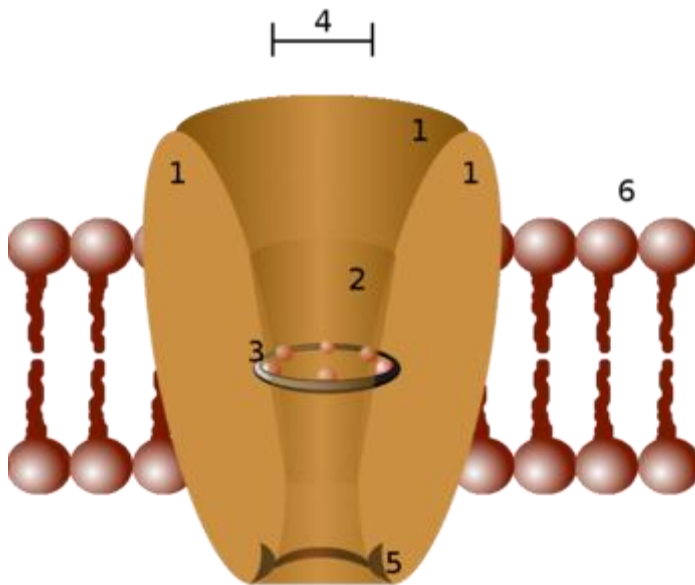
-3.2) CANALES.

-3.2.1)- CANAL IÓNICO.

-(De Wikipedia, la enciclopedia libre).

-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.



-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.

-Índice:

-3.2)- CANALES.

-3.2.1)- CANAL IÓNICO.

-3.2.1.1)-Historia.

-3.2.1.2)- Descripción Básica.

-3.2.1.3)- Mecanismos Para Apertura o Cierre de Canales Iónicos.

-3.2.1.3.1)- Canales Regulados Por Voltaje.

-3.2.1.3.1.1)- Canales de Sodio (Na⁺).

-3.2.1.3.1.2)- Canales de Potasio (K⁺).

-3.2.1.3.1.3)- Canales de Calcio (Ca²⁺).

-3.2.1.3.1.4)- Canales de Cloruro (Cl⁻).

-3.2.1.3.2)- Canales Regulados por Ligandos.

-3.2.2.3.3)- Canales Mecanosensibles.

-3.2.1.4)- Rol Biológico.

-3.2.1.5)- Propiedades De Canales Iónicos Relevantes Para Su Función.

-3.2.1.6)- Enfermedades Relacionadas Con Canales Iónicos : Canalopatías .

-3.2.1.7)- Método del Patch-clamp.

-3.2.1.8)- El Canal Iónico en las Artes Plásticas.

-3.2.1.9)- Véase También.

-3.2.1.10)- Referencias.

-3.2.1.11)- Enlaces Externos.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-3.2.1.1)- 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 se sabe 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.

-3.2.1.2)- 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 los compuestos polares : ej. azúcar, aminoácidos, iones, entre otros; es esencial, la existencia de 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, siendo componentes esenciales en la actividad de todas las células.[1].

-Los canales tienen tres propiedades importantes:

.conducen iones;

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.reconocen y seleccionan los iones , donde los canales pueden ser selectivamente permeables a uno o varios iones; y
.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 a 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; y
-De compuerta : Que abren y se cierran en reacción a algún tipo de estímulo.

-3.2.1.3)- Mecanismos Para Apertura o Cierre De 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, por 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.

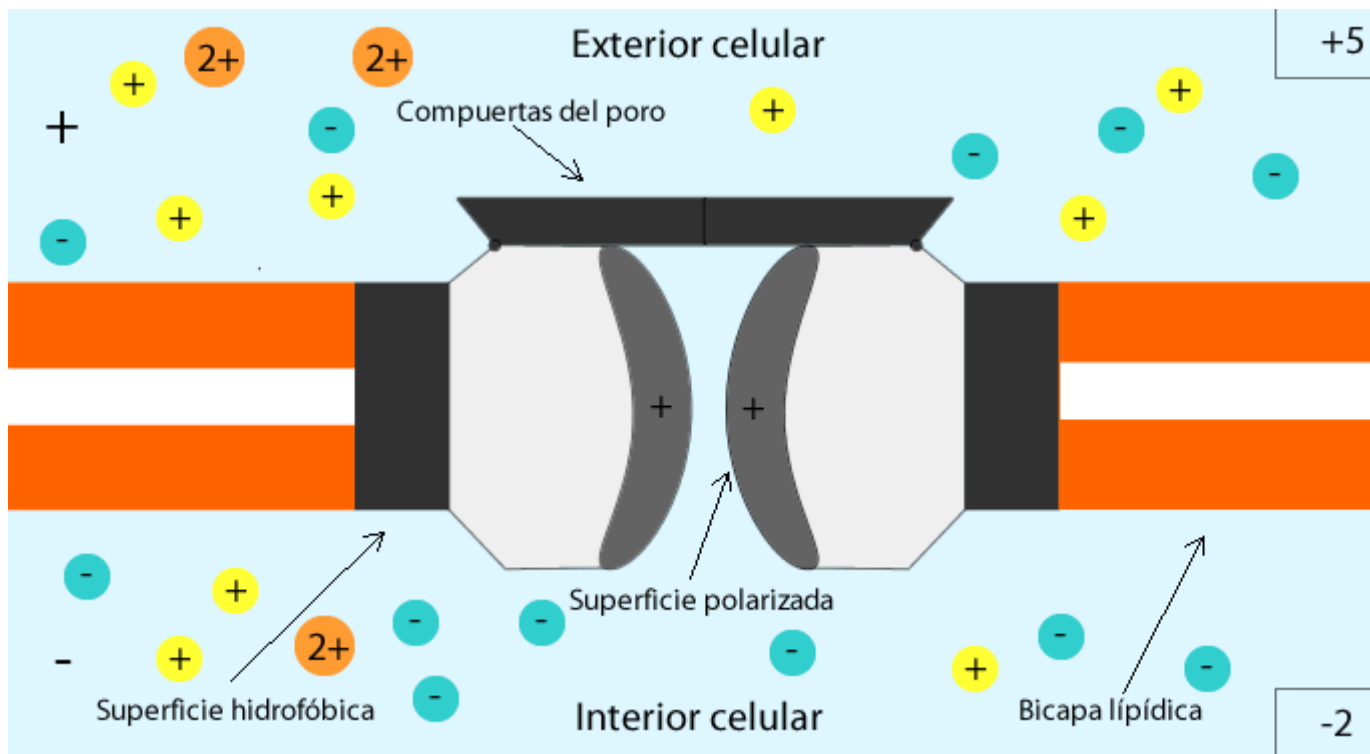
.En contraste, otros canales están normalmente cerrados, pero su probabilidad de apertura, puede incrementarse de manera sustancial, por cambios ocurridos en el potencial de membrana : canales iónicos sensibles a voltaje; por interacciones específicas con ligandos extracelulares o intracelulares : canales 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 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 ,que también es 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.
- La 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.
- La desactivación sería 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.
- .La 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.
- 3.2.1.3.1)- Canales Regulados por Voltaje.
- 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.



-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..

-3.2.1.3.1.1)- 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].

-3.2.1.3.1.2)- 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 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 un movimientos espasmódicos de las extremidades, al ser anestesiado con éter.

.Una función importante de los canales de K⁺, es la activación linfocitaria en la respuesta inmune del organismo.

-3.2.1.3.1.3)- Canales De Calcio (Ca²⁺).

-En las células en reposo, la concentración intracelular de Ca²⁺, 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 Ca²⁺ en la célula.

.Sin embargo, en una célula en reposo, la membrana celular es muy poco permeable al Ca²⁺, por lo que la entrada del mismo a favor de este gradiente es reducida.

.Ahora bien, durante la activación celular, la concentración intracelular de Ca²⁺, aumenta como consecuencia de la entrada de Ca²⁺ extracelular a través de la membrana, bien a través de canales voltaje-dependientes.

- La entrada de Ca²⁺ 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.

-3.2.1.3.1.4)- Canales De Cloruro (Cl⁻).

-Los canales de Cl⁻, juegan un muy importante papel en: la regulación de la excitabilidad celular, el transporte transepitelial, y la regulación del volumen y del pH celulares; pudiendo ser activados por: cambios de voltaje, ligandos endógenos : Ca, AMPc, proteínas G, y fuerzas físicas como 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, que 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, que 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.

-3.2.1.3.2)- 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 que 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; y

.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.

-3.2.2.3.3)- 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 membrana.1, o bien se ha propuesto que participa el citoesqueleto, que se encuentra inmediatamente por debajo del canal.

-3.2.1.4)- Rol Biológico.

-Los canales iónicos son especialmente importantes en la transmisión del impulso eléctrico en el sistema nervioso.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 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, que 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, alguno 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.

-3.2.1.5)- 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 :107-108 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: siendo 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].

-3.2.1.6)- 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 tetrodotoxina: producida por el pez globo, Sphaeroides rubripes; y la saxitoxina : producida por el dinoflagelado marino Gonyaulax, causante de las “mareas rojas”, actúan uniéndose a los canales de Na⁺ de compuerta regulada por voltaje de las neuronas, impidiendo de este modo, los potenciales de acción normales.

.El pez globo es un ingrediente de la exquisitez japonesa fugu, que sólo puede ser preparada

por chefs entrenados especialmente, para separar tan succulento bocado del veneno mortal. Comer marisco que se haya alimentado de Gonyaulax, puede ser también fatal; el marisco no es sensible a la saxitoxina, pero la concentran en sus músculos, que pasan a ser altamente venenosos, para organismos más arriba en la cadena alimentaria.

. El veneno de la serpiente mamba negra contiene dendrotoxina, que interfiere con canales de K⁺ de entrada regulada por voltaje.

.La tubocurarina, componente activo del curare, usado como veneno para flechas en el Amazonas, y otras dos toxinas de venenos de serpiente, cobrotoxina y bungarotoxina, bloquean el receptor de acetilcolina, e 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⁺, Ca²⁺, K⁺ y Cl⁻, son responsables de cuadros de epilepsia, ataxia, y degeneración neuronal, entre otros.

-3.2.17)- 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 1µm 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 x 10⁴ iones de Na⁺ por milisegundo.

-3.2.1.8)- 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.

-3.2.1.9)- 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.

-3.2.1.10)- Referencias.

-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

-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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 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].
- Volver arriba ↑ Hille, B. (2001). Ion Channels of Excitable Membranes. Sunderland, Mass.: Sinauer. ISBN 0-87893-321-2.
- Volver arriba ↑ * M. Berg, Jeremy; Lubert Stryer (2003). Bioquímica (5ª edición). Reverté. ISBN 10 8429174849 |isbn= incorrecto (ayuda). La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ * Alfonso Vega Hernández; Ricardo Félix (Marzo-abril de 2001). «Fisiopatología de los canales iónicos sensibles al voltaje» (pdf). p. 96. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 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. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ * Werner Muller, Sterl (2008). Bioquímica, Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida (1ª edición). Reverté. ISBN 978 84 291 7393 2.
- Volver arriba ↑ * «Patología de los canales iónicos: canalopatías» (pdf). pp. 108 =. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ * Nelson, D.L.; M.M. Cox (2004). Lehninger Principios de Bioquímica (4ª edición). WTT Freeman. ISBN 0 7167 4339 6. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 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. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- 1ª Ed. Virtual. BVS.SMU. (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon). (buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
-  - 2017. - Barmaimon, Enrique.2017. Libro Con Tipos de Dietas y Alimentación Según Salud, Enfermedad, y Patología. 2 Tomos:
 - Tomo I: Índice, Introducción, Régimen Alimenticio, Hábitos Alimentarios, Tipo de Dietas, Alimentos, Gastronomía Uruguay y el Mundo, Necesidades Básicas, Dieta Saludable, Animales por Dieta, y Alimentos Comunes y Energía.
 - Tomo II: Índice, Dietista-Nutricionista, Ciencias de la Salud, Nutrición, Trastornos Conducta Alimentaria, Véase También, Referencias, Bibliografía, Curricula Prof. Barmaimon, Enlaces.
- . 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
-  - 2017. - 2017. - Barmaimon, Enrique.2017. Libro Con Ciencias de la Salud. 4 Tomos:

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-TOMO I : Índice; Prólogo Dr. Antonio Turnes; Introducción: Técnica, Protocolos, Tecnología, Metodología, Test Estandarizados, Caso Clínico; PARTE I: Generalidades: Ciencias, Filosofía, Atención Primaria de Salud, Ciencias de la Salud, Psicología, Otras Especialidades, Ciencias Sociales; PARTE II: Medicina; PARTE III: Psicología; y Ciencias Sociales.

-Tomo II : PARTE IV: 38 Especialidades Médicas.

-Tomo III: PARTE V: 20 Especialidades Psicológicas;

-Tomo IV: PARTE VI: 12 Especialidades de Ciencias de la Salud; PARTE VII: 9 Especialidades de Ciencias Sociales Relacionadas con Intervención Social; 3 con Ciencias Cognitivas, Biblioteconomía; y 8 con Evolución de Sociedades; PARTE VIII: Bibliografía; PARTE IX: Véase También; PARTE X: Enlaces Externos; y PARTE XI: Curricula Prof. Dr. Enrique Barmaimon;

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

-TOMO I: Introducción, Calidad de Vida.

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

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

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

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

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

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

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

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

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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

- -  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro Medicina Perioperatoria . 6 Tomos:
 - Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.
 - Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestесias, Siglos XIX y XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.
 - Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Acido-Base,.
 - TomoIV:AnestесiasInhalatorias,Intravenosas,Balanceada,Regionales;Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.
 - Tomo V: Anestесias: Gineco-obstétrica, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.
 - Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano; Educación En Uruguay; Curricula.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

- -  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro ANESTESIA LOCORREGIONAL . 6 Tomos:
 - TOMO I: Índice; Introsucción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.
 - TOMO II: Bases Conceptuales; Canales Iónicos: Sodio,
- 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS)..

-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 agosto 2017 a las 18:23.

-3.2.2)- 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:

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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

-Índice:

- 3.2.2)- Canal de Sodio.
- 3.2.2.1)- Genes.
- 3.2.2.2)- Estructura Proteica.
- 3.2.2.3)- Apertura : Gating.
- 3.2.2.4)- Permeabilidad.
- 3.2.2.5)- Diversidad.
- 3.2.2.6)- Subunidades Alfa.
- 3.2.2.7)- Subunidad Beta.
- 3.2.2.8)- Modulación.
- 3.2.2.9)- Funciones.
- 3.2.2.10)- Referencias.

-3.2.2.1)- 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 Navx : tabla 1).

.En los humanos, los genes para estas proteínas, se encuentran en distintos cromosomas : 2, 3, 12 y 17, y son regulados de manera diferencial durante el desarrollo.

-3.2.2.2)- 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 ésta, en una célula es suficiente y necesaria, para conducir sodio a través de la membrana.

. La subunidad beta cumple roles de modulación, tanto en la activación como en la conducción de iones a través del canal 4.

. La subunidad alfa posee 4 dominios repetidos, compuestos de 6 segmentos que atraviesan la membrana plasmática : S1-S6.

- 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 “senzar” los cambios en el potencial de membrana.

- Los cambios en el potencial de membrana producen el movimiento de estos motivos aminoácídicos, los cuales transmiten este movimiento al resto de la proteína, permitiendo la apertura del canal.

.Para que se produzca la apertura del canal, los 4 segmentos S4 presentes en los dominios de la proteína, deben estar en la posición activada al mismo tiempo , según W. A Catterall ,1992.

. El poro de conducción del canal se forma entre los segmentos S5 y S6 de cada uno de los dominios de la proteína : loop-P.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

. 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 aminoacídico, que inactiva rápidamente el canal, luego de su apertura.6.

-3.2.2.3)- 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 aminoacídico 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.

-3.2.2.4)- 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 el movimiento del ion a través de la célula .8.

-3.2.2.5)- 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.

-3.2.2.6)- 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Los canales de sodio dependientes de potencial son llamados Nav, siendo numerados desde 1.1 a 1.9.

.A su vez los genes son llamados SCN, y se denominan desde 1A hasta SCN11A .

.El gen SCN6/7A es parte de la subfamilia Nax y su función es desconocida. (Tabla 1).

.Los canales de sodio se diferencian entre ellos, no solo por su secuencia, sino también por sus cinéticas y perfiles de expresión. 5.

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

Proteína	Gen	Perfil de expresion	Canalopatía humana asociada
.Nav1.1	HGNC SCN1A	.Neuronas centrales, neuronas periféricas y cardiomiocitos	.Epilepsia febril, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, síndrome de Dravet (también conocido como epilepsia febril mioclonica 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 hipercalemicaparamiotónica congenita, y miotonía agravada por potasio
.Nav1.5	HGNC SCN5A	.Cardiomiocito, musculo esqueletico no innervado, neuronas centrales	.Síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, y fibrilación ventricular idiopática
.Nav1.6	HGNC SCN8A	.Neuronas centrales, Ganglios de la raíz dorsal, neuronas periféricas, corazón, celulas gliales	.No se conocen hasta el momento
.Nav1.7	HGNC SCN9A	.Ganglios de la raíz dorsal, neuronas simpáticas, celulas de Schwann, y celulas neuroendocrinas	.Eritromelalgia, desorden paroxístico de dolor extremo y canalopatía asociada a insensibilidad al dolor
.Nav1.8	HGNC SCN10A	.Ganglios de la raíz dorsal	.No se conocen hasta el momento

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Nav1.9 HGNC .Ganglios de la raíz .No se conocen hasta el momento
SCN11A dorsal

.Nax HGNC .Corazón, utero,
SCN7A musculo esquelético, .no se conocen hasta el momento
astrocitos, Ganglios de
la raíz dorsal

-3.2.2.7)- Subunidad Beta.

-Las subunidades beta del canal de sodio son: glicoproteínas transmembrana, tipo 1 con el N-terminal que es extracelular, y el C-terminal en la cara citoplasmática.

.Como miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, las subunidades beta contienen un loop Ig, en su dominio extracelular.

- Las subunidades beta del canal de sodio, no comparten homología con su contraparte en los canales de potasio y calcio, más bien ellas son homologas, a moléculas de adhesión celular (CAMs).

.-Existen 4 subunidades betas conocidas: SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B 9. Beta 1 y beta 3 interactúan con las subunidades alfa, de manera no covalente; mientras que la beta 2 y beta 4, se asocian con la subunidad alfa mediante puentes disulfuro.

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

.Proteína	Enlace al Gen	Se une con	Perfil de expresión	Canalopatía humana asociada
.Navβ1	HGNC SCN1B	Nav1.1 to Nav1.7	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, musculo esquelético, corazón, glia	.epilepsia
.Navβ2	HGNC SCN2B	Nav1.1, Nav1.2, Nav1.5 to Nav1.7	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, corazón, glia	.No se conocen
.Navβ3	HGNC SCN3B	Nav1.1 to Nav1.3, Nav1.5	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, glándula adrenal, riñón,	.No se conocen
.Navβ4	HGNC SCN4B	Nav1.1, Nav1.2, Nav1.5	.Neuronas centrales, neuronas periféricas, musculo esquelético, corazón	.No se conocen

-3.2.2.8)- 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.

-3.2.2.9)- Funciones.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-En general los canales de sodio dependientes de potencial, tienen un papel muy importante en la generación del potencial de acción; si suficientes canales se abren cuando hay un cambio del potencial de membrana, un pequeño pero significativo flujo de iones sodio, se mueven hacia dentro de la célula : a favor de su gradiente electroquímico, despolarizando la célula. 3,6.

-De esta manera, mientras más canales se encuentren en una región de la célula, más fácil será gatillar, o que sea más excitable, y propagar un potencial de acción. 14.

- Estos canales participan en la fase ascendente del potencial de acción, permiten la despolarización de la neurona y de los miocitos:

- . 1. Los canales de sodio se abren y cierran más rápido, que los canales de potasio; esto produce una entrada de cargas positivas (Na^+), durante el comienzo del potencial de acción, y una salida (K^+) hacia el final del potencial de acción.
- . 2. La capacidad de estos canales de encontrarse en un estado cerrado-inactivado, produce el periodo refractario, y es crítico para la propagación del potencial de acción en el axón de las neuronas.
- . 3. Por otra parte, mutaciones en los genes para los canales de sodio, pueden conducir a patologías tales como: la epilepsia, miocardiopatías, arritmias .15-19.

-3.2.2.10)- 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. Duclohier, 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 $\text{Na}(\text{v})1.6$ 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 $\text{Nav}1.6$ 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 $\text{Nav}1.6$ By p38 MAPK. Journal of Biological Chemistry 285, 26149-26161(2010).

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

14. Foust, A. et al. Action potentials initiate in the axon initial segment and propagate through axon collaterals reliably in cerebellar Purkinje neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30, 6891-902(2010).
15. Kalume, F. et al. Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27, 11065-74(2007).
16. Barela, A.J. et al. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26, 2714-23(2006).
17. Vanoye, C.G. et al. Single-channel properties of human Nav1.1 and mechanism of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy. *The Journal of general physiology* 127, 1-14(2006).
18. Fozzard, H. a & Hanck, D. a Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. *Physiological reviews* 76, 887-926(1996).
19. Mantegazza, M. et al. Role of the C-terminal domain in inactivation of brain and cardiac sodium channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 15348-53(2001).
20. Barmaimon, Enrique-(1984). *Tratado de Neuroanatomía Funcional*. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres), Lima. Perú. 1984.
21. Barmaimon, Enrique-(2012). *Envejecimiento*. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
22. Barmaimon Enrique. *Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos*. 4 Tomos.(1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
23. Barmaimon Enrique. *Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria*. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
24. Barmaimon, Enrique.(2015). *Historia Ciencias Cognitivas*. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
25. Barmaimon, Enrique.(2016). *Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas*. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Esta página fue modificada por última vez el 15 octubre 2015 a las 20:36.
26. -  - 2017 . - Barmaimon, Enrique. 2017- *Libro Medicina Perioperatoria* . 6 Tomos:
 - Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.
 - Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestesia, Siglos XIX y XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.
 - Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Acido-Base,.
 - Tomo IV: Anestesia Inhalatorias, Intravenosas, Balanceada, Regionales; Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.
 - Tomo V: Anestesia: Gineco-obstétrica, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.
 - Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano; Educación En Uruguay; Curricula.

. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

27-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique.2017- Libro ANESTESIA LOCORREGIONAL . 6 Tomos:

-- TOMO I: Índice; Introsucción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.

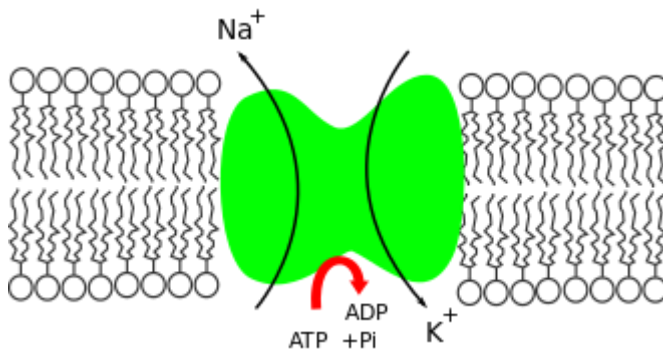
-TOMO II: Bases Conceptuales; Canales Iónicos: Sodio,

- 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU.(<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

-3.2.3)- 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 (con gasto de ATP), lo que mantiene el gradiente de solutos, y la polaridad eléctrica de la membrana : escaso sodio y abundante potasio intracelulares.

-Índice.

-3.2.3)- BOMBA SODIO-POTASIO.

-3.2.3.1)- Descubrimiento.

-3.2.3.2). Funcionamiento y Estructura.

-3.2.3.2.1)- Estructura Proteica.

-3.2.3.2.2)- Funcionamiento.

-3.2.3.3)- Funciones

-3.2.3.3.1)- Mantenimiento de la Osmolaridad y del Volumen Celular.

-3.2.3.3.2)- Absorción y Reabsorción de Moléculas.

-3.2.3.3.3)- Potencial Eléctrico de Membrana.

-3.2.3.3.4)- Mantenimiento de los Gradientes de Sodio y Potasio.

-3.2.3.3.4.1)- Impulsos Nerviosos.

-3.2.3.3.5)- Transducción de Señales.

-3.2.3.4)- Farmacología.

-3.2.3.5)- Véase También.

-3.2.3.6)- Notas.

-3.2.3.7)- Referencias.

-3.2.3.1)- Descubrimiento.

- Esta proteína fue descubierta por el danés Jens Skou, en forma casual en 1957.[1] ,y por ello recibió el premio Nobel en 1997.

.Desde entonces la investigación ha determinado muchos de los aspectos, tanto de la estructura y funcionamiento de la proteína, como de su función en la fisiología, de tremenda importancia en la medicina.

-3.2.3.2)- Funcionamiento y Estructura.

-3.2.3.2.1)- Estructura Proteica.-

- La bomba sodio potasio ATP (adenosin trifosfato) , es una proteína transmembrana, que actúa como un transportador de intercambio antiporte : con transferencia simultánea de dos solutos, en diferentes direcciones, que hidroliza ATP : función ATPasa.

.Es una ATPasa de transporte tipo P, es decir, sufre fosforilaciones reversibles, durante el proceso de transporte.

-Está formada por dos subunidades, alfa y beta, que forman un tetrámero integrado en la membrana:

. La subunidad alfa: Está compuesta por diez segmentos transmembrana, y en ella se encuentra el centro de unión del ATP, que se localiza en el lado citosólico de la membrana , teniendo un peso molecular de aproximadamente 100.000 daltons. También, posee dos centros de unión al potasio extracelulares, y tres centros de unión al sodio intracelulares, que se encuentran accesibles para los iones, según si la proteína está fosforilada.

.La subunidad beta: Contiene una sola región helicoidal transmembrana, no pareciendo ser esencial para el transporte, ni para la actividad, aunque podría realizar la función de anclar, el complejo proteico a la membrana lipídica.

-3.2.3.2.2)- 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, donde su función se denomina transporte activo.

. La demanda energética es cubierta por la molécula de ATP, que al ser hidrolizada, separa un grupo fosfato, generando ADP, y liberando la energía necesaria para la actividad enzimática.

.En las mitocondrias, el ADP es fosforilado durante el proceso de respiración, generándose un reservorio continuo de ATP, para los procesos celulares que requieren energía.

- En este caso, la energía liberada induce un cambio en la conformación de la proteína, una vez unidos los tres cationes de sodio, a sus lugares de unión intracelular, lo que conlleva su

expulsión al exterior de la célula.

.Esto hace posible la unión de dos iones de potasio en la cara extracelular, que provoca la desfosforilación de la ATP, y la posterior traslocación, para recuperar su estado inicial, liberando los dos iones de potasio en el medio intracelular.

-Los procesos que tienen lugar en el transporte son:

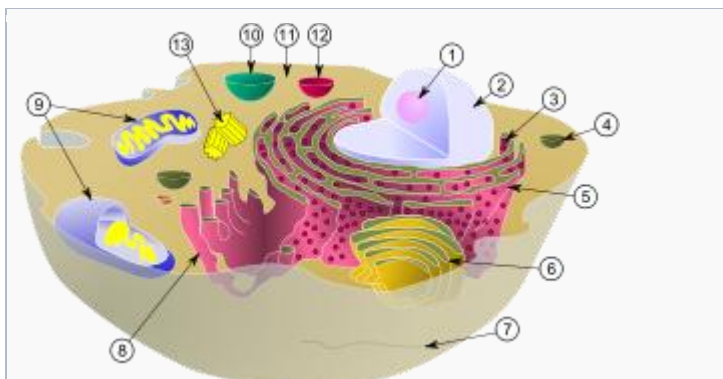
.Unión de tres Na^+ a sus sitios activos;

.Fosforilación de la cara citoplasmática de la bomba, que induce a un cambio de conformación en la proteína. Esta fosforilación se produce por la transferencia del grupo terminal del ATP, a un residuo de ácido aspártico de la proteína;

.El cambio de conformación hace que el Na^+ sea liberado al exterior;

.Una vez liberado el Na^+ , se unen dos iones de K^+ , a sus respectivos sitios de unión de la cara extracelular de las proteínas;

.La proteína se desfosforila produciéndose un cambio conformacional de ésta, lo que produce una transferencia de los iones de K^+ al citosol.



-Dibujo de una célula animal típica:

1. Nucléolo
2. Núcleo celular
3. Ribosoma
4. Vesículas de secreción
5. Retículo endoplasmático rugoso
6. Aparato de Golgi
7. Citoesqueleto
8. Retículo endoplasmático liso
9. Mitocondria
10. Vacuola
11. Citosol
12. Lisosoma
13. Centríolo

- Célula animal (citosol).

-3.2.3.3)- Funciones.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-La bomba de sodio-potasio es crucial e imprescindible, para que exista la vida animal, ya que tiene las funciones, que serán expuestas a continuación.

.Por lo que se encuentra en todas las membranas celulares de los animales; estando en mayor medida en las células excitables, como: las células nerviosas y las células musculares, donde la bomba puede llegar a acaparar los dos tercios del total de la energía, en forma de ATP de la célula.

-3.2.3.3.1)- Mantenimiento Osmolaridad y Volumen Celular.

-La bomba de Na^+/K^+ juega un papel muy importante en el mantenimiento del volumen celular. Entre el interior y el exterior de la célula, existen diferentes niveles de concentración de solutos. Como quiera que la bomba extrae de la célula más moléculas de las que introduce, tiende a igualar las concentraciones, y consecuentemente, la presión osmótica.

-Sin la existencia de la bomba, dado que los solutos orgánicos intracelulares, a pesar de contribuir en sí mismos poco a la presión osmótica total, tienen una gran cantidad de solutos inorgánicos asociados; donde la concentración intracelular de estos, que generalmente son iones, es mayor que la extracelular.

.Por ello, se produciría un proceso osmótico, consistente en el paso de agua a través de la membrana plasmática, hacia el interior de la célula, que aumentaría de volumen, y diluiría sus componentes.

.Las consecuencias serían catastróficas, ya que la célula podría llegar a reventar : proceso conocido como lisis.

-3.2.3.3.2)- 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.

-3.2.3.3.3)- 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.

-3.2.3.3.4)- Mantenimiento De Los Gradientes De Sodio y Potasio.

-3.2.3.3.4.1)- 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.

-3.2.3.3.5)- 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 ouabaína, que actúan sobre la proteína. Este cambio no se debe a la modificación de las concentraciones iónicas, sino a proteínas, señal que actúa en la cascada de las MAP kinasas.

-3.2.2.4)- Farmacología.

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

-3.2.3.5)- Véase También.

.Hormona tiroidea;

.Potencial de acción;

.ATP1A1;

.ATP1A2;

.ATP1A3.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-3.2.3.6)- Notas.

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

-3.2.3.7)- Referencias.

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.
- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriátrica. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- .Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- .Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>). -
-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique. 2017- Libro Medicina Perioperatoria . 6 Tomos:
 - Tomo I: Introducción; Preoperatorio; Transoperatorio, Cirugía Ambulatoria y A Distancia; Postoperatorio; Sala Recuperación; Reanimación Cardiopulmonar; Centro Reanimación; Reanimación en Uruguay; Plan Desastres; Bibliografía.
 - Tomo II: Historias: Ciencias, Anestesia, Anestesia y Reanimación Latinoamericana: Pioneros, Cátedras Anestesia, Primeras Anestесias, Siglos XIX y XX; CLASA; Sociedades Anestesia; A. y R. en Perú y Uruguay; Avances Quirúrgicos; Peter Safar ; Normas; Cronología Anestésica; Primeros Quirófanos.
 - Tomo III: MONITOREO: Oximetría, Capnometría, BIS, Presión Arterial, Cardíaco, Hemoglobina, Presión Venosa, Embolización, Respiratorio, Equilibrio Ácido-Base,.
 - Tomo IV: Anestесias Inhalatorias, Intravenosas, Balanceada, Regionales; Equipamiento, Respiradores; Líquidos Perioperatorios.
 - Tomo V: Anestесias: Gineco-obstétrica, Neonato, Regional, Pediátrica, Geriátrica, Mayor Ambulatoria; Medicina Perioperatoria; Tratamiento Dolor; Medicina Paliativa; Hibernación Artificial; Seguridad Quirúrgica; Evolución.
 - Tomo VI: U.C.I.; Unidad Neonatología; Cuidados Intermedios; Centro Quirúrgico; Instrumentación, Asepsia, Antisepsia, Licenciatura; Panorama Actual y Futuro; Cirugía En Siglo XXI; Otros Avances Ayer y Hoy Del Quirófano; Educación En Uruguay; Curricula.
- . 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU. (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros); (barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).
-  - 2017 . - Barmaimon, Enrique. 2017- Libro ANESTESIA LOCORREGIONAL . 6 Tomos:
 - TOMO I: Índice; Introsucción; Generalidades; Tipos Anestesia; Cambios Anatomofuncionales; 8 Reglas Interpretación.
 - TOMO II: Bases Conceptuales; Canales Iónicos: Sodio,
 - 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. BVS.SMU. (<http://www.bvssmu.org.uy/>). (libros);

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

(barmaimon).(OR).(buscar);(Elegir libro entre 60 : texto completo); y (esperar tiempo necesario que abra).

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

-B. Alberts y col. Biología Molecular de la Célula, 3ª ed., Editorial Omega, 1998, pp. 34-39, 78, 94.

-A Lehninger. Principios de Bioquímica. 3ª ed., Editorial Omega, 2001, pp. 67-69, 80, 84.

-Guyton y Hall. Fisiología médica. 11º Edición. pp.54.

-Esta página fue modificada por última vez el 5 agosto 2017 a las 13:57.

-3.2.4)- CANAL CALCIO.

- De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-3.2.4.1)- 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 Ca^{2+} al citosol : citoplasma, y por tanto, hacen que aumente la concentración intracelular de este ion, produciendo una despolarización, lo que constituye una señal para la activación de muchas funciones celulares.

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

.La despolarización que producen los canales de calcio, es menos acentuada que la producida por los canales de sodio, porque la concentración intracelular de calcio : 3 mM, no es tan grande como la concentración extracelular de sodio : 145 mM.

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

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

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

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

.Receptores Muscarínicos: Se encuentra los receptores muscarínicos en el corazón (bradicardia), en el músculo liso de tracto gastrointestinal (peristalsis y relajación de esfínteres), en glándulas exocrinas (aumento de secreciones), en bronquios (espasmo bronquial), en tracto urinario, en ojo (contracción del músculo circular del iris), etc.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.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].

-3.2.4.2) -Referencias.

- Volver arriba ↑ Torales-Ibañez: Bloqueantes de los canales de calcio. Sección III, cap 18. Co
- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.
- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-3.2.4.3)- 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 agosto 2017 a las 08:52.

-3.2.5)- 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:

-3.2.5)- BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE CALCIO.

-3.2.5.1)- Antecedentes Históricos.

-3.2.5.2)- Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.

-3.2.5.3)- Efectos.

-3.2.5.4)- Modo de Acción.

-3.2.5.5)- Información Adicional.

-3.2.5.6)- Referencias.

-3.2.5.7)- Bibliografía.

-3.2.5.1)- 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 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.

-3.2.5.2)- Importancia Biomédica en el Tratamiento de la Hipertensión.

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

-3.2.5.3)- 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 auriculoventricular (AV). Sin embargo, los efectos de los

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

fármacos individuales, y por lo tanto sus usos, se modifican por su selectividad de acción, en sitios tisulares diferentes, y por reflejos barorreceptores.[3]

-3.2.5.4)- 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 el nodo auriculoventricular.

.Las dihidropiridinas, que suelen usarse en angina e hipertensión, bloquean de preferencia los canales de calcio en el músculo liso vascular; sus efectos electrofisiológicos cardíacos, como aceleración de la frecuencia cardíaca, resultan sobre todo de la activación simpática refleja, secundaria a vasodilatación periférica.

.Únicamente el verapamilo, diltiazem y bepridilo, bloquean los canales de calcio en células cardíacas a las dosis que se utilizan en clínica. Con esos medicamentos, por lo general se torna lenta la frecuencia cardíaca, aunque la hipotensión, si es notoria, puede causar activación simpática refleja y taquicardia. A medida que disminuye la rapidez de conducción por el nodo auriculoventricular, también aumenta el intervalo PR. El bloqueo del nodo auriculoventricular ocurre como resultado de conducción decreciente, así como del incremento de la refractariedad del nodo auriculoventricular.

.Estos últimos efectos constituyen la base de las acciones antiarrítmicas de los bloqueadores de los canales de calcio, en arritmias de reentrada cuyo circuito comprende el nodo auriculoventricular, como la taquicardia de reentrada auriculoventricular.[4].

-Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son muy diferentes entre sí, ya que es una familia de fármacos extensa y heterogénea. Sus principales diferencias están expresadas por sus efectos clínicos, y sus mecanismos de acción. Se clasifican en dihidropiridinas y no dihidropiridinas.

.Los primeros tienen mayor selectividad vascular; y los segundos mayor selectividad miocárdica e inhibición del sistema de conducción, especialmente actúan sobre los nodos sinauricular y auriculoventricular.[5].

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

.Ambos fármacos fueron retirados del mercado.

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

-Las dihidropiridinas de segunda generación, como: amlodipino, felodipino y nicardipino, que poseen mayor selectividad vascular, producen menor efecto inotrópico negativo, que el

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

nifedipino.

.En general, no han podido demostrar efectos beneficiosos en estudios de insuficiencia cardíaca sistólica, debido a estos efectos inotrópicos negativos, o su tendencia a inducir .

-BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

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

Amlodipino

Felodipino

Isradipino

Lacidipino

Lercanidipino

Nicardipino

Nifedipino

Nimodipino

Nisoldipino

Nitrendipino

Nivaldipino

II. Fenilalquilaminas:

Verapamilo

III. Benzotiazepina:

Diltiazem

IV. Bencilimidazoliltetralina:

Mibefradilo

retención de líquidos.[7].

-3.2.5.5)- Información Adicional.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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].

-3.2.5.6)- Referencias.

-Volver arriba ↑ Godfraind, T.; Salomone, S., Dessy, C., et al. (1992). «Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies.». J. Cardiovasc. Pharmacol. 20: 34–41. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda);
|fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

-Volver arriba ↑ Aristil Chéry, Pierre Mitchel (2010). Manual De Farmacología Básica Y Clínica (Quinta Edición edición). México: McGraw-Hill. p. 95. ISBN 978-607-15-0306-0.

-↑ Saltar a: a b c C. Sweetman, Sean (2009). Martindale: The Complete Drug Reference (36ª edición). United Kingdom: The Pharmaceutical Press. p. 1154. ISBN 978-0-85369-840-1. Error en la cita: Etiqueta <ref> no válida; el nombre "Martindale:_The_Complete_Drug_Reference" está definido varias veces con contenidos diferentes

-Volver arriba ↑ Goodman Gilman, Alfred; Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker (2006). Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics (11ª edición). México: The McGraw-Hill. p. 914. ISBN 0-07-142280-3. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

-Volver arriba ↑ McVan, B. (1995). Índice de medicamentos. México D.F.: El manual moderno.

-Volver arriba ↑ Sellén Crombet, Joaquín (2008). Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control. Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior. p. 291. ISBN 978-959-16-0935-2 |isbn= incorrecto (ayuda).

-Volver arriba ↑ Opie, L.H. (1992). «Antagonistas de los canales del calcio: uso y eficacia comparativa en la hipertensión arterial y en las arritmias supraventriculares. Indicaciones menores.». Empleo clínico de los fármacos antagonistas de los canales del calcio (Boston: Parke-Davis): 123 – 181.

-3.2.5.7)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.

-Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

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

-Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

-Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-3.2.5.8)- Véase También.

-Categorías:

-Antihipertensivos;

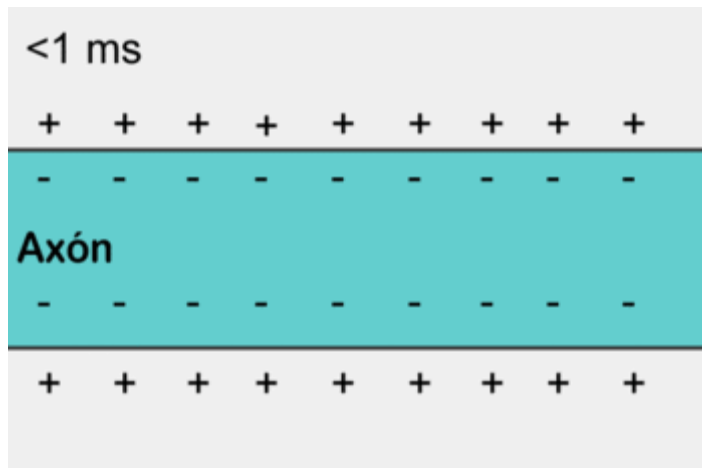
-Bloqueadores de los canales de calcio;

-Esta página fue modificada por última vez el 26 agosto 2017 a la hora 8.32.

3.2.6)- DESPOLARIZACION.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-3.2.6.1)- 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-3.2.6.2)- Referencias.

-Volver arriba ↑ Vander, A.J.; Sherman, J.H.; Luciano, D.S., «Human physiology», 7th ed., <http://orton.catie.ac.cr/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=BIBUN.xis>,
-Esta página fue modificada por última vez el 26 agosto 2017 a las 07:36.

-3.2.7)- 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:

-3.2.7)- POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO.

-3.2.7.1)- Vista General-

-3.2.7.2)- Principales Canales Iónicos y Corrientes Cardíacas.

-3.2.7.3)- El Potencial de Reposo de la Membrana Celular.

-3.2.7.4)- Fases del Potencial de Acción Cardíaco .

-3.2.7.4.1)- Fase 0.

-3.2.7.4.2)- Fase 1.

-3.2.7.4.3)- Fase 2.

-3.2.7.4.4)- Fase 3.

-3.2.7.4.5)- Fase 4.

-3.2.7.5)- Automatismo Cardíaco .

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-3.2.7.5.1)- Localización de las Células Marcapasos.

-3.2.7.5.2)- Canales Iónicos Marcapasos.

-3.2.7.5.3)- Variaciones del Automatismo.

-3.2.7.6)- Referencias.

-3.2.7.7)- Véase También.

-3.2.7.8)- Enlaces Externos.

-3.2.7.1)- 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
Calcio	Ca ²⁺	2	10 ⁻⁴	2 x 10 ⁴ :1

Aunque el contenido intracelular de Ca²⁺ es alrededor de 2 mM, en su mayoría está unido a moléculas o secuestrado en orgánulos intracelulares (mitocondrias y retículo sarcoplásmico).

-El músculo cardíaco tiene algunas similitudes con el músculo esquelético, así como importantes propiedades únicas. Como los miocitos esqueléticos y los axones para esta propiedad; un miocito cardíaco dado, tiene un potencial de membrana negativo cuando está en reposo.

-Una diferencia importante es la duración de los PA:

.En un nervio típico, la duración de un PA es de alrededor de 1 milisegundo (ms).

.En células musculares esqueléticas, la duración es aproximadamente 2-5 ms.

.Sin embargo, la duración del PA ventricular es de 200 a 400 ms.

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

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

.Cuando el músculo esquelético es estimulado por axones motores somáticos, un flujo de

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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.

-3.2.7.2)- 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, que 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	NaV1.5	SCN5A	Fase 0 de los miocitos
Na ⁺	Lenta Na ⁺	Voltaje y			Fase 4 de la corriente

**LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE
BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -**

	(funny): If	receptor			marcapasos en las células del nodo sinusal y nodo AV
Ca ²⁺	Tipo L (lenta): I _{Ca(L)}	Voltaje	CaV1.2	CACNA1C	Entrada lenta, de larga duración; fase 2 miocitos y fases 4-0 de las células del nodo sinusal y nodo AV
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 ⁺	Inward rectifying: I _{K1}	Voltaje	Kir2.1/2.2/2.3	KCNJ2/KCNJ12/KCNJ4	Mantiene el potencial negativo en la fase 4; se cierra con la despolarización; su descenso contribuye a las corrientes marcapasos
K ⁺	Transient outward: I _{to1}	Voltaje	KV4.2/4.3	KCND2/KCND3	Contribuye a la fase 1 en los miocitos
K ⁺	Delayed rectifier	Voltaje	KV7.1	KCNQ1	2,3

**LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE
BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -**

	slow: IKs				
K+	Delayed rectifier rapid: IKr	Voltaje	KV11.1 (hERG)	KCNH2	Repolarización: fase 3
K+	Sensible a ATP: IK, ATP	Receptor			El ATP lo inhibe; se abre cuando el ATP disminuye
K+	Activado por acetilcolina: IK, ACh	Receptor			Activado por acetilcolina; acoplado a una proteína G
Na+, Ca2+	INaCa	Voltaje	intercambiador 3Na+-1Ca2+	NCX1 (SLC8A1)	homeostasis iónica
Na+, K+	INa,K	Voltaje	3Na+-2K+-ATPase	ATP1A	homeostasis iónica
Ca2+	IpCa	Voltaje	transportador de Ca2+ - ATPasa	ATP1B	homeostasis iónica

-Los canales iónicos pueden estar en conformación abierta, cerrada o inactiva.

- . Los iones sólo pueden pasar a través de los canales cuando están en conformación abierta.
- .En los canales dependientes de voltaje, el paso de una conformación a otra está regulado por el potencial de membrana. El caso mejor estudiado es el de los canales rápidos de sodio.
- .Cuando la membrana está en reposo (-90 mV), estos canales están cerrados, impidiendo la entrada de sodio al interior celular.
- .Cuando la membrana se despolariza (+20 mV), el canal pasa a la conformación abierta, y el sodio entra.
- . Durante la fase de repolarización , el canal está en estado inactivo, que tampoco permite la entrada de sodio.
- .Cuando el potencial vuelve a alcanzar el estado de reposo, el canal recupera la conformación cerrada original.

-Cuando están en situación de hipoxia, los miocitos se despolarizan hasta un nivel de reposo menos negativo (a -55 mV), en el que los canales de sodio están en un estado inactivo, lo que altera los PA de los miocitos, ya que las corrientes rápidas de sodio se encuentran bloqueadas.

.Otros canales iónicos también presentan conformaciones abiertas y cerradas, pero los detalles a nivel molecular no se conocen bien aún.[1].

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

.Los canales de calcio tipo L ('L' por "larga" duración) responden a potenciales más altos, se abren más despacio y permanecen abiertos más tiempo que los de tipo T. Debido a sus propiedades, los canales tipo L son importantes para mantener un PA en los miocitos.

.Los canales tipo L son las dianas de un tipo de drogas denominadas dihidropiridinas, que bloquean las corrientes producidas por estos canales.

.Los canales de calcio tipo T ('T' por "transitorios") son importantes en la iniciación de los PA.

-Por su rápida cinética, los canales de calcio tipo T se encuentran comúnmente en células, que tienen un comportamiento eléctrico rítmico:

.Neuronas implicadas en actividades rítmicas como caminar o respirar;

.Células marcapasos del corazón , en el nodo sinusal y el nodo AV, que controlan los latidos cardíacos.

-3.2.7.3)- 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]

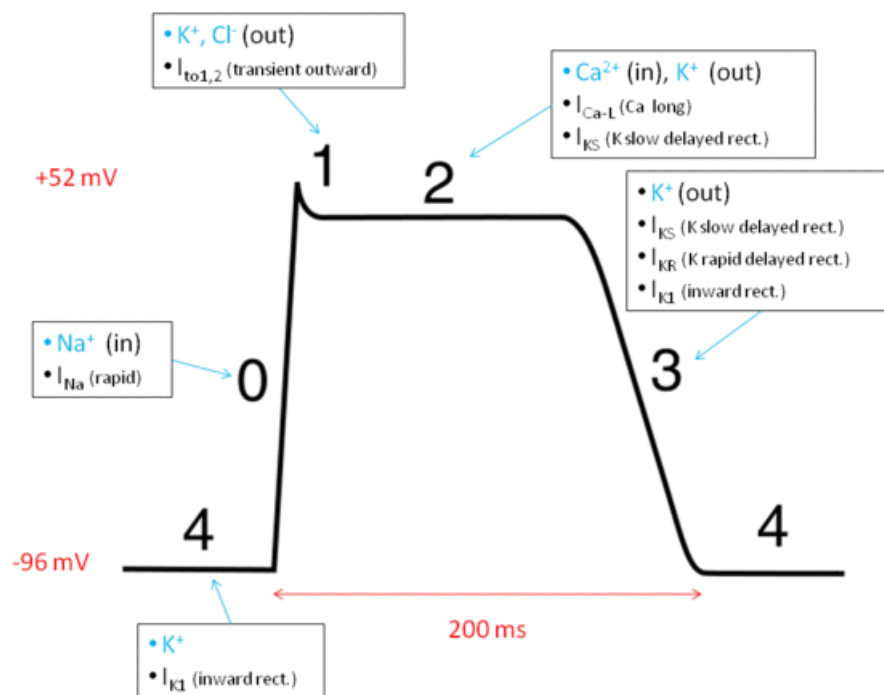
$$E_K = -61 \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = -96mV$$

-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) IK1.

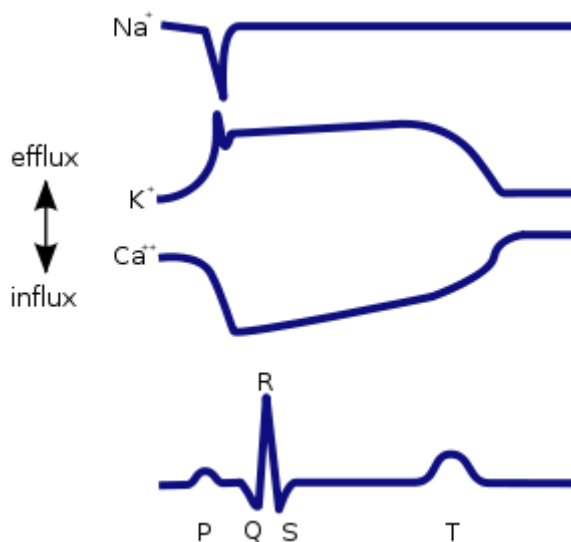
-En el interior celular, el K⁺ es el catión principal, y el fosfato y las bases conjugadas de los ácidos orgánicos son los aniones dominantes.

.En exterior celular, predominan el Na⁺ y el Cl⁻.

-3.2.7.4)- 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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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.

-3.2.7.4.1)- 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 sobreviene demasiado positivo, la célula puede ser no excitable, y la conducción a través del corazón puede retrasarse, incrementando el riesgo de arritmias.

-3.2.7.4.2)- 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").

-3.2.7.4.3)- 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.

-3.2.7.4.4)- Fase 3.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-Durante la fase 3 : Es la fase de "repolarización rápida" del PA, los canales voltaje-dependientes para el calcio de tipo L se cierran, mientras que los canales lentos de potasio "slow delayed rectifier" (IKs) 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" (IKr) y los canales de K⁺ "inwardly rectifying" (IK1). Esta corriente neta positiva hacia fuera , que es igual a la pérdida de cargas positivas por la célula, causa la repolarización celular.

.Los canales de K⁺ "delayed rectifier" se cierran cuando el potencial de membrana recupera un valor de -80 a -85 mV, mientras que IK1 permanece funcionando a través de la fase 4, contribuyendo a mantener el potencial de membrana de reposo.

-3.2.7.4.5)- 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 de una célula adyacente. Esta fase del PA es asociada con la diástole de la cámara del corazón.

.Al potencial de reposo de la membrana, la conductancia para el potasio (gK⁺) es alta en relación a las conductancias para el sodio (gNa⁺) y el calcio (gCa²⁺). En esta fase, la gK⁺ se mantiene a través de los canales para el K⁺ de tipo "inward rectifying" (IK1). Cuando el potencial de membrana pasa de -90 mV a -70 mV (debido, por ejemplo, al estímulo de una célula adyacente, se inicia la fase siguiente.

-Durante las fases 0, 1, 2 y parte de la 3, la célula es refractaria a la iniciación de un nuevo PA: siendo incapaz de despolarizarse. Este es el denominado periodo refractario efectivo.

. Durante este periodo, la célula no puede iniciar un nuevo PA porque los canales están inactivos. Este es un mecanismo de protección, que limita la frecuencia de los potenciales de acción, que puede generar el corazón. Esto permite al corazón tener el tiempo necesario para llenarse y expulsar la sangre.

.El largo periodo refractario también evita que el corazón realice contracciones sostenidas, de tipo tetánico, como ocurre en el músculo esquelético. Al final del periodo refractario efectivo, hay un periodo refractario relativo, en el cual es necesaria una despolarización por encima del umbral para desencadenar un PA.

.En este caso, como no todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, los PA generados durante el periodo refractario relativo, tienen una pendiente menor y una amplitud menor. Cuando todos los canales para el sodio están en conformación de reposo, la célula deviene completamente activable, y puede generar un PA normal.

-3.2.7.5)- 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.

-3.2.7.5.1)- 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".

-3.2.7.5.2)- 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) que se une directamente a estos canales, y aumenta la probabilidad de que se abran (vé "Funny current").[2].

. Estos canales poco selectivos para cationes, conducen más corriente a medida que el potencial de membrana se hace más negativo, o hiperpolarizado. Conducen tanto iones potasio como sodio. La actividad de estos canales en el nodo sinusal, causa que el potencial de membrana se haga lentamente más positivo (despolarizado), hasta que, en un momento dado, los canales para el calcio se activan y se inicia un PA.

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

-Debido a su importancia en la generación de la actividad marcapasos del corazón y en la modificación de la frecuencia espontánea, los canales f, son dianas naturales de drogas dirigidas a controlar farmacológicamente el ritmo cardíaco.

.Algunos agentes, denominados "agentes reductores de la frecuencia cardíaca" actúan inhibiendo específicamente los canales f.[3]: Ivabradine, es el inhibidor de los canales f más específico y selectivo, y el único comercializado para el tratamiento farmacológico de la angina de pecho estable crónica, con un ritmo sinusal normal e intolerancia a los β -bloqueadores.

-3.2.7.5.3)- 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:

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-En condiciones de reposo, domina la influencia del sistema parasimpático, a través del nervio vago, generando lo que se denomina tono vagal: el ritmo del nodo sinusal se reduce, manteniéndolo alrededor de 70 latidos por minuto : cronotropía negativa.

-El sistema autónomo aumenta el ritmo cardíaco disminuyendo el tono vagal, y simultáneamente aumentando la acción del sistema simpático, sobre el nodo sinusal. Este efecto se denomina cronotropía positiva. El efecto del sistema simpático se realiza a través de la acción del AMPc: el neurotransmisor de los nervios simpáticos : noradrenalina, se une a los receptores β -adrenérgicos en la membrana celular, lo cual activa una cascada de señalización, que produce un aumento en los niveles de AMPc. Esto produce un aumento de la apertura de los canales de calcio tipo L y de los canales f, lo cual genera un aumento de la tasa de despolarización, y por tanto un aumento del ritmo cardíaco : taquicardia.

-El sistema parasimpático libera el neurotransmisor: acetilcolina, que se une a sus receptores y produce una disminución del AMPc y por tanto el efecto contrario : bradicardia.

-Existen otros mecanismos no neuronales, que pueden modificar la actividad marcapasos:

.las catecolaminas circulantes : adrenalina y noradrenalina, producen un aumento de la frecuencia cardíaca, por un mecanismo similar al descrito para el sistema simpático;

.el hipertiroidismo: Produce taquicardia, ya que aumenta el metabolismo celular, aumentando los niveles de ATP, y eso induce un aumento de la actividad de la bomba sodio-potasio, lo que produce una mayor rapidez en la corriente del sodio , y viceversa para el hipotiroidismo;

.la hiperpotasemia: Causa taquicardia, ya que al aumentar la concentración exterior de potasio, disminuye la conductancia al potasio, y aumenta la tasa de despolarización;

.la hipoxia celular: Causa una carencia de ATP, que disminuye la actividad de la bomba sodio-potasio, lo que despolariza la membrana, y causa taquicardia, pudiendo abolir la actividad del marcapasos , lo que ocurre en caso de isquemia coronaria.

-Un automatismo anormal implica la despolarización espontánea anormal de las células del corazón. .Típicamente esto causa arritmias : ritmos irregulares en el corazón. Algunas drogas que se utilizan para tratar arritmias, también afectan a la actividad del nodo sinusal:

.Los bloqueadores de los canales de calcio: Generan bradicardia, porque inhiben los canales tipo L, durante la fase 4 y fase 0;

.Drogas que afectan al sistema nervioso autónomo: Como los β -bloqueadores, que afectan la actividad del nodo sinusal;

.La digitalis: Causa bradicardia, ya que aumenta la actividad parasimpática, y bloquea la bomba sodio-potasio, necesaria para la despolarización.

-En casos en los que se produce un bloqueo cardíaco, en el que la actividad del marcapasos primario, no se propaga al resto del corazón, el nodo atrioventricular (AV), tomará el relevo, generando una despolarización espontánea y creando un PA.

-Por razones mal conocidas, a veces células no-marcapasos, pueden realizar despolarizaciones espontáneas, bien durante fase 3 o en fase 4 temprana, generando PA anormales, denominados post-despolarizaciones, que si tienen suficiente magnitud, pueden producir taquicardia:

.Las post-despolarizaciones tempranas : "early afterdepolarizations" ocurren durante la fase 3;

.Las post-despolarizaciones tardías: "late afterdepolarizations", que ocurren en la fase 4 temprana.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-3.2.7.6)- Referencias.

-↑ Saltar a: a b c d Klabunde, R.E. (2005). «Electrical activity of the heart». Cardiovascular physiology concepts. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-5030-X.

-Volver arriba ↑ DiFrancesco, D. (2006). «Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers». Pharmacological research 53 (5): 399—406. PMID 16638640.

-Volver arriba ↑ Baruscotti, M., Bucchi, A., DiFrancesco, D. (2005). Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. Pharmacology & Therapeutics, 107, 59-79

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.

- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

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

-Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

-Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

-Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

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

-3.2.7.7)- 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.

-3.2.7.8)- Enlaces Externos.

-Animación interactiva ilustrando la generación de un potencial de acción cardíaco.

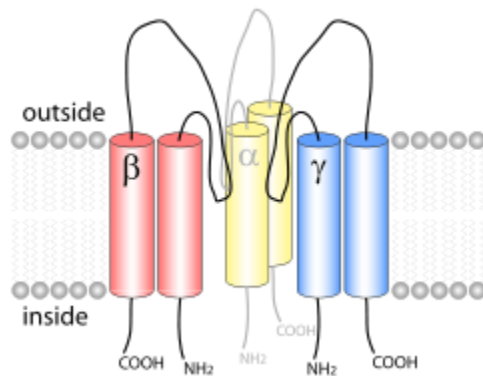
-Modelos matemáticos interactivos de potenciales de acción cardíacos y otros potenciales de acción genéricos.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-3.2.8)- 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 los 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:

-3.2.8)-CANAL DE SODIO EPITELIAL.

-3.2.8.1)- Estructura .

-3.2.8.1.1)- Subunidad δ .

-3.2.8.2)- Ubicación y Función.

-3.2.8.3)- Genes.

-3.2.8.4) Referencias.

-3.2.8.1)- 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 citosol, donde se encuentran inmersos los organelos celulares.

-3.2.8.1.1)- 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.

-3.2.8.2)- Ubicación y Función.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-El canal de sodio epitelial se encuentra ubicado en la membrana apical de las células epiteliales polarizadas, en especial del: riñón, pulmón y el colon. Su función está asociada a la absorción renal de sodio, junto con la bomba ATPasa de sodio y potasio. Por sus acciones, juega un papel regulador en la homeostasis de los iones de Na⁺ y K⁺ en la: sangre, epitelios y en el espacio extracelular.

- La actividad del canal de sodio epitelial en el colon y riñón, es modulada por el mineralocorticoide aldosterona. Puede ser bloqueada por el triamtereno o la amilorida, que son usados en medicina como diuréticos con propiedades ahorradores de potasio.

-El canal de sodio epitelial se puede encontrar también en: los receptores celulares del gusto, donde participa en la percepción del gusto de la sal.

- En roedores, casi el total de la sensación salada es mediada por el canal de sodio epitelial, aunque su papel no es así de significativo, en el gusto de humanos, en quienes se acredita un 20% del gusto a este canal celular. Las subunidades β y γ , están asociadas con el síndrome de Liddle,[2] una condición caracterizada por anomalías en la regulación de la reabsorción de sodio, lo cual lleva a altas concentraciones plasmáticas del ion y a la hipertensión.[3] .

.Por otro lado, una disminución en la actividad del canal puede causar pseudo-hipoaldosteronismo, con pérdidas de sal e hipotensión arterial.[3].

-El canal de sodio epitelial se encuentra en la placenta, específicamente en la cara apical del sincitiotrofoblasto normal. Aunque la función del canal de sodio epitelial en el sincitiotrofoblasto no es clara, se sabe que ciertos cambios en la expresión genética de estas proteínas, durante el transporte de sodio a través de la placenta, puede estar relacionada con la patogenia de la preeclampsia.[3].

-3.2.8.3)- Genes.

SCNN1A, SCNN1B, SCNN1C, SCNN1D

-3.2.8.4)- Referencias.

-Volver arriba ↑ Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, Gouaux E (2007). «Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH». Nature 449: 316–322.

Volver arriba ↑ Ion Channel Diseases

↑ Salta a: a b c DEL MONACO Silvana ; ASSEF Yanina ; DAMIANO Alicia ; ZOTTA Elsa ; IBARRA Cristina ; KOTSIAS Basilio A. Caracterización del canal epitelial de sodio en sincitiotrofoblasto de placenta humana preecláptica (texto completo en español). Medicina; 2006, vol. 66, no1, pp. 31-35. ISSN 0025-7680.

. Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.

. Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.

. Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

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

. Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay

. Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-Esta página fue modificada por última vez el 28 agosto 2017 a las 13:33.

-3.2.9)- 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, que puede ser causada por mutaciones en los canales de calcio o en los canales de potasio.

.Las canalopatías neuronales también muestran divergencia fenotípica; por ejemplo, mutaciones diferentes en el mismo gen del canal de calcio, que se asocia con: migraña, hemipléjica familiar, ataxia episódica o progresiva, coma y epilepsia.

-Índice:

-3.2.9)- CANALOPATÍAS.

-3.2.9.1)- Manifestaciones Clínicas .

-3.2.9.1.1)- Tipos.

-3.2.9.1.2)- Canalopatías del Músculo Esquelético.

-3.2.9.1.3)- Canalopatías del Sistema Nervioso Central.

-3.2.9.1.4)- Canalopatías de Sodio.

-3.2.9.2)- Referencias.

-3.2.9.3 Enlaces Externos.

-3.2.9.1)- Manifestaciones Clínicas.

-3.2.9.1.1)- 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 Jüberger y Hellman, también llamado EFMR (epilepsia en niñas con retraso mental).

-3.2.9.1.2)- 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.

-3.2.9.1.3)- 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.

-3.2.9.1.4)- 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.

-3.2.9.2)- Referencias.

- Volver arriba ↑ B. Narberhaus, B. Cormand, E. Cuenca-León, M. Ribasés, J. Monells: Parálisis periódica hipercaliémica: presentación de una familia española con la mutación p.Thr704Met en el gen SCN4A. Nefrología 2008; 23(7): 437-435.
- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed. Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú. 1984.
- Barmaimon, Enrique-(2012). Envejecimiento. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos. (1984). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>). Brain (2002), 125, 1177-1195.
- Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
- Robert S. Kass (2005). "The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease". Journal of Clinical Investigation 115 (8): 1986–9. doi:10.1172/JCI26011. PMID 16075038.

-1.2.9.3)- Enlaces Externos.

-Más información.

-Obtenido de «<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Canalopatía&oldid=77740621>»

-Categoría: Enfermedades genéticas.

- Esta página fue modificada por última vez el 25 agosto 2017 a las 12:59.

-CAPÍTULO IV -

-4)- INFLAMACIÓN.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Inflamación en los dedos del pie.

-La inflamación , del latín inflammatio: encender, hacer fuego, es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios.

.La respuesta inflamatoria ocurre solo en tejidos conectivos vascularizados, y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado.

.Se considera por tanto un mecanismo de inmunidad innata, estereotipado, en contraste con la reacción inmune adaptativa, específica para cada tipo de agente infeccioso.[1].

-La inflamación se identifica en medicina con el sufijo -itis. El mayor problema que surge de la inflamación, es que la defensa se dirija tanto hacia los agentes dañinos, como a no dañinos, de manera que provoque una lesión en tejidos u órganos sanos.

-Índice:

-CAPÍTULO IV -

-4)- INFLAMACIÓN.

-4.1)- Agentes Inflamatorios.

-4.2)- Evolución Histórica.

-4.3)- Inflamación Aguda .

-4.3.1)- Cambios Hemodinámicos en el Calibre y en el Flujo.

-4.3 .2)- Alteración de la Permeabilidad Vascular.

-4.3.2.1)- Contracción de las Células Endoteliales.

-4.3.2.2)- Daño Endotelial.

-4.3.2.3)- Aumento de la Transcitosi.

-4.3.2.4)- Respuestas de los Vasos Linfáticos.

-4.3.3)- Modificaciones Leucocitarias.

-4.3.4)- Mediadores de la Inflamación .

-4.3.4.1)- Metabolitos del Ácido Araquidónico.

-4.3.4.2)- Aminoácidos Vasoactivos: Histamina y Serotonina.

-4.3.4.3)- Citoquinas.

-4.3.4.4)- Factor Activador de las Plaquetas.

-4.3.4.5)- Óxido Nítrico.

- 4.3.4.6)- Radicales Libres de Oxígeno (RLO).
- 4.3.4.7)- Constituyentes de los Lisosomas de los Leucocitos.
- 4.3.4.8)- Neuropéptidos.
- 4.3.4.9)- Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas.
- 4.3.5)- Efectos Generales de la Inflamación.
- 4.3.6)- Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.
- 4.4)- Inflamación Crónica .
- 4.4.1)- Causas .
- 4.4.1.1)- Infecciones Persistentes.
- 4.4.1.2)- Enfermedades Mediadas por el Sistema Inmune.
- 4.4.1.3)- Exposición Prolongada a Agentes Tóxicos.
- 4.4.2)- Características.
- 4.4.3)- Células Implicadas en la Inflamación Crónica .
- 4.4.3.1)- Macrófagos.
- 4.4.3.2)- Linfocitos.
- 4.4.3.3)- Células Plasmáticas.
- 4.4.3.4)- Eosinófilos.
- 4.4.3.5)- Mastocitos.
- 4.4.3.6)- Neutrófilos.
- 4.4.4)- Inflamación Granulomatosa.
- 4.5)- Véase También.
- 4.6)- Referencias.

-4.1)- Agentes Inflamatorios.

-Agentes biológicos: Son: bacterias, virus, parásitos, hongos; donde las células de mamíferos disponen de receptores, que captan la presencia de microbios; entre los receptores más importantes, están los receptores de tipo Toll, que detectan la presencia de bacterias, virus y hongos, que desencadenan vías de señalización, que estimulan la producción de diferentes mediadores, que son pequeñas moléculas, que consisten en: lípidos : prostaglandinas, leucotrienos, y tromboxanos; aminoácidos modificados : histamina, serotonina; y pequeñas proteínas : citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas...; que representan información específica, destinada a las células capaces de utilizar esta información, gracias a la presencia de receptores específicos en su membrana plasmática.

.Los mediadores de la inflamación, son de origen plasmático , siendo sintetizados por el hígado o células.[4];

-Agentes o condiciones que producen necrosis de los tejidos afectados: las células necróticas liberan moléculas, que activan la respuesta inflamatoria, como: ácido úrico, ADP, o incluso ADN. Entre estos agentes tenemos:

.Agentes físicos: radiaciones, frío, calor, rayos UV;

.Agentes químicos: venenos, toxinas;

.Traumatismos y cuerpos extraños: que inducen inflamación, porque dañan los tejidos dando necrosis, o aportan microbios, los cuales están en el aire con los cuales pueden causar enfermedades.;

.Alteraciones vasculares: como por ejemplo, las que producen isquemia;

.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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-4.2)- Evolución Histórica.

-En las primeras civilizaciones existieron testimonios de su conocimiento y su curación; los primeros escritos aparecerían en los papiros egipcios, que datan del 3000 a. de C.

-En Grecia y Roma existieron escritos de Celso, que identificaban 4 signos cardinales de la inflamación.

- Posteriormente, Virchow añadió el quinto signo.[2].

-Actualmente se pueden reconocer sus 5 signos cardinales, que son:

.Tumefacción: Aumento del líquido intersticial y formación de edema;

.Rubor: Enrojecimiento, debido principalmente a los fenómenos de aumento de presión por vasodilatación;

.Calor: Aumento de la temperatura de la zona inflamada, que se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de oxígeno;

.Dolor: El dolor aparece como consecuencia de la liberación de sustancias capaces de provocar la activación de los nociceptores, tales como las prostaglandinas. Constituye el primer signo de la tétrada de Celsius. que representan los 4 signos ;

.Pérdida o disminución de la función: Llamado 5º signo de Virchow : función laesa.

- Los elementos que intervienen en la inflamación aguda son: Componentes microvasculares y Componente celular .

-En 1793, el cirujano escocés Hunter, destacó algo, que en la actualidad es considerado obvio: "La inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica, que produce un efecto saludable en el organismo en que tiene lugar".

-El patólogo Julius Cohnheim, fue el primer investigador que utilizó el microscopio para observar vasos sanguíneos inflamados, en membranas finas y translúcidas, como el mesenterio y la lengua de la rana.

.Tras la observación de las alteraciones iniciales del flujo sanguíneo, el edema posterior al incremento de la permeabilidad vascular, y la migración leucocitaria.

.En 1867, demostró que la emigración de los glóbulos blancos es el origen del pus.[3].

.La contribución de Cohnheim fue fundamental para entender todo el proceso inflamatorio.

-El biólogo ruso Metchnikoff, descubrió el proceso de la fagocitosis, al observar la ingestión de espinas de rosas, por los amebocitos de las larvas de estrellas de mar, y de bacterias por leucocitos de mamífero , en 1882; donde la conclusión de este investigador, fue que el objeto de la inflamación, era el de hacer llegar las células con capacidad fagocitaria, a la zona de lesión, para que fagocitaran a los agentes infecciosos.

.No obstante, al poco tiempo quedó claro, que tanto los factores celulares : fagocitos, como los factores séricos : anticuerpos, eran imprescindibles para la defensa frente a microorganismos; y como reconocimiento por ello: Elie Metchnikoff y Paul Ehrlich , quién desarrolló la teoría humoral, compartieron el premio Nobel de Medicina en 1908.

-A estos nombres, se debe añadir el de Sir Thomas Lewis, quien, mediante experimentos sencillos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableció el concepto de que diversas sustancias químicas, inducidas localmente por el estímulo de una lesión, como la histamina; son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación.

.Este concepto fundamental constituyó la base de los importantes descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación, y de la posibilidad de utilizar fármacos antiinflamatorios.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-Lewis llamó a los mediadores químicos de la inflamación "H1", y definió la triple respuesta ante la agresión que consistía en:

.Eritema central;

.Hinchazón; y

.Eritema periférico.

-Dependiendo de las características temporales de la inflamación, se definió dos tipos de respuesta: inflamación aguda e inflamación crónica.

-4.3)- 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;

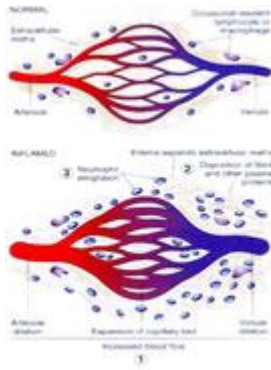
.Agentes físicos y químicos : lesión térmica, lesiones por congelación, irradiación, agentes químicos o ambientales;

.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.

-4.3.1)- Cambios Hemodinámicos En Calibre y en Flujo.

-Después de un periodo inconstante y transitorio de vasoconstricción arteriolar, se produce vasodilatación e hiperemia activa , con aumento de flujo sanguíneo en la zona de la lesión, que causa enrojecimiento y aumento de la temperatura.

.Después se produce un periodo de hiperemia pasiva, en la que disminuye el flujo por un aumento de la permeabilidad microvascular, con extravasación de líquido y aumento de la viscosidad sanguínea en los vasos de menor calibre, que es lo que se denomina estasis : parálisis total del flujo.

.A medida que evoluciona la estasis, se produce la orientación periférica : marginación de los leucocitos, que se adhieren al endotelio, atraviesan la pared vascular. y se dirigen al intersticio.

-Paso por paso , solo de manera didáctica, ya que estos eventos ocurren superponiéndose, se observa lo siguiente:

- .1- Vasodilatación arteriolar y capilar: Que provoca la apertura de capilares y venulas; inducida por la acción de diferentes mediadores sobre el músculo liso vascular, principalmente histamina y óxido nítrico;
- .2- Aumento de la velocidad del flujo sanguíneo : Hiperemia por las arteriolas: Que es la causa de la aparición de eritema (rojez), en el sitio de la inflamación;
- .3- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura: Salida de un exudado inflamatorio hacia los tejidos extravasculares, y aparición de edema inflamatorio;
- .4- Acumulación anormal y excesiva de sangre: La salida de líquido, provoca un aumento de la viscosidad de la sangre, lo cual aumenta la concentración de los glóbulos rojos : con congestión venosa;
- .5- Disminución de la velocidad de la sangre en pequeños vasos : Estasis sanguínea;
- .6- Acumulación periférica de los leucocitos: Marginación y pavimentación leucocitaria;
- .7- Al mismo tiempo, las células endoteliales son activadas por los mediadores de la inflamación: Expresando moléculas en sus membranas, que favorecen la adhesión de los leucocitos, fundamentalmente los polimorfonucleares neutrófilos (PMN);
- .8- Paso de leucocitos : PMN en primer lugar, seguidos por los macrófagos, desde los vasos al intersticio: migración celular, con formación del infiltrado inflamatorio, que se denomina Diapédesis.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-4.3.2)- 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;

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

generalmente, este efecto se produce en las vénulas, pero si es muy intenso, alcanza a los capilares, y se produce extravasación por rotura.

-La salida de líquidos, proteínas y células, a partir de la sangre se denomina: exudación. Es importante distinguir los siguientes conceptos:[4]:

.Un exudado: Es un líquido extracelular que contiene alta concentración de proteínas y restos celulares, muy denso; donde su presencia implica una reacción inflamatoria;

.Un transudado: Sin embargo, es un fluido con bajo contenido en proteínas, que contiene sobre todo albúmina; siendo un ultrafiltrado del plasma, debido a la existencia de una diferencia de presión osmótica o hidrostática, a través de la pared de un vaso, sin aumento de la permeabilidad vascular ni proceso inflamatorio;

.Un edema: Es un exceso de líquido en el tejido intersticial, que puede ser un exudado o un transudado; y

.El pus: Es el aumento de la un exudado purulento, un exudado inflamatorio rico en leucocitos, sobre todo PMN, restos de células muertas y, en muchos casos, microbios.

-Aumento de la permeabilidad vascular : que da lugar a la salida de un líquido rico en proteínas hacia el intersticio.

.El intercambio normal de líquido depende de la ley de Starling y de la presencia de un endotelio intacto. .La ley de Starling señala que el equilibrio normal de los líquidos, está regulado por dos fuerzas opuestas: la presión hidrostática, que hace que el líquido se dirija hacia el exterior de la circulación, y la presión coloidosmótica del plasma, que es la presión osmótica debida a las proteínas plasmáticas, que aparece entre el compartimento vascular e intersticial, también denominada presión oncótica, que hace que el líquido se dirija hacia los capilares.

-En la inflamación, se produce un incremento de la presión hidrostática, debido a la vasodilatación, así como una disminución de la presión osmótica, debido a la pérdida de líquido con elevado contenido en proteínas, a través del endotelio permeable, y hacia el intersticio, lo que da lugar a una pérdida neta de líquido y a la aparición de edema.

-Existen seis mecanismos para explicar el incremento de la permeabilidad endotelial:

.1.Contracción de las células endoteliales en las vénulas: Que da lugar a la formación de uniones intercelulares ensanchadas. Se produce inmediatamente tras la inyección del mediador, y dura muy poco tiempo : 15 - 30 minutos; por consiguiente, se denomina respuesta transitoria inmediata. Se trata de un proceso reversible. Esta contracción se activa por la histamina, la bradiquinina, los leucotrienos, el neuropéptido sustancia P y muchos otros mediadores químicos.

.2.La retracción endotelial: Es otro mecanismo reversible, debido a la reorganización de las uniones y del citoesqueleto, que también produce un ensanchamiento de las uniones interendoteliales. Esto ocasiona una respuesta inmediata mantenida, que es algo retardada, que puede durar más tiempo : 4h-6h-24h, y está inducida por citocinas mediadoras, como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

.3.Lesión endotelial directa: Que causa necrosis y desprendimiento de las células endoteliales. Está producida por lesiones necrotizantes graves, y afecta a todos los niveles de la microcirculación, incluyendo vénulas, capilares y arteriolas. La lesión suele dar lugar a un rozamiento inmediato y mantenido. Esta reacción se conoce como respuesta sostenida inmediata, con duración de días.

.4.Lesión endotelial mediada por leucocitos: Debida a la agregación, adhesión y migración de los leucocitos a través del endotelio. Estos leucocitos liberan metabolitos tóxicos del oxígeno y enzimas proteolíticas, que a su vez, dan lugar a la lesión o desprendimiento de las células

endoteliales, con incremento de la permeabilidad. En la mayor parte de los casos, la fuga empieza poco después de la agresión, y persiste durante varias horas, hasta que los vasos dañados sufren trombosis o reparación. Esta reacción también será una respuesta sostenida inmediata.

.5.Incremento de la 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].

-4.3.2.1)- 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.

-4.3.2.2)- 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.

-4.3.2.3)- 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.

-4.3.2.4)- 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.

-4.3.3)- 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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

(polimorfonucleares), que son muy numerosos y liberan enzimas hidrolíticas y radicales libres, que dañan los tejidos.

- La reparación se produce gracias a los macrófagos, que estimulan a los fibroblastos a sintetizar colágeno, y a las células endoteliales a generar nuevos vasos, mediante la secreción de factores de crecimiento. Sin embargo, la reparación es siempre incompleta, ya que no se recupera la estructura original: las glándulas y los pelos de la zona no se regeneran.

-La naturaleza de los leucocitos infiltrados 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.

-Así mismo, en algunos casos las poblaciones de leucocitos pueden variar: por ejemplo, en infecciones por *Pseudomonas*, los neutrófilos se reclutan de forma continua durante varios días, y en infecciones virales, los linfocitos son los primeros en llegar.

-Procesos celulares: extravasación y fagocitosis de leucocitos : Una función de la inflamación es la llegada de los leucocitos al lugar de la lesión. La secuencia de acontecimientos en la extravasación es la siguiente:

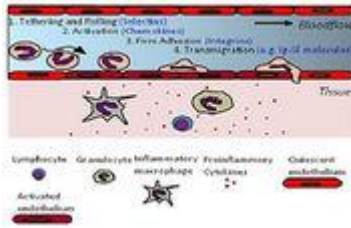
.En la luz del vaso se produce marginación, rodamiento y adhesión;
.Transmigración a través del endotelio; y
Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

-Marginación y Rodamiento : En la sangre que fluye con normalidad dentro de las vénulas, los eritrocitos se limitan a una columna central, y los leucocitos se localizan en la periferia. .En la inflamación, el flujo se retrasa, reduciéndose las fuerzas de cizallamiento de la pared, y más leucocitos se localizan en la periferia. .Este proceso de redistribución, es conocido como marginación. Posteriormente, los leucocitos se adhieren de forma transitoria al endotelio, rodando sobre la pared endotelial.

.Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por las selectinas. Existen 3 tipos de selectinas: una expresada por los leucocitos (L-selectina); otra por el endotelio (E-selectina); y una en plaquetas y endotelio (P-selectina).

. En 1 ó 2 h. , en respuesta al TNF e IL-1, las células endoteliales expresan E-selectina y los ligandos para la L-selectina. Otros mediadores, como histamina, trombina y el factor activador de plaquetas (PAF), estimulan la redistribución de la P-selectina, desde sus depósitos intracelulares normales en los cuerpos de Weibel-Palade, en el citoplasma de las células endoteliales, a la superficie celular. Los leucocitos expresan L-selectina en las puntas de las microvellosidades, y expresan ligandos para E y P-selectinas, todas las cuales se

ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales, mediante interacciones de baja afinidad, produciéndose ese rodamiento, gracias a que la sangre fluye.



-Adhesión y Transmigración. Diapédesis.:

.Adhesión y transmigración : Las adherencias vienen dadas por unas proteínas de la superficie del leucocito, las integrinas TNF e IL-1 , que son citocinas liberadas por los macrófagos tisulares, mastocitos y células endoteliales, en respuesta a un microbio, que inducen la expresión endotelial de ligandos para integrinas o moléculas de adherencia de las células vasculares - 1 (VCAM-1), y la molécula de adhesión intercelular -1 (ICAM-1).

. Los ligandos de integrinas del endotelio, al unirse a las integrinas de los leucocitos, favorecen una adhesión firme, los leucocitos dejan de rodar y su citoesqueleto se reorganiza.

.La transmigración o diapédesis es la migración de los leucocitos a través del endotelio de las vénulas postcapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales, hacia el foco de la lesión o de la infección. Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, mediante la secreción de colagenasas y acceden al tejido extravascular, pudiéndose adherir a la matriz extracelular, mediante la unión de integrinas y CD44 a las proteínas de la matriz.

.Las moléculas que intervienen en la adhesión de los neutrófilos son las P-selectinas principalmente, y las E-selectinas. Las P-selectinas son las moléculas de adhesión celular, que se encuentran en la membrana de los gránulos endoteliales intracitoplasmáticos, también llamados cuerpos de Weibel-Palade, cuya redistribución está mediada por estamina o trombina. Además las P-selectinas son las responsables de la interacción entre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 y VCAM) con las integrinas.

-Quimiotaxis y Activación leucocitaria :

.Quimiotaxis: migración de los leucocitos hacia los sitios de infección o lesión a lo largo de un gradiente químico.

.Los leucocitos adheridos emigran a través de las uniones interendoteliales, atraviesan la membrana basal y se dirigen hacia la zona donde actúa el agente lesivo, siguiendo un gradiente químico de agentes quimiotácticos.

.La quimiotaxis supone la fijación de agentes quimiotácticos a receptores específicos, situados sobre los leucocitos y la producción de segundos mensajeros.

.Tanto sustancias exógenas como endógenas, pueden ser quimiotácticas para los leucocitos, como son: productos bacterianos : sobre todo péptidos con terminales N-formilmetionina, citocinas : especialmente los de la familia quimiocina , componentes del sistema del complemento : sobre todo C5a, productos de la vía metabólica de la lipooxigenasa de ácido araquidónico : sobre todo leucotrienos B4 :

-Activación leucocitaria: Los microbios, productos de células necróticas, complejos antígeno-anticuerpo y citocinas, incluyendo los factores quimiotácticos, inducen varias respuestas en

los leucocitos, que son parte de las funciones de defensa de los mismos : neutrófilos y monocitos/macrófagos, y están comprendidos en la denominación de activación del leucocito. La activación es el resultado de varias vías de señales que se desencadenan en los leucocitos, dando lugar al aumento intracelular de calcio y activación de enzimas, tales como proteincinasa-C y fosfolipasa-A2.

-Las respuestas funcionales inducidas por la activación del leucocito incluyen las siguientes:

- .Producción de metabolitos del ácido araquidónico de los fosfolípidos, como resultado de la activación de la fosfolipasa-A2, por el aumento de calcio intracelular y otras señales.
- .Desgranulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo.
- .Secreción de citocinas que amplifican y regulan las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados son la principal fuente de citocinas implicadas en la inflamación, pero las mastocitos y otros leucocitos también pueden contribuir.
- .Modulación de moléculas de adhesión al leucocito: Las diferentes citocinas producen aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión y un aumento de la afección 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 (H_2O_2), 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.

-4.3.4)- 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 la 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.

-4.3.4.1)- 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:

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Las ciclooxigenasas : la forma constitutiva COX-1 y la inducible COX-2, generan intermediarios, que después de ser procesados por enzimas específicas, producen: las prostaglandinas : PGD2 producido por mastocitos; PGE2 por macrófagos y células endoteliales, entre otros; y los tromboxanos :TXA2, el principal metabolito del AA generado por las plaquetas. El endotelio vascular carece de tromboxano sintetasa, pero posee una prostaciclina sintetasa, y por tanto genera prostaciclina : PGI2); y
.Las lipooxigenasas: generan intermediarios de los leucotrienos y las lipoxinas.

-Los derivados del ácido araquidónico , también denominados eicosanoides, sirven como señales intra o extracelulares, en una gran variedad de procesos biológicos, entre ellos: la inflamación y la hemostasis; donde sus efectos principales son:

.Prostaglandinas (PGD2, PGE2): vasodilatación, dolor y fiebre;

.Prostaciclina (PGI2): vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria;

.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; y

.Lipoxinas: vasodilatación, inhibición de la adhesión de los PMN; estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación, por lo que intervienen en la detención de la inflamación; a diferencia del resto de los derivados del AA, que necesitan de dos tipos celulares para ser sintetizados: los neutrófilos producen intermediarios de la síntesis, que son convertidos en lipoxinas, por plaquetas al interactuar con los neutrófilos.

-Las prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas, que son productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, influyen en procesos biológicos, tales como la inflamación y la hemostasia. Se consideran hormonas de corto alcance, que actúan localmente, en el lugar donde se generan, y después se degradan espontáneamente, con rapidez, o son destruidas por enzimas .

.Los eicosanoides , metabolitos del ácido araquidónico, son sintetizados a partir de este ácido, por la acción de dos clases de enzimas: las ciclooxigenasas, que generan prostaglandinas y tromboxanos; y las lipooxigenasas, que dan lugar a leucotrienos y lipoxinas.

-Las prostaglandinas inflamatorias y los leucotrienos son los siguientes:

.La Prostaglandina I2 y prostaglandina E2 : que causan vasodilatación;

.La prostaglandina E2: que es hiperalgésica debido a que hace que la piel, sea hipersensible a los estímulos dolorosos;

.Tromboxano A2 : que causa vasoconstricción;

Leucotrienos C4 , D4 y E4: que incrementan la permeabilidad vascular y producen vasoconstricción;

Leucotrieno B4: que es un potente agente quimiotáctico; y

.Lipoxinas: que son reguladores endógenos negativos de la acción de los leucotrienos.

-El ácido araquidónico (AA) deriva del ácido linooleico: Los metabolitos del AA (eicosanoides) se sintetizan por el sistema de enzimas ciclooxigenasas : prostaglandinas y tromboxanos, y lipoxigenasas : leucotrienos y lipoxinas.

.Los eicoisanoides 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.

-4.3.4.2)- 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. y

. Citoquinas : IL-1, IL-8.

-La histamina dilata las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Es el principal mediador del aumento transitorio inmediato de la permeabilidad vascular, produciendo espacios interendoteliales en las vénulas, que favorecen la salida del exudado plasmático.

.Este efecto, se realiza a través de receptores H1 , presentes en las células endoteliales.

-La serotonina es otro mediador preformado, que produce efectos similares. Está presente en las plaquetas y en ciertas células neuroendocrinas, por ejemplo en el tracto gastrointestinal.

.La liberación de serotonina e histamina, se activa cuando las plaquetas se agregan en contacto con el colágeno, la trombina, ADP y complejos antígeno-anticuerpo. (ver Hemostasis : hemostasia).

-Están entre los primeros mediadores que son liberados durante la inflamación. Se detectan en los mastocitos, los basófilos y las plaquetas, y producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su liberación a partir de los mastocitos, está producida por:

.Agentes físicos;

.Reacciones inmunológicas en las que se produce la unión de anticuerpos IgE a los mastocitos.

.Fragmentos C3a y C5a del complemento;

.Neuropéptidos;

.Citocinas (Citoquinas) : IL-1 e IL-8; y

.Factores de liberación de histamina derivados de los leucocitos .

-Su liberación a partir de las plaquetas se estimula por el contacto de éstas con: colágeno, trombina, adenosina difosfato (ADP) y complejos antígeno- anticuerpo, y también a través del factor activador de plaquetas (PAF).

-4.3.4.3)- 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

. Se pueden considerar como hormonas, con un radio de acción limitado, a excepción de IL-1 y TNF- α , que funcionan como verdaderas hormonas, transmitiendo información a través de todo el organismo.

.Las citoquinas liberadas por los macrófagos, durante la inflamación van a afectar a : las células endoteliales; los PMN ,durante la fase aguda; y después los fibroblastos; y de nuevo las células endoteliales, durante la fase de reparación.

-La información emitida por una citoquina solo será recibida por aquellas células, que presenten receptores específicos para esa citoquina. Los mensajes de las citoquinas son múltiples; los principales son:

.La proliferación : factores de crecimiento;

.La diferenciación;

.La migración (quimioquinas);

.La apoptosis (familia TNF); y

.La acción pro-inflamatoria (IL-1 y TNF- α).

-Algunos mensajes muy importantes, como la estimulación de los linfocitos T, son emitidos por muchas citoquinas. Esta redundancia asegura la transmisión de la información.

- Son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos activados, que modulan la función de otros tipos celulares. Comprenden: los factores estimulantes de colonias, que dirigen el crecimiento de las células precursoras inmaduras de la médula ósea; muchos de los factores de crecimiento clásicos; las interleucinas y las quimiocinas, que estimulan la adherencia de los leucocitos y dirigen su movimiento : quimiotaxis.

-Sus propiedades generales son las siguientes:

.Las citoquinas son producidas durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria , y la secreción de estos mediadores es transitoria y está fuertemente regulada;

.Muchos tipos celulares producen citoquinas;

.Las proteínas son pleiotrópicas, porque pueden actuar sobre diferentes tipos celulares;

.Los efectos de las citoquinas son redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citoquinas;

.Las citoquinas son multifuncionales en el sentido de que una citoquina individual, puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas; y

.Las citoquinas llevan a cabo sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana.

- Se agrupan en cinco grupos en función de sus acciones o células diana:

.1.Citoquinas que regulan las funciones de los linfocitos: Tales como activación, crecimiento y diferenciación : IL-2, que estimula la proliferación y factor transformador del crecimiento beta , que inhibe el crecimiento de los linfocitos;

.2.Citoquinas involucradas en la inmunidad innata: Es decir, en la respuesta primaria a los estímulos nocivos. Incluyen las dos citoquinas inflamatorias principales, TNF e IL-1;

.3.Citoquinas que activan a las células inflamatorias , especialmente a los macrófagos, durante las respuestas de inmunidad celular: Tales como el interferón gamma (IFN-gamma) e IL-12;

.4.Quimioquinas: Con actividad quimiotáctica para diversos leucocitos; y

.5.Citoquinas que estimulan la hematopoyesis: Tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e IL-3.

-4.3.4.4)- Factor Activador de las Plaquetas.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-El Factor Activador de las Plaquetas (PAF): Es otro mediador derivado de los fosfolípidos, encontrándose en : plaquetas, mastocitos, basófilos, PMN, monocitos, macrófagos y células endoteliales. Sus acciones principales son:

- .Agregación de las plaquetas;
- .Vasoconstricción y broncoconstricción;
- .Adhesión leucocitaria al endotelio;
- .Quimiotaxis;
- .Degranulación y estallido oxidativo; y
- .Activación de la síntesis de eicosanoides.

-El PAF es un mediador bioactivo que causa, mediante su unión a un "Receptor" acoplado a la proteína G: agregación y liberación plaquetaria, broncoconstricción, vasodilatación , aumento de la permeabilidad vascular, incremento de la adhesión leucocitaria y quimiotaxis leucocitaria.

-4.3.4.5)- Óxido Nítrico.

-El óxido nítrico (NO) es un gas producido en algunas neuronas del cerebro, en macrófagos, y en células endoteliales. .Actúa de forma paracrina : acción y local, sobre las células diana, a través de la inducción de GMPC, que inicia una serie de sucesos intracelulares, que provocan la relajación del músculo liso : vasodilatación. La vida media in vivo del NO, es muy corta, por lo que solo actúa sobre las células muy próximas al lugar de producción.

-El NO se sintetiza a partir de L-arginina por la enzima NO-sintasa (NOS). Hay tres tipos de NOS: endotelial (eNOS); neuronal (nNOS); e inducible (iNOS).

. Los dos primeros son constitutivos, se expresan a niveles bajos y pueden activarse rápidamente, aumentando los niveles de calcio intracelular. Sin embargo, la iNOS se activa solamente, cuando los macrófagos y otras células son activados por citoquinas (como IFN- γ) o productos microbianos.

.También es conocido como factor de relajación derivado del endotelio, causando: vasodilatación, inhibe la agregación y adhesión plaquetarias, y puede actuar como radical libre, con citotoxicidad para ciertos microorganismos, células tumorales y para las células de otros tejidos.

- El óxido nítrico se sintetiza a partir de la arginina, el oxígeno molecular, el NADPH y otros cofactores, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa.

-El NO desempeña un papel importante en los componentes vasculares y celulares de las respuestas inflamatorias. Su producción es un mecanismo compensatorio endógeno, que reduce las respuestas inflamatorias.

-El NO y sus derivados son microbicidas, y así el NO también es un mediador de la defensa del huésped contra la infección.

-4.3.4.6)- 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Su producción depende de la activación del sistema NADPH oxidasa. Las principales especies producidas intracelularmente son el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno H_2O_2 y el radical hidroxilo (*OH).

- El anión superóxido puede combinarse con el óxido nítrico para formar especies reactivas del nitrógeno. .Estas sustancias atacan todos los materiales biológicos : ADN, proteínas, lípidos..., bien arrancando electrones, arrancando átomos de hidrógeno, o adicionándose sobre los enlaces dobles: reaccionando como potentes oxidantes. La consecuencia es, por tanto, la alteración y la posterior pérdida de función de las moléculas afectadas.

-Los radicales libres derivados del oxígeno son metabolitos, que son liberados al medio extracelular por los leucocitos, tras la exposición a agentes quimiotácticos, inmunocomplejos o estimulación fagocitaria.

.La liberación de niveles bajos puede aumentar la expresión de quimioquinas (quimiocinas), citoquinas y moléculas de adhesión de leucocito al endotelio, amplificando la cascada que suscita la respuesta inflamatoria. .A niveles superiores, su efecto es dañino para el huésped.

- Están implicados en las siguientes respuestas:

.Daño celular endotelial con el resultante aumento de la permeabilidad vascular;

. Inactivación de antiproteasas; y

. Agresión a otros tipos celulares : células parenquimatosas, hematíes;

-Las fibras nerviosas que segregan neuropéptidos, son especialmente abundantes en el pulmón y el aparato digestivo.

-La liberación extracelular de éstas potentes sustancias a bajas concentraciones activan quimioquinas, citoquinas y moléculas de adhesión leucocitaria endotelial, amplificando la respuesta inflamatoria.

- Están implicados en las siguientes respuestas inflamatorias:

.Daño de las células endoteliales, que consecuentemente produce un aumento de la permeabilidad vascular; cuando los PMN se adhieren al endotelio, si se activan, pueden no solo liberar estos productos, sino inducir la producción de ERO en el endotelio;

.Daño a otras células, como glóbulos rojos o células del parénquima; e

.Inactivación de antiproteasas, como la α_1 -antitripsina, lo cual provoca un incremento de la destrucción tisular; esto ocurre, por ejemplo, en el enfisema pulmonar.

- Quimioquinas (Quimiocinas): Son una superfamilia de proteínas pequeñas, que actúan, como activadores y factores quimiotácticos para tipos específicos de leucocitos. Son expresadas por una amplia gama de tipos celulares.

-Citoquinas (Citocinas) : Son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos activados, que modulan la función de otros tipos celulares. Comprenden los factores estimulantes de colonias, que dirigen el crecimiento de las células precursoras inmaduras de la médula ósea, muchos de los factores de crecimiento clásicos, las interleucinas y las quimiocinas, que estimulan la adherencia de los leucocitos y dirigen su movimiento : quimiotaxis. Sus propiedades generales son las siguientes:

.Las citoquinas son producidas durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria , y la secreción de estos mediadores es transitoria y está fuertemente regulada;

.Muchos tipos celulares producen citoquinas;

.Las proteínas son pleiotrópicas porque pueden actuar sobre diferentes tipos celulares;

.Los efectos de las citoquinas son redundantes, y estas proteínas pueden influir en la síntesis o la acción de otras citoquinas;

.Las citoquinas son multifuncionales en el sentido de que una citoquina individual puede dar lugar a acciones reguladoras positivas y negativas; y

.Las citoquinas llevan a cabo sus efectos al unirse a receptores específicos en las células diana.

-El plasma, los fluidos tisulares y las células poseen mecanismos antioxidantes para protegerse de los radicales libres de oxígeno. Entre estos se encuentran:

.La enzima superóxido dismutasa: que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno;

.La enzima catalasa: que detoxifica el peróxido de hidrógeno;

.La glutatión peroxidasa: otro potente detoxificador del H₂O₂;

.El ácido úrico,[5]: un potente antioxidante presente en el plasma en una concentración mucho mayor que el ascorbato (vitamina C);

.La proteína ceruloplasmina: la principal transportadora de cobre en el suero; y

.La fracción plasmática libre de hierro: de la proteína transferrina.

-Además existen compuestos de origen alimentario con capacidad antioxidante, que también intervienen en la neutralización de ERO:

.El α -tocoferol (vitamina E): liposoluble, con capacidad de protección de las membranas celulares;

.Los carotenoides (como el β -caroteno) y los polifenoles : como el ácido cafeico y la quercetina; y

.El ascorbato (vitamina C): hidrosoluble, capaz de regenerar los demás antioxidantes, como el glutatión o el α -tocoferol.

-Por ello, el efecto negativo de los ERO: Se observa si se produce un desequilibrio debido a una producción exagerada de estas sustancias, o por una disminución de los sistemas de defensa, enzimáticos y no enzimáticos.

-4.3.4.7)- Constituyentes De Los Lisosomas De Los Leucocitos.

-Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosomiales, necesarios para la digestión de los materiales fagocitados. Si estos compuestos se vierten al exterior, pueden amplificar la respuesta inflamatoria, ya que tienen un efecto destructor sobre los tejidos : elastasas, colagenasas, proteasas.....

-Para contrarrestar su efecto, existen antiproteasas en el suero, fundamentalmente la α 1-antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa. Otra antiproteasa importante es la α 2-macroglobulina.

-4.3.4.8)- 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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

la presión sanguínea, estimulación de la secreción de las células endocrinas, y aumento de la permeabilidad vascular.

-4.3.4.9)- Mediadores Derivados De Proteínas Plasmáticas.

-Una gran variedad de fenómenos en la respuesta inflamatoria están mediados por proteínas plasmáticas, que pertenecen a tres sistemas interrelacionados:

.1).El Sistema del Complemento: Las proteínas de este sistema están presentes en el plasma en forma inactiva, que cuando se activan se convierten en enzimas proteolíticas, que degradan otras proteínas del complemento, formando una cascada; los elementos que participan en el proceso inflamatorio son C3a, C5a y en menor medida C4a, denominadas anafilotoxinas, que estimulan la liberación de histamina por los mastocitos, y por lo tanto producen vasodilatación; el C5a además tiene capacidad quimiotáctica, y activa la lipooxigenasa, generando leucotrienos.

. Es un mecanismo de defensa del huésped, frente a los agentes microbianos, que finaliza con ensamblaje del complejo de ataque de membrana (MAC), y la lisis del agente causante.

.Durante el proceso, se generan componentes del complemento, que dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización.

.La activación del complemento se produce a través de dos mecanismos generales:

.1.1).La vía clásica, iniciada por complejos antígeno - anticuerpo;

.1.2).La vía alternativa, activada por endotoxinas, polisacáridos complejos y globulinas agregadas.

.Los componentes del complemento que presentan actividad inflamatoria son:

.C3a: que incrementa la permeabilidad vascular;

.C5a: que incrementa la permeabilidad vascular y presenta un elevado poder quimiotáctico para la mayor parte de los leucocitos;

.C3b, C3bi, u opsoninas: que son importantes en la fagocitosis. La proteína c3b también se encarga de la eliminación de los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, uniéndose al anticuerpo del complejo. Esta función es de gran utilidad para eliminar de la circulación inmunocomplejos de tamaño medio, porque los de tamaño pequeño son eliminados por la orina, y los de tamaño grande son fagocitados; y

.C5b-9, o MAC (Membrane attack complex): que produce lisis celular y estimula el metabolismo del ácido araquidónico, y la producción de metabolitos reactivos del oxígeno, por parte de los leucocitos.

.2).La coagulación: La inflamación aumenta la producción de algunos factores de la coagulación, y convierte al endotelio en trombogénico; en contrapartida, la trombina promueve la inflamación mediante la activación de receptores denominados PAR (protease-activated receptors), que activan diferentes respuestas: movilización de selectina-P, producción de quimioquinas y citoquinas, expresión de receptores para integrinas en el endotelio, inducción de la COX-2 y producción de prostaglandinas, producción de NO y PAF, y cambios en la forma endotelial.

.Como la coagulación y la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, la interferencia con la coagulación, puede ser una estrategia terapéutica en algunas patologías para reducir la inflamación;

.El sistema de la coagulación se divide en dos sistemas relacionados entre sí, denominados vía intrínseca y vía extrínseca, que confluyen para activar un mecanismo hemostático primario. La coagulación es el proceso, por el cual, la sangre pierde su liquidez, tornándose similar a un gel y luego a una forma sólida.

.La vía intrínseca consiste en proenzimas plasmáticas, que son activadas por el factor de Hageman (factor XIIa), dando lugar a la activación de la trombina, la fragmentación del

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

fibrinógeno y la generación de un coágulo de fibrina. Durante este proceso, se forman fibrinopéptidos, que inducen la permeabilidad vascular, y que son quimiotácticos para los leucocitos. La trombina presenta propiedades inflamatorias, dando lugar a un aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio.

.Al mismo tiempo que el factor XIIa está induciendo la coagulación, también puede activar el sistema fibrinolítico, que da lugar a la aparición de plasmina, que degrada la fibrina, causando de esta manera una solubilización del coágulo.

-La plasmina puede contribuir a la inflamación a través de varios mecanismos:

.Fragmenta el C3;

.Da lugar a la formación de productos de degradación de la fibrina, que puede incrementar la permeabilidad vascular; y

.Activa el factor de Hageman, amplificando la respuesta.

.3).las quininas (cininas): Son péptidos vasoactivos derivados de proteínas plasmáticas, denominadas quinínógenos, por la acción de enzimas específicas denominadas calicreínas; el sistema de quininas está íntimamente ligado a la coagulación: la forma activa del factor XII, FXIIa, que convierte la precalicreína del plasma en calicreína, que corta una proteína del plasma de alto peso molecular, para generar : bradiquinina.

. La bradiquinina aumenta la permeabilidad vascular, y causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos y dolor, efectos similares a los de la histamina.

.Por otro lado, la calicreína tiene efecto quimiotáctico, convierte C5 del sistema del complemento en C5a (también quimiotáctico), que convierte el plasminógeno en plasmina, para degradar el coágulo secundario.

.El sistema de las quininas genera péptidos vasoactivos, a partir de proteínas plasmáticas, denominadas cininógenos, mediante proteasas específicas denominadas calicreínas, dando lugar, a la producción de bradisinina, que sensibiliza a los nociceptores para otros estímulos, como la temperatura y el tacto.

-De estos tres sistemas, probablemente los mediadores de la inflamación más importantes in vivo, son: bradiquinina, C3a, C5a y trombina.

-Resumen de los mediadores químicos de la inflamación aguda: La regulación de la vasodilatación se debe fundamentalmente a las prostaglandinas PGI₂ y TXA₂ y al NO, mientras que el aumento de la permeabilidad vascular parece mediado por la vía de: la histamina, las anafilotoxinas (C3a y C5a), las quininas, PAF y los leucotrienos C, D, y E.

. La quimiotaxis depende en gran medida de C5a, LTB₄ y quimioquinas. Las citoquinas y las prostaglandinas, también participan activamente en la activación de los leucocitos y el endotelio, así como en la producción de las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda.

.Por último, la lesión hística puede atribuirse en gran medida a los efectos del NO, los radicales libres derivados del oxígeno y las enzimas lisosómicas de los leucocitos.

-Papel de los mediadores en las diferentes reacciones de la inflamación:

Papel en la inflamación

Mediadores

Prostaglandinas

-Vasodilatación

Óxido nítrico

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

	Histamina
	Histamina y Serotonina
	C3a y C5a (mediado por vasoaminas)
	Bradiquinina
-Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C4, D4, E4
	Factor activador de las plaquetas (PAF)
	Sustancia P
	TNF, IL-1
	Quimioquinas
-Quimiotaxis, reclutamiento de leucocitos y activación	C3a, C5a
	Leucotrieno B4
	Productos bacterianos, como péptidos N-formilmetil
	TNF, IL-1
-Fiebre	Prostaglandinas
	Prostaglandinas
-Dolor	Bradiquinina
	Sustancia P
	Enzimas lisosomiales de los leucocitos
-Daño tisular	Especies reactivas del oxígeno.

-4.3.5)- Efectos Generales De La Inflamación.

-Funciones de la Fiebre:

.Establecer una temperatura corporal no adecuada para el desarrollo de bacterias y virus: como estos microorganismos están adaptados para vivir a una temperatura de 37º.-Las citoquinas IL-1 y TNF- α producidas por los macrófagos funcionan como "hormonas" de la inflamación, y actúan sobre el conjunto del organismo, para movilizar todos los recursos disponibles para luchar contra el agente infeccioso.

. En particular, su acción sobre el centro de la fiebre, permite elevar la temperatura, lo que compromete la supervivencia bacteriana. Su acción sobre el hígado permite aumentar la síntesis de las proteínas de fase aguda, que son también antibacterianas : sistema del complemento, y proteína C reactiva. La movilización de los PMN a partir de la médula ósea y

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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.

. 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.La inflamación supurativa o purulenta: Se caracteriza por la producción de un exudado purulento o pus, constituido por leucocitos y células necróticas. Un absceso es una colección localizada de tejido inflamatorio purulento, que se acompaña de necrosis por licuefacción. El empiema se define como un acúmulo purulento en una cavidad, mientras que un flemón, se refiere al acúmulo en un tejido blando.

-Las úlceras son erosiones locales de superficies epiteliales, por la alteración del tejido necrótico inflamado.

- Evolución de la inflamación aguda : El proceso de la inflamación aguda se puede alterar, por la naturaleza e intensidad de la lesión, por la localización y el tejido afectado, y por la respuesta del huésped, aunque generalmente el proceso tiene alguna de las siguientes cuatro formas de evolución:

-Resolución completa: Con regeneración de las células originales y restablecimiento a la normalidad de la zona en la que se produjo la inflamación aguda. En estos casos, la destrucción tisular ha sido escasa, y las células del tejido afectado, tienen la capacidad de regenerarse. Este proceso implica, una recuperación de la permeabilidad vascular normal, así como la eliminación del infiltrado leucocitario, y de agentes extraños, que habían provocado el proceso inflamatorio.

-Formación de absceso: Especialmente en las infecciones producidas por microorganismos piógenos.

-Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis) y cicatrización: Ocurre cuando ha habido una gran destrucción tisular, cuando los tejidos sobre los que se ha producido la inflamación no tienen la capacidad de regenerarse, o cuando existe un abundante exudado de fibrina.

-Evolución hacia inflamación crónica: Debido a la persistencia del agente causante de la inflamación, o por alguna interferencia en el proceso de resolución normal, que no permita que se produzca una resolución completa.

-Factores que modifican la reacción inflamatoria : Es imposible determinar con frecuencia la causa de la inflamación a partir del estudio morfológico. La reacción inflamatoria se altera dependiendo del agente causal y de la capacidad de respuesta del huésped:

.Factores relacionados con el agente causal : El agente causal de la inflamación origina una reacción más o menos grave, dependiendo de: la cantidad, penetrancia, resistencia a la neutralización, potencial patógeno, duración y persistencia.

.Factores relacionados con el huésped : La capacidad de reacción varía de un sujeto a otro, dependiendo entre otros de:

.Edad: Las inflamaciones son más graves en niños y en ancianos.

.Estado de nutrición: Las deficiencias nutricionales producen hipoproteinemias.

.Trastornos hematológicos: Muchas enfermedades hematológicas, especialmente las que afectan al número y calidad de las células de la sangre, modifican la reacción inflamatoria.

.Alteraciones de la inmunidad: Todas las alteraciones de la reacción inmunológica, se relacionan con un agravamiento y aumento de la incidencia de las inflamaciones.

.Enfermedades generales subyacentes: Favorecen la aparición de inflamaciones y el retraso en su curación. Por ejemplo, algunas enfermedades crónicas como la: diabetes, amiloidosis, o cualquier tipo de enfermedad sistémica.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.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.

-4.3.6)- Detención de la Respuesta Inflamatoria Aguda.

-Estructura química: Se trata de un éster de acetil-CoA y colina con fórmula química :
 $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$
(CH_3)₃.

-Metabolismo: La acetilcolina es sintetizada a partir de Colina y Acetil CoA, derivados del metabolismo de la glucosa, a través de la enzima Colina acetiltransferasa. Cuando se une a los muchos receptores nicotínicos de la placa motora de las fibras musculares, causa potenciales excitatorios postsinápticos, que derivan en la generación de un potencial de acción en la fibra muscular, con su correspondiente contracción.

.La acetilcolina tiene su uso también en el cerebro, donde tiende a causar acciones excitatorias. Las glándulas que reciben impulsos de la parte parasimpática del sistema nervioso autónomo, se estimulan de la misma forma. Por eso un incremento de acetilcolina, causa una reducción de la frecuencia cardíaca y un incremento de la producción de saliva.

.Además posee efectos importantes, que median la función sexual eréctil, en la micción, con : contracción del músculo detrusor vesical, relajación del trigono y del esfínter ureteral interno; así como efectos broncoconstrictores en los pulmones, que se acompañan de un incremento de la secreción de surfactante.

.Puesto que este potente proceso de defensa puede producir daños importantes en los tejidos del huésped, es importante mantenerlo bajo un estricto control.

.En parte, la inflamación desaparece simplemente porque los mediadores se producen en estallidos rápidos, solo mientras persiste el estímulo, tienen vidas medias cortas, y son degradados tras su liberación.

.Los neutrófilos también tienen una vida media corta, y mueren por apoptosis, unas pocas horas después de dejar la sangre. Además, durante el desarrollo del proceso inflamatorio, se disparan una serie de señales de STOP, que sirven para terminar la reacción de forma activa:[4]:

.Cambio en el tipo de metabolitos producidos a partir del ácido araquidónico, cambiando los leucotrienos pro-inflamatorios, por las lipoxinas antiinflamatorias;

.Los macrófagos y otras células, liberan citoquinas antiinflamatorias, como: TGF- β e IL-10; y

.Producción de mediadores lipídicos antiinflamatorios , como: resolvinas y protectinas, derivados de ácidos grasos poliinsaturados; generación de impulsos nerviosos : descargas colinérgicas, que inhiben la producción de TFN, por los macrófagos.

- La acetilcolina (ACh o ACo) es un neurotransmisor que fue aislado y caracterizado farmacológicamente por Henry Hallett Dale, en 1914; después confirmado como un neurotransmisor , siendo el primero en ser identificado por Otto Loewi; que por su trabajo recibió en 1936, el premio Nobel en Fisiología y Medicina.

.En el cerebro de los mamíferos, la información entre las neuronas, se transmite a través de sustancias químicas denominadas neurotransmisores, que se liberan en las sinapsis, como respuesta a un estímulo específico.

. El neurotransmisor secretado actúa en sitios de receptores especializados y altamente selectivos, que se localizan en la célula postsináptica, lo que provoca cambios en el

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

metabolismo de ésta, modificando su actividad celular. La función de la acetilcolina, al igual que otros neurotransmisores, es mediar en la actividad sináptica del sistema nervioso.

-Ubicación: La acetilcolina está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, particularmente implicada en los circuitos de: la memoria, la recompensa ("reward"), los circuitos extrapiramidales y en el sistema nervioso periférico, en el sistema nervioso autónomo : en la sinapsis en los ganglios autónomos, las células cromafines de la médula suprarrenal, todas las terminaciones parasimpáticas, y también en la inervación simpática de las glándulas sudoríparas.

-Síntesis: La acetilcolina se sintetiza en las neuronas, mediante la enzima colinacetiltransferasa también llamada colinoacetilasa, a partir de colina y acetil-CoA en la hendidura sináptica. Los compuestos orgánicos de mercurio tienen gran afinidad por los grupos sulfhídricos, por lo que se les atribuye el efecto de disfunción de la enzima colina acetiltransferasa. Esta inhibición puede producir deficiencia de acetilcolina, contribuyendo a una sintomatología de disfunciones motoras.

-Eliminación: Normalmente, la acetilcolina se elimina rápidamente una vez realizada su función; esto lo realiza la enzima acetilcolinesterasa, que transforma la acetilcolina en colina y acetato. La enzima posee dos isoformas: una ubicada en la hendidura sináptica (AChE), y 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 inervación parasimpática, por lo que los efectos vasodilatadores causados por acetilcolina, no se observan fisiológicamente, sino ante la administración exógena del neurotransmisor.

.Tracto Gastrointestinal: Aumenta la motilidad, secreción glandular y el peristaltismo gastrointestinal. Estos efectos, son exacerbados por agonistas directos o indirectos

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

colinérgicos , particularmente muscarínicos, que pueden derivar en efectos como: náusea, vómito y diarrea.

.Sistema Pulmonar: Provoca broncoconstricción y aumenta la secreción de agente surfactante.

.Vesical: Favorece la micción, mediante tres procesos: contracción de músculo detrusor, relajación del trigono vesical y del esfínter ureteral interno.

.En el ojo: produce la contracción del músculo circular del iris, generando miosis. Además, permite que se dé el reflejo de acomodación, por relajación de las fibras de la zónula, al contraerse el músculo ciliar. Adicionalmente, este efecto permite aumentar el drenaje de humor acuoso de los conductos de Schlemm; y

.En la piel: aumenta la secreción de la glándulas sudoríparas, que al aumentar la secreción de sudor, favorecen la disipación de calor , siendo este efecto de particular interés clínico en niños, donde representa uno de los principales mecanismos de mantenimiento de la temperatura.

.Enfermedades Relacionadas:

.La miastenia gravis, que es una enfermedad autoinmune, caracterizada por debilidad muscular y fatiga. Ocurre cuando el cuerpo produce de forma inapropiada anticuerpos, contra los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular, y de este modo inhibe la transmisión de señales de la acetilcolina. Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa , por ejemplo: neostigmina o fisostigmina, son efectivos para el tratamiento de esta afección.

.La distonía es una enfermedad caracterizada por una contracción muscular permanente; que puede estar provocada por un exceso de acetilcolina a nivel muscular. La toxina botulínica es un anticolinérgico inyectable. Los antihistamínicos inhiben la histamina, con lo que se produce una disminución de la acción de la acetilcolina.

- Resumen de los efectos de la inflamación y sus mediadores principales :

.Vasodilatación : Prostaglandinas y óxido nítrico;

.Aumento de la permeabilidad vascular : Aminas vasoactivas : histamina y serotonina; C3a y C5a (por inducción de la liberación de aminas vasoactivas; Bradiquinina.; Leucotrienos C4, D4, E4; Factor activador de las plaquetas;

.Quimiotaxis, activación leucocítica : C5a ; Leucotrieno B4 ; Productos bacterianos ;Quimioquinas (p.ej., interleucina 8, IL-8) ;

.Fiebre : IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) ; Prostaglandinas E2.

.Dolor :Prostaglandinas ; Bradiquinina .

.Lesión hística :Enzimas lisosómicas de neutrófilos y macrófagos; Metabolitos de oxígeno; y .Óxido nítrico .

-4.4)- 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-4.4.1)- Causas.

-Entre las causas de la inflamación crónica se pueden distinguir:

-4.4.1.1)- 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.

-4.4.1.2)- 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.

-4.4.1.3)- 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.

-4.4.2)- 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.

-4.4.3)- Células Implicadas En La Inflamación Crónica.

-4.4.3.1)- Macrófagos.

- Los macrófagos son el tipo celular dominante en la inflamación crónica, siendo uno de los componentes del sistema fagocítico mononuclear, también denominado sistema retículo-endotelial, que está formado por células originadas en la médula ósea. Los macrófagos son células residentes en los tejidos, que se originan a partir de los monocitos del plasma. Sin embargo, mientras que los monocitos tienen una vida media corta de 1 día, los macrófagos tisulares sobreviven durante meses o años. Según el tejido en el que se encuentran, los macrófagos tisulares, reciben nombres diferentes: por ejemplo, los histiocitos del tejido conjuntivo, las células de Kupffer del hígado, las células de Langerhans de la epidermis, los osteoclastos del tejido óseo, la microglía del SNC, o los macrófagos alveolares del pulmón.

- Los macrófagos tisulares son células centinela, conjuntamente con los mastocitos, ya que presentan receptores específicos, capaces de detectar agentes infecciosos, como los receptores de tipo Toll. La unión de estos receptores a sus ligandos, produce la activación de los macrófagos, proceso que puede inducirse además por la presencia de citoquinas, como el interferón- γ (IFN- γ), una molécula segregada por los linfocitos T activados, y por las células NK.

- Los productos de los macrófagos activados, eliminan microbios e inician el proceso de reparación tisular, siendo los responsables de la mayor parte de los daños tisulares en la inflamación crónica. Entre estos productos, podemos destacar las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno, así como: las enzimas lisosomales, las citoquinas, los factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación. Algunos de estos productos, como los radicales libres, son tóxicos, y destruyen tanto los microbios como los tejidos; otros atraen otros tipos celulares o inducen la producción de colágeno, por parte de los fibroblastos, o la angiogénesis. De hecho, podrían existir dos poblaciones diferentes de macrófagos activados, en función del tipo de activación que hayan sufrido:

.Activación por microbios o IFN- γ con : producción de sustancias inflamatorias, dañinas para los tejidos: ROS y RNS; proteasas; citoquinas; factores de coagulación; y metabolitos del ácido araquidónico;

.Activación por IL-4 y otras citoquinas con : producción de sustancias mediadoras de la reparación tisular: factores de crecimiento; citoquinas fibrogénicas; factores angiogénicos como FGF....

- La artillería destructiva a disposición de los macrófagos, los convierte en unos eficaces combatientes en la lucha contra la invasión por agentes patógenos, pero se convierte en un arma temible de doble filo, cuando se dirige hacia los propios tejidos. Por ello, la destrucción de tejidos es un elemento característico de la inflamación crónica, ya que a diferencia de la inflamación aguda, en la que los macrófagos desaparecen, cuando se elimina la causa : muriendo o entrando en las vías linfáticas; en la inflamación crónica los macrófagos, se acumulan, aumentando los daños colaterales.

-4.4.3.2)- 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.

-4.4.3.3)- 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.

-4.4.3.4)- 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.

-4.4.3.5)- 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.

-4.4.3.6)- 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.

-4.4.4)- 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.

-4.5)- Véase También.

-Antiinflamatorio;

-Antiinflamatorio no esteroideo;

-Tumor.

-4.6)- Referencias.

-Volver arriba ↑ Abbas, A.B.; Lichtman A.H. (2009). «Ch.2 Innate Immunity». Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system (3rd edición). Saunders (Elsevier). ISBN 978-1-4160-4688-2. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
Volver arriba ↑ Goldsby Richard, Inmunología, 5.ª edición, Editorial Mc Graw Hill, Capítulo I pág. 7.

-Volver arriba ↑ Cohnheim, Julius. Ueber Entzündung und Eiterung. 1867

-↑ Saltar a: a b c d e f g Kumar, MBBS, MD, FRCPATH, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Ch.2 Acute and chronic inflammation». En Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición). ISBN 978-1-4160-3121-5. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

-Volver arriba ↑ «Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis», Proc Natl Acad Sci USA 78: 6858–6862, 1981, <http://www.pnas.org/content/78/11/6858.full.pdf+html>.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres),Lima. Perú.1984.
- Barmaimon, Enrique-(2012).Envejecimiento. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>). I
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-Esta página fue modificada por última vez el 31 agosto2017 a las 13:59.

- CAPÍTULO V -

-5)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre) -



-El Sistema Inmunitario : término preferido académicamente[1]) o inmunológico (del latín in-mūn(itātem) 'sin obligación', cient. 'inmunidad' y del griego σύν σὺν 'con', 'unión', 'sistema', 'conjunto'), también conocido con el término . que es rechazado a menudo[1] , de Sistema Inmune , por influencia de la mala traducción del inglés de immune system; es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos, en el interior de un organismo, que lo protege contra las enfermedades, identificando y atacando a agentes patógenos y cancerosos.[2].

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Detecta una amplia variedad de agentes, desde virus hasta parásitos intestinales,[3] [4] , y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo, para funcionar correctamente.

-El Sistema Inmunitario se encuentra compuesto principalmente por: leucocitos : linfocitos,[5]y otros leucocitos,[6]; anticuerpos[7]; células T,[8]; citoquinas,[8]; macrófagos,[8] neutrófilos,[8]; entre otros componentes, que ayudan a su funcionamiento.[8].

.La detección es complicada, ya que los patógenos pueden evolucionar rápidamente, produciendo adaptaciones, que evitan el Sistema Inmunitario, y permiten a los patógenos infectar con éxito a sus huéspedes.[9].

-Para superar este desafío, se desarrollaron múltiples mecanismos que reconocen y neutralizan patógenos. Incluso los sencillos organismos unicelulares como las bacterias, que poseen sistemas enzimáticos que los protegen contra las infecciones virales.

.Otros mecanismos inmunitarios básicos, se desarrollaron en antiguos eucariontes y permanecen en sus descendientes modernos, como: las plantas, los peces, los reptiles y los insectos.

.Entre estos mecanismos, figuran: péptidos antimicrobianos llamados defensinas,[10]; la fagocitosis; y el sistema del complemento.

-Los vertebrados, como los humanos, tienen mecanismos de defensa, aún más sofisticados.[11].

.Los Sistemas Inmunitarios de los vertebrados constan de muchos tipos de proteínas, células, órganos y tejidos, los cuales se relacionan en una red elaborada y dinámica. Como parte de esta respuesta inmunitaria más compleja, el sistema inmunitario se adapta con el tiempo, para reconocer patógenos específicos de manera más eficaz. A este proceso de adaptación se le llama "inmunidad adaptativa" o "inmunidad adquirida", capaz de poder crear una memoria inmunitaria.[12].

.La memoria inmunitaria creada desde una respuesta primaria a un patógeno específico, proporciona una respuesta mejorada a encuentros secundarios, con ese mismo patógeno específico. Este proceso de inmunidad adquirida es la base de la vacunación.

-Los trastornos en el sistema inmunitario pueden ocasionar muchas enfermedades. La inmunodeficiencia ocurre cuando el sistema inmunitario es menos activo que lo normal,[13] lo que favorece las infecciones recidivantes y con peligro para la vida. La inmunodeficiencia puede ser el resultado de una enfermedad genética, como: la inmunodeficiencia combinada grave,[14]; o ser producida por fármacos; o por una infección, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que está provocado por el retrovirus VIH.[15].

- En cambio, las enfermedades autoinmunes, son consecuencia de un sistema inmunitario hiperactivo, que ataca tejidos normales, como si fueran organismos extraños. Entre las enfermedades autoinmunitarias comunes figuran: la tiroiditis de Hashimoto; la artritis reumatoide; la diabetes mellitus tipo 1; y el lupus eritematoso.

- La inmunología cubre el estudio de todos los aspectos del sistema inmunitario, que tienen relevancia significativa para la salud humana y las enfermedades. Se espera que la mayor investigación en este campo, desempeñará un papel importante en la promoción de la salud, y el tratamiento de enfermedades.

-Índice:

-5)- SISTEMA AUTOINMUNE.

-5.1)- SISTEMA INMUNITARIO.

- 5.1.1)- Historia de la Inmunología.
- 5.1.2)- Órganos Primarios y Secundarios.
- 5.1.3)- Líneas Inmunitarias de Defensa.
- 5.1.4)- Características del Sistema Inmunitario.
- 5.1.5)- Barreras Superficiales y Químicas.
- 5.1.6)- Inmunidad Innata .
- 5.1.6.1)- Barreras Humerales y Químicas .
- 5.1.6.1.1)- Fiebre.
- 5.1.6.1.2)- Inflamación.
- 5.1.6.1.3)- Sistema del Complemento.
- 5.1.6.2)- Barreras Celulares del Sistema Innato.
- 5.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida .
- 5.1.7.1)- Linfocitos .
- 5.1.7.1.1)- Linfocitos T - citotóxicos.
- 5.1.7.1.2)- Linfocitos T- colaboradores.
- 5.1.7.1.3)- Células T y δ
- 5.1.7.1.4)- Anticuerpos y Linfocitos B.
- 5.1.7.1.5)- Sistema Inmunitario Adaptativo Alternativo.
- 5.1.7.2)- Memoria Inmunitaria .
- 5.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.
- 5.1.7.2.2)- Inmunidad Activa e Inmunización.
- 5.1.8)- Trastornos de la Inmunidad Humana .
- 5.1.8.1)- Inmunodeficiencias.
- 5.1.8.2)- Autoinmunidad.
- 5.1.8.3)- Hipersensibilidad.
- 5.1.9)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.
- 5.1.10)- Inmunología de Tumores.
- 5.1.11)- Regulación Fisiológica.
- 5.1.12)- Manipulación en la Medicina.
- 5.1.13)- Manipulación por los Patógenos.
- 5.1.14)- Véase También.
- 5.1.15)- Referencias.
- 5.1.16)- Enlaces Externos.

-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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

. No se confirmó que los microorganismos fueran la causa de las enfermedades infecciosas hasta 1891, cuando Robert Koch, enunció sus postulados, por los que recibió el Premio Nobel en 1905.[137].

. En 1901, con el descubrimiento del virus de la fiebre amarilla por Walter Reed, se confirmó que los virus son patógenos humanos.[138].

-Se produjo un gran avance en la inmunología hacia el final del siglo XIX, gracias al rápido desarrollo de los estudios de inmunidad humoral y de inmunidad celular.[139].

.De particular importancia fue el trabajo de Paul Ehrlich, quien propuso la Teoría de la Cadena Lateral, para explicar la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo; sus contribuciones al entendimiento de la inmunología humoral, que fueron reconocidos con el Premio Nobel en 1908, recibido en conjunto con Elie Metchnikoff, el fundador de la inmunología celular.[140].

-Peter Gorer, descubrió en 1936, el antígeno H-2 del ratón, y consiguió el primer complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Mientras tanto, Peter Medawar y Thomas Gibson, pudieron aclarar funciones importantes de las células inmunitarias.

- En 1948, Astrid Fagraeus descubrió que los anticuerpos son producidos por los linfocitos B del plasma.

. Un año más tarde, Frank Macfarlane Burnet y Frank Fenner, publicaron su hipótesis sobre la tolerancia inmunitaria, que sería confirmada algunos años más tarde por Jacques Miller, con el descubrimiento de la eliminación de linfocitos T autorreactivos en el timo.

- En 1957, Frank Macfarlane Burnet, describió la teoría de la selección clonal, como principio central de la inmunidad adaptativa.[141].

-A finales de la década de 1960 y principios de la década de 1970, John David y Barry Bloom descubrieron el Factor Inhibidor de Migración de los Macrófagos (MIF), y una nueva clase de sustancias secretadas por los linfocitos.

. Dudley Dumonde acuñó el término "linfocina" para estas sustancias.

- Stanley Cohen, que en 1986 consiguió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de los factores de crecimiento NGF y EGF,[142] [143], comenzó a estudiar a principios de la década de 1970, las funciones de los factores denominados "linfocinas", junto con Takeshi Yoshida; descubriendo que estas sustancias pertenecen a un grupo de sustancias mensajeras, que son producidas por muchos tipos diferentes de células del sistema inmunitario.

-En 1974 Stanley Cohen, propuso el término "citocina", que se consolidó con el descubrimiento de más sustancias de este tipo. Desde entonces se han descubierto más de cien nuevas citocinas, donde la estructura y las funciones de las cuales, han sido investigadas en detalle.

-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; y funcionalmente, los órganos se clasifican en primarios y secundarios:

.Los primarios son: la médula ósea y el timo, que son los que proporcionan el microambiente, para la maduración de los linfocitos.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.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].

-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; donde el sistema inmunitario, adapta su respuesta durante la infección, para mejorar el reconocimiento del agente patógeno.

-La información sobre esta respuesta mejorada, se conserva aun después de que el agente patógeno sea eliminado, bajo la forma de memoria inmunitaria, y permite que el sistema inmunitario adaptativo, desencadene ataques más rápidos y más fuertes, si en el futuro el sistema inmunitario detecta este tipo de patógeno.[18].

-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.

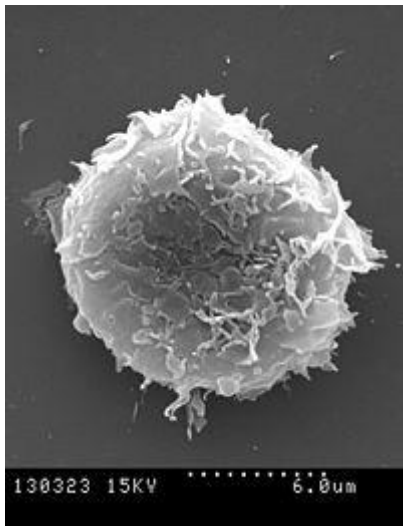
Presente solo en vertebrados mandibulados.

-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].

-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].

-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].

-5.1.6.1)- Barreras Humorales y Químicas.

-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 termómetro[38]; o por la excesiva exposición al sol.

-La fiebre, debido a sus potenciales efectos beneficiosos, se discute si debe ser tratada de forma rutinaria.[39] [40].

.La fiebre beneficia al sistema inmunológico, para combatir de forma más eficiente a los "invasores":[41] aumentando y mejorando la movilidad y la fagocitosis de los leucocitos, bajando los niveles de endotoxina, incrementando la proliferación de las células T, y mejorando la actividad del interferón.[42] [43].

.La fiebre puede seguir un cuadro, en el que alcanza una temperatura máxima diaria, y luego regresa a su nivel normal. De igual forma, la fiebre puede ser remitente, es decir, que la temperatura varía, pero no vuelve a la normalidad.

-5.1.6.1.2)- Inflamación-

-La inflamación es una de las primeras respuestas del sistema inmunitario a una infección.[44].

. Los síntomas de la inflamación son: el enrojecimiento y la hinchazón, que son causadas por el incremento del flujo de sangre en un tejido.

. La inflamación es producida por eicosanoides y citocinas (citoquinas), que son liberadas por células heridas o infectadas. Los eicosanoides incluyen prostaglandinas, que producen fiebre y dilatación de los vasos sanguíneos asociados con la inflamación, y leucotrienos que atraen ciertos leucocitos.[45] [46].

. Las citocinas incluyen: interleucinas que son responsables de la comunicación entre los leucocitos; quimiocinas (quimioquinas) que promueven la quimiotaxis; y los interferones que tienen efectos anti-virales, como la supresión de la síntesis de proteínas en la célula huésped.[47].

. También pueden liberarse factores de crecimiento y factores citotóxicos. Estas citocinas y otros agentes químicos atraen células inmunitarias al lugar de la infección, y promueven la curación del tejido dañado mediante la remoción de los patógenos.[48].

-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 inmunitario innata.[9] [49].

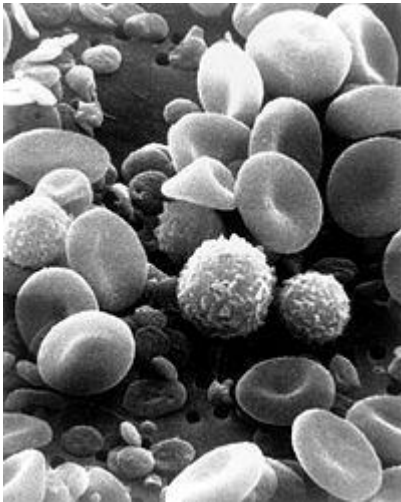
.Muchas especies tienen sistemas de complemento, el mismo no solo se presenta en los mamíferos, sino que en las plantas, peces y algunos invertebrados también lo poseen.[50].

-En los seres humanos, esta respuesta es activada por la unión de proteínas del complemento, a carbohidratos de las superficies de los microorganismos, o por la unión del complemento a anticuerpos, que a su vez se han unido a los microorganismos. Esta señal de reconocimiento produce una rápida respuesta de destrucción.[51].

- La velocidad de la respuesta es el resultado de la amplificación de la señal, que ocurre tras la activación proteolítica secuencial de las moléculas del complemento, que también son proteasas. Tras la unión inicial de proteínas del complemento al microbio, 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].

-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, siendo el segundo brazo del sistema inmunitario innato.[20]. Los leucocitos innatos incluyen: fagocitos : macrófagos, neutrófilos y células dendríticas; mastocitos; eosinófilos; basófilos; y células asesinas naturales. Estas células identifican y eliminan patógenos, bien sea atacando a los más grandes a través del contacto, o englobando a otros para así matarlos.[50]. Las células innatas también son importantes mediadores en la activación del sistema inmunitario adaptativo.[18].

-La fagocitosis es una característica importante de la inmunidad innata celular, llevada a cabo por células llamadas fagocitos, que engloban o comen, patógenos y partículas rodeándolos exteriormente con su membrana, hasta hacerlos pasar al interior de su citoplasma. Los fagocitos generalmente patrullan en búsqueda de patógenos, pero pueden ser atraídos a ubicaciones específicas por las citocinas.[20]. Al ser englobado por el fagocito, el patógeno resulta envuelto en una vesícula intracelular llamada fagosoma, que a continuación se fusiona con otra vesícula llamada lisosoma, para formar un fagolisosoma. El patógeno es destruido por la actividad de las enzimas digestivas del lisosoma, o a consecuencia del llamado "chorro respiratorio", que libera radicales libres de oxígeno en el fagolisosoma.[53] [54].

.La fagocitosis evolucionó como un medio de adquirir nutrientes, pero este papel se extendió en los fagocitos, para incluir el englobamiento de patógenos, como mecanismo de defensa.[55] La fagocitosis probablemente representa la forma más antigua de defensa del huésped, pues ha sido identificada en animales vertebrados e invertebrados.[56].

-Los neutrófilos y macrófagos son fagocitos que viajan a través del cuerpo en busca de patógenos invasores.[57] .Los neutrófilos son encontrados normalmente en la sangre, siendo el tipo más común de fagocitos, que normalmente representan el 50 a 60 % del total de leucocitos, que circulan en el cuerpo.[58]. Durante la fase aguda de la inflamación, particularmente en el caso de las infecciones bacterianas, los neutrófilos migran hacia el lugar de la inflamación, en un proceso llamado quimiotaxis, siendo las primeras células en llegar a la escena de la infección.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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].

-5.1.7)- Inmunidad Adaptativa o Adquirida.

-El sistema inmunitario adaptativo evolucionó en los vertebrados primitivos, permitiendo una respuesta inmunitaria mayor, así como el establecimiento de la denominada "memoria inmunológica", donde cada patógeno es "recordado", por un antígeno característico y propio de ese patógeno en particular.[64].

. La respuesta inmunitaria adaptativa es específica de los anticuerpos, y requiere el reconocimiento de antígenos, que no son propios durante un proceso llamado "presentación de los antígenos". La especificidad del antígeno permite la generación de respuestas, que se adaptan a patógenos específicos, o a las células infectadas por patógenos. La habilidad de montar estas respuestas específicas se mantiene en el organismo gracias a las células de memoria. Si un patógeno infecta a un organismo más de una vez, estas células de memoria, desencadenan una respuesta específica para ese patógeno que han reconocido, con el fin de eliminarlo rápidamente.

-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, que derivan de células madre hematopoyéticas pluripotenciales de la médula ósea.[50].

. Las células B están involucradas en la respuesta inmunitario humoral, mientras que las células T lo están en la respuesta inmunitaria mediada por células.

.Las células B y T contienen moléculas receptoras, que reconocen objetivos o blancos específicos.

. Las células T reconocen un objetivo no-propio, como un patógeno, solo después de que los antígenos (pequeños fragmentos del patógeno), han sido procesados y presentados en

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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].

.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 sea que experimente apoptosis.[67]. La muerte de células huésped inducida por las células T asesinas, tiene una gran importancia para evitar la replicación de los virus. La activación de las células T tiene unos controles muy estrictos, y por lo general requiere de una señal muy fuerte de activación por parte del complejo CMH/antígeno, o señales de activación adicionales, proporcionadas por las células T colaboradoras [67].

-5.1.7.1.2)- Linfocitos T Colaboradores.

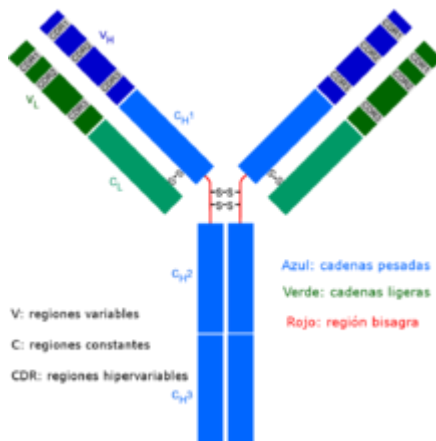
-Los linfocitos T colaboradores regulan tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa, y contribuyen a determinar qué tipo de respuesta inmunitaria ofrecerá el cuerpo ante un patógeno particular.[68] [69]. Estos linfocitos no tienen ningún tipo de actividad citotóxica, y no matan las células 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 Lck), que son responsables de la activación de dicho linfocito.

.Los linfocitos T colaboradores tienen una asociación más débil con el complejo MHC-antígeno que la de los linfocitos T citotóxicos, lo que significa que muchos receptores (unos 200 a 300) del linfocito T colaborador, deben quedar unidos a un MHC-antígeno para activar el linfocito, mientras que los linfocitos T citotóxicos pueden ser activados por el acoplamiento de una única molécula de MHC-antígeno.

.La activación de los colaboradores también requiere una unión de duración superior con una célula presentadora de antígeno.[70]. La activación de un linfocito T colaborador en reposo, hace que libere citoquinas, que influyen en la actividad de muchos tipos de células. .Las señales de citoquinas (citocinas) producidas por los linfocitos T colaboradores, mejoran la función microbiciada 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].

-5.1.7.1.3)- Células T γ y δ .



-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].

-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].

-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 Myxiniidae.

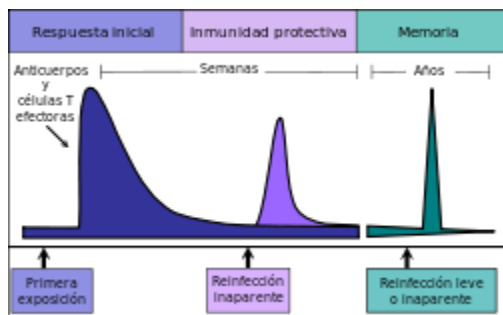
.Estos animales poseen una gran variedad de moléculas llamadas receptores linfocíticos variables (RLVs), que como los receptores de antígenos de los vertebrados con mandíbula, son producidos por un número pequeño de genes, uno o dos. Se cree que estas moléculas se ligan a antígenos de los patógenos, de un modo similar a como lo hacen los anticuerpos, y con el mismo grado de especificidad.[78].

-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].

-5.1.7.2.1)- Inmunidad Pasiva.



-El curso del tiempo de una respuesta inmunitario 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].

-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].

.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 fallas que pueden agruparse, de forma genérica, dentro de las tres siguientes categorías: inmunodeficiencia, autoinmunidad, e hipersensibilidad.

-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].

-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; y
- .El mal funcionamiento de las células que controlan la producción de anticuerpos.

-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 ; y
- .La hipersensibilidad de tipo IV: También conocida como "hipersensibilidad de tipo retardado", generalmente tarda entre dos y tres días en desarrollarse, estando implicadas en muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, pero también incluyen dermatitis de contacto. Estas reacciones son mediadas por las células T, monocitos y macrófagos.[91].

-5.1.9)- Otros Mecanismos de Defensa del Huésped.

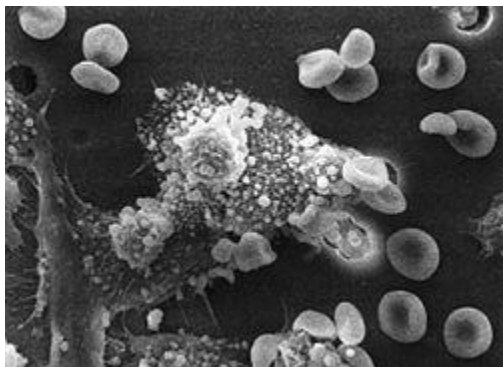
-Es probable que el sistema inmunitario adaptativo y de múltiples componentes surgiera con los primeros vertebrados, ya que en los invertebrados no se producen linfocitos, ni respuestas humorales basadas en anticuerpos.[11]. Muchas especies, sin embargo, utilizan mecanismos que parecen ser los precursores 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 inmunitaria innata, que se ha conservado a lo largo de la evolución, está presente en todos los animales y plantas, y representa la forma principal de inmunidad sistémica de los invertebrados.[11]. El sistema del complemento y las células fagocitarias, también se encuentran presentes en la mayoría de los invertebrados. Las ribonucleasas y la ruta de interferencia de ARN, se conservan en todos los eucariotas, y se piensa que desempeñan una función en la respuesta inmunitaria ante los virus y otros materiales genéticos extraños.[93].

-A diferencia de los animales, las plantas no poseen células con capacidad fagocítica, y la respuesta inmunitaria de la mayoría de las plantas, comprende mensajeros químicos sistémicos, que se distribuyen por toda la planta.[94]. Cuando una parte de un vegetal

resulta infectada, la planta genera una respuesta de hipersensibilidad localizada, mediante la que las células del lugar de la infección, sufren una rápida apoptosis, para prevenir que la infección se extienda a otras partes de la planta. La resistencia sistémica adquirida (SAR) es un tipo de respuesta de las plantas, que convierte a toda la planta en resistente a un agente infeccioso en particular.[94]. Los mecanismos de silenciamiento de ARN, tienen una especial importancia en esta respuesta sistémica, ya que pueden bloquear la replicación de virus.[95].

-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].

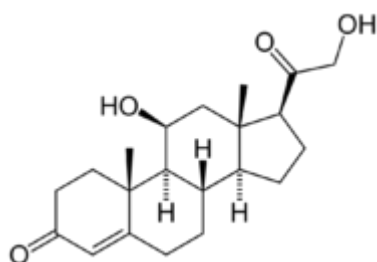
-5.1.11)- Regulación Fisiológica.

- 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 adaptativo[108], como del innato.[109]. Algunas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso afectan con mayor frecuencia a las mujeres, y su comienzo coincide a menudo con la pubertad. Por el contrario, andrógenos como la testosterona parece que deprimen al sistema inmunitario.[110]. Otras hormonas, como la prolactina y la hormona de crecimiento o vitaminas como la vitamina D, parece que también regulan las respuestas del sistema inmunitario.[111] [112]. Se piensa que el descenso progresivo en los niveles de hormonas con la edad, pudiera ser parcialmente responsable del debilitamiento de las respuestas inmunitarias en individuos de edad avanzada.[113]. A la inversa, algunas hormonas son reguladas por el sistema inmunitario, sobre todo la actividad de la hormona tiroidea[114].

-El sistema inmunitario se ve potenciado con el sueño y el descanso,[115]; mientras que resulta perjudicado por el estrés.[116].

.Las dietas pueden afectar al sistema inmunitario; por ejemplo frutas frescas, vegetales y comida rica en ciertos ácidos grasos, favorecen el mantenimiento de un sistema inmunitario saludable.[117]. Asimismo, la desnutrición fetal puede causar una debilitación de por vida del sistema inmunitario.[118]. En las medicinas tradicionales, se cree que algunas plantas pueden estimular el sistema inmunitario, y ciertos estudios así lo han sugerido,[119]; aunque su mecanismo de acción es complejo y difícil de caracterizar.

-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 afectan a partículas víricas de recubrimiento y la validación de nuevos fármacos basados en péptidos.

.Las primeras técnicas se basaban principalmente en el hecho observado de que los aminoácidos hidrófilos se encuentran presentes, en mayor cantidad que los aminoácidos hidrófobos, en los epítomos : determinantes antigénicos que producen una interacción específica reversible con una inmunoglobulina y consisten en un grupo de aminoácidos localizados sobre la superficie del antígeno);[123]; sin embargo, más recientemente se han empleado técnicas de Aprendizaje Automático, que se sirven de bases de datos de epítomos conocidos, generalmente de proteínas víricas bien estudiadas.[124] .Se ha creado una base de datos de acceso público para la catalogación de epítomos de patógenos, que se sabe son reconocidos por células B.[125] .Los estudios de inmunogenicidad basados en la bioinformática, constituyen un campo emergente, que se conoce con el nombre de inmunoinformática.[126].

-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].

-5.1.14)- Véase También.

- .Apoptosis.
- .Selección clonal.
- .Epítomo.
- .Hapteno.
- .Inmunoestimulador.
- .Inmunoterapia.
- .Anticuerpo monoclonal.
- .Pecado original antigénico.
- .Anticuerpo.
- .Anticuerpo policlonal.
- .Antígeno.

-5.1.15)- Referencias.

↑ Salta a: a b «Sistema inmunitario y no sistema inmunológico». Fundación del Español Urgente. 3 de octubre de 2011..

Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». Manual Merck: Home edition (2da. edición). Océano. p. 837. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

↑ Salta a: a b Matzinger P (April de 2002). «The danger model: a renewed sense of self». Science 296 (5566): 301–5. doi:10.1126/science.1071059. PMID 11951032. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». Manual Merck: Home edition (2da. edición). Océano. p. 838. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

Volver arriba ↑ Holtmeier W, Kabelitz D (2005). «gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses». Chemical Immunology and Allergy 86: 151–83. doi:10.1159/000086659. PMID 15976493.

- Volver arriba ↑ Middleton D, Curran M, Maxwell L (August de 2002). «Natural killer cells and their receptors». *Transplant Immunology* 10 (2-3): 147–64. doi:10.1016/S0966-3274(02)00062-X. PMID 12216946. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Pancer Z, Cooper MD (2006). «The evolution of adaptive immunity». *Annual Review of Immunology* 24: 497–518. doi:10.1146/annurev.immunol.24.021605.090542. PMID 16551257.
- ↑ Salta a: a b c d e Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 838. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- ↑ Salta a: a b c Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). «The role of the complement system in innate immunity». *Immunologic Research* 33 (2): 103–12. doi:10.1385/IR:33:2:103. PMID 16234578.
- Volver arriba ↑ Agerberth B, Gudmundsson GH (2006). «Host antimicrobial defence peptides in human disease». *Current Topics in Microbiology and Immunology* 306: 67–90. doi:10.1007/3-540-29916-5_3. PMID 16909918.
- ↑ Salta a: a b c Beck, Gregory; Gail S. Habicht (noviembre de 1996). «Immunity and the Invertebrates» (PDF). *Scientific American*: 60–66. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 842. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- Volver arriba ↑ Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 846. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- Volver arriba ↑ Joos L, Tamm M (2005). «Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy». *Proceedings of the American Thoracic Society* 2 (5): 445–8. doi:10.1513/pats.200508-097JS. PMID 16322598.
- Volver arriba ↑ Copeland KF, Heeney JL (December de 1996). «T helper cell activation and human retroviral pathogenesis». *Microbiological Reviews* 60 (4): 722–42. PMC 239461. PMID 8987361. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_02.htm
- ↑ Salta a: a b Litman G, Cannon J, Dishaw L (2005). «Reconstructing immune phylogeny: new perspectives.». *Nat Rev Immunol* 5 (11): 866–79. PMID 16261174.
- ↑ Salta a: a b c Mayer, Gene (2006). «Immunology - Chapter One: Innate (non-specific) Immunity». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- Volver arriba ↑ Smith A.D. (Ed) *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. (1997) Oxford University Press. ISBN 0-19-854768-4
- ↑ Salta a: a b c d e f g h i Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walters (2002). *Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition*. New York and London: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Boyton R, Openshaw P (2002). «Pulmonary defences to acute respiratory infection». *Br Med Bull* 61: 1–12. doi:10.1093/bmb/61.1.1. PMID 11997295.
- Volver arriba ↑ Agerberth B, Gudmundsson G. «Host antimicrobial defence peptides in human disease.». *Curr Top Microbiol Immunol* 306: 67–90. PMID 16909918.
- Volver arriba ↑ Moreau J, Girgis D, Hume E, Dajcs J, Austin M, O'Callaghan R (2001). «Phospholipase A(2) in rabbit tears: a host defense against *Staphylococcus aureus*.». *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 (10): 2347–54. PMID 11527949.
- Volver arriba ↑ Hankiewicz J, Swierczek E (1974). «Lysozyme in human body fluids.». *Clin Chim Acta* 57 (3): 205–9. PMID 4434640.
- Volver arriba ↑ Fair W, Couch J, Wehner N (1976). «Prostatic antibacterial factor. Identity and significance.». *Urology* 7 (2): 169–77. PMID 54972.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Volver arriba ↑ Yenugu S, Hamil K, Birse C, Ruben S, French F, Hall S (2003). «Antibacterial properties of the sperm-binding proteins and peptides of human epididymis 2 (HE2) family; salt sensitivity, structural dependence and their interaction with outer and cytoplasmic membranes of Escherichia coli.». *Biochem J* 372 (Pt 2): 473–83. PMID 12628001.
- Volver arriba ↑ Gorbach S (1990). «Lactic acid bacteria and human health». *Ann Med* 22 (1): 37 – 41. PMID 2109988.
- Volver arriba ↑ Hill L, Embil J (1986). «Vaginitis: current microbiologic and clinical concepts.». *CMAJ* 134 (4): 321–31. PMID 3510698.
- Volver arriba ↑ Salminen S, Gueimonde M, Isolauri E (2005). «Probiotics that modify disease risk». *J Nutr* 135 (5): 1294 – 8. PMID 15867327.
- Volver arriba ↑ Reid G, Bruce A (2003). «Urogenital infections in women: can probiotics help?». *Postgrad Med J* 79 (934): 428–32. doi:10.1136/pmj.79.934.428. PMID 12954951.
- Volver arriba ↑ Reid G, Jass J, Sebulsky M, McCormick J (2003). «Potential uses of probiotics in clinical practice». *Clin Microbiol Rev* 16 (4): 658–72. doi:10.1128/CMR.16.4.658-672.2003. PMID 14557292.
- Volver arriba ↑ Medzhitov R (2007). «Recognition of microorganisms and activation of the immune response». *Nature* 449 (7164): 819–26. doi:10.1038/nature06246. PMID 17943118.
- Volver arriba ↑ Karakitsos D, Karabinis A (September de 2008). «Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children». *N. Engl. J. Med.* 359 (11): 1179–80. PMID 18788094. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Axelrod YK, Diringer MN (May de 2008). «Temperature management in acute neurologic disorders». *Neurol Clin* 26 (2): 585–603, xi. doi:10.1016/j.ncl.2008.02.005. PMID 18514828. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Capítulo 58 en: Walter F., PhD. Boron (2003). *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Elsevier/Saunders. p. 1300. ISBN 1-4160-2328-3.
- Volver arriba ↑ * Rhoades, R. and Pflanzer, R. *Human physiology, third edition*, chapter 27 Regulation of body temperature, p. 820 Clinical focus: pathogenesis of fever. ISBN 0-03-005159-2
- Volver arriba ↑ Laupland KB (July de 2009). «Fever in the critically ill medical patient». *Crit. Care Med.* 37 (7 Suppl): S273–8. doi:10.1097/CCM.0b013e3181aa6117. PMID 19535958. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Fauci, Anthony, et al. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17 edición). McGraw-Hill Professional. pp. 117–121. ISBN 9780071466332.
- Volver arriba ↑ Schaffner A. Fever—useful or noxious symptom that should be treated? *Ther Umsch* 2006; 63: 185-8. PMID 16613288
- Volver arriba ↑ Soszynski D. The pathogenesis and the adaptive value of fever. *Postepy Hig Med Dosw* 2003; 57: 531-54. PMID 14737969
- Volver arriba ↑ Craven, R and Hirnle, C. (2006). *Fundamentals of nursing: Human health and function*. Fourth edition. p. 1044
- Volver arriba ↑ Lewis, SM, Heitkemper, MM, and Dirksen, SR. (2007). *Medical-surgical nursing: Assessment and management of clinical problems*. sixth edition. p. 212
- Volver arriba ↑ «Fever». *Medline Plus Medical Encyclopedia*. U.S. National Library of Medicine.
- Volver arriba ↑ Kawai T, Akira S (2006). «Innate immune recognition of viral infection». *Nat Immunol* 7 (2): 131–7. PMID 16424890.
- Volver arriba ↑ Miller, SB (2006). «Prostaglandins in Health and Disease: An Overview». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 36 (1): 37–49. PMID 16887467.
- Volver arriba ↑ Ogawa Y, Calhoun WJ. (2006). «The role of leukotrienes in airway inflammation.». *J Allergy Clin Immunol.* 118 (4): 789–98. PMID 17030228.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Volver arriba ↑ Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J (2004). «Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease». *Cell Mol Immunol* 1 (2): 95–104. PMID 16212895.
- Volver arriba ↑ Martin P, Leibovich S (2005). «Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly.». *Trends Cell Biol* 15 (11): 599–607. PMID 16202600.
- Volver arriba ↑ Mayer, Gene (2006). «Immunology - Chapter Two: Complement». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- ↑ Salta: a b c d e f Janeway CA, Jr. et al (2005). *Immunobiology*. (6th ed. edición). Garland Science. ISBN 0-443-07310-4.
- Volver arriba ↑ Liszewski M, Farries T, Lublin D, Rooney I, Atkinson J. «Control of the complement system.». *Adv Immunol* 61: 201–83. PMID 8834497.
- Volver arriba ↑ Sim R, Tsiftoglou S (2004). «Proteases of the complement system.». *Biochem Soc Trans* 32 (Pt 1): 21–7. PMID 14748705.
- Volver arriba ↑ Ryter A (1985). «Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes». *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 8 (2): 119–33. PMID 3910340.
- Volver arriba ↑ Langermans J, Hazenbos W, van Furth R (1994). «Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes». *J Immunol Methods* 174 (1-2): 185–94. PMID 8083520.
- Volver arriba ↑ May R, Machesky L (2001). «Phagocytosis and the actin cytoskeleton». *J Cell Sci* 114 (Pt 6): 1061–77. PMID 11228151.
- Volver arriba ↑ Salzet M, Tasiemski A, Cooper E (2006). «Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids». *Curr Pharm Des* 12 (24): 3043–50. PMID 16918433.
- Volver arriba ↑ Zen K, Parkos C (2003). «Leukocyte-epithelial interactions». *Curr Opin Cell Biol* 15 (5): 557–64. PMID 14519390.
- ↑ Salta: a b Stvrtinová, Viera; Ján Jakubovský and Ivan Hulín (1995). *Inflammation and Fever from Pathophysiology: Principles of Disease*. Computing Centre, Slovak Academy of Sciences: Academic Electronic Press. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Bowers, William (2006). «Immunology -Chapter Thirteen: Immunoregulation». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- ↑ Salta: a b Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. «Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells». *Annu Rev Immunol* 20: 621–67. PMID 11861614.
- Volver arriba ↑ Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi D. «The human mast cell: an overview.». *Methods Mol Biol* 315: 13–34. PMID 16110146.
- Volver arriba ↑ Kariyawasam H, Robinson D (2006). «The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations». *Semin Respir Crit Care Med* 27 (2): 117–27. PMID 16612762.
- Volver arriba ↑ Middleton D, Curran M, Maxwell L (2002). «Natural killer cells and their receptors». *Transpl Immunol* 10 (2-3): 147–64. PMID 12216946.
- Volver arriba ↑ Pancer Z, Cooper M. «The evolution of adaptive immunity». *Annu Rev Immunol* 24: 497–518. PMID 16551257.
- Volver arriba ↑ Holtmeier W, Kabelitz D. «gammadelta T cells link innate and adaptive immune responses». *Chem Immunol Allergy* 86: 151–83. PMID 15976493.
- Volver arriba ↑ Harty J, Tvinnereim A, White D. «CD8+ T cell effector mechanisms in resistance to infection». *Annu Rev Immunol* 18: 275–308. PMID 10837060.
- ↑ Salta: a b Radoja S, Frey A, Vukmanovic S (2006). «T-cell receptor signaling events triggering granule exocytosis». *Crit Rev Immunol* 26 (3): 265–90. PMID 16928189.
- Volver arriba ↑ Abbas A, Murphy K, Sher A (1996). «Functional diversity of helper T lymphocytes». *Nature* 383 (6603): 787–93. doi:10.1038/383787a0. PMID 8893001.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Volver arriba ↑ McHeyzer-Williams L, Malherbe L, McHeyzer-Williams M (2006). «Helper T cell-regulated B cell immunity». *Curr Top Microbiol Immunol* 311: 59–83. doi:10.1007/3-540-32636-7_3. PMID 17048705.
- Volver arriba ↑ Kovacs B, Maus M, Riley J, Derimanov G, Koretzky G, June C, Finkel T (2002). «Human CD8+ T cells do not require the polarization of lipid rafts for activation and proliferation». *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (23): 15006–11. doi:10.1073/pnas.232058599. PMID 12419850.
- Volver arriba ↑ Grewal I, Flavell R (1998). «CD40 and CD154 in cell-mediated immunity». *Annu Rev Immunol* 16: 111–35. doi:10.1146/annurev.immunol.16.1.111. PMID 9597126.
- Volver arriba ↑ «Understanding the Immune System: How it Works» (PDF) (en inglés). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Consultado el 15 de febrero de 2013.
- Volver arriba ↑ Girardi M (2006). «Immunosurveillance and immunoregulation by $\gamma\delta$ T cells». *J Invest Dermatol* 126 (1): 25–31. PMID 16417214.
- Volver arriba ↑ Holtmeier W, Kabelitz D (2005). « $\gamma\delta$ T cells link innate and adaptive immune responses». *Chem Immunol Allergy* 86: 151–183. PMID 15976493.
- ↑ Salta: a b Sproul T, Cheng P, Dykstra M, Pierce S (2000). «A role for MHC class II antigen processing in B cell development». *Int Rev Immunol* 19 (2-3): 139–55. PMID 10763706.
- Volver arriba ↑ Kehry M, Hodgkin P (1994). «B-cell activation by helper T-cell membranes». *Crit Rev Immunol* 14 (3-4): 221–38. PMID 7538767.
- Volver arriba ↑ Bowers, William (2006). «Immunology - Chapter nine: Cells involved in immune responses». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- Volver arriba ↑ M.N. Alder, I.B. Rogozin, L.M. Iyer, G.V. Glazko, M.D. Cooper, Z. Pancer (2005). «Diversity and Function of Adaptive Immune Receptors in a Jawless Vertebrate». *Science* 310 (5756): 1970 – 1973. PMID 16373579.
- ↑ Salta: a b c Berkow, Roberts (2008). «16». *Manual Merck: Home edition* (2da. edición). Océano. p. 842. ISBN 84-494-1184-X. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)
- Volver arriba ↑ Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M (1999). «Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface.». *Rev Reprod* 4 (2): 81–9. PMID 10357095.
- Volver arriba ↑ Van de Perre P (2003). «Transfer of antibody via mother's milk.». *Vaccine* 21 (24): 3374–6. PMID 12850343.
- Volver arriba ↑ Keller, Margaret A. and E. Richard Stiehm (2000). «Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases.». *Clinical Microbiology Reviews* 13 (4): 602–614. PMID 11023960.
- Volver arriba ↑ Death and DALY estimates for 2002 by cause for WHO Member States. Organización Mundial de la Salud.
- Volver arriba ↑ Singh M, O'Hagan D (1999). «Advances in vaccine adjuvants». *Nat Biotechnol* 17 (11): 1075–81. PMID 10545912.
- Volver arriba ↑ Aw D, Silva A, Palmer D (2007). «Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population». *Immunology* 120 (4): 435–446. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x. PMID 17313487.
- ↑ Salta: a b c d Chandra, RK (1997). «Nutrition and the immune system: an introduction». *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 66: 460S–463S. PMID 9250133. Free full-text pdf available
- Volver arriba ↑ Miller JF (2002). «The discovery of thymus function and of thymus-derived lymphocytes». *Immunol. Rev.* 185: 7–14. PMID 12190917.
- Volver arriba ↑ Joos L, Tamm M (2005). «Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy». *Proc Am Thorac Soc* 2 (5): 445–8. doi:10.1513/pats.200508-097JS. PMID 16322598.

- Volver arriba ↑ Copeland K, Heeney J (1996). «T helper cell activation and human retroviral pathogenesis». *Microbiol Rev* 60 (4): 722–42. PMID 8987361.
- Volver arriba ↑ Miller J (1993). «Self-nonsel self discrimination and tolerance in T and B lymphocytes». *Immunol Res* 12 (2): 115–30. PMID 8254222.
- ↑ Saltar a: a b c d Ghaffar, Abdul (2006). «Immunology - Chapter Seventeen: Hypersensitivity Reactions». *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine.
- Volver arriba ↑ Bickle T, Krüger D (1993). «Biology of DNA restriction». *Microbiol Rev* 57 (2): 434–50. PMID 8336674.
- Volver arriba ↑ Stram Y, Kuzntzova L. (2006). «Inhibition of viruses by RNA interference». *Virus Genes* 32 (3): 299–306. PMID 16732482.
- ↑ Saltar a: a b Schneider, David (Spring 2005). «Innate Immunity - Lecture 4: Plant immune responses». *Stanford University Department of Microbiology and Immunology*.
- Volver arriba ↑ Baulcombe D (2004). «RNA silencing in plants». *Nature* 431 (7006): 356–63. PMID 15372043.
- Volver arriba ↑ Morgan R et al. (2006). «Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes». *Science* 314: 126–129. PMID 16946036.
- ↑ 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.
- Volver arriba ↑ Boon T, van der Bruggen P (1996). «Human tumor antigens recognized by T lymphocytes». *J Exp Med* 183: 725–29. PMID 8642276.
- Volver arriba ↑ Castelli C, Rivoltini L, Andreola G, Carrabba M, Renkvist N, Parmiani G (2000). «T cell recognition of melanoma-associated antigens». *J Cell Physiol* 182: 323–31. PMID 10653598.
- ↑ 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.
- Volver arriba ↑ Gerloni M, Zanetti M. (2005). «CD4 T cells in tumor immunity». . *Springer Semin Immunopathol* 27 (1): 37–48. PMID 15965712.
- ↑ 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.
- Volver arriba ↑ Hayakawa Y, Smyth MJ. (2006). «Innate immune recognition and suppression of tumors». *Adv Cancer Res* 95: 293–322. PMID 16860661.
- Volver arriba ↑ Guevara-Patino JA, Turk MJ, Wolchok JD, Houghton AN (2003). «Immunity to cancer through immune recognition of altered self: studies with melanoma». *Adv Cancer Res.* 90: 157–77. PMID 14710950.
- Volver arriba ↑ Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G (2001). «A listing of human tumor antigens recognized by T cells». *Cancer Immunol Immunother* 50: 3–15. PMID 11315507.
- ↑ Saltar a: a b Seliger B (2005). «Strategies of tumor immune evasion». *BioDrugs* 19 (6): 347–54. PMID 16392887.
- Volver arriba ↑ Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, Ferrini S (2006). «Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy». *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6 (3): 233–7. PMID 17017974.
- Volver arriba ↑ Wira, CR; Crane-Godreau M, Grant K (2004). «Endocrine regulation of the mucosal immune system in the female reproductive tract». En In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, McGhee JR, Bienenstock J (eds.). *Mucosal Immunology*. San Francisco: Elsevier. ISBN 0-12-491543-4. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Lang, TJ (2004). «Estrogen as an immunomodulator». *Clin Immunol* 113: 224–230. PMID 15507385. Moriyama, A; Shimoya K, Ogata I et al. (1999). «Secretory

leukocyte protease inhibitor (SLPI) concentrations in cervical mucus of women with normal menstrual cycle». *Molecular Human Reproduction* 5: 656–661. PMID 10381821. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Cutolo, M; Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Serio B, Straub RH (2004). «Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity». *Lupus* 13: 635–638. PMID 15485092.

La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda) King, AE; Critchley HOD, Kelly RW (2000). «Presence of secretory leukocyte protease inhibitor in human endometrium and first trimester decidua suggests an antibacterial role». *Molecular Human Reproduction* 6: 191–196. PMID 10655462. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Fimmel, S; Zouboulis CC (2005). «Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men». *Aging Male* 8: 166–174. PMID 16390741. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Dorshkind, K; Horseman ND (2000). «The Roles of Prolactin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Thyroid Hormones in Lymphocyte Development and Function: Insights from Genetic Models of Hormones and Hormone Receptor Deficiency». *Endocrine Reviews* 21: 292–312. PMID 10857555. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Nagpal, Sunil; Songqing Naand and Radhakrishnan Rathnachalam (2005). «Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands». *Endocrine Reviews* 26 (5): 662–687. PMID 15798098. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Hertoghe, T (2005). «The “multiple hormone deficiency” theory of aging: Is human senescence caused mainly by multiple hormone deficiencies?». *Annals of the New York Academy of Science* 1051: 448–465. PMID 16399912.

Volver arriba ↑ Klein, JR (2006). «The immune system as a regulator of thyroid hormone activity». *Exp Biol Med* 231: 229–236. PMID 16514168.

Volver arriba ↑ Lange, T; Perras B, Fehm HL, Born J (2003). «Sleep Enhances the Human Antibody response to Hepatitis A Vaccination». *Psychosomatic Medicine* 65: 831–835. PMID 14508028. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Khansari, DN; Murgo AJ, Faith RE (1990). «Effects of stress on the immune system». *Immunology Today* 11: 170–175. PMID 2186751. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Pond, CM (2005). «Adipose tissue and the immune system». *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 73: 17–30. PMID 15946832.

Volver arriba ↑ Langley-Evans, SC; Carrington LJ (2006). «Diet and the developing immune system». *Lupus* 15: 746–752. PMID 17153845. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Volver arriba ↑ Spelman, K; Burns J, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M (2006). «Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators». *Alternative Medicine reviews* 11: 128–150. PMID 16813462. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

Brush, J; Mendenhall E, Guggenheim A, Chan T, Connelly E, Soumyanth A, Buresh R, Barrett R, Zwickey H (2006). «The effect of Echinacea purpurea, Astragalus membranaceus and Glycyrrhiza glabra on CD69 expression and immune cell activation in humans». *Phytotherapy Research* 20: 687–695. PMID 16807880. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

↑ Saltar a: a b Taylor A, Watson C, Bradley J (2005). «Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy». *Crit Rev Oncol Hematol* 56 (1): 23–46. PMID 16039869.

Volver arriba ↑ Barnes P (2006). «Corticosteroids: the drugs to beat». *Eur J Pharmacol* 533 (1-3): 2–14. PMID 16436275.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Volver arriba ↑ Masri M (2003). «The mosaic of immunosuppressive drugs». *Mol Immunol* 39 (17-18): 1073–7. PMID 12835079.
- Volver arriba ↑ Welling GW, Wiejer WJ, van der Zee R, Welling-Werster S. (1985). «Prediction of sequential antigenic regions in proteins». *J Mol Recognit* 88 (2): 215–8. PMID 2411595.
- Volver arriba ↑ Sollner J, Mayer B. (2006). Machine learning approaches for prediction of linear B-cell epitopes on proteins. 19 (3). pp. 200–8. PMID 16598694.
- Volver arriba ↑ Saha S, Bhasin M, Raghava GP. (2005). «Bcipep: a database of B-cell epitopes». *BMC Bioinformatics* 6 (1): 79. PMID 15921533.
- Volver arriba ↑ Flower DR, Doytchinova IA. (2002). «Immunoinformatics and the prediction of immunogenicity». *Appl Bioinformatics* 1 (4): 167–76. PMID 15130835.
- ↑ 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.
- Volver arriba ↑ Cianciotto NP. (2005). «Type II secretion: a protein secretion system for all seasons». *Trends Microbiol.* 13 (12): 581–8. PMID 16216510.
- Volver arriba ↑ Winstanley C, Hart CA (2001). «Type III secretion systems and pathogenicity islands». *J Med Microbiol.* 50 (2): 116–26. PMID 11211218.
- Volver arriba ↑ Finlay B, Falkow S (1997). «Common themes in microbial pathogenicity revisited». *Microbiol Mol Biol Rev* 61 (2): 136–69. PMID 9184008.
- Volver arriba ↑ Kobayashi H (2005). «Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections». *Treat Respir Med* 4 (4): 241–53. PMID 16086598.
- Volver arriba ↑ Housden N, Harrison S, Roberts S, Beckingham J, Graille M, Stura E, Gore M (2003). «Immunoglobulin-binding domains: Protein L from *Peptostreptococcus magnus*». *Biochem Soc Trans* 31 (Pt 3): 716–8. PMID 12773190.
- Volver arriba ↑ Burton, Dennis R.; Robyn L. Stanfield and Ian A. Wilson (2005). «Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans». *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102 (42): 14943–8. PMID 16219699. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ Cantin R, Methot S, Tremblay MJ. (2005). «Plunder and stowaways: incorporation of cellular proteins by enveloped viruses». *J Virol.* 79 (11): 6577–87. PMID 15890896.
- Volver arriba ↑ Retief F, Cilliers L (1998). «The epidemic of Athens, 430-426 BC». *S Afr Med J* 88 (1): 50–3. PMID 9539938.
- Volver arriba ↑ Plotkin S (2005). «Vaccines: past, present and future». *Nat Med* 11 (4 Suppl): S5–11. PMID 15812490.
- Volver arriba ↑ El Premio Nobel de Medicina de 1905 Nobelprize.org Visitado 8 de enero de 2007 (en inglés).
- Volver arriba ↑ Mayor Walter Reed, Cuerpo médico del ejército de Estados Unidos Walter Reed Army Medical Center. Visitado el 8 de enero de 2007.
- Volver arriba ↑ Metchnikoff, Elie; Translated by F.G. Binnie. (1905). *Immunity in Infective Diseases* (Versión in extenso: Google Books). Cambridge University Press. ISBN 68025143. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ El Premio Nobel de Medicina de 1908 Nobelprize.org Visitado el 8 de enero de 2007
- Volver arriba ↑ Forsdyke, D. R. (1995). "The Origins of the Clonal Selection Theory of Immunity" *FASEB. Journal* 9:164-66
- Volver arriba ↑ Shampo, M A; Kyle R A (Juny de 1999). «Stanley Cohen--Nobel laureate for growth factor». *Mayo Clin. Proc. (Estats Units)* 74 (6): 600. ISSN 0025-6196. PMID 10377936. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- Volver arriba ↑ El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1986 Nobelprize.org .

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- .Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martín de Porres), Lima. Perú.1984.
- . Barmaimon, Enrique-(2012).Envejecimiento. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.
- .Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- .Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay
- .Barmaimon, Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- .Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anestesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).

-5.1.16)- Enlaces Externos.

-  Wikimedia Commons alberga contenido multimedia sobre Sistema inmunitario. Commons Anatomía y fisiología - sistema inmunitario.
- Enciclopedia Médica en español - Respuesta inmunitaria.
- Obtenido de «https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Sistema_inmunitario&oldid=86075718»
- Categoría: Sistema inmunitario.
- Esta página fue modificada por última vez el 24 agosto 2017 a las 10:10.

-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:

-5.2)- TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS.

-5.2.1)- Etiopatogenia.

-5.2.2)- Clínica.

-5.2.3)- Tratamiento.

-5.2.4)- Pronóstico.

-5.2.5)- Complicaciones.

-5.2.6)- Prevención.

-5.2.7)- Formas Clínicas.

-5.2.7.1)- Leer Más..

-5.2.8)- Referencias.

-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.

-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.

-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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-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.

-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.

-5.2.6)- Prevención.

-No hay una forma de prevención conocida para la mayoría de los trastornos autoinmunitarios.

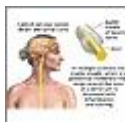
-5.2.7)- Formas Clínicas Enfermedades Autoinmunes



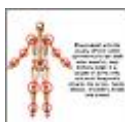
-Enfermedad de Graves



-Enfermedad de Hashimoto (tiroiditis crónica)



-Esclerosis múltiple



-Artritis reumatoide



-Artritis reumatoide

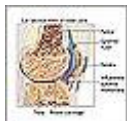
LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -



-Lupus eritematoso sistémico



-Líquido sinovial



-Artritis reumatoidea



-Anticuerpos

-5.2.7.1)- 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.

-5.2.8)- Referencias.

-(<http://www.bvssmu.org.uy/>):

-Barmaimon, Enrique-(1984). Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 Tomos. Ed.Edusmp (Editorial Universitaria San Martin de Porres),Lima. Perú.1984. .(

<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique-(2012).Envejecimiento. 1ªEd. Virtual. Montevideo. Uruguay.

-Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.

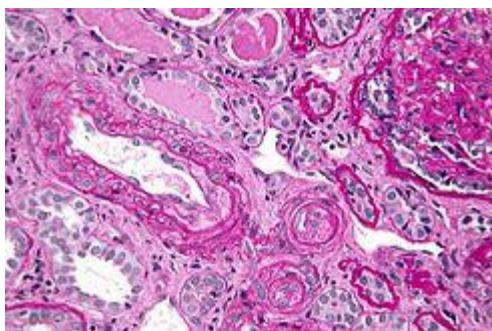
LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique. (2015). Historia Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique. (2016). Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Medicina Perioperatoria. 6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique. (2017). Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. . (<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
- Goronzy JJ, Weyand CM. The innate and adaptive immune systems. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 44.
- Kono DH, Theofilopoulos AN. Autoimmunity. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012:chap 20.

-5.3)- 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.

- La enfermedad se caracteriza por dos grupos de [anticuerpos](#): los llamados anticuerpos anticardiolipinas, dirigidos contra un componente de las membranas de las mitocondrias, la cardiolipina; y los llamados anticoagulante lúpico, que son un grupo heterogéneo de anticuerpos, dirigidos contra complejos fosfolípido-proteína, que tienen la característica de dificultar la cascada de coagulación, en ensayos hechos *in vitro*; entre estos últimos anticuerpos, destacan los anticuerpos anti apolipoproteína H, también llamados anti- β_2 glicoproteína I.

-El término "síndrome antifosfolípido primario" se utiliza cuando el SAFL, ocurre en ausencia de otras enfermedades autoinmunes; mientras que el término "síndrome antifosfolípido secundario", se utiliza cuando el SAFL, ocurre en el contexto de otras enfermedades autoinmunes, tales como: el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

.En algunos casos raros, un SAFL puede conducir a un fallo multisistémico, con fallo de múltiples órganos, súbito debido a [trombosis](#) generalizada; en este caso se suele utilizar el término *Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico*, que presenta un alto riesgo de vida.

-El síndrome antifosfolípido se diagnostica por medio de análisis sanguíneos, donde muy frecuentemente requiere de tratamiento con anticoagulantes, tales como la heparina o inhibidores de la vitamina K, tales como la warfarina : comercializada con el nombre Coumadin. La [Warfarina](#) no se utiliza para mejorar los pronósticos de embarazo, pues es capaz de atravesar la placenta, y presenta actividad teratogénica. En embarazo se prefiere utilizar la heparina. Actualmente se usa Rivaroxabán (Xarelto) y Cardioaspirina por vía oral.

-Índice:

-5.3)-SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-5.3.1) - Historia.

-5.3.2)- Mecanismo .

-5.3.3) Signos y Síntomas .

-5.3.4)- Factores de Riesgo .

-5.3.5)- Diagnóstico .

-5.3.5.1).- Anticoagulante Lúpico .

-5.3.5.2)- Anticuerpos Anticardiolipinas.

-5.3.6)- Criterios .

-5.3.7)- Tratamiento .

-5.3.7.1)- Rivaroxabán.

-5.3.7.1.1)- Desarrollo.

-5.3.7.1.2)- Uso.

-5.3.7.1.3)- Referencias.

-5.3.7.1.4)- Enlaces Externos.

-5.3.8)- Pronóstico

-5.3.9)- Véase También.

-5.3.10)- Referencias .

-5.3.11)- Bibliografía .

-5.3.12)- Enlaces Externos.

-5.3.1)- Historia.

-El Síndrome Antifosfolípidos: Fue descrito completamente en los años 1980, luego de varios reportes previos acerca de anticuerpos específicos, en personas con lupus

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

eritematoso sistémico y trombosis.^{[7] [8]}

.El síndrome es a veces referido por su epónimo, como "Síndrome Hughes", en honor al reumatólogo Dr. Graham R.V. Hughes : St. Thomas' Hospital, Londres, UK, quien trabajaba en la "*Unidad de Lupus Louise Coote*" del Hospital St Thomas, y quien jugara un rol central en la descripción de la condición.^{[8] [9]}

-5.3.2)- Mecanismo.

-El Síndrome Antifosfolípidos es una enfermedad autoinmune, en la cual los anticuerpos antifosfolípidos : anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, reaccionan contra las proteínas, que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares.

.Como en muchas enfermedades autoinmunes, es más frecuente en las mujeres que en los hombres.

. La etiología exacta, todavía no es bien conocida, pero la activación del sistema de coagulación, es un hecho evidente.

.Los anticuerpos antifosfolípidos de importancia clínica , aquellos que su aumento redunda en un proceso [autoinmune](#); se encuentran asociados con trombosis y enfermedades vasculares.

.El síndrome puede ser dividido en primario , cuando no existe otra enfermedad autoinmune subyacente; y secundario, cuando aparece asociado a otra enfermedad autoinmune subyacente.

-Los anticuerpos Anti- β 2-glicoproteína I (Anti-ApoH) son un subgrupo de anticuerpos anticardiolipinas, que se unen a la ApoH, lo que a su vez conduce a la inhibición de la proteína C, una glicoproteína que desempeña un papel regulatorio en la vía común de coagulación. Lo hace degradando al factor Va.

.Los anticuerpos del anticoagulante lúpico se unen a la protrombina, conduciendo a un aumento en su clivaje hacia trombina, la forma activa.

-En el síndrome antifosfolípidos además aparecen anticuerpos dirigidos contra:

- La proteína S: La cual es un cofactor de la proteína C. Por lo que los anticuerpos anti proteína S disminuyen la eficiencia de la proteína C;
- La anexina A5: La cual forma una especie de escudo en torno a las moléculas de fosfolípidos con carga negativa, reduciendo por lo tanto su capacidad de desencadenar una cascada de coagulación. Por lo tanto, los anticuerpos anti anexina A5 incrementan los pasos de la coagulación, que son dependientes de fosfolípidos.
- Los anticuerpos del anticoagulante lúpico: Son aquellos que presentan una asociación más estrecha con la trombosis, y entre ellos, los que tienen como objetivo a la β 2glicoproteína 1, que presentan una mayor asociación, que aquellos que tienen como objetivo a la protrombina. Los anticuerpos anticardiolipinas presentan en asociación con las trombosis a títulos entre moderados y altos (>40 GPLU o MPLU).
.Los pacientes que presentan ambos tipos de anticuerpos lúpicos y títulos entre moderados y altos de anticuerpos anticardiolipinas, son quienes muestran el mayor riesgo de trombosis.

-5.3.3)- 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.

-5.3.4)- 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.

-5.3.5)- 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*.

-5.3.5.1)- 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.

-5.3.5.2)- 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.

-5.3.6)- Criterios Clínicos.

-El diagnóstico de SAFL requiere tanto de evidencia clínica , con eventos clínicos documentados tales como: trombosis vascular o problemas obstétricos; como de la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos, en ensayos repetidos.

.El criterio de clasificación de Sapporo para el SAFL , en 1998, publicado en 1999; fue reemplazado luego por el criterio de Sydney en 2006.^[3].

.De acuerdo al criterio de clasificación más reciente, un diagnóstico de SAFL requiere una manifestación clínica y una prueba de laboratorio:

- .Clínica:
 - Un episodio documentado de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, que no sea trombosis venosa superficial en ningún tejido u órgano, y validada por un criterio objetivo, sin evidencia significativa de inflamación en el vaso sanguíneo y/o;
 - 1 o más muertes fetales inexplicables de un feto de al menos 10 semanas de gestación, morfológicamente normal , documentado por medio de ultrasonografía o examen directo, y/o 3 o más abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre, y anomalías cromosomales tanto maternas como paternas; o al menos 1 nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación, debido a eclampsia o preeclampsia severa, de acuerdo a sus definiciones estándar, o evidencias reconocibles de insuficiencia placentaria "*mas*".
- .Laboratorio:
 - Anticardiolipinas IgG y/o IgM medida por un ensayo [ELISA](#) estandarizado, y no dependiente de cofactores en 2 o más ocasiones, con no menos de 12 semanas de separación entre ambas, a títulos medios o elevados (p.ej. >40 GPL o MPL, o > percentilo 99) y/o
 - Anti- β_2 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- β 2 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:

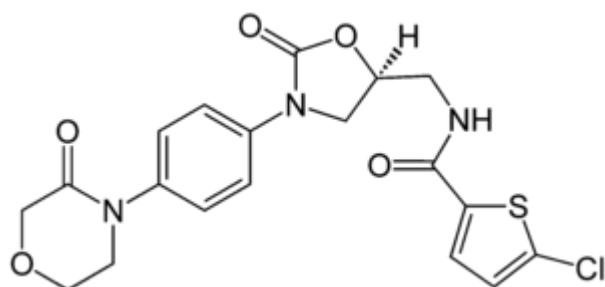
- 1) Trombosis vascular en tres o más órganos o tejidos y ;
- 2) Desarrollo de manifestaciones secundarias simultáneamente o antes de la semana 'y;
- 3) Evidencia de trombosis de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido y;
- 4) Confirmación de laboratorio para la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

.Algunos ensayos serológicos para sífilis pueden dar resultados positivos en algunos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos ; los aPL se unen inespecíficamente a los lípidos presentes en el ensayo, y entregan un falso positivo; aunque los test más específicos para sífilis, que utilizan antígenos recombinantes darán un resultado negativo.

-5.3.7)- 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.

-



5.3.7.1-Rivaroxaban.

-EL rivaroxabán (BAY 59-7939): Es un anticoagulante oral desarrollado y comercializado por [Bayer](#). Actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación X (factor Xa). Se vende bajo el nombre comercial de Xarelto. Se acompaña generalmente con Cardioaspirina 325.

-Índice:

-5.3.7.1)-Rivaroxabán.

-5.3.7.1.1)- [Desarrollo](#).

-5.3.7.1.2)- [Uso](#).

-[2.1 En expectativa](#)

-[2.2 Ensayos clínicos](#)

-[2.3 Medicamentos relacionados](#)

--5.3.7.1.3)- [Referencias](#)

-5.3.7.1.4)- [Enlaces Externos](#)

-5.3.7.1.1.Desarrollo.

- El rivaroxabán es un derivado oxazolidinone optimizado para unirse con el factor Xa.¹.

-5.3.7.1.2. Uso.

-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.

-.Ensayos clínicos: Diversos ensayos en fase IIb han demostrado ser eficaces reduciendo las complicaciones tromboembólicas de la [cirugía ortopédica](#), como son [trombosis venosa profunda](#) y [embolismo pulmonar](#).³.

.Actualmente está bajo investigación el desarrollo de anticoagulación en [fibrilación auricular](#).².

.Las ventajas son la administración oral , que mejora con respecto a las [heparinas de bajo peso molecular](#), que requieren inyección [subcutánea](#), y que no necesita controles analíticos , lo que es otra ventaja sobre los [dicumarínicos](#). En los estudios, se han utilizado dosis entre 2,5-10 mg una o dos veces al día.³. o dosis entre 10 mg. a 20 o 30 mg. 1 vez por día.

-Medicamentos relacionados: El [ximelagatrán](#), un inhibidor directo de la [trombina](#), no comercializado, debido a efectos secundarios potenciales;y un compuesto relacionado [dabigatrán](#), que ha sido aprobado su utilización en la [Unión Europea](#).

. Junto al rivaroxabán, el inhibidor directo de Xa [apixabán](#) (Bristol-Myers-Squibb) y [LY517717](#) (Lilly) están en desarrollo, como anticoagulantes sin necesidad de monitorizar sus efectos.⁴.

-5.3.7.1.3)- Referencias:

1. [Volver arriba](#) ↑ Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, *et al* (2005). «Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3- [4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophene- 2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor». *J. Med. Chem.* 48 (19): 5900–8. [doi:10.1021/jm050101d](#). PMID 16161994.
2. ↑ [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.

-5.3.7.1.4)- Enlaces Externos: Xarelto.com. -
Obtenidode«<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Rivaroxabán&oldid=78652010>» .

.Categorías:

- [Amidas](#)
- [Anticoagulantes](#)
- [Compuestos aromáticos](#)
- [Compuestos heterocíclicos](#).
- Esta página fue modificada por última vez el 9 agosto 2017 a las 18:05.

-5.3.8)- 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.

-5.3.9)- Véase También.

- Anticuerpos antifosfolípidos
- Anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipinas
- Autoanticuerpos

-5.3.10)- 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

8. ↑ Saltar a: ^{a b} Hughes GR (October de 1983). «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 287 (6399): 1088–9. doi:10.1136/bmj.287.6399.1088. PMC 1549319. PMID 6414579.
9. Volver arriba ↑ Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ (August de 2006). «Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome». *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 32 (3): 465–90. doi:10.1016/j.rdc.2006.05.010. PMID 16880079.

-5.3.11)- 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.
- -Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- - Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- - [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS).
- (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Triona Holden (2003). *Positive Options for Antiphospholipid Syndrome (APS): Self-Help and Treatment*. Hunter House (CA). ISBN 0-89793-409-1.
- Kay Thackray (2003). *Sticky Blood Explained*. Braiswick. ISBN 1-898030-77-4. Una apreciación personal sobre cómo lidiar con la condición.
- Graham R V Hughes (2009). *Understanding Hughes Syndrome: Case Studies for Patients*. Springer. ISBN 1-84800-375-7. 50 casos de estudio.

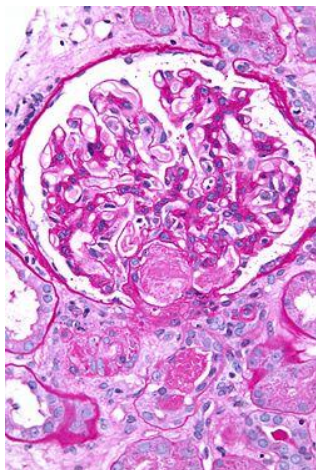
-5.3.12)- Enlaces externos.

- APS Foundation of America, Inc.
- Hughes Syndrome Foundation (fundación del Síndrome de Huges)
- Entrevista con Hughes The Daily Telegraph 2 de febrero de 2009. .Obtenidode«[http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Síndrome antifosfolípidos &oldid=77422397](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Síndrome_antifosfolípidos&oldid=77422397)» Categorías: Síndromes ; Autoanticuerpos; Enfermedades Raras.

-Esta página fue modificada por última vez el 16 agosto 2017, a las 08:23.

-5.4)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Un glomérulo renal afectado por una microangiopatía trombótica. Una posible causa es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

-Los anticuerpos antifosfolípidos también conocidos como aFL o aPL, por sus siglas en castellano y en inglés respectivamente, son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos. Estos anticuerpos suelen dividirse para su estudio, en anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico. Suelen aparecer en varias patologías autoinmunes, tales como en : lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo; vasculitis sistémica; lupus discoide; síndrome de Behçet; poliarteritis nodosa; etc.; y la demostración de su presencia forma uno de los criterios diagnósticos del Síndrome Antifosfolípidos.

-Índice:

-5.4)- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.

-5.4.1)- Historia .

-5.4.2) Naturaleza y Clasificación .

-5.4.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) .

-5.4.4)- Anticoagulante Lúpico (AL) .

-5.4.5)- Anti β 2 glicoproteína I (a β 2GPI) .

-5.4.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT) .

-5.4.7)- Otras Especificidades.

-5.4.8)- Véase También .

-5.4.9)- Referencias.

- 5.4.1)- Historia.

-La primera referencia sobre anticuerpos antifosfolípidos data del año 1952, cuando Moore y Mohr, describieron un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), que presentaban persistentes resultados falsos positivos, en la prueba de VDRL para sífilis.[1]. Esta prueba está basada en la reacción de los anticuerpos del paciente contra cardiolipinas,

un compuesto que forma parte de las membranas de las mitocondrias, y que por aquellos tiempos era extraído del corazón de ganado vacuno. En el mismo año, Conley y Hartmann, describen dos pacientes con LES, que presentan un inhibidor de la coagulación en suero.[2].

.A partir de ese momento comenzó a comprenderse que estos anticoagulantes, podían inhibir los ensayos de coagulación in vitro; pero no actuando específicamente sobre los factores de coagulación en forma individual, de modo que no estaban relacionados con hemorragias espontáneas, a menos que hubiera otra coagulopatía presente.

.En 1972, Feinstein y Rapaport introducen el término Anticoagulante Lúpico (AL), para describir este fenómeno.[3].

.Sin embargo la relación entre este factor anticoagulante en el LES y la trombosis, fue notada por primera vez recién en 1963,[4], pero no fue presuntivamente establecida hasta 1980.[5] [6]. La asociación entre el ACL y los test con resultados falsos positivos para sífilis condujo al desarrollo de un inmunoensayo cuantitativo para aCL y el establecimiento de la relación entre los aCL y la trombosis.[7] [8].

.Un tiempo después, las pacientes que presentaban una combinación de trombosis con pérdidas de embarazo, empezaron a ser diagnosticadas con el novedoso diagnóstico de "síndrome anticardiolipinas", que luego fue renombrado a síndrome antifosfolípidos.[9] [10] [11] [12].

.A pesar de haber sido inicialmente descrito en pacientes con LES, el síndrome antifosfolípidos pronto fue reconocido como una entidad independiente.[12] [13] [14].

.Esto condujo a la nueva clasificación de SAFL primario o secundario.[15].

.A pesar de que muchos investigadores demostraron un interés temprano en las investigaciones, no había consenso claro para establecer que pacientes podían ser incluidos en los estudios. Este criterio se definió en un congreso del año 1999 y es actualmente conocido como "criterio de Sapporo".[16].

.Criterio que fue revisado en un congreso realizado en la ciudad de Sydney, Australia en 2004, conocido luego como "criterio de Sydney" y publicado en 2006. Durante este congreso se decidió además incluir en los ensayos de laboratorio, a la detección de anticuerpo anti- β 2-glicoproteína I.[17].

-5.4.2)- Naturaleza y Clasificación.

-El término 'antifosfolípidos' (aFL), refiere en realidad a una heterogénea familia de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, o una combinación de estos isotipos, con muy amplias especificidades, que originalmente se pensó, que estaban dirigidas contra algunos de los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares, tales como la cardiolipina, la fosfatidilcolina, la fosfatidilserina, y el fosfatidilinositol.

.Con el correr de los años y ante el peso de la evidencia, este concepto luego tuvo que ser revisado, para incluir otras especificidades, entre las que se cuentan: otros tipos de fosfolípidos; algunos complejos proteína-fosfolípido; e incluso algunas cofactores proteicos sin estar unidos a fosfolípidos.[18] [19].

aFL aniónicos

.Cardiolipina

.Fosfatidilserina

.Ácido fosfatídico

.Fosfatidilinositol

aFL neutros

.Fosfatidilcolina

aFL zwitteriónicos

.Fosfatidiletanolamina

Antiproteínas de unión a FL

.β2 GPI

.Protrombina

.Anexina V

.Proteína C

.Proteína S

.Quininógenos de bajo peso molecular

.Quininógenos de alto peso molecular

-La clasificación tradicional que los divide en anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, es en realidad artificial, basada en la técnica de detección empleada, pues puede ocurrir que un mismo anticuerpo. produzca ambas reacciones. Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan por inmunoensayos en fase sólida (ELISA), donde parte del antígeno inmovilizado es cardiolipina, mientras que el anticoagulante lúpico, se detecta por su capacidad de alterar las pruebas funcionales de coagulación, utilizadas en laboratorio donde intervienen fosfolípidos, tales como el aPTT y el dRVVT.[20] [21] [22] [23]. Un ejemplo de anticuerpos que puede presentar ambas actividades, es el anti β2 glicoproteína I.[23] [24].

-Los anticuerpos aFL reconocen fosfolípidos, ya sea solos, unidos a proteínas plasmáticas que funcionan como cofactores, o a los cofactores mismos. Los aFL llevan un largo tiempo siendo descritos en la literatura sobre enfermedades autoinmunes, tales como el LES, pero también pueden ser encontrados en otras situaciones clínicas tales como: infecciones, cáncer y en reacción a la administración de ciertas drogas y medicamentos. Su presencia persistente, puede ser asociada a complicaciones tromboticas 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 β2Glicoproteína I, que son los que presentan una mayor asociación con un historial de

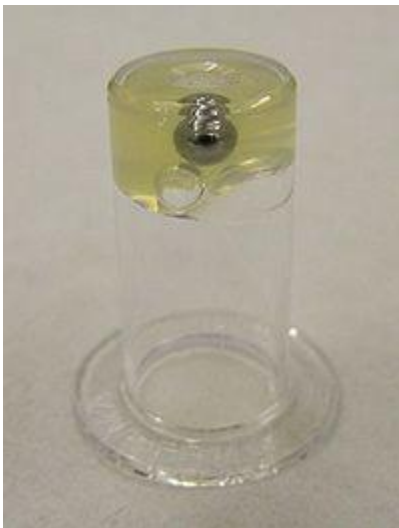
trombosis, por lo que actualmente son sistemáticamente incluidos en el diagnóstico de laboratorio de SAF.[17].

.Los ensayos ELISA utilizados para anticardiolipinas y anti β 2Glicoproteína I, no se encuentran totalmente estandarizados, por lo que un gran número de parámetros metodológicos, influyen en las discrepancias de los resultados interlaboratorios. La importancia clínica de otros anticuerpos antifosfolípidos, tales como los antifosfatidiletanolamina, antiprotrombina o antianexina V todavía no está bien definida.[18] [17].



-Los anticuerpos anticardiolipinas se detectan por diferentes técnicas de ELISA.

-A pesar de que la evidencia del rol patofisiológico de los anticuerpos antifosfolípidos es todavía escasa, se ha hipotetizado que los anticuerpos contra las proteínas de unión a fosfolípidos, contribuyen directamente con las diátesis trombóticas, interfiriendo con las reacciones hemostáticas, que ocurren in vivo en las membranas fosfolípicas.



- Los anticoagulantes lúpicos se detectan por algunas técnicas de coagulación en la que intervienen fosfolípidos, tales como el aPTT.

-5.4.3)- Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL).

-La cardiolipina es un fosfolípido aniónico, de importancia histórica, como componente de los reactivos en la serología de sífilis. Actualmente forma parte de la composición antigénica utilizada en los test de VDRL ,junto con lecitina y colesterol.

-En 1983, Harris y colaboradores desarrollaron un radioinmunoensayo en fase sólida, para detectar aCL utilizando cardiolipina como antígeno.[7]. Este ensayo probó ser mas sensible que el clásico VDRL, en la detección de aPL. Sin embargo, además de detectar aCLs, este ensayo además detecta anticuerpos, que se unen a proteínas del suero o plasma (cofactores proteicos) ,que se unen a la cardiolipina que cubre la placa, en particular la β 2Glicoproteína I.[21].

-5.4.4)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-La medición de anticoagulante lúpico es, en realidad, una medida funcional de la capacidad de diferentes tipos de anticuerpos antifosfolípidos, para interferir con las etapas dependientes de fosfolípidos de las cascadas de coagulación in vitro. Paradójicamente los anticoagulantes lúpicos, se encuentran asociados a tendencias tromboticas antes que a hemorragias. Los ensayos de AL son una tarea tediosa. Su naturaleza heterogénea hace necesario llegar a un diagnóstico de acuerdo a un criterio de cribado y exclusión.

-Sus cuatro pasos diagnósticos incluyen:

- .Cribado :por al menos dos ensayos diferentes.
- .Demostración de actividad inhibitoria.
- .Evidencia de su dependencia de fosfolípidos.
- .Exclusión de una coagulopatía asociada.

-5.4.5)- Anti β 2 glicoproteína I (a β 2GPI).

-En 1990, tres grupos independientes identificaron a la β 2GPI, como el cofactor en plasma requerido para que los aCL se unieran a la cardiolipina.[21] [25] [26]. β 2GPI es una proteína normal plasmática, constituida por una cadena polipeptídica simple de 50KD. Su función es poco clara, a pesar de que parece funcionar como un anticoagulante natural.[21].

.Los a β 2GPI son mas específicos que los aCL en la predicción de trombosis, diferenciando anticuerpos patogénicos de no patogénicos ; p ej. en infección o inducidos por drogas, dado que la β 2GPI es un cofactor de requerimiento absoluto para la unión de los aCL autoinmunes a la cardiolipina, en los ensayos ELISA.

.Esta molécula tiene cinco dominios distintos. El dominio de unión a fosfolípidos se encuentra en el quinto dominio, estudios tempranos sugieren que el 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 a β 2GPI sugieren que la positividad en este ensayo está mas estrechamente asociada con las manifestaciones clínicas del SAFL , que la positividad convencional aCL. Esto es predominantemente debido a la especificidad diagnóstica mejorada, aunque los ensayos con a β 2GPI, han identificado además un pequeño número de pacientes, que tienen manifestaciones clínicas de SAFL, pero son negativos a los ensayos convencionales (mayor sensibilidad).

-5.4.6)- Anticuerpos Antiprotrombina (aPT).

-La protrombina es una glicoproteína de cadena simple de 72KD, tres cadenas de carbohidratos y diez residuos γ -carboxiglutamato. La protrombina es la principal contribuyente al proceso de coagulación, que se activa a trombina, por el complejo tenaza, formado por el factor Xa y V en presencia de calcio y fosfolípidos. Esta reacción de activación subsecuentemente desata la polimerización de del fibrinógeno a fibrina. La protrombina es una de las principales proteínas de unión a fosfolípidos, la cual fue reportada como cofactor del anticoagulante lúpico en 1959. Los anticuerpos antriprotrombina se detectan por ELISA,

utilizando protrombina unida a plaquetas irradiadas, o en complejos con fosfolípidos. Los anticuerpos antiprotrombina se encuentran frecuentemente en pacientes con SLE, y su presencia se encuentra asociada a trombosis. Mas significativamente, el 48% de los pacientes con características relacionadas a antifosfolípidos, que resultaron negativos para los ensayos convencionales, poseían anticuerpos antiprotrombina. Haciendo a estos anticuerpos potenciales marcadores para los SAF.

-Tanto los a β 2GPI como los aPT tienen efectos anticoagulantes, es de esperar que los ensayos específicos ELISA, al poder medir específicamente cada anticuerpo individualmente, ofrezcan una ventaja sobre los ensayos de coagulación, ya que estos últimos son sólo una estimación cualitativa de un fenómeno in vitro; o que al menos sus correlaciones con los resultados clínicos fueran mas estrechas. Sin embargo, dos recientes revisiones sistemáticas, parecen indicar que no existe suficiente justificación para el reemplazo de los test de coagulación por ELISA, por lo que todavía permanece como un área de debate.[27].

-5.4.7)- 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 SAF, sin embargo su significancia clínica es todavía poco clara, y no constituyen un ensayo de rutina.

-5.4.8)- Véase También.

- .Autoanticuerpo ;
- .Síndrome antifosfolípidos;
- .Anticuerpos anticardiolipinas ;
- .Anticoagulante lúpico ;
- .Enfermedad autoinmune;
- .Lupus eritematoso sistémico.

-5.4.9)- Referencias.

-↑ Moore, Joseph E; Mohr, Charles F (1952). «Biologically false positive serologic test for syphilis. Type, incidence and cause.». JAMA 150 (5): 467–473.

doi:10.1001/jama.1952.03680050033010.

-Volver arriba ↑ Conley, CL; Hartman, RC (1952). «A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus.». J Clin Invest 31: 621–2. |fechaacceso= requiere |url= (ayuda)

-Volver arriba ↑ Feinstein, DI; Rapaport, SI. (1972). «Acquired inhibitors of blood coagulation.». Prog Hemost Thromb. 1: 75–95. PMID 4569725. Consultado el 04/04/12.

-Volver arriba ↑ Bowie, EJ; Thompson, JH Jr; Owen, CA Jr (1963). «Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.». J Lab Clin Med. 62: 416–30. PMID 14061973.

-Volver arriba ↑ Mueh, John R; Herbst, Kenneth D; Rapaport, Samuel I (February 1, 1980). «Thrombosis in Patients with the Lupus Anticoagulant». Ann Intern Med. 92 (2 Part 1): 156–159.

-Volver arriba ↑ Hughes, Graham (1983). «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». British Medical Journal 287: 1088–1089.

-↑ Salazar 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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

thrombosis in systemic lupus erythematosus». *THE LANCET* 322 (8361): 1211–1214.

doi:10.1016/S0140-6736(83)91267-9.

-Volver arriba ↑ Loizou, S; McCrea, JD; Rudge, AC; Reynolds, R; Boyle, CC; Harris, EN (1985).

«Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results.» (pdf). *Clin Exp Immunol.* 62 (3): 738–745. Parámetro desconocido |pmcid= ignorado (ayuda)

-Volver arriba ↑ Hughes, GR; Harris, NN (1986). «The anticardiolipin syndrome». *J*

Rheumatol. 13 (3): 486–9. PMID 3735270. Parámetro desconocido |apellido3s= ignorado (ayuda); Parámetro desconocido |nombr3e= ignorado (ayuda)

-Volver arriba ↑ Harris, EN; Gharavi, GRV (1985). «Antiphospholipid antibodies». *Clin Rheum Dis* 11: 591–609.

-Volver arriba ↑ Gharavi, AE; Harris, EN; Asherson, RA; Hughes, GR (1987). «Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity.» (pdf). *Ann Rheum Dis.* 46 (1): 1–6. doi:10.1136/ard.46.1.1.

-↑ Saltar a: a b Harris, EN; Gharavi, AE; Patel, SP; Hughes, GR (1987). «Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986». *Clin Exp Immunol.* 68 (1): 215–222.

-Volver arriba ↑ Kamashta, MA; Harris, EN; Gharavi, AE; Derue, G; Gil, A; Vázquez, JJ; Hughes, GR (1988). «Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes.» (pdf). *Ann Rheum Dis.* 47: 849–854.

doi:10.1136/ard.47.10.849.

-Volver arriba ↑ Harris, E. Nigel; Asherson, Ronald A.; Hughes, Graham R. V. (1988).

«Antiphospholipid Anti-Bodies—Autoantibodies with a Difference». *Annu. Rev. Med.* 39: 261–271. doi:10.1146/annurev.me.39.020188.001401. Consultado el 05/04/2012.

-↑ Saltar a: a b Rand, Jacob H. (2003). «The Antiphospholipid Syndrome» (pdf). *Annu. Rev. Med.* 54: 409–424. doi:10.1146/annurev.med.54.101601.152412.

-Volver arriba ↑ Wilson, Wendell A.; Gharavi, Azzudin E; Koike, Takao; Lockshin, Michael D; Ware, D. Branch; Piette, Jean-Charles; Brey, Robin; Derksen, Ronald; Harris, E. Nigel; Hughes, Graham RV; Triplett, Douglas A; Khamashta, Munter A (1999). «International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome» (pdf). *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 42 (7): 1309–1311.

-↑ Saltar a: a b c d Miyaki, S; Lockshin, MD (2006). «International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)» (pdf). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4 (2): 295–306. doi:10.1111/j.1538-

7836.2006.01753.x. Consultado el 05/04/2012. Parámetro desconocido |apellido3s= ignorado

-↑ Saltar a: a b Arnoux, D; Boutière, B; Sanmarco, M (2000). «Les anticorps « antiphospholipides » : intérêt clinique et diagnostic biologique». *Ann Biol Clin (Paris) (Hôpital de la Conception, 147, boulevard Baille, 13385 Marseille Cedex 05, France.)* 58 (5): 557–74. PMID 11022099.

-Volver arriba ↑ Bertolaccini, ML; Hughes, GR; Khamashta, MA (2004). «Revisiting antiphospholipid antibodies: from targeting phospholipids to phospholipid binding proteins.» *Clin Lab* 50 ((11-12)): 653–65. PMID 15575307.

-Volver arriba ↑ Triplett, Douglas A; Brandt, John T (1988). «Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon.» (pdf). *Hematologic Pathology (Department of Pathology, Ball Memorial Hospital, Muncie, Indiana 47303.)* 2 (3): 121–43. PMID 3146568.

-↑ 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

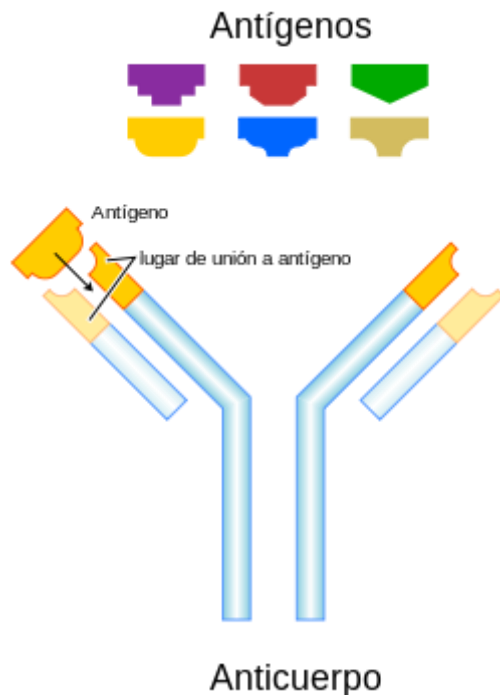
- Volver arriba ↑ Pierangelli, SS; Harris, EN; Gharavi, AE; Goldsmith, G; Branch, DW; Dean, WL (1993). «Are immunoglobulins with lupus anticoagulant activity specific for phospholipids?». British Journal of Haematology 85 (1): 124–132. doi:10.1111/j.1365-2141.1993.tb08655.x.
- ↑ Salter a: a b Roubey, R A; Pratt, C W; Buyon, J P; Winfield, J B (1992). «Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I.» (pdf). J Clin Invest 90 (3): 1100–1104. doi:10.1172/JCI115926.
- Volver arriba ↑ Arnout, J (2000). «The role of beta 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulants in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome.». Verh K Acad Geneesk Belg. 62 (5): 353–72. PMID 11144685.
- Volver arriba ↑ Galli, M; Barbui, T; Comfurius, P; Maassen, C; Hemker, HC; Zwaal, RFA; Bevers, EM; Baets, MH et al. (1990). «Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor». The Lancet 335 (8705): 1544–1547. doi:10.1016/0140-6736(90)91374-J. Se sugiere usar | número-autores= (ayuda)
- Volver arriba ↑ «Studies of natural anticoagulant proteins and anticardiolipin antibodies in patients with the lupus anticoagulant». British Journal of Haematology 76 (3): 380–386. 1990. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.tb06372.x.
- Volver arriba ↑ Galli, Monica; Luciani, Davide; Bertolini, Guido; Barbui, Tiziano (2003). «Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature» (html). Blood 101 (5): 1827–1832. doi:10.1182/blood-2002-02-0441.

-5.4.10)- Bibliografía.

- Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 4 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-5.5)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Representación esquemática de un anticuerpo.

-Los anticuerpos anticardiolipinas : aCL, son un tipo de anticuerpo de tipo antifosfolípido (aFL). Este tipo de anticuerpos reconocen de forma específica los fosfolípidos, que forman las membranas celulares.

.Los anticuerpos anticardiolipina reconocen y atacan la cardiolipina, un tipo de fosfolípido cargado negativamente, que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias; bajo esta apreciación, los anticuerpos anticardiolipinas podrían ser considerados también como un tipo de anticuerpo antimitocondrial.

-La anticardiolipina es una inmunoglobulina adquirida asociada a la formación de coágulos en el interior de los vasos sanguíneos (trombosis), dentro de condiciones autoinmunes y en diferentes enfermedades como: la sífilis,[1], el síndrome antifosfolípidos, vasculitis livedoide, insuficiencia vertebrobasilar, Síndrome de Behçet,[2] abortos espontáneos idiopáticos,[3] y lupus eritematoso sistémico(LES).[4].

.Estos anticuerpos también están relacionados con infecciones, determinados tipos de neoplasias, e incluso se presentan en pacientes sin ninguna patología asociada.

-Un anticuerpo o inmunoglobulina, es una proteína con forma de Y ,que se compone de dos cadenas pesadas y dos ligeras. .La región variable, permite que un anticuerpo reconozca su antígeno correspondiente.

.En el LES, los anticuerpos anti-DNA y los anticardiolipinas, actúan de forma independiente.[5]. En la artritis reumatoide[6] con esclerosis sistémica (esclerodermia)[7], estos anticuerpos pueden intervenir en dos enfermedades al mismo tiempo.

-Los anticuerpos anticardiolipina se pueden clasificar de dos maneras:
.Como IgM, IgG o IgA, dependiendo del isotipo de anticuerpo involucrado; y
.Como dependientes o independientes de la β 2-glicoproteína I, dependiendo de si pueden ligarse a las cardiolipinas en presencia o en ausencia de β 2-glicoproteína I;

-En las enfermedades autoinmunes los aCL son β 2-glicoproteína I dependientes.
-En la sífilis los aCL[1] son β 2-glicoproteína I independientes, y pueden ser ensayados utilizando la prueba de VDRL..

-Índice:

-5.5)- ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS.

-5.5.1)- Historia .

-5.5.2)- Ensayos de los Anticuerpos Anticardiolipinas.

-5.5.3)- Utilidad Clínica .

-5.5.4)- Véase También .

-5.5.5)- Referencias.

-5.5.1)- Historia.

-La primera descripción de un anticuerpo antifosfolípido (aFL), se remonta a 1906, cuando Wasserman, estaba investigando en el desarrollo de tests serológicos para la sífilis.

. En 1941, se detectó el verdadero antígeno relevante, la cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial, que más tarde se convertiría en la base del test VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), para detectar la sífilis, el cual sigue siendo utilizado hoy en día.

.Haciendo análisis de sangre para diagnosticar esta enfermedad venérea, se encontró que muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico, también daban positivo en el test VDRL, sin ninguna otra evidencia clínica o serológica de padecer la sífilis.[8].

.Más adelante se vio que este anticuerpo también estaba alterado en otras enfermedades.[1] [9].

-En 1983, se estableció un radioinmunoensayo (RIA), en fase sólida para detectar y medir anticuerpos anticardiolipina (aAC o aCL), que amplió el conocimiento sobre los antifosfolípido (aFL) y sus asociaciones clínicas.

.Este ensayo resultó ser mucho más sensible, que el test VDRL, para detectar anticardiolipina en pacientes con Lupus Sistémico Eritematoso, y gracias a él, se confirmó la relación de los antifosfolípido con casos de trombosis.[4] [10] [9].

-En 1990, dos grupos independientes descubrieron, que en realidad los anticuerpos anticardiolipinas no se unen directamente a la cardiolipina, sino que la unión está mediada por una proteína accesoria o cofactor, llamada β 2 glicoproteína I. Esto ocurre con los anticuerpos de pacientes con Lupus Eritematoso o Síndrome Antifosfolípido (SAF), pero no en los casos de sífilis u otras infecciones. De esta manera, en el LES y en el SAF, la cardiolipina es dependiente de β 2 glicoproteína I, y en la sífilis y otras enfermedades es independiente.

.Esta β 2-glicoproteína I actúa como cofactor de la aCL, y se la ha identificado como una apolipoproteína (Apo-H), que se requiere para el reconocimiento de los aCL en los síndromes autoinmunes.[11]. Sólo un subconjunto de anticuerpos autoinmunes anticardiolipina, se unen a la Apo-H, y están asociados con un incremento de trombosis.

-5.5.2)- Ensayos De Los Anticuerpos Anticardiolipinas.

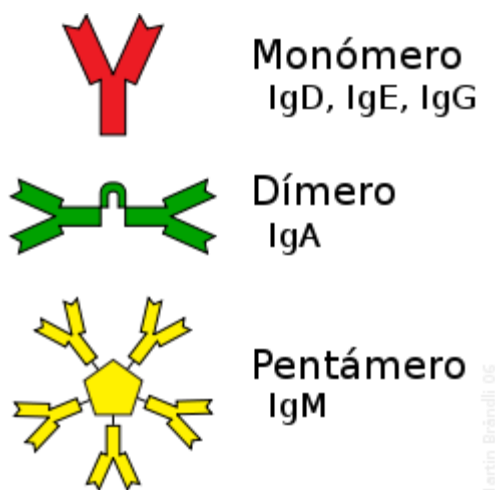
-Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) se pueden detectar por el método RIA (radioinmunoensayo) o ELISA, utilizando la cardiolipina (fosfolípido) como antígeno.

.Para estos ensayos se pueden dosar los anticuerpos anticardiolipina de los isotipos IgG , IgM y IgA, cuya concentración se expresan como GPL, MPL y APL respectivamente. Cada unidad de estas medidas, representa la actividad de afinidad de 1mg / ml de anticuerpos anticardiolipina.[1].

-Los criterios clínicos para realizar la prueba de la anticardiolipina son: episodios trombóticos o trombocitopenia; abortos reiterados; inflamación en las extremidades; y dificultades respiratorias.

.También, es aconsejable en aquellos pacientes, que cursan una reacción autoinmune, sumadas a la prueba del anticoagulante lúpico.

-A nivel internacional se han hecho esfuerzos para llegar a un acuerdo entre laboratorios, sobre la medición de la anticardiolipina. Al final, parece que la medición semi-cuantitativa, es la más adecuada para los entornos clínicos, porque es menos susceptible a errores. Esta medición semi-cuantitativa, consiste en intervalos de baja, media y alta positividad.[1].



-Si el resultado es negativo, significa que en ese momento, el paciente no tiene anticuerpos anticardiolipina; y si el resultado es positivo, pero con niveles de aCL moderados o bajos, pueden estar asociados a diversos procesos como: infecciones, o efecto de fármacos.

.En cambio, si los niveles observados son elevados y significativos, es indicador de que el paciente los tendrá de forma persistente.[9].

.La detección de aCL se basa en el reconocimiento de tres tipos de anticuerpos anticardiolipina : IgG, IgM e IgA, que son los anticuerpos antifosfolípido más frecuentes que se producen ante una infección.

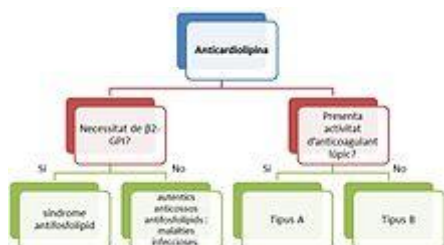
.El riesgo que presenta el desarrollo de estos autoanticuerpos, contra la cardiolipina: fosfolípido que interviene en los procesos de coagulación , puede aumentar el número de episodios de formación de trombos.[9].

.A menudo se observa que el anticuerpo anticardiolipina, se une a un epítipo , que es parte del antígeno, que es reconocido por el anticuerpo de la $\beta 2$ -glicoproteína I ($\beta 2$ -GPI). Esta molécula es una glicoproteína de 50kDa de peso, y actúa in vivo como anticoagulante.

.Aparte de eso, es un cofactor plasmático del anticardiolipina, que interviene en la unión de éste con la cardiolipina. Según la necesidad de este cofactor, distinguimos dos tipos de anticardiolipina:

.aCL que depende del cofactor: En este caso, el anticuerpo anticardiolipina, no se une directamente a la cardiolipina sino al epítipo situado en la $\beta 2$ -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; y

.aCL que no depende del cofactor: Por este motivo, se les consideran auténticos anticuerpos antifosfolípido, y son los que se encuentran en las enfermedades infecciosas.[1] [12].



-Esquema de clasificación de la anticardiolipina, según la necesidad de $\beta 2$ -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; y

.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].

-5.5.3)- 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 $\beta 2$ -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].

-5.5.4)- Véase También.

-Anticuerpos antifosfolípidos .

-Síndrome antifosfolípidos .

-Anticoagulante lúpico .

-Autoanticuerpos.

-5.5.5)- Referencias.

-↑ 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.

-Volver arriba ↑ Hull RG, Harris EN, Gharavi AE et al. (1984). «Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome». *Ann. Rheum. Dis.* 43 (5): 746–748. doi:10.1136/ard.43.5.746. PMC 1001520. PMID 6497467.

-Volver arriba ↑ Petri M, Golbus M, Anderson R, Whiting-O'Keefe Q, Corash L, Hellmann D (1987). «Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women». *Arthritis Rheum.* 30 (6): 601–606. doi:10.1002/art.1780300601. PMID 3111489.

-↑ Saltar a: a b Harris, E.N.; Boey, M.L.; Mackworth-Young, C.G.; Gharavi, A.E.; Patel, B.M. (1983). «Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus». *THE LANCET* 322 (8361): 1211–1214. doi:10.1016/S0140-6736(83)91267-9.

-Volver arriba ↑ Harris EN, Gharavi AE, Loizou S et al. (1985). «Crossreactivity of antiphospholipid antibodies». *Journal of clinical & laboratory immunology* 16 (1): 1–6. PMID 3981615.

-Volver arriba ↑ Keane A, Woods R, Dowding V, Roden D, Barry C (1987). «Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis». *Br. J. Rheumatol.* 26 (5): 346–350. doi:10.1093/rheumatology/26.5.346. PMID 3664159.

-Volver arriba ↑ Malia RG, Greaves M, Rowlands LM et al. (1988). «Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis: immunological and clinical associations». *Clin. Exp. Immunol.* 73 (3): 456–60. PMC 1541778. PMID 2974767.

-Volver arriba ↑ Moore, Joseph E; Mohr, Charles F (1952). «Biologically false positive serologic test for syphilis. Type, incidence and cause.». *JAMA* 150 (5): 467–473. doi:10.1001/jama.1952.03680050033010.

-↑ Saltar a: a b c d Lab Test Online [Internet]. España: American Association for Clinical Chemistry; 2001-10 .Disponible:

<http://www.labtestsonline.es/tests/CardiolipinAntibodies.html>

-Volver arriba ↑ Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2ª ed. Itàlia: ELSEVIER; 2007. p. 741-5.

-Volver arriba ↑ McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA (1990). «Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding 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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- ↑ Saltar a: a b c Font J, García M, Ramos M, Cervera R, Ingelmo M. Autoanticuerpos en la práctica clínica. España: MASSON; 2001. p. 149.
- Volver arriba ↑ Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive event in patients with ischemic stroke. JAMA 2004; 291: 576-84.
- Volver arriba ↑ Velayuthaprabhu, S., Archunan, G. and Balakrishnan, K. (2007). «Placental Thrombosis in Experimental Anticardiolipin Antibodies-Mediated Intrauterine Fetal Death.». American Journal of Reproductive Immunology 57: 270–276.
- Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon, Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay
- Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 3 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](#) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Obtenido
:de:«http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticuerpos_antiacardiopinas&oldid=71842674»
- Categorías: Diagnósticos en Medicina ; y Autoanticuerpos.
- Esta página fue modificada por última vez el 11 agosto2017 a las 11:55.

-5.6)- ANTICOAGULANTE LÚPICO.

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.

-El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular.[1]. El nombre puede llevar a confusión en cuanto a su naturaleza pro o anti coagulante.

.El anticoagulante lúpico es un agente protrombótico, debido a que la presencia de este anticuerpo, produce la precipitación y formación de trombos en vivo; por ello las personas con estos anticuerpos, pueden tener un riesgo anormalmente alto de coagulación sanguínea.

. Su nombre deriva de sus propiedades in vitro, debido a que en prueba de laboratorio, produce un aumento en la tromboplastina parcial. Se especula que la presencia de este anticuerpo, interfiere con los fosfolípidos utilizados para inducir la coagulación in vitro.

. En vivo, interactúa con la membrana de las plaquetas, provocando aumento en la adhesión y la agregación de éstas, teniendo así sus características protrombóticas.

-En la clínica, se genera un fenómeno producido por anticuerpos específicos, para las fosfolipoproteínas o componentes lipídicos de los factores de la coagulación, que se encuentra en pacientes con lupus eritematoso y síndrome antifosfolípidos primario. Consiste en un aumento del tiempo de tromboplastina parcial, y se asocia con trombosis arterial y venosa, pérdida del feto y trombocitopenia.

-En medicina y farmacia, un anticoagulante es una sustancia endógena o exógena, que interfiere o inhibe la coagulación de la sangre, creando un estado antitrombótico o prohemorrágico.

-Se distinguen sustancias endógenas, producidas por el propio organismo y sustancias exógenas : fármacos:

-Anticoagulantes endógenos:

.Antitrombina;

.Anticoagulante lúpico;

.Proteína C;

.Trombomodulina;

.Inhibidores de factores de coagulación de las paraproteínas.

-Fármacos anticoagulantes:

.1.Heparina no exageradas;

.2.Heparina no fraccionada (heparina sódica): Acelera la acción de la antitrombina III, e inactiva el factor Xa de la cascada de coagulación. Se administra en forma intravenosa.

Requiere monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Su acción se revierte con sulfato de protamina.

.3.Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): La heparina de bajo peso molecular inactiva el factor Xa. Se administra de forma subcutánea, y tiene una vida media más larga.

.4.Inhibidores selectivos del factor Xa: Fármacos como fondaparinux;

.5.Anticoagulantes Orales:Inhibidores de la vitamina K: cumarinas: Son fármacos como el acenocumarol o la warfarina. Inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación dependientes de vitamina K. Están contraindicados en el embarazo, por producir efectos teratogénicos.

.6.Anticoagulantes Inhibidores Directos de Trombina: El dabigatran es un inhibidor directo de la trombina, es un profármaco que se transforma rápidamente en dabigatran de forma directa y reversible a la trombina, con eliminación por vía renal. Vida media de 14 horas. Su

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

actividad anticoagulante es predecible, y no necesita monitorización. No se metaboliza por las isoenzimas del citocromo p450, con escasas interacciones farmacológicas.

.7.Nuevos Anticoagulantes Orales: Son fármacos como: dabigatrán, rivaroxaban o apixaban.

-Son anticuerpos en contra de las sustancias en el revestimiento de las células. Estas sustancias evitan la coagulación de la sangre en un tubo de ensayo. Son llamadas fosfolípidos. Las personas con estos anticuerpos pueden tener un riesgo anormalmente alto de coagulación de la sangre.

-Índice:

-5.6)- ANTICOAGULANTES LÚPICOS-

-5.6.1)- Etiopatogenia.

-5.6.2)- Clínica.

-5.6.3)-Tratamiento.

-5.6.4)- Pronóstico.

-5.6.5)-Prevención.

-5.6.6)-Vease Tambien.

-5.6.7)- Referencias.

-5.6.1)- 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.

-5.6.2)- Clínica.

-Síntomas: Es posible que usted no tenga ningún síntoma. Los síntomas que se pueden presentar abarcan:

.Coágulos sanguíneos en las piernas o los pulmones, así como apoplejía o ataque al corazón.

.Abortos espontáneos recurrentes.

.Pruebas y exámenes: Se pueden llevar a cabo los siguientes exámenes:

.Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) ;

.Tiempo del veneno de la víbora de Russell ;

Prueba de inhibición de tromboplastina.

-5.6.3)- Tratamiento.

-A menudo, no se necesitará tratamiento, si no se tiene síntomas o si nunca se ha tenido un coágulo de sangre en el pasado.

-Se debe tomar las siguientes medidas para ayudar a prevenir la formación de coágulos:

.Evitar la mayoría de las píldoras anticonceptivas o los tratamientos hormonales para la menopausia , en mujeres.

.No fumar ni usar otros productos de tabaco.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Levantarse y moverse durante vuelos largos en avión, o en otros momentos, en los que tiene que sentarse o acostarse durante períodos prolongados.

.Mover los tobillos hacia arriba y hacia abajo, cuando usted no se pueda mover.

-Su médico puede prescribir medicamentos para diluir la sangre , como: la heparina y warfarina, o Xarelto con Cardioaspirina, para ayudar a prevenir los coágulos de sangre:

.Después de la cirugía ;

.Después de una fractura de hueso;

.Con cáncer activo ;

.Cuando es necesario establecer o acostarse durante largos períodos de tiempo, como durante una estancia en el hospital o en recuperación en casa;

.También es posible que tenga que tomar anticoagulantes durante 3 a 4 semanas, después de la cirugía para reducir el riesgo de coágulos de sangre.

-5.6.4)- Pronóstico.

-El resultado generalmente es bueno, con la utilización de la terapia apropiada.

.Algunos pacientes tienen coágulos difíciles de controlar, con síntomas recurrentes.

-5.6.5)- Prevención.

-Cuándo contactar a un profesional medico: Llame a su médico si nota síntomas de un coágulo de sangre, tales como:

.Hinchazón o enrojecimiento en la pierna;

.Dificultad para respirar ;

.Dolor, entumecimiento y palidez en un brazo o una pierna.

-5.6.6)- Véase También.

.Anticuerpos Antifosfolípidos ;

.Síndrome Antifosfolípidos;

.Anticuerpos Anticardiolipinas ;

.Autoanticuerpos.

-5.6.7)- Referencias.

.Barmaimon, Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.

.Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.

. Barmaimon, Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.

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

.Barmaimon,Enrique-(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay

.Barmaimon, Enrique.(2016). Libro Historia, Patología, Clínica, Terapéutica de Ciencias Cognitivas, 3 Tomos, 1ª Ed. Virtual, Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).

- [Biblioteca Virtual en Salud](http://www.BVSSMU@org.uy) (BVS).
(<http://www.BVSSMU@org.uy>).

.Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2005.

.Volver arriba ↑ Antonia Jousen; T.W. Gardner; B. Kirchhof (23 de octubre de 2007). Retinal Vascular Disease. Springer. pp. 430—. ISBN 9783540295419.

.Obtenido de

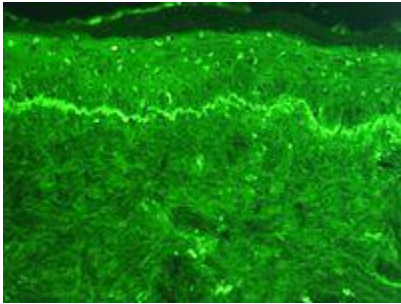
«http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticoagulante_lúpico&oldid=75266378»

Categoría: Autoanticuerpos.

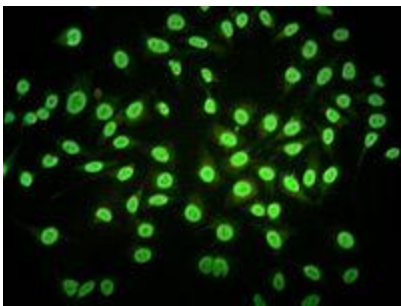
-Esta página fue modificada por última vez el 27 agosto 2017 a las 13.

-5.7)-AUTOANTICUERPO-

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Microfotografía de un corte histológico de piel humana preprado 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:

-5.7)- AUTOANTICUERPO.

-5.7.1)- Producción .

-5.7.2)- Causa y Origen Genético .

-5.7.3)- Tipos.

-5.7.3.1)- Factor Reumatoide.

-5.7.3.2)- Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP) .

-5.7.3.3) Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL) .

-5.7.3.3.1)- Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL) .

-5.7.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-5.7.3.4)- Anticuerpos Antimitocondriales (AMA) .

-5.7.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA) .

-5.7.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA) .

-5.7.3.6.1)- Anti-ADN .

-1.5.10.3.6.2)- Anti-ENA.

-5.7.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas

-5.7.5)- Bibliografía .

-5.7.6)- Referencias.

-5.7.7)- Véase También .

-5.7.8)- Enlaces Externos.

-5.7.1)- 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.

-5.7.2)- 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].

-5.7.3)- Tipos.

-5.7.3.1)- Factor Reumatoide.

-Los factores reumatoides (FR) son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de las inmunoglobulinas G.

.Estos autoanticuerpos pueden ser de clase: IgG, IgM, IgA o IgE. La técnica más usada en clínica para su determinación, es la Aglutinación del Látex. En ella, se recubren partículas de látex con anticuerpos IgG humanos. En un paso posterior se agrega la muestra del paciente en estudio. Si este suero contiene anticuerpos que reconocen los fragmentos Fc, habrá aglutinación de las partículas de látex, lo que es visible al ojo desnudo o puede ser cuantificado por turbidimetría.

-La técnica de látex detecta fundamentalmente FR de clase IgM, ya que es una inmunoglobulina pentavalente y eficiente como aglutinante.

.Se informa en títulos o en UI/ml. Son significativos títulos mayores de 1:80 o mayores de 50 UI/ml.

.Otras técnicas que pueden ser utilizadas para pesquisar FR, son la nefelometría y los enzimoinmunoensayos (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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

20%. Por lo que, la presencia de un FR positivo, debe ser interpretada en el contexto de cada paciente individual.

-5.7.3.2)- Anticuerpos Anti péptidos Cíclicos Citrulinados (ACCP).

-Muchas proteínas con función estructural, tales como la filagrina, la keratina y las histonas, siguen una vía común de modificaciones postraduccionales, en las que participa una enzima llamada peptidil arginina deaminasa; esta enzima actúa sobre los residuos de arginina de las proteínas, eliminando el grupo amino terminal.

.La modificación 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, estando presentes en artritis erosiva, en forma muy precoz, y son útiles en el diagnóstico temprano de la Artritis Reumatoide, que cursa con FR negativo.[4].

-5.7.3.3)- Anticuerpos Antifosfolípidos (AFL).

-Estos anticuerpos se encuentran en el síndrome antifosfolípidos (SAFL), que es una entidad autoinmune, que se puede dar aislada (SAFL Primario), o asociada a alguna otra entidad, más frecuentemente el LES (SAFL Secundario).

.En lo clínico, este síndrome se caracteriza por trombosis recurrentes y pérdida habitual de embarazos tempranos o tardíos :muerte fetal.

.Los AFL de mayor uso en clínica a la fecha, y que sirven como screening de esta entidad, son los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico. Para identificar serológicamente al SAFL, se deben solicitar ambos anticuerpos los ACL y anticoagulante lúpico, ya que no siempre se dan juntos.

.Numerosos trastornos, como la inflamación o infección, pueden causar AFL en forma transitoria.

.Por el contrario, la persistencia de la positividad de AFL, en al menos dos mediciones separadas por un mínimo de seis semanas, es lo que caracteriza al SAFL.

-5.7.3.3.1)-Anticuerpos Anticardiolipinas (ACL).

-Se detectan por ELISA, lo que permite identificar la clase de anticuerpo y su título. Lo más asociado al SAFL son los ACL clase IgG, y a títulos moderados o elevados.

.Se informan en unidades: GPL o MPL o APL, según sea la clase de inmunoglobulina identificada : IgG, IgM o IgA, respectivamente.

-5.7.3.3.2)- Anticoagulante Lúpico (AL).

-Se detecta por técnicas de coagulación. No sirve para conocer el título de anticuerpo o el nivel de positividad.

-5.7.3.4)-Anticuerpos Antimitocondriales (AMA).

-Se trata de un grupo de anticuerpos dirigidos contra proteínas presentes en la membrana interna y externa de las mitocondrias.

.Se han identificado 9 subtipos de AMA nombrados de M1 a M9, con diferente significancia clínica.

.El subtipo más frecuentemente encontrado es el M2, un anticuerpo que se encuentra dirigido específicamente contra la subunidad E2 del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa.

.Este subtipo se encuentra clínicamente relacionado a la cirrosis biliar primaria (CBP), una patología que afecta predominantemente a los conductos biliares del hígado, causando obstrucciones y finalmente destrucción del parénquima hepático.

.Los AMA M2 se encuentran presentes en el 95% de los pacientes, que cumplen con otros criterios diagnósticos de CBP,[5], por lo que resultan una herramienta de enorme valor diagnóstico en ausencia de otros indicadores.

.Se ha demostrado que la presencia de AMA es patológica, indicando enfermedad, pero no patogénica, no siendo los causantes de la misma. Títulos mayores a 1/80 poseen un 97% de especificidad y 98 % de sensibilidad. El 10 % de los enfermos con cirrosis biliar primaria, presentan títulos menores de 1/16. Aparecen generalmente en mujeres entre la cuarta y la sexta década de vida.

-5.7.3.5)- Anticuerpos Anticitoplasma De Neutrófilos (ANCA).

-Estos anticuerpos son útiles para determinar vasculitis. Se detectan por IFI, usando como sustrato polimorfonucleares (PMN). Si el sustrato de PMN se fija con etanol, se pueden identificar dos tipos de tinción. La fluorescencia citoplasmática (C-ANCA) y la perinuclear (P-ANCA).

.Los anticuerpos que dan C-ANCA, están dirigidos mayoritariamente contra la proteinasa 3 (PR3), y son altamente específicos de Granulomatosis de Wegener.

.Los anticuerpos que dan un P-ANCA pueden estar dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), elastasa, cathepsina y otros antígenos.

.Los que reconocen MPO, se asocian a vasculitis sistémica con compromiso renal rápidamente progresivo.

.La especificidad de los ANCA, debe ser confirmada por ensayo de inmunoenlace (ELISA).

-5.7.3.6)- Anticuerpos Antinucleares (ANA).

-La primera evidencia de anticuerpos antinucleares, surge con la descripción de la "Célula del Lupus", o célula LE, hecha por Hardgraves, en 1948.

.Corresponde a un polimorfonuclear (PMN), que ha fagocitado material nuclear de una segunda célula, que ha sido reconocida por autoanticuerpos. Este fenómeno, que puede ser reproducido in vitro, es un test poco sensible y poco específico para lupus eritematoso sistémico (LES); por lo tanto, de poca utilidad como técnica de screening. Sin embargo, su aparición in vivo en muestras de líquidos pleurales o en líquido peritoneal, orientan a un LES. Es una técnica algo engorrosa para la detección de anticuerpos, por lo que ha sido desplazada en la actualidad.

.Los ANA se detectan más frecuentemente, por Inmunofluorescencia indirecta (IFI), usando como sustrato cortes de tejido de roedores: hígado, riñón y estómago, o líneas de células

neoplásicas en cultivo, como las Hep-2, que son el sustrato preferido. De existir ANA, éstos son reconocidos con el uso de un microscopio de fluorescencia.

-La fluorescencia puede mostrar distintos patrones de tinción nuclear, y muchas otras veces muestra tinción citoplasmática. Esto se debe a que distintas estructuras antigénicas son reconocidas.

.Existen cinco patrones clásicos de tinción nuclear: homogéneo, granular o moteado, nucleolar, periférico y anticentrómero.

.El patrón homogéneo y el periférico, son los más frecuentes de observar en LES, pero son inespecíficos.

.El patrón moteado o granular, se observa frecuentemente en Síndrome de Sjögren y LES, y, a la vez, se asocian con anticuerpos a-ENA.

.El patrón nucleolar se observa principalmente en la esclerosis sistémica progresiva (ESP).

.El único patrón que es altamente específico es el anticentrómero, que es marcador de una variedad de ESP, denominada CREST.

-Los ANA se pueden observar prácticamente en todas las enfermedades del tejido conectivo (ETC), es decir, tienen alta sensibilidad para este grupo de enfermedades reumatológicas, pero a su vez carecen de especificidad.

.En las ETC, los ANA tienen por lo general títulos elevados : mayores a 1:160, sobre todo en enfermedad activa. Al igual que otros autoanticuerpos, los ANA se pueden observar en sujetos jóvenes, y son más frecuentes en personas mayores de 60 años. También pueden estar presentes en otras enfermedades : hepáticas, pulmonares, infecciones crónicas, neoplasias, drogadicción; en estos casos, sus títulos tienden a ser más bajos.

-En resumen, los ANA, son un buen test de screening de autoanticuerpos en ETC. Sin embargo requiere posteriores investigaciones, para determinar cuál es el antígeno blanco reconocido por estos ANA : DNA, histonas o proteínas no histonas o asociadas a RNA.

-5.7.3.6.1)- Anticuerpos Anti-ADN.

-Los anticuerpos anti-ADN pueden estar dirigidos contra el ADN de una hebra monocatenario o desnaturalizado, o contra el de doble hebra o "nativo".

.Los a-ADN nativos son bastante específicos para LES (95%), por lo tanto, útiles en el diagnóstico de esta entidad. Estos pueden fluctuar con la actividad de la enfermedad. Se asocian a compromiso renal lúpico. Los a-ADN nativo se pueden detectar por IFI, usando como sustrato *Crithidia luciliae* :un parásito hemoflagelado.

.También se pueden detectar por técnica de Farr , basada en la precipitación de complejos inmunes que contienen ADN, y por ELISA.

-Los a-ADN monocatenarios no se usan de rutina en la práctica clínica. Ya que pueden encontrarse en muchas enfermedades reumatológicas, y carecen de especificidad.

-5.7.3.6.2)- Anticuerpos Anti-ENA.

- Los Anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles reciben el nombre de a-ENA. Estos antígenos nucleares son por lo general proteínas no histonas o complejos ARN-proteínas. Se pueden detectar por doble difusión en agar, ELISA o inmunoblot. Lo más frecuente es el ELISA:

-Los anti-ENA de mayor uso en clínica son:

.Anti-Ro/SS-A: se encuentran en LES y Síndrome de Sjögren, en el Lupus cutáneo subagudo y en el Lupus neonatal;

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- .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.

-5.7.4)- Lista de Algunos Autoanticuerpos y Enfermedades Más Comúnmente Asociadas.

-Muchos autoanticuerpos han sido reconocidos y tienen interés médico en algunas enfermedades, dentro de los más destacables se encuentran:

Autoanticuerpo	vs.	Enfermedad
Anticuerpos anti Ro/SS-A	ribonucleoproteínas	lupus eritematoso sistémico, bloqueo cardíaco neonatal, síndrome de Sjögren primario
Anticuerpos anti La/SS-B		síndrome de Sjögren primario
Anticuerpos anticentrómeros	centrómero	síndrome de CREST
Anticuerpos antinúcleo de neuronas de tipo 2	Ri	opsoclonía
Anticuerpos antinucleares	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 nucleoporina 62	cirrosis biliar primaria[7]

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

	p62[7]		[8]
	Anticuerpos anti sp100	antígeno nuclear Sp100	
	Anticuerpos anti glicoproteína-210[9]	nucleoporina 210kDa	
Anticuerpos antitransglutaminidasa	Anti tTG		enfermedad celíaca
	Anticuerpos anti eTG		dermatitis herpetiforme
		Gangliósidos GQ1B	síndrome de Miller-Fisher
Anticuerpos antigangliósidos		Gangliósido GD3	neuropatía motriz axonal aguda (AMAN)
		Gangliósido GM1	neuropatía motriz multifocal con bloqueo de conducción (MMN)
Anticuerpos antiactina		actina	enfermedad celíaca los anticuerpos anti-actina se relacionan con el nivel de daño intestinal[10] [11]
Anti microsoma de hígado y riñón tipo 1 (Anti LKM-1)			hepatitis autoinmune.[12]
	anticoagulante lúpico	Proteínas unidas a fosfolípidos	Síndrome antifosfolípidos
Anticuerpos antifosfolípidos	Anticuerpos anticardiolipinas	cardiolipinas	lupus eritematoso sistémico síndrome antifosfolípidos
	Anticuerpos antitrombina	trombina	lupus eritematoso sistémico
	Anticuerpos anti- β -2-glicoproteína I	apolipoproteína β -2-glicoproteína I	Lupus eritematoso sistémico
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	c-ANCA	proteínas en el citoplasma de neutrófilos	granulomatosis de Wegener
	p-ANCA	perinucleares de	poliangitis microscópica,

**LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE
BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -**

	neutrófilos	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
Anticuerpos anti VGCC	quinasa muscular específica (MUSK)	miastenia gravis
	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
Anti VGKC	Yo (célula de Purkinje)	síndrome cerebelar paraneoplásico
	anfifisina	síndrome de persona envarada, síndrome cerebelar paraneoplásico
	canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC)	encefalitis límbica, síndrome de Isaac,(neuromiotonía)
	neuronas de los ganglios basales	corea de Sydenham, enfermedad pediátrica autoinmune asociada a estreptococo (PANDAS)

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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.

-5.7.5)- Bibliografía.

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon, Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Ciencias Cognitivas. (2015). 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo. Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](http://www.BVSSMU@org.uy) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).

-Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson Robbins Basic Pathology 8th edition Saunders 2007.

-Tietz N. W. Clinical Guide to Laboratory test. Saunders 1995.

-5.7.6)- Referencias.

- ↑ Salter A; Oliver, Jacqueline E.; Silman, Alan J. (2009). «Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases?». Arthritis Research & Therapy 11 (5): 1305–1315. doi:10.1186/ar2825.
- Volver arriba ↑ Rubtsov, Anatoly V.; Rubtsova, Kira; Fischer, Aryeh; Meehan, Richard T.; Gillis, Joann Z.; Kappler, John W.; Marrack, Philippa (2011). «Toll-like receptor 7 (TLR7)–driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity». Blood 118 (5): 1305–1315. doi:10.1182/blood-2011-01-331462.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 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.
- ↑ Salter 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.
- ↑ Salter a: a b Oertelt S, Rieger R, Selmi C, Invernizzi P, Ansari A, Coppel R, Podda M, Leung P, Gershwin M (2007). «A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis». Hepatology 45 (3): 659–65. doi:10.1002/hep.21583. PMID 17326160.
- Volver arriba ↑ Table 5-9 in: Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson (2007). Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7. 8th edition.
- ↑ 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.
- Volver arriba ↑ Szosteki C, Guldner HH, Netter HJ, Will H (1990). «Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis». J. Immunol. 145 (12): 4338–47. PMID 2258622.
- Volver arriba ↑ Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. (1998). «Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis». J. Gastroenterol. Hepatol. 13 (3): 257–65. doi:10.1111/j.1440-1746.1998.01553.x. PMID 9570238.
- Volver arriba ↑ Pedreira S, Sugai E, Moreno ML, et al. (2005). «Significance of smooth muscle/anti-actin autoantibodies in celiac disease». Acta Gastroenterol. Latinoam. 35 (2): 83–93. PMID 16127984.
- Volver arriba ↑ Carroccio A, Brusca I, Iacono G, et al. (2007). «IgA anti-actin antibodies ELISA in coeliac disease: A multicentre study». Digestive and Liver Disease 39 (9): 814. doi:10.1016/j.dld.2007.06.004. PMID 17652043.
- Volver arriba ↑ Kerkar N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D (December de 2002). «Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays». J. Clin. Pathol. 55 (12): 906–9. doi:10.1136/jcp.55.12.906. PMC 1769836. PMID 12461054. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda).

-5.7.7)- Véase también.

-Enfermedad autoinmune.

-5.7.8)- Enlaces Externos.

-http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_02/04_03.htm.

-Obtenido de

«<http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Autoanticuerpo&oldid=78749773>»

-Categoría: Autoanticuerpos

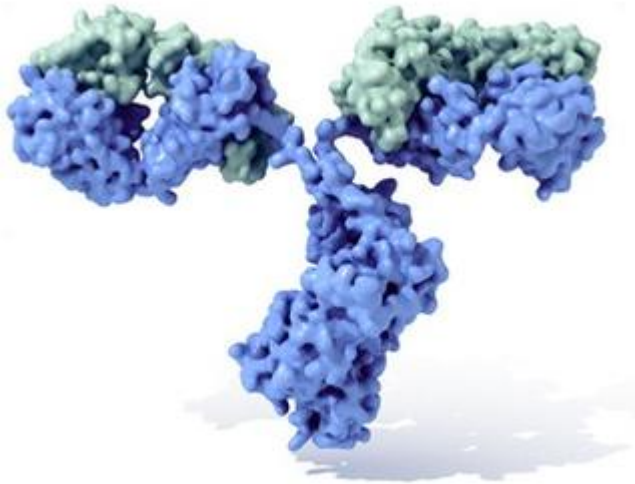
-Esta página fue modificada por última vez el 13 agosto 2017 a las 18:33.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-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.

-5.8)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-De Wikipedia, la enciclopedia libre.



-Molécula de inmunoglobulina con su típica forma de Y. En azul se observan las cadenas pesadas con cuatro dominios Ig, mientras que en verde se muestran las cadenas ligeras. Entre el tallo (Fracción constante, Fc) y las ramas (Fab) existe una parte más delgada conocida como "región bisagra" (hinge, en inglés).

-Los anticuerpos , también conocidos como inmunoglobulinas,(abreviado: Ig), son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario, para identificar y neutralizar elementos extraños, tales como bacterias, virus o parásitos.[1]

-El anticuerpo típico está constituido por unidades estructurales básicas, cada una de ellas con dos grandes cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de menor tamaño, que forman, por ejemplo, monómeros con una unidad, dímeros con dos unidades, o pentámeros con cinco unidades. Los anticuerpos son sintetizados por un tipo de leucocito denominado linfocito B. Existen distintas modalidades de anticuerpo, isotipos, basadas en la forma de cadena pesada que posean. Se conocen cinco clases diferentes de isotipos en mamíferos, que desempeñan funciones diferentes, contribuyendo a dirigir la respuesta inmune, adecuada para cada distinto tipo de cuerpo extraño que encuentran.[2].

-Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy semejante, una pequeña región del ápice de la proteína es extremadamente variable, lo cual permite la existencia de millones de anticuerpos, cada uno con un extremo ligeramente distinto. A esta parte de la proteína, se la conoce como región hipervariable. Cada una de estas variantes se puede unir a una "diana" distinta, que es lo que se conoce como antígeno.[3].

.Esta enorme diversidad de anticuerpos, permite al sistema inmune reconocer una diversidad igualmente elevada de antígenos. La única parte del antígeno reconocida por el anticuerpo se denomina epítopo.

.Estos epítopos se unen con su anticuerpo, en una interacción altamente específica, que se denomina adaptación inducida, que permite a los anticuerpos, identificar y unirse solamente

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

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:

-5.8)- ANTICUERPOS (INMUNOGLOBULINAS).

-5.8.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas

-5.8.2) Formas de Anticuerpos.

-5.8.2.1)- Forma Soluble.

-5.8.2.2)- Forma Anclada A Membrana.

-5.8.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.

-5.8.3.1)- Alotipos.

-5.8.3.2)- Idiotipo.

-5.8.4)- Estructura .

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 5.8.4.1)- Primeros Trabajos.
- 5.8.4.2)- Dominios De Inmunoglobulina.
- 5.8.4.3)- Cadena Pesada.
- 5.8.4.4)- Cadena Ligera.
- 5.8.4.5)- Regiones Fab y Fc.
- 5.8.5)- Función .
- 5.8.5.1)- Activación del Complemento.
- 5.8.5.2)- Activación de Células Efectoras.
- 5.8.6)- Diversidad de Inmunoglobulinas.
- 5.8.6.1)- Variabilidad De Dominios.
- 5.8.6.2)- Recombinación V (D) J.
- 5.8.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración De Afinidad.
- 5.8.6.4)- Cambio De Clase.
- 5.8.6.5)- Conversión Génica.
- 5.8.6.6)- Fases Finales de la Síntesis de Inmunoglobulinas.
- 5.8.7)- Evolución De Inmunoglobulinas .
- 5.8.7.1)- Animales Pluricelulares
- 5.8.7.2)- Deuteróstomos.
- 5.8.7.3)- Gnatostomados.
- 5.8.8)- Aplicaciones Médicas.
- 5.8.8.1)- Diagnóstico De Enfermedades.
- 5.8.8.2)- Tratamientos Terapéuticos.
- 5.8.8.3)- Terapia Prenatal.
- 5.8.9)- Aplicaciones en la Investigación Científica.
- 5.8.10)- Variantes De Anticuerpos En Medicina e Investigación.
- 5.8.11)- Véase También.
- 5.8.12)- Referencias.
- 5.8.13)- Bibliografía.
- 5.8.14)- Enlaces Externos.

-5.8.1)- Anticuerpos, Inmunoglobulinas y Gammaglobulinas.

-En general, como ya se dijo en la introducción, se considera que anticuerpo e inmunoglobulina son equivalentes, haciendo referencia el primer término a la función, mientras que el segundo alude a la estructura.

El término gammaglobulina se debe a las propiedades electroforéticas de las inmunoglobulinas solubles en suero, si bien algunas inmunoglobulinas migran con las fracciones alfa, beta, e incluso con la albúmina.

-En 1890, comenzó el estudio de los anticuerpos cuando Emil Adolf von Behring y Shibasaburo Kitasato, describieron la actividad de los anticuerpos contra la difteria y la toxina tetánica; proponiendo la teoría de la inmunidad humoral, que establecía la existencia de un mediador en el suero sanguíneo, que podría reaccionar con un antígeno extraño, dándole el nombre de anticuerpo.[9] [10].

Esta idea llevó en 1897, a Paul Ehrlich, a proponer la teoría de la cadena lateral de la 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].

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-En 1904, siguiendo la idea de otros investigadores, de que los anticuerpos se daban libres en la sangre, Almroth Wright, sugirió que los anticuerpos solubles, revestían las bacterias para señalarlas para su fagocitosis y destrucción, en un proceso denominado opsonización.[12].

-En el año 1920, Michael Heidelberger y Oswald Avery, descubrieron la naturaleza de los postulados anticuerpos, al observar que los antígenos podían ser precipitados por ellos, y demostrando que éstos eran un tipo de proteínas.[13].



-Actual Universidad Rockefeller (antiguo Instituto), donde se desarrollaron buena parte de los avances en el estudio de los anticuerpos.

-A finales de los años 1930, John Marrack, examinó las propiedades bioquímicas de las uniones antígeno-anticuerpo.[14].

.Luego, en los años 1940, tiene lugar el siguiente avance de importancia, cuando Linus Pauling , confirmó la teoría de la llave y la cerradura propuesta por Ehrlich, mostrando que las interacciones entre anticuerpos y antígenos, dependían más de su forma, que de su composición química.[15].

.En 1948, Astrid Fagraeus, descubrió que los linfocitos B, en su forma de célula plasmática, eran responsables de la producción de anticuerpos.[16].

-Los siguientes trabajos de investigación se concentraron en la caracterización de la estructura molecular de los anticuerpos:

.A principios de los años 1960, se produjo el principal avance en este sentido, con el descubrimiento por Gerald M. Edelman y Joseph Gally, de la cadena ligera,[17]; y la comprensión de que ésta era idéntica a la proteína de Bence Jones, descrita en 1845, por Henry Bence Jones.[18] .

.Edelman continuó con el descubrimiento, de que los anticuerpos estaban compuestos por cadenas ligeras y pesadas, unidas por enlaces disulfuro.

.Por las mismas fechas, Rodney Porter caracterizó las regiones de unión del anticuerpo (Fab) y la cola del anticuerpo (Fc) en el tipo IgG.[19].

.Conjuntamente, estos científicos dedujeron la estructura y la secuencia completa de aminoácidos de la IgG, por lo cual recibieron el premio Nobel de fisiología y medicina en 1972.[19].

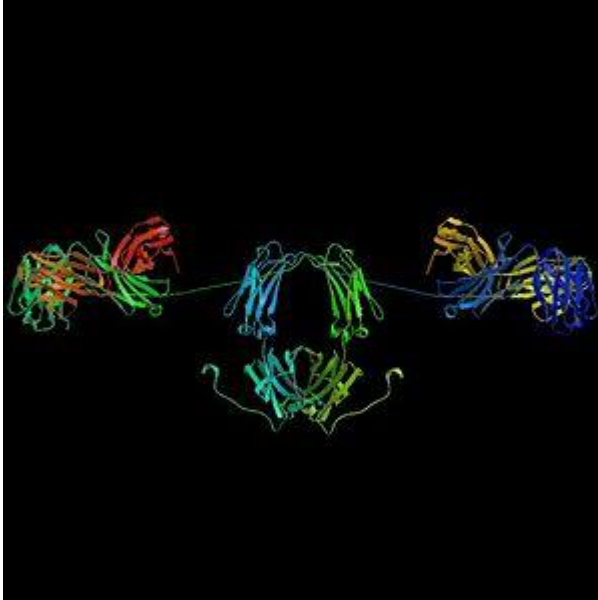
-Mientras la mayoría de estos primeros estudios, se fijaron en las IgM e IgG; se identificaron otros isotipos de inmunoglobulina en los años 1960: Thomas Tomasi descubrió los anticuerpos secretados (IgA)[20], y David Rowe y John Fahey identificaron la IgD,[21]; y la IgE

fue identificada por Kikishige Ishizaka y Teruki Ishizaka, como una clase de anticuerpos implicados en reacciones alérgicas.[22].

.En 1975, César Milstein y Georges J.F. Köhler, idean el método para la producción de anticuerpos monoclonales.[23].

.En 1976, los estudios genéticos revelaron la base de la vasta diversidad de los anticuerpos, al ser identificada la recombinación somática de los genes de inmunoglobulina, por Susumu Tonegawa.[24].

-5.8.2)-Formas De Anticuerpos.



-Diagrama de cintas de la estructura molecular de una Inmunoglobulina A, un tipo de Ig secretable.

-Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas, cuyo papel es la producción de anticuerpos solubles, o bien en linfocitos B de memoria, que sobreviven en el organismo durante los años siguientes, para posibilitar que el sistema inmune recuerde el antígeno, y responda más rápido a futuras exposiciones al agente inmunógeno.[25] .

.Los anticuerpos son, por lo tanto, un producto esencial del sistema inmunitario adaptativo, que aprenden y recuerdan las respuestas a patógenos invasores.

.Los anticuerpos se encuentran en dos formas: en forma soluble secretada en la sangre y otros fluidos del cuerpo, y en forma unida a la membrana celular, que está anclada a la superficie de un linfocito B.

-5.8.2.1)- Forma Soluble.

-Los anticuerpos solubles son secretados por un linfocito B activado , en su forma de célula plasmática, para unirse a sustancias extrañas, y señalarlas para su destrucción por el resto del sistema inmune.

-También se les podría llamar anticuerpos libres hasta que se unen a un antígeno, y acaban como parte de un complejo antígeno-anticuerpo o como anticuerpos secretados.

.En estas formas solubles, se unen a las inmunoglobulinas moléculas adicionales. En la IgM, por ejemplo, encontramos una glicoproteína unida a la fracción constante, mediante puentes disulfuro de unos 15 KD, llamada cadena J.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Peña, en 1998, expresó, que al isotipo IgA, además, se le une la llamada "pieza de secreción", que se trata de una glicoproteína, que se forma en las células epiteliales y glándulas exocrinas, y que posteriormente se une a la inmunoglobulina para facilitar su secreción.

.5.8.2.2)- Forma Anclada a Membrana.

-La forma anclada a membrana de un anticuerpo, se podría llamar inmunoglobulina de superficie (slg) o inmunoglobulina de membrana (mIg), que no es secretado: siempre está asociado a la membrana celular.

.Forma parte del receptor del linfocito B (BCR), que permite a éste, detectar cuando un antígeno específico está presente en el organismo, desencadenando la activación del linfocito B.[26] .

.El BCR se compone de anticuerpos IgD o IgM, unidos a la superficie de membrana, y sus heterodímeros asociados Ig- α e Ig- β , que tienen capacidad de producir la transducción de señal del reconocimiento del anticuerpo a la célula.[27]. Un linfocito B humano típico, tiene entre 50.000 y 100.000 anticuerpos unidos a su superficie.[27].

.Tras el acoplamiento del antígeno, éstos se agrupan en grandes parches, cuyo diámetro puede exceder de 1 μ m, en balsas lipídicas que aislan los BCRs : receptores de la célula B, de la mayor parte de los restantes receptores de señalización celular.[27].

.Estos parches podrían mejorar la eficiencia de la respuesta inmune celular.[28].

.En los seres humanos, la superficie celular está libre de otras proteínas, alrededor de los receptores de los linfocitos B, en distancias de algunos miles de angstroms,[27], lo cual reduce de tal manera las influencias que compiten con su función, que incluso aísla a los BCRs.

.Véase también: Receptor de linfocitos T.

-5.8.3)- Isotipos, Alotipos e Idiotipos.

-Tipos de anticuerpos en mamíferos:

Nombre Tipos Descripción

Complejos de anticuerpos

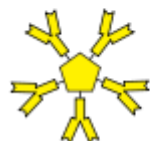
IgA 2 Se encuentra en las mucosas, como el tubo digestivo, el tracto respiratorio y el tracto urogenital. Impide su colonización por patógenos.[29] También se encuentran en la saliva, las lágrimas y la leche.



Monómero
IgD, IgE, IgG

Dímero
IgA

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



Pentámero
IgM

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.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

.Algunas células hijas de los linfocitos B activados, sufren un cambio isotípico, un mecanismo que provoca que la producción de anticuerpos en las formas IgM o IgD, se trasmute a los otros tipos, IgE, IgA o IgG, que desempeñan distintos papeles en el sistema inmunitario.

-5.8.3.1)- Alotipos.

-Se entiende por alotipo las pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos, en la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos, producidos por los distintos individuos de una especie, que se heredan de forma mendeliana, según Peña, en 1998).

-En seres humanos, se han descrito 3 tipos de determinantes alotípicos:

.En 1956 Grubb y Laurell, descubrieron el sistema Gm, en la clase de inmunoglobulinas IgG. Este sistema puso de manifiesto los diversos alotipos de las cadenas pesadas. También permite diferenciar cuatro subclases en estas moléculas: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y son determinados genéticamente.[33].

.C. Ropartz y colaboradores descubrieron en 1961, el sistema Km : llamado Inv al principio, localizado en la cadena ligera Kappa. Este alotipo está presente en todas las clases de inmunoglobulina.

.También existe el sistema ISf, situado en la cadena pesada $\gamma 1$ 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 caucásicos.

-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, según Staff, en 2003.

-5.8.3.2)- Idiotipo.

- Según Peña, en 1998, la Teoría de Jerne, de la formación de anticuerpos antiidiotipo, formaría una red (red de Jerne), cuya función sería la regulación de la síntesis de nuevas inmunoglobulinas.

- Según Sraff, en 2003, el idiotipo es el epítipo propio de una molécula, perteneciente a un clon en particular. Este elemento forma parte o está muy próximo al lugar de reconocimiento del antígeno, y está situado en la porción variable Fab. En otras palabras, es el paratopo, o la región cercana de una inmunoglobulina, que puede ser reconocido como un epítipo por ciertos linfocitos.

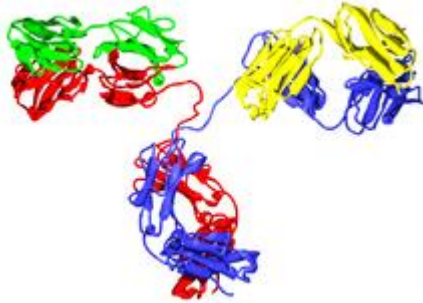
-5.8.3.4)- Estructura.

-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 dimericos con dos unidades Ig, como en el caso de las IgA; tetraméricos con cuatro unidades Ig, como en el caso de las IgM de teleosteo; o pentaméricos con cinco unidades de IgM, como en el caso de las IgM de mamíferos.[35].

-Las inmunoglobulinas constan de distintos dominios, que a su vez se agrupan en las dos cadenas pesadas (rojo y azul) y las dos cadenas ligeras (verde y amarillo) del anticuerpo. Los

dominios de la inmunoglobulina están compuestos de entre 7 (en el caso de la IgC) y 9 (IgV) plegamientos β . [36].



-5.8.4.1)- 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]

-5.8.4.2)- 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].

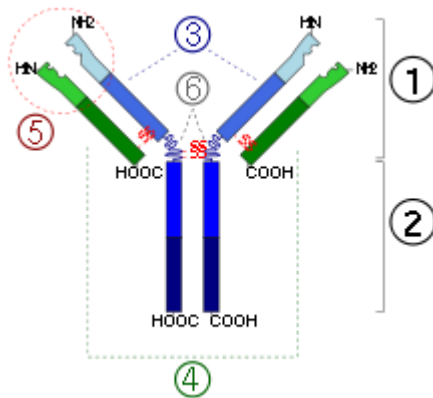
.Tienen un "pliegue inmunoglobulina" característico en el cual dos láminas beta, generan una forma de "sándwich", permaneciendo juntas por interacciones entre cisteínas bien conservadas a lo largo de la evolución, así como otros aminoácidos cargados.

-5.8.4.3)- Cadena Pesada.

-Hay cinco tipos de Ig en mamíferos, que se nombran por letras griegas: α , δ , ϵ , γ y μ . [3].

.El tipo de cadena pesada presente define la clase del anticuerpo. Estas cadenas se encuentran en los anticuerpos: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM respectivamente.

.Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño y composición: α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos, mientras que μ y ϵ poseen aproximadamente 550 aminoácidos. [3].



1. Región Fab

2. Región Fc

3. Cadena pesada con un dominio variable (VH) seguido por un dominio constante (CH1), una región bisagra, y dos más constantes, los dominios (CH2 y CH3).

4. Cadena ligera con un dominio variable (VL) y uno constante (CL)

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].

-5.8.4.4)- 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 condriactos y teleósteos.

-5.8.4.5)- 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 cristizable 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].

-5.8.5)- Función.

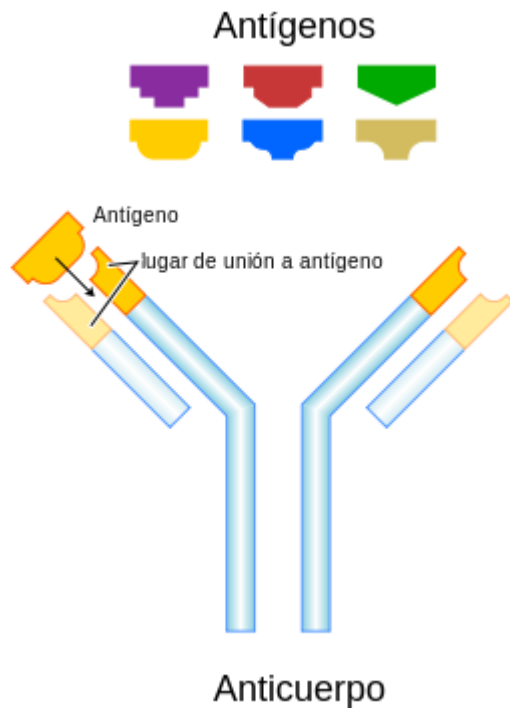
- Sistema inmunitario: Puesto que los anticuerpos se dan de forma libre en el torrente sanguíneo, se dice que son parte del sistema inmunitario humoral. Los anticuerpos circulantes son producidos por líneas clonales de linfocitos B, que responden específicamente a un antígeno, que puede ser un fragmento 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.

-5.8.5.1)-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].

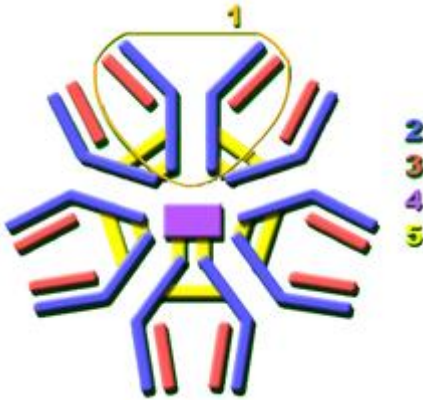
-5.8.5.2)- Activación de Células Efectoras.

-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.

-5.8.6)- Diversidad de Inmunoglobulinas.

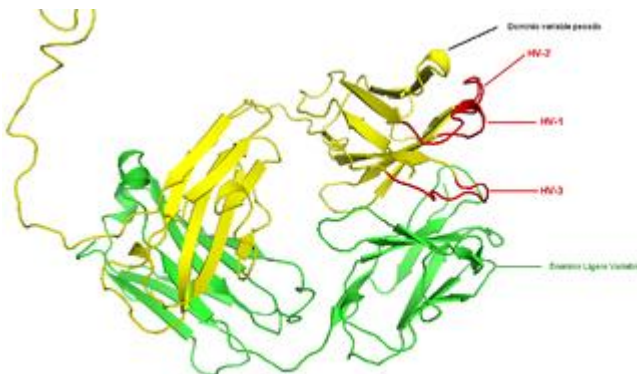
-Prácticamente todos los microorganismos pueden desencadenar la respuesta de los anticuerpos. El reconocimiento y la erradicación con éxito de tipos muy distintos de estos últimos, requiere que los anticuerpos posean una enorme diversidad. Su composición de aminoácidos varía, para permitirles interactuar con antígenos muy diferentes.[45].

.Se ha estimado que los seres humanos, generan unos 10 mil millones de anticuerpos diferentes, cada uno de ellos capaz de unirse a un epítipo distinto.[46].

.Aunque se genera un enorme repertorio de diferentes anticuerpos en un mismo individuo, el número de genes disponible para fabricar estas proteínas es limitado.

.En los vertebrados, han evolucionado diferentes mecanismos genéticos complejos, para permitir que los linfocitos B, generen esta diversidad, a partir de un número relativamente pequeño de genes de anticuerpos.[47].

-5.8.6.1)- 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].

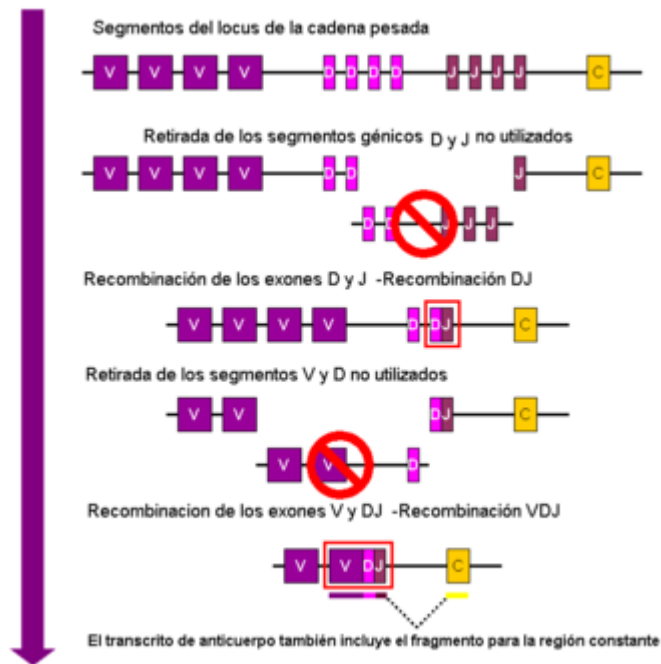
-5.8.6.2)- Recombinación V (D) J.

-La recombinación somática de las inmunoglobulinas, conocida también como Recombinación V (D) J, consiste en la generación de una región variable de inmunoglobulina exclusiva.

.La región variable de cada inmunoglobulina pesada, está codificada por varias partes, que se conocen como segmentos. Éstos son conocidos como segmento variable (V), diversidad (D) y de acoplamiento (joining, en inglés (J)).[47]. Los segmentos V, D y J se encuentran en las cadenas pesadas. En las ligeras solo se encuentran los segmentos V y J.

.Hay múltiples copias de todos estos segmentos organizadas en tándem, en el genoma de los mamíferos. En la médula ósea, cada linfocito B en desarrollo, ensambla la región variable de su inmunoglobulina, seleccionando y combinando al azar un segmento V con uno D y otro J , o bien uno V y otro J en la cadena ligera.

.Puesto que existen múltiples copias ligeramente distintas para cada secuencia genética de los segmentos, se darían diferentes combinaciones, que mediante este proceso generan un elevado número de paratopos, y también diferentes especificidades de antígeno.[2].



-Esquema sencillo de la recombinación V (D) J de las cadenas pesadas de inmunoglobulina.

-Tras la producción de una inmunoglobulina funcional por un linfocito B, durante la recombinación V(D)J, no podrá expresar ninguna región variable diferente .A este proceso se le conoce como exclusión alélica.

.Así pues, cada linfocito B, solo puede producir anticuerpos, que contienen un solo tipo de cadena variable.[3] [49].

-5.8.6.3)- Hipermutación Somática y Maduración De La Afinidad.

-Otro mecanismo, que genera diversidad en los anticuerpos tiene lugar en los linfocitos B maduros. Tras la activación por antígeno, los linfocitos B comienzan a proliferar rápidamente. En estas células en rápida división, los genes que codifican los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras, sufren una gran tasa de mutación puntual, mediante un proceso llamado hipermutación somática (SHM).

.Ésta produce aproximadamente el cambio de un nucleótido por gen variable y célula en cada división celular.[4]. Como consecuencia, cualquier célula hija de una línea de linfocitos B, adquiere una ligera diferencia en la secuencia de aminoácidos, de los dominios variables de sus cadenas de anticuerpos.

-La hipermutación somática sirve para incrementar la diversidad del reservorio de anticuerpos, e influye en la afinidad de la unión entre el antígeno y el anticuerpo.[50] .

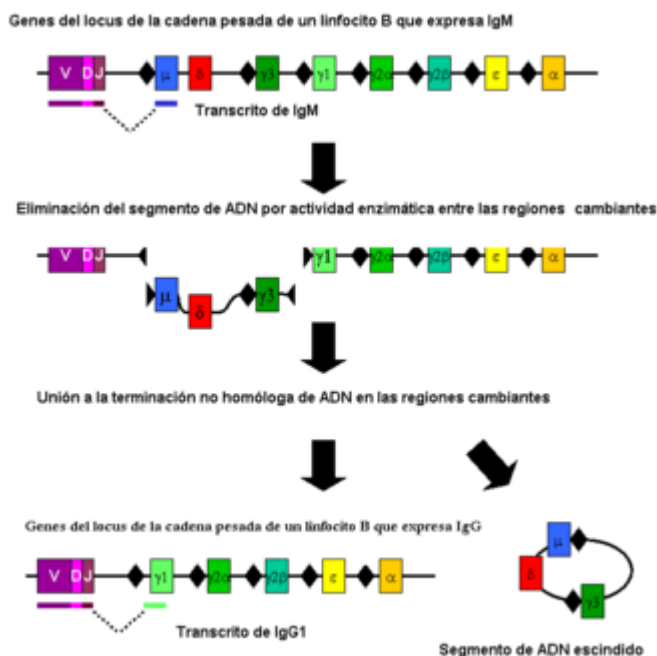
.Algunas mutaciones puntuales terminarán por producir anticuerpos, que tienen interacciones más débiles : baja afinidad, con su antígeno que el anticuerpo original, mientras que otras generarán anticuerpos con una interacción más fuerte : alta afinidad.[51].

.Los linfocitos B que expresan anticuerpos de elevada afinidad en su superficie, recibirán una fuerte señal para que sobrevivan durante las interacciones con otras células, mientras que las que expresan anticuerpos de baja afinidad, morirán por apoptosis.[51].

.Así pues, los linfocitos B que expresan anticuerpos con una afinidad más elevada por su antígeno, competirán con ventaja contra aquellos de menor afinidad en su función y

supervivencia.

.El proceso de generación de anticuerpos con afinidad aumentada progresivamente, se llama maduración de la afinidad. La maduración de la afinidad tiene lugar en los linfocitos B maduros, tras la recombinación V(D)J, y es dependiente del soporte que reciban de los linfocitos T colaboradores.[52].



-Mecanismo de recombinación en el cambio de clase que permite el cambio de isotipo en los linfocitos B activados.

-5.8.6.4)- 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].

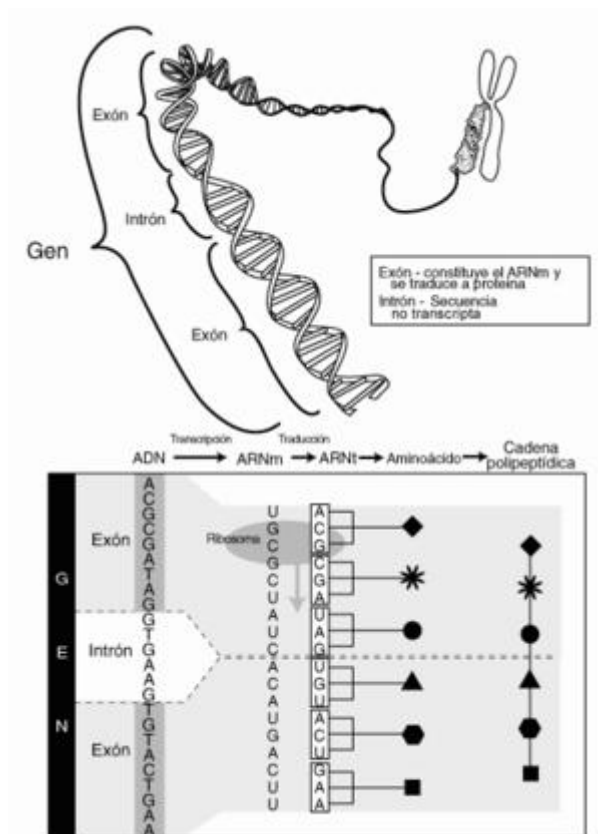
-El proceso tiene lugar en el gen de la cadena pesada, por un mecanismo conocido como recombinación de conmutación de clase ("class switch recombination" o CSR). Este mecanismo se basa en secuencias de nucleótidos conservadas, llamadas regiones de conmutación (Regiones switch o S), que se encuentran 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

-5.8.6.5)- 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

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

V, pudiendo también estar sometidas a hipermutación.[57]. Este mecanismo, curiosamente, también está presente en algunos mamíferos, como los conejos.[58].

-5.8.6.6)- Fases Finales De La Síntesis De Inmunoglobulinas.

-Según Peña, en 1998, una vez reagrupados todos los segmentos, se produce un solo mRNA, que se poliadenila. Este ARN abandona el núcleo, dirigiéndose a los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, donde comienza su traducción. Posteriormente se produce la glicosilación de los mismos en la parte luminal del RER, y el ensamblaje, cuyo proceso es el siguiente: $H+H \rightarrow H_2+L \rightarrow H_2L_2$. Constituye una excepción la IgM, uniéndose primero una cadena pesada con una ligera. Su destino final, como receptor, o bien ser secretada, depende de si posee o no un fragmento añadido de 19 aminoácidos, en la zona C-terminal. Este péptido se incorpora a la síntesis, mediante un proceso de splicing. Su presencia determina una región hidrofóbica, capaz de anclarse a la membrana celular.

-5.8.7)- Evolución De Inmunoglobulinas.

-El desarrollo de organismos complejos, con tejidos y varias líneas celulares, necesitó del desarrollo de nuevas moléculas para asegurar, por un lado, que las células se adherían a otras de la misma colonia, y por otro, la defensa ante posibles intrusos parásitos o patógenos.

.Tres tipos de moléculas, las lectinas, las LLR's y las inmunoglobulinas, han sido utilizadas a lo largo de la evolución, en el desarrollo de sistemas inmunitarios. Sus patrones operativos se mezclan en ocasiones para combinar sus propiedades, aunque existen pocas moléculas que contengan los tres, como es el caso del gen de la enfermedad poliquística renal (PKD1).[59].

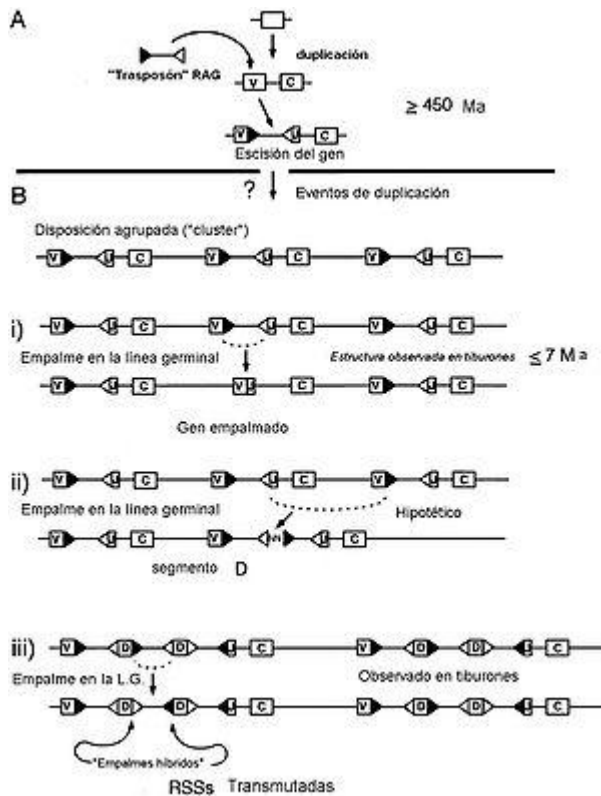
-Muchos estudios aportan pruebas importantes de que la superfamilia de las inmunoglobulinas, tienen representantes entre las bacterias y arqueas (arqueobacterias), o que al menos las presentes en este grupo y las de eucariotas, podrían tener un antepasado común, desde el cual evolucionaron de forma divergente. Así, se han atribuido a este grupo de proteínas "semejantes a inmunoglobulina" bacterianas (BIg'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 medían 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].

-5.8.7.1)- 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 protóstomos, que cumplen un papel en

la defensa inmunitaria, como la hemolina en gusanos de seda, o la proteína Dscam en *Drosophila melanogaster*; así como proteínas relacionadas con el fibrinógeno, con dominios Ig (FREPs) en gasterópodos. Algunas de estas proteínas, que representan una barrera de tipo innato, pueden tener isoformas solubles, y ancladas a membrana, y generar diversidad por splicing alternativo, y en zonas de la molécula diferentes a las cadenas variables de vertebrados.[71].

-5.8.7.2)-Deuteróstomos.

-Muchos de los elementos del sistema inmune adaptativo, incluidas las células especializadas, están ya preconfigurados en los organismos más basales de los deuteróstomos. Se han realizado trabajos en el erizo de mar *Strongylocentrotus purpuratus*, encontrándose un rico sistema inmunitario, con homólogos de importantes reguladores inmunitarios y hematopoyéticos de vertebrados, algunos de ellos críticos.

.Se especula por ello, que la presión evolutiva clave para el desarrollo del complejo sistema inmunitario en deuteróstomos, no fue tanto la amenaza de patógenos, como la existencia de una rica variedad de organismos simbioses, circunstancia que los propios seres humanos, ponemos en evidencia en nuestra flora intestinal.[72]. Como ilustración de este punto, se ha visto que el 60 % de las especies de equinodermos se asocian con simbioses 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 anfioxo *Branchiostoma floridae*, encontrando unas curiosas proteínas, llamadas VCBP : por Proteínas tipo V; que contienen dominios que se unen a quitina, con grandes homologías con las regiones V (variables) de las inmunoglobulinas, ciertamente implicadas en la respuesta inmunitaria, pero carentes de su variabilidad. Estudios cristalográficos, demostraron que probablemente se trata de una molécula semejante, al ancestro de las actuales regiones variables de vertebrados.[77] [78] [79].

-En los actuales agnatos (peces sin mandíbulas), se dan alguno de los rasgos que identifican un moderno sistema inmunitario adaptativo, mientras que otros están ausentes.

.Por una parte, existen células que ya contienen gran parte de la maquinaria molecular de los linfocitos. Esto sugiere una evolución de este tipo celular en los vertebrados más basales, y posiblemente en un protocordado. Existen varias proteínas Ig con dominios semejantes a V, que incluso contienen regiones V y J, aunque están codificados en un único exón y no es reorganizable. Sin embargo, no poseen un sistema inmunitario como el de los vertebrados, basado en los clásicos anticuerpos solubles, receptores de membrana, reorganización y empalme por RAG. En lugar de ello, esta función es asumida por una serie de proteínas ricas en repeticiones de leucina, que incluso pueden sufrir una compleja recombinación, a resultas de la cual, se obtiene una variabilidad equiparable a la de los anticuerpos (1014). Esto constituye un extraordinario ejemplo de evolución paralela.[80].

-5.8.7.3)- Gnatostomados.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-Según Peña, en 1998, todos los autores coinciden en que la emergencia del moderno sistema inmunitario, tuvo que suceder hace 500 millones de años, durante la explosión cámbrica. Probablemente lo harían dentro de un contexto en el que existirían muchas formas y combinaciones de módulos de proteínas, de las que muchas desaparecerían por las presiones selectivas. En este sentido, una de las cuestiones que suscita el apartado anterior es que si la evidencia paleontológica, indica que los peces mandibulados actuales proceden de los agnatos, y estos carecen del mismo sistema recombinación de los modernos sistemas inmunitarios, .Seguramente debió existir un antepasado común, un ostracodermo ancestral que poseyera ambos sistemas. De acuerdo con este punto de vista, el sistema de recombinación V (D) J, probablemente representa un desarrollo evolutivo convergente en una rama de los ostracodermos, que precedió a la línea de los gnatóstomos.[81].

-En cuanto a las clases de las inmunoglobulinas, en peces encontramos análogos a la clase IgM, así como la IgD, identificada en muchas especies de teleósteos;[82].

.También existen muchas exclusivas, como las que contienen las cadenas pesadas ζ y τ .

.Posiblemente son isotipos anteriores a la IgM en la evolución.[83] [84].

.En el caso de los condriictios 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 .

-5.8.8)- Aplicaciones Médicas.

-5.8.8.1)- 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].

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

-En la práctica existen muchos métodos inmunodiagnósticos, basados en la detección de complejos antígeno-anticuerpo, que se utilizan en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, por ejemplo: ELISA, inmunofluorescencia, Western blot, inmunodifusión, e inmunoelectroforesis.

-5.8.8.2)- 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].

-5.8.8.3)- Terapia Prenatal.

-Las llamadas Rho (D) Inmunoglobulinas o inmunoglobulinas anti-RhD, son específicas del antígeno humano Rhesus D, también conocido como factor Rhesus.[97].

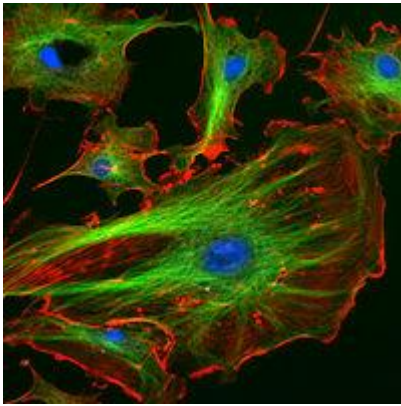
.De estos anticuerpos anti-RhD, se conocen varias marcas comerciales, como RhoGAM, BayRho-D, Gamulin Rh, HypRho-D, y WinRho SDF.

.El factor Rhesus es un antígeno que se encuentra en los eritrocitos. Los individuos Rhesus-positivo (Rh+) exhiben este anticuerpo en el glucocálix de sus eritrocitos, mientras que los individuos (Rh-) carecen de él.

.Durante el nacimiento normal, la sangre fetal puede pasar a la madre, por traumas en el parto o complicaciones del embarazo. En el caso de incompatibilidad Rh, entre la madre y el hijo, la consiguiente mezcla de sangre puede sensibilizar a una madre Rh-, contra el antígeno Rh del hijo, haciendo que en los siguientes embarazos corran riesgo de eritroblastosis fetal.[98].

-Los Anti-RhD se administran como parte del tratamiento prenatal para prevenir la sensibilización que pudiera tener lugar para evitarlo. Al tratar a la madre con anticuerpos anti-RhD, antes e inmediatamente después del trauma y el parto, destruye el antígeno Rh del feto en el cuerpo de la madre. Un tema importante es que esto sucede antes de que el antígeno pueda estimular los linfocitos B maternos, que más tarde podrían "recordar" el antígeno Rh, generando linfocitos B con memoria. Por tanto, su sistema humoral inmune no fabricará anticuerpos anti-Rh, y no atacará los antígenos Rhesus de su bebé actual o futuro.[97].

-5.8.9)- 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].

-5.8.10)-Variantes De Anticuerpos En Medicina e Investigación.

-En ocasiones se necesita producir anticuerpos específicos, inyectando un antígeno en un mamífero, como ratón, rata o conejo, si se requiere poca cantidad; Cabra, oveja o caballo si se requiere grandes cantidades.

.La sangre aislada de estos animales, contiene anticuerpos policlonales , que son múltiples anticuerpos que se unen al mismo antígeno en el suero sanguíneo, al cual se denomina antisuero. También se pueden inyectar antígenos en la yema de huevo de gallina para producirlos.[105].

.Sin embargo, para aplicaciones analíticas es necesaria una mayor especificidad, sobre todo si se trata de detectar moléculas muy pequeñas, así como cuando se usan en aplicaciones terapéuticas, en las que se desea bloquear o detectar marcadores muy específicos.

.Por ello la tecnología de los anticuerpos ha generado algunas variantes, entre las que se destacan:

-Anticuerpos Monoclonales: Si se desea obtener anticuerpos específicos para un único epítipo de un antígeno, se aíslan linfocitos secretores de anticuerpos de un animal, y se immortalizan fusionándolos con una línea celular cancerosa. Las células fusionadas se denominan hibridomas, que continuarán creciendo y secretando anticuerpo en el cultivo.

.Se aíslan las células de hibridoma individuales, mediante clonado por dilución, para generar clones que produzcan todos el mismo anticuerpo. A estos anticuerpos se les denomina

anticuerpos monoclonales.[106]. Los anticuerpos mono y policlonales generados, se pueden purificar utilizando proteína A/G, o cromatografía de afinidad al antígeno.[107].

-Anticuerpos de cadena sencilla: Es posible generar artificialmente un anticuerpo que cuente solo con las regiones variables de la cadena ligera y pesada, unidas por un pequeño péptido o un solo aminoácido. En este caso tendremos anticuerpos de cadena sencilla o scFv's.

.Actualmente se aplican en técnicas como la citometría de flujo o la inmunohistoquímica.[108].

-Abzimas: La mayoría de los anticuerpos se diferencian de otras proteínas por no presentar catálisis enzimática en su función, por lo que tradicionalmente se consideran proteínas de reconocimiento de superficies moleculares.

.Sin embargo, en la década de los años 90 del siglo XX y principios del siglo XXI, diversos estudios de inmunología, encontraron anticuerpos con propiedades catalíticas. Dichos anticuerpos han recibido el nombre de Abzimas.

.Es posible encontrarlas en cantidades bajas en el suero de personas sanas. Un ejemplo de la existencia de las abzimas en el cuerpo humano, fue la detección de Abzimas contra ADN en la leche materna.[109].

.Entre algunas otras de estas actividades catalíticas detectadas, están las de peptidasas inespecíficas y amilolíticas (degradación de almidón). Por otro lado se ha observado un incremento en el nivel de abzimas en enfermedades de tipo autoinmune. Sin embargo, normalmente se fabrican de forma artificial, generando anticuerpos contra el compuesto intermediario de una reacción, para la que se desea crear una enzima. En algunas ocasiones podrían tener aplicaciones terapéuticas e industriales.[110] [111].

-Nanoanticuerpos: Existen propuestas para la utilización terapéutica de anticuerpos monoclonales de camélido, también llamados nanoanticuerpos.

.Éstos son excepcionales en el reino animal, dado su reducido tamaño, debido a que están compuestos únicamente por dos cadenas pesadas.[112].

.Tales peculiaridades les permitirían acceder a localizaciones celulares y antígenos inaccesibles para los anticuerpos normales, además de ser posible su administración oral.[113]; y

-Faboterápicos: Para obtener antídotos contra venenos de picaduras por animales como serpientes o artrópodos, se fabrican antisueros, mediante suero crudo o bien altamente enriquecido en inmunoglobulinas.

.Estos procedimientos producían un gran número de reacciones alérgicas, como anafilaxias o la enfermedad del suero. Para evitarlo, en los años 40 y 50, se realizaron estudios de proteólisis, para reducir al mínimo la parte de la molécula implicada en la neutralización del veneno.

.Finalmente se encontró que el fragmento F (ab')₂, resultante de la digestión con pepsina de los anticuerpos, que carece de las zonas efectoras de la molécula, puede neutralizar igualmente venenos.

.El Prof. Alejandro Alagón Cano, propuso para este enfoque terapéutico, el nombre de faboterapia, observándose una incidencia mucho menor de reacciones adversas al suero, así como un mejor alcance del compartimento extravascular.[114].

-5.8.11)- Véase También.

.Anticuerpo monoclonal;

.Autoanticuerpo;

.Inmunoensayo;

.ELISA;

.ELISPOT;

.Inmunoensayo de polarización fluorescente.

-5.8.12)- 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. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
7. Volver arriba ↑ «New Sculpture Portraying Human Antibody as Protective Angel Installed on Scripps Florida Campus». Archivado desde el original el 17 de noviembre de 2010.
8. Volver arriba ↑ «Protein sculpture inspired by Vitruvian Man». Archivado desde el original el 17 de noviembre de 2010.
9. Volver arriba ↑ AGN (1931). «The Late Baron Shibasaburo Kitasato». *Canadian Medical Association Journal*: 206.
10. Volver arriba ↑ Winau F, Westphal O, Winau R (2004). «Paul Ehrlich--in search of the magic bullet». *Microbes Infect.* 6 (8): 786–9. doi:10.1016/j.micinf.2004.04.003. PMID 15207826.
11. Volver arriba ↑ Silverstein AM (2003). «Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute». *Nat. Immunol.* 4 (5): 425–8. doi:10.1038/ni0503-425. PMID 12719732.
12. Volver arriba ↑ Van Epps HL (2006). «Michael Heidelberger and the demystification of antibodies». *J. Exp. Med.* 203 (1): 5. doi:10.1084/jem.2031fta. PMID 16523537.
13. Volver arriba ↑ Marrack, JR (1938). *Chemistry of antigens and antibodies* (2nd ed. edición). London: His Majesty's Stationery Office. OCLC 3220539.
14. Volver arriba ↑ «The Linus Pauling Papers: How Antibodies and Enzymes Work».
15. Volver arriba ↑ Silverstein AM (2004). «Labeled antigens and antibodies: the evolution of magic markers and magic bullets». *Nat. Immunol.* 5 (12): 1211–7. doi:10.1038/ni1140. PMID 15549122.
16. Volver arriba ↑ Edelman GM, Gally JA (1962). «The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins». *J. Exp. Med.* 116: 207–27. PMID 13889153.
17. 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.
18. ↑ 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.
19. Volver arriba ↑ Tomasi TB (1992). «The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system». *Immunol. Today* 13 (10): 416–8. PMID 1343085.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 20.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.
- 21.Volver arriba ↑ Johansson SG (2006). «The discovery of immunoglobulin E». *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 27 (2 Suppl 1): S3–6. PMID 16722325.
- 22.Volver arriba ↑ Raju, T N (Jan. de 2000). «The Nobel chronicles. 1984: Niels Kai Jerne, (1911-94); César Milstein (b 1926); and Georges Jean Franz Köhler (1946-95)». *The Lancet* 355 (9197): 75. doi:10.1016/S0140-6736(05)72025-0. PMID 10615922. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 23.Volver arriba ↑ Hozumi N, Tonegawa S (1976). «Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 73 (10): 3628–32. PMID 824647.
- 24.Volver arriba ↑ Borghesi L, Milcarek C (2006). «From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion». *Immunol Res* 36 (1-3): 27–32. doi:10.1385/IR:36:1:27. PMID 17337763.
- 25.Volver arriba ↑ Parker D (1993). «T cell-dependent B cell activation». *Annu Rev Immunol* 11: 331–60. doi:10.1146/annurev.iy.11.040193.001555. PMID 8476565.
26. ↑ 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). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 453–456. ISBN 0-7817-3650-1.
- 27.Volver arriba ↑ Tolar P, Sohn HW, Pierce SK (February de 2008). «Viewing the antigen-induced initiation of B-cell activation in living cells». *Immunol. Rev.* 221: 64–76. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00583.x. PMID 18275475. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 28.Volver arriba ↑ Underdown B, Schiff J (1986). «Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface». *Annu Rev Immunol* 4: 389–417. doi:10.1146/annurev.iy.04.040186.002133. PMID 3518747.
29. ↑ Saltar a: a b Geisberger R, Lamers M, Achatz G (2006). «The riddle of the dual expression of IgM and IgD». *Immunology* 118 (4): 429–37. PMID 16895553.
30. ↑ 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.
- 31.Volver arriba ↑ Goding J. «Allotypes of IgM and IgD receptors in the mouse: a probe for lymphocyte differentiation». *Contemp Top Immunobiol* 8: 203–43. PMID 357078.
- 32.Volver arriba ↑ Grubb, R., and Laurell, A. B., *Acta Path. Microb. Scand.*, 39, 390 (1956). PMID 13381487
- 33.Volver arriba ↑ Mattu T, Pleass R, Willis A, Kilian M, Wormald M, Lellouch A, Rudd P, Woof J, Dwek R (1998). «The glycosylation and structure of human serum IgA1, Fab, and Fc regions and the role of N-glycosylation on Fc alpha receptor interactions». *J Biol Chem* 273 (4): 2260–72. doi:10.1074/jbc.273.4.2260. PMID 9442070.
- 34.Volver arriba ↑ Roux K (1999). «Immunoglobulin structure and function as revealed by electron microscopy». *Int Arch Allergy Immunol* 120 (2): 85–99. doi:10.1159/000024226. PMID 10545762.
- 35.Volver arriba ↑ [[1]
[<http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/BIOBK/ANTIBODY.gif%5D>]. Falta el | título= (ayuda)
- 36.Volver arriba ↑ Stevenson, JR (18 de agosto). «Immunoglobulin Structure and Function». CAS, Universidad de Miami. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)

- 37.Volver arriba ↑ Barclay A (2003). «Membrane proteins with immunoglobulin-like domains--a master superfamily of interaction molecules». *Semin Immunol* 15 (4): 215–23. doi:10.1016/S1044-5323(03)00047-2. PMID 14690046.
- 38.Volver arriba ↑ Murre C, y otros: (2008). «The 3D structure of the immunoglobulin heavy-chain locus: implications for long-range genomic interactions». *Cell* 133 (2). PMID 18423198.
- 39.Volver arriba ↑ Putnam FW, Liu YS, Low TL (1979). «Primary structure of a human IgA1 immunoglobulin. IV. Streptococcal IgA1 protease, digestion, Fab and Fc fragments, and the complete amino acid sequence of the alpha 1 heavy chain». *J Biol Chem* 254 (8): 2865–74. PMID 107164.
- 40.Volver arriba ↑ Huber R (1980). «Spatial structure of immunoglobulin molecules». *Klin Wochenschr* 58 (22): 1217–31. doi:10.1007/BF01478928. PMID 6780722.
- 41.Volver arriba ↑ Heyman B (1996). «Complement and Fc-receptors in regulation of the antibody response». *Immunol Lett* 54 (2-3): 195–9. doi:10.1016/S0165-2478(96)02672-7. PMID 9052877.
42. ↑ Saltar a: a b Ravetch J, Bolland S (2001). «IgG Fc receptors». *Annu Rev Immunol* 19: 275–90. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PMID 11244038.
- Volver arriba ↑ Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). «The role of the complement system in innate immunity». *Immunol Res* 33 (2): 103–12. doi:10.1385/IR:33:2:103. PMID 16234578.
- 43.Volver arriba ↑ Mian I, Bradwell A, Olson A (1991). «Structure, function and properties of antibody binding sites». *J Mol Biol* 217 (1): 133–51. doi:10.1016/0022-2836(91)90617-F. PMID 1988675.
- 44.Volver arriba ↑ Fanning LJ, Connor AM, Wu GE (1996). «Development of the immunoglobulin repertoire». *Clin. Immunol. Immunopathol.* 79 (1): 1–14. PMID 8612345.
45. ↑ Saltar a: a b Nemazee D (2006). «Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance». *Nat Rev Immunol* 6 (10): 728–40. doi:10.1038/nri1939. PMID 16998507.
- 46.Volver arriba ↑ Peter Parham. "The Immune System. 2nd ed. Garland Science: New York, 2005. pg.47-62
- 47.Volver arriba ↑ Bergman Y, Cedar H (2004). «A stepwise epigenetic process controls immunoglobulin allelic exclusion». *Nat Rev Immunol* 4 (10): 753–61. doi:10.1038/nri1458. PMID 15459667.
- 48.Volver arriba ↑ Honjo T, Habu S (1985). «Origin of immune diversity: genetic variation and selection». *Annu Rev Biochem* 54: 803–30. doi:10.1146/annurev.bi.54.070185.004103. PMID 3927822.
49. ↑ Saltar a: a b Or-Guil M, Wittenbrink N, Weiser AA, Schuchhardt J (2007). «Recirculation of germinal center B cells: a multilevel selection strategy for antibody maturation». *Immunol. Rev.* 216: 130–41. doi:10.1111/j.1600-065X.2007.00507.x. PMID 17367339.
- 50.Volver arriba ↑ Neuberger M, Ehrenstein M, Rada C, Sale J, Batista F, Williams G, Milstein C (2000). «Memory in the B-cell compartment: antibody affinity maturation». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355 (1395): 357–60. doi:10.1098/rstb.2000.0573. PMID 10794054.
- 51.Volver arriba ↑ Stavnezer J, Amemiya CT (2004). «Evolution of isotype switching». *Semin. Immunol.* 16 (4): 257–75. doi:10.1016/j.smim.2004.08.005. PMID 15522624.
- 52.Volver arriba ↑ Durandy A (2003). «Activation-induced cytidine deaminase: a dual role in class-switch recombination and somatic hypermutation». *Eur. J. Immunol.* 33 (8): 2069–73. doi:10.1002/eji.200324133. PMID 12884279.
- 53.Volver arriba ↑ Casali P, Zan H (2004). «Class switching and Myc translocation: how does DNA break?». *Nat. Immunol.* 5 (11): 1101–3. doi:10.1038/ni1104-1101. PMID 15496946.
- 54.Volver arriba ↑ Lieber MR, Yu K, Raghavan SC (2006). «Roles of nonhomologous DNA end joining, V(D)J recombination, and class switch recombination in chromosomal

- translocations». *DNA Repair (Amst.)* 5 (9-10): 1234–45. doi:10.1016/j.dnarep.2006.05.013. PMID 16793349.
- 55.Volver arriba ↑ Weill, JC y otros: (1989). «Somatic hyperconversion diversifies the single VH gene of the chicken with a high incidence in the D region». *Cell* 59.
- 56.Volver arriba ↑ Knight, KL: (1992). «Restricted VH gene usage and generation of antibody diversity in rabbit.». *annu. Rev. immunol.* 10.
- 57.Volver arriba ↑ Litman, G; Cannon, JP y Dishaw, LJ: (noviembre 2005). «Reconstructing immune phylogeny:new perspectives». *Nature* 5.
- 58.Volver arriba ↑ Bateman, A; Eddy, SR y Chothia, C (1996). «Members of the immunoglobulin superfamily in bacteria». *Protein Science* 5 (5). PMID 8880921.
- 59.Volver arriba ↑ Dersch P, Isberg RR. (2000). «An immunoglobulin superfamily-like domain unique to the *Yersinia pseudotuberculosis* invasin protein is required for stimulation of bacterial uptake via integrin receptors.». *Infect Immun* 68 (5). PMID 10768991.
- 60.Volver arriba ↑ Matsunaga, J; Ko, AI y colaboradores: (2005). «Pathogenic *Leptospira* species express surface-exposed proteins belonging to the bacterial immunoglobulin superfamily». *Mol Microbiol* 49 (4). PMID 1237129.
- 61.Volver arriba ↑ ateman A, Eddy SR, Mesyanzhinov VV: (1997). «A member of the immunoglobulin superfamily in bacteriophage T4». *Virus Genes* 14 (2). PMID 9237357.
- Volver arriba ↑ Wojciechowicz D, Lu CF, Kurjan J, Lipke PN (1993). «Cell surface anchorage and ligand-binding domains of the *Saccharomyces cerevisiae* cell adhesion protein alpha-agglutinin, a member of the immunoglobulin superfamily». *Mol Cell Biol* 13 (4). PMID 8455628.
- 62.Volver arriba ↑ Grigorescu A, Chen MH, Zhao H, Kahn PC, Lipke PN (2000). «A CD2-based model of yeast alpha-agglutinin elucidates solution properties and binding characteristics». *IUBMB Life* 50 (2). PMID 11185954.
- 63.Volver arriba ↑ Nick Matzke (28 de abril). «Postulated intermediates in the molecular evolution of the Ig and TCR loci». *Annotated Bibliography on the Evolutionary Origin of the Vertebrate Immune System. Journal of Experimental Medicine.* La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 64.Volver arriba ↑ Müller CI, Blumbach B, Krasko A, Schröder HC (2001). «Receptor protein-tyrosine phosphatases: origin of domains (catalytic domain, Ig-related domain, fibronectin type III module) based on the sequence of the sponge *Geodia cydonium*». *Gene* 262 (1-2). PMID 11179687.
- 65.Volver arriba ↑ Kubrycht J, Borecký J, Soucek P, Jezek P (2004). «Sequence similarities of protein kinase substrates and inhibitors with immunoglobulins and model immunoglobulin homologue: cell adhesion molecule from the living fossil sponge *Geodia cydonium*. Mapping of coherent database similarities and implications for evolution of CDR1 and hypermutation». *Folia Microbiol* (49). 3 PMID 15259763.
- 66.Volver arriba ↑ Brümmendorf, T y Lemmon, V: (2001). «Immunoglobulin superfamily receptors: cis-interactions, intracellular adapters and alternative splicing regulate adhesion». *Current opinion in cell biology* 13 (5). doi 10.1016/S0955-0674(00)00259-3.
- 67.Volver arriba ↑ Strecker, G y otros: (2004). «Molecular recognition between glyconectins as an adhesion self-assembly pathway to multicellularity». *J Biol Chem.* 279 (15). PMID 14701844.
- 68.Volver arriba ↑ «The Evolution of Adaptive Immune Systems». *Cell* (124). 2006. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.001.
- 69.Volver arriba ↑ Litman, GW y otros: (2006). «Genomic Insights into the Immune System of the Sea Urchin». *Science* 314 (5801). DOI 10.1126/science.1134301.
- 70.Volver arriba ↑ Noverr, MC y Huffnagle, GB. «Does the microbiota regulate immune responses outside the gut?». *Trends Microbiol* 12. PMID.

- 71.Volver arriba ↑ Oren M, Douek J, Fishelson Z, Rinkevich B: (2007). «Identification of immune-relevant genes in histoincompatible rejecting colonies of the tunicate *Botryllus schlosseri*». *Dev Comp Immunol* 31 (9). PMID 17287019.
- 72.Volver arriba ↑ Pancer Z, Diehl-Seifert B, Rinkevich B, Müller WE: (1997). «A novel tunicate (*Botryllus schlosseri*) putative C-type lectin features an immunoglobulin domain». *DNA Cell Biol.* 16 (6). PMID 9212174.
- 73.Volver arriba ↑ Kapitonov, VV;Jurka, J: (2005). «RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons». *PLoS Biol.* 3.
- 74.Volver arriba ↑ Cannon JP, Haire RN, Litman GW: (2002). «Identification of diversified genes that contain immunoglobulin-like variable regions in a protochordate». *Nat Immunol* 3 (12). PMID 12415263.
- 75.Volver arriba ↑ Hernández Prada JA, Haire RN, Allaire M, Jakoncic J, Stojanoff V, Cannon JP, Litman GW, Ostrov DA: (2006). [16799561 «Ancient evolutionary origin of diversified variable regions demonstrated by crystal structures of an immune-type receptor in amphioxus»] |url= incorrecta (ayuda). *Nature immunology* 7 (8). PMID.
- 76.Volver arriba ↑ Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ, Haire RN, Eason DD, Yoder JA, Prada JH, Ostrov DA: (2007). «Immunoglobulin variable regions in molecules exhibiting characteristics of innate and adaptive immune receptors». *Immunol Res.* 38 (1-3). PMID 17917037.
- 77.Volver arriba ↑ Cooper, MD y Alder, MN (2006). «The Evolution of Adaptive Immune Systems». *Cell* 124. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.001.
- 78.Volver arriba ↑ Janvier, P (1999). «Catching the first fish». *Nature* 402. PMID.
- 79.Volver arriba ↑ Stein Tore Solem and Jørgen Stenvik. Antibody repertoire development in teleosts--a review with emphasis on salmonids and *Gadus morhua* L. *Developmental & Comparative Immunology*, Volume 30, Issues 1-2, Antibody repertoire development, 2006, Pages 57-76.
- 80.Volver arriba ↑ J.D. Hansen, E.D. Landis and R.B. Phillips. Discovery of a unique Ig heavy-chain isotype (IgT) in rainbow trout: Implications for a distinctive B cell developmental pathway in teleost fish. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. Volume 102, Issue 19, 2005, pages 6919-24.
- 81.Volver arriba ↑ N. Danilova, J. Bussmann, K. Jekosch, L.A Steiner. The immunoglobulin heavy-chain locus in zebrafish: identification and expression of a previously unknown isotype, immunoglobulin Z. *Nature Immunology*, Volume 6, Issue 3, 2005, pages 295-302.
- 82.Volver arriba ↑ H. Dooley and M.F. Flajnik. Antibody repertoire development in cartilaginous fish. *Developmental & Comparative Immunology*, Volume 30, Issues 1-2, Antibody repertoire development, 2006, Pages 43-56.
- 83.Volver arriba ↑ «Animated depictions of how antibodies are used in [[ELISA]] assays». Cellular Technology Ltd.—Europe. Consultado el 8 de mayo de 2007. Wikienlace dentro del título de la URL (ayuda)
- 84.Volver arriba ↑ «Animated depictions of how antibodies are used in [[ELISPOT]] assays». Cellular Technology Ltd.—Europe. Consultado el 8 de mayo de 2007. Wikienlace dentro del título de la URL (ayuda)
- 85.Volver arriba ↑ Stern P (2006). «Current possibilities of turbidimetry and nephelometry». *Klin Biochem Metab* 14 (3): 146–151.
86. ↑ Saltar a: a b Dean, Laura (2005). «Chapter 4: Hemolytic disease of the newborn». *Blood Groups and Red Cell Antigens*. NCBI Bethesda (MD): National Library of Medicine (US),.
- 87.Volver arriba ↑ Feldmann M, Maini R (2001). «Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?». *Annu Rev Immunol* 19: 163–96. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.163. PMID 11244034.

- 88.Volver arriba ↑ Doggrell S (2003). «Is natalizumab a breakthrough in the treatment of múltiple sclerosis?». *Expert Opin Pharmacother* 4 (6): 999–1001. doi:10.1517/14656566.4.6.999. PMID 12783595.
- 89.Volver arriba ↑ Krueger G, Langley R, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley L, Lebwohl M (2007). «A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis». *N Engl J Med* 356 (6): 580–92. doi:10.1056/NEJMoa062382. PMID 17287478.
- Volver arriba ↑ Plosker G, Figgitt D (2003). «Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia». *Drugs* 63 (8): 803–43. doi:10.2165/00003495-200363080-00005. PMID 12662126.
- 90.Volver arriba ↑ Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, Gutheil J, Harris L, Fehrenbacher L, Slamon D, Murphy M, Novotny W, Burchmore M, Shak S, Stewart S (2001). «First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer». *Oncology*. 61 Suppl 2: 37–42. doi:10.1159/000055400. PMID 11694786.
- 91.Volver arriba ↑ LeBien TW (2000). «Fates of human B-cell precursors». *Blood* 96 (1): 9–23. PMID 10891425.
- 92.Volver arriba ↑ Ghaffer A (26 de marzo de 2006). «Immunization». *Immunology - Chapter 14*. University of South Carolina School of Medicine. Consultado el 6 de junio de 2007.
- 93.↑ Saltar a: a b Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Aerde J, Wilson R, Davies G, Désilets V, Summers A, Wyatt P, Young D (2003). «Prevention of Rh alloimmunization». *J Obstet Gynaecol Can* 25 (9): 765–73. PMID 12970812.
- 94.Volver arriba ↑ Urbaniak S, Greiss M (2000). «RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn». *Blood Rev* 14 (1): 44–61. doi:10.1054/blre.1999.0123. PMID 10805260.
- 95.↑ Saltar a: a b Brehm-Stecher B, Johnson E (2004). «Single-cell microbiology: tools, technologies, and applications». *Microbiol Mol Biol Rev* 68 (3): 538–59. doi:10.1128/MMBR.68.3.538-559.2004. PMID 15353569.
- 96.Volver arriba ↑ Williams N (2000). «Immunoprecipitation procedures». *Methods Cell Biol* 62: 449–53. doi:10.1016/S0091-679X(08)61549-6. PMID 10503210.
- 97.Volver arriba ↑ Kurien B, Scofield R (2006). «Western blotting». *Methods* 38 (4): 283–93. doi:10.1016/j.ymeth.2005.11.007. PMID 16483794.
- 98.Volver arriba ↑ Scanziani E. «Immunohistochemical staining of fixed tissues». *Methods Mol Biol* 104: 133–40. PMID 9711649.
- 99.Volver arriba ↑ Reen DJ. (1994). «Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)». *Methods Mol Biol*. 32: 461–6. PMID 7951745.
- 100.Volver arriba ↑ Kalyuzhny AE (2005). «Chemistry and biology of the ELISPOT assay». *Methods Mol Biol*. 302: 15–31. PMID 15937343.
- 101.Volver arriba ↑ Tini M, Jewell UR, Camenisch G, Chilov D, Gassmann M (2002). «Generation and application of chicken egg-yolk antibodies». *Comp. Biochem. Physiol., Part a Mol. Integr. Physiol.* 131 (3): 569–74. PMID 11867282.
- 102.Volver arriba ↑ Cole SP, Campling BG, Atlaw T, Kozbor D, Roder JC (1984). «Human monoclonal antibodies». *Mol. Cell. Biochem.* 62 (2): 109–20. PMID 6087121.
- 103.Volver arriba ↑ Kabir S (2002). «Immunoglobulin purification by affinity chromatography using protein A mimetic ligands prepared by combinatorial chemical synthesis». *Immunol Invest* 31 (3-4): 263–78. doi:10.1081/IMM-120016245. PMID 12472184.
- 104.Volver arriba ↑ Lennard, S (2001). «Standard Protocols for the Construction of scFv Libraries». *Springer protocols*. DOI 10.1385/1-59259-240-6:059.
- 105.Volver arriba ↑ Altria, KD (1996). *Capillary Electrophoresis Guidebook Principles, Operation, and Applications*, página 226. Humana Press. ISBN 1-59259-538-3.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

- 106.Volver arriba ↑ Blackburn, GM y colaboradores: (1996). «Toward antibody-directed "abzyme" prodrug therapy, ADAPT: carbamate prodrug activation by a catalytic antibody and its in vitro application to human tumor cell killing». PNAS 93 (2).
- 107.Volver arriba ↑ Shiro Kobayashi, Helmut Ritter, David Kaplan (2006). Enzyme-Catalyzed Synthesis of Polymers, pág. 206. Birkhäuser. ISBN 3-540-29212-8.
- 108.Volver arriba ↑ Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, Robinson G, Hamers C, Songa EB, Bendahman N, Hamers R., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8
- 109.Volver arriba ↑ «Nanobodies herald a new era in cancer therapy». Medical News. mayo de 2004. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda)
- 110.Volver arriba ↑ Cano, AA. «ANTICUERPOS TERAPEUTICOS: EL CASO DE LOS ANTIVENENOS». Sociedad Mexicana de Bioquímica. Consultado el 25 de agosto de 2008. La referencia utiliza parámetros obsoletos (ayuda).

-5.8.13)- Bibliografía.

- Barmaimon Enrique, Tratado de Neuroanatomía Funcional. 3 volúmenes. Ed. EDUSMP.(1984).Lima, Perú.
- Barmaimon Enrique. Envejecimiento. Ed. Virtual. (2011).1ªEd. Montevideo Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Libro Historia de la Anestesia, la Reanimación y los Cuidados Intensivos. 4 Tomos.(1984).1ªEd. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon Enrique. Historia Medicina, Psiquiatría, Gerontología, Envejecimiento y Geriatria. (2015). 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay.
- Barmaimon,Enrique.(2015).Historia Ciencias Cognitivas.3 Tomos. 1ªEd. Virtual, . Montevideo, Uruguay .
- Barmaimon, Enrique.(2016).Libro Historia, Patología, Clínica y Terapéutica Ciencias Cognitivas. 3 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Medicina Perioperatoria.6 Tomos 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- Barmaimon, Enrique.(2017).Libro Anesrtesia Locorregional. 6 Tomos. 1ª Ed. Virtual. Montevideo, Uruguay. .(<http://www.bvssmu.org.uy/>).
- [Biblioteca Virtual en Salud](http://www.BVSSMU@org.uy) (BVS). (<http://www.BVSSMU@org.uy>).
- Janeway, CA; Staff, VV. Traducción de Eva Sanz (2003). Inmunobiología: el sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Elsevier España. ISBN 978-84-458-1176-4.
- Peña Martínez, J (Coordinador) (1998). Inmunología. Pirámide. ISBN 84-368-1213-1. Disponible una versión online en <http://www.uco.es>

-5.8.14)- Enlaces Externos.

 Wikimedia Commons alberga contenido multimedia sobre AnticuerpoCommons.

Animaciones que representan cómo anticuerpos se utilizan en las técnicas de ELISPOT y ELISA (inglés)

Bibliografía anotada sobre evolución del sistema inmunitario en vertebrados (Inglés)

Nanobodies (material gráfico)

Anticuerpo base de datos

BBC Mundo: Hallan "superanticuerpo" contra todos los virus de gripe.

LIBRO ANESTESIA LOCORREGIONAL- PROF. DR. ENRIQUE BARMAIMON- 6 TOMOS- AÑO 2017.10.- TOMO II -

Nota sobre licencia: Algunos de los contenidos del presente artículo han sido traducidos o modificados de Antikörper, antibody y anticorps de las wikipedias alemana, inglesa y francesa respectivamente, todas ellas bajo licencia GFDL.Obtenido de

«<https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticuerpo&oldid=86151016>»

.Categoría: Anticuerpos.

Esta página fue modificada por última vez el 27 agosto 2017 a las 10:04.

0 0 0 0 0 0.