

Neuroendocrinología. El estrés y la PNIc

PNI Europe Team
2019 - 2021

Objetivos de aprendizaje:

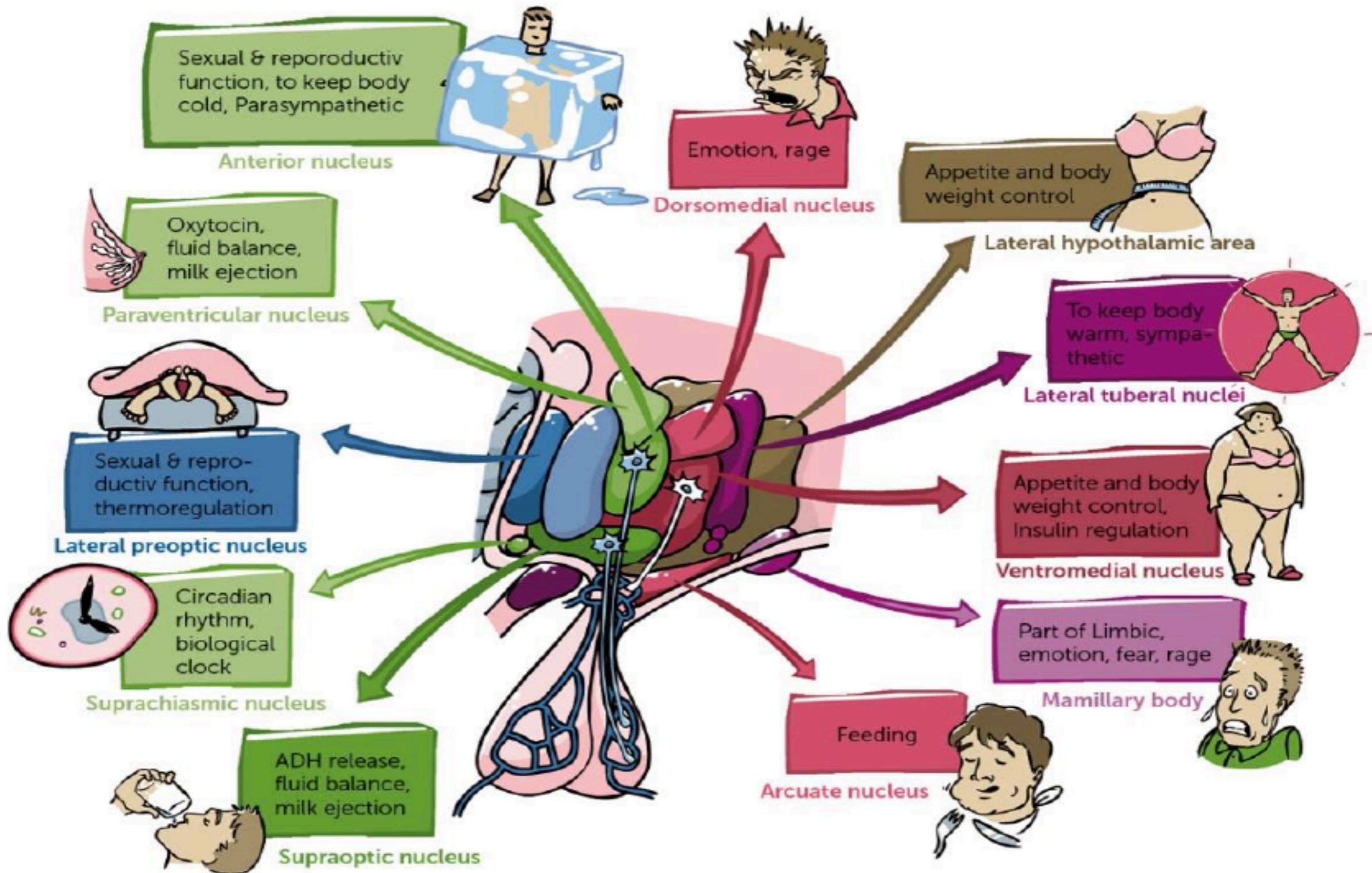
1. Conocer la diferencia entre homeostasis y alostasis. Entender el modo en que se organiza a través del sistema nervioso neurovegetativo así como de los ejes hipotalámicos hipofisarios.
2. Ser capaz de analizar la función del hipotálamo, usando tanto elementos de medición validados como parámetros funcionales en relación con el estrés y la resiliencia.
3. Ser capaz de tratar pacientes con enfermedades crónicas no infecciosas basando su intervención en un análisis tanto conductual como metabólico del propio paciente.
4. Ser capaz de tratar pacientes que presenten neuroinflamación hipotalámica, ya que se trata del mecanismo de acción más presente en la mayoría, por no decir todas las enfermedades crónicas no contagiosas.

Fin de la formación

1. Convertirse en un especialista en PNlc capaz de utilizar adecuadamente los metamodelos de esta disciplina e identificar los mecanismos de acción para poder optar por la intervención más adecuada de entre el abanico completo de tratamientos disponibles.
2. Convertirse en un especialista en PNlc capaz de aplicar los conocimientos adquiridos tanto a nivel individual como en sus diferentes entornos: familiar, empresarial y/o social.

Día 1
Del estrés a la angustia
Aprendizaje Activo

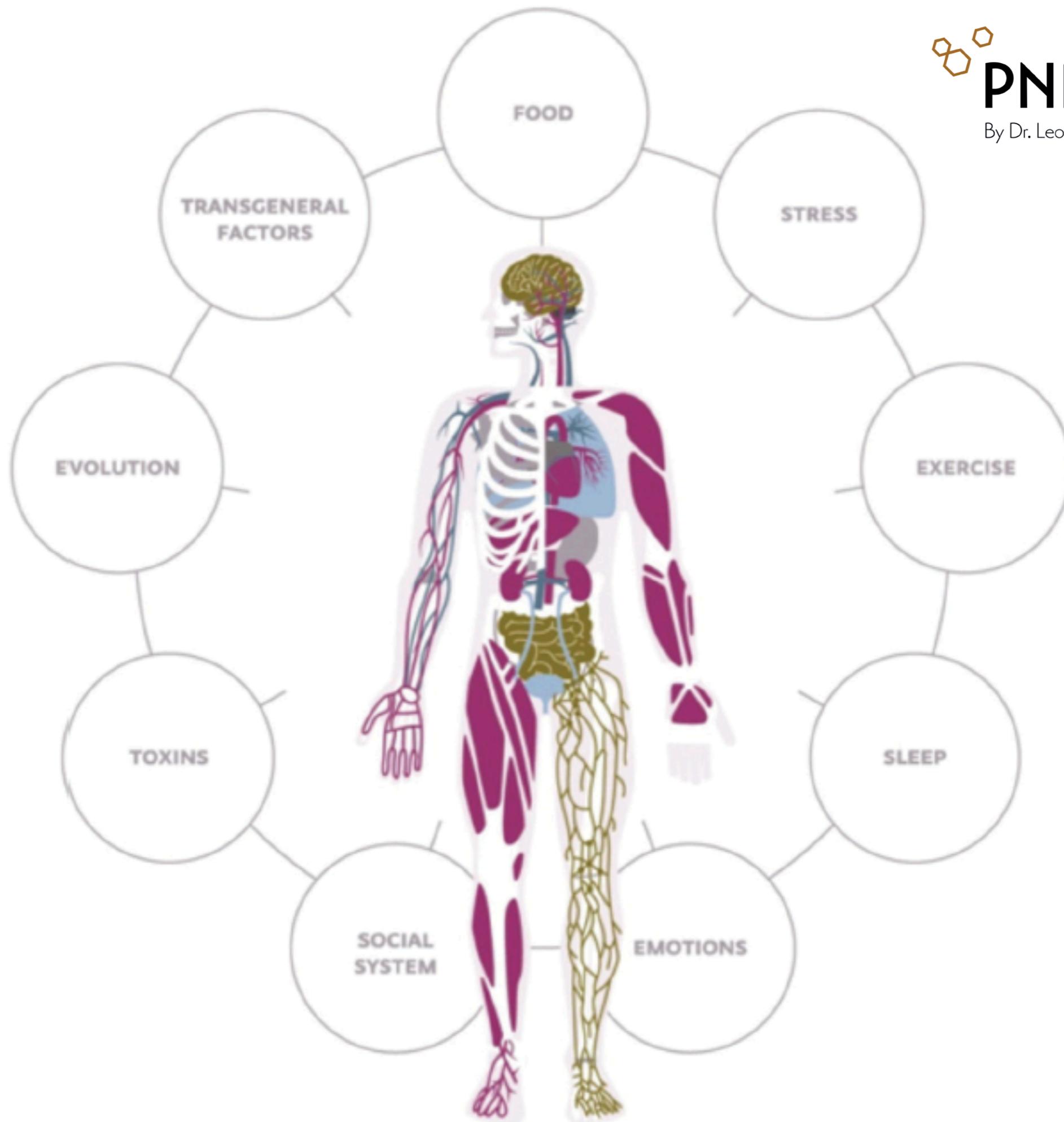
La PNIc en poco más de 4gr

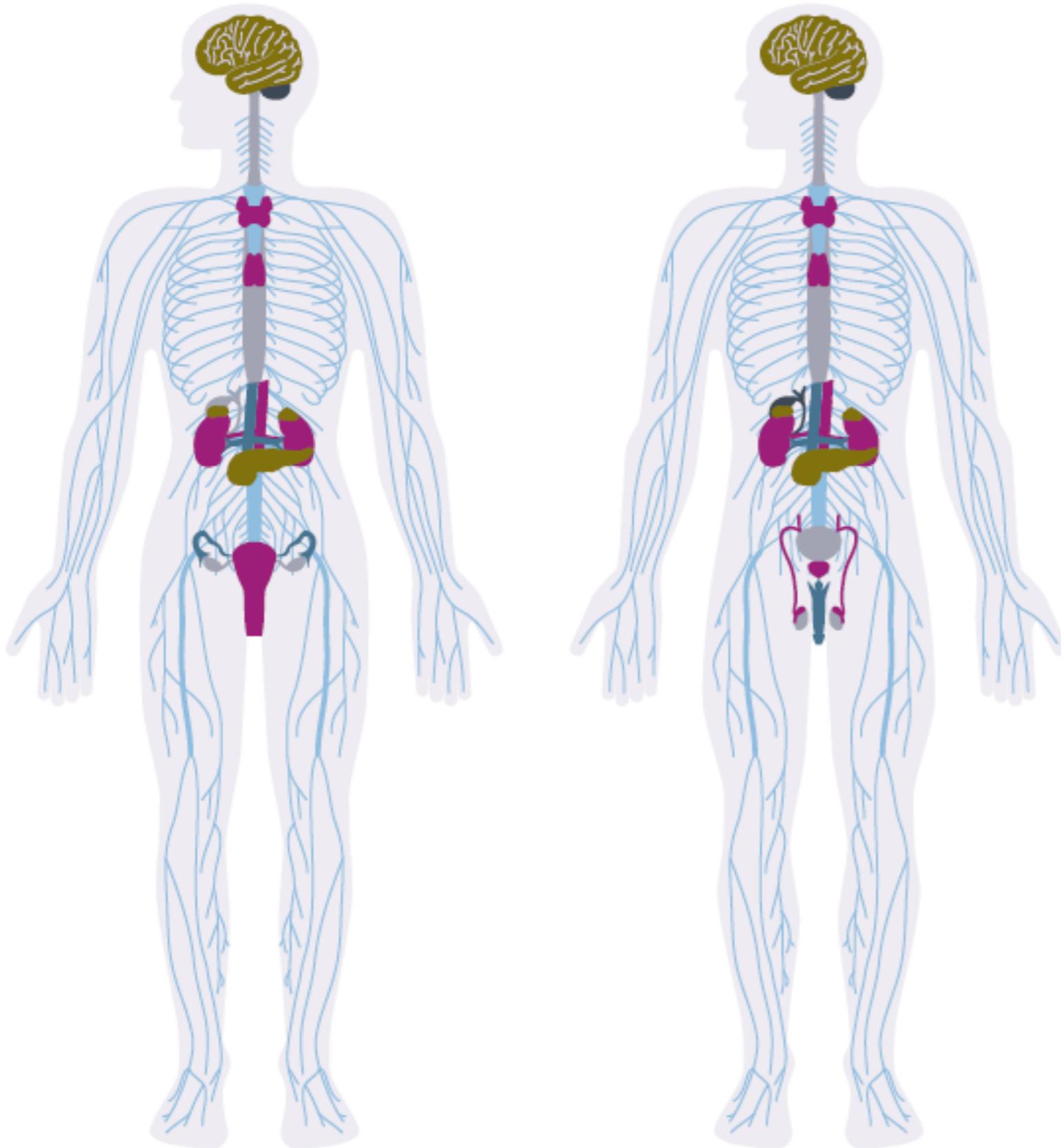


Día 1

Estrés agudo

Una interacción entre la P, la N y la I





El sistema neuroendocrinológico. En este módulo, nos enfocamos en el sistema de estrés: el cerebro, la glándula tiroides, los riñones, las glándulas suprarrenales y la comunicación entre estos órganos.

Salud



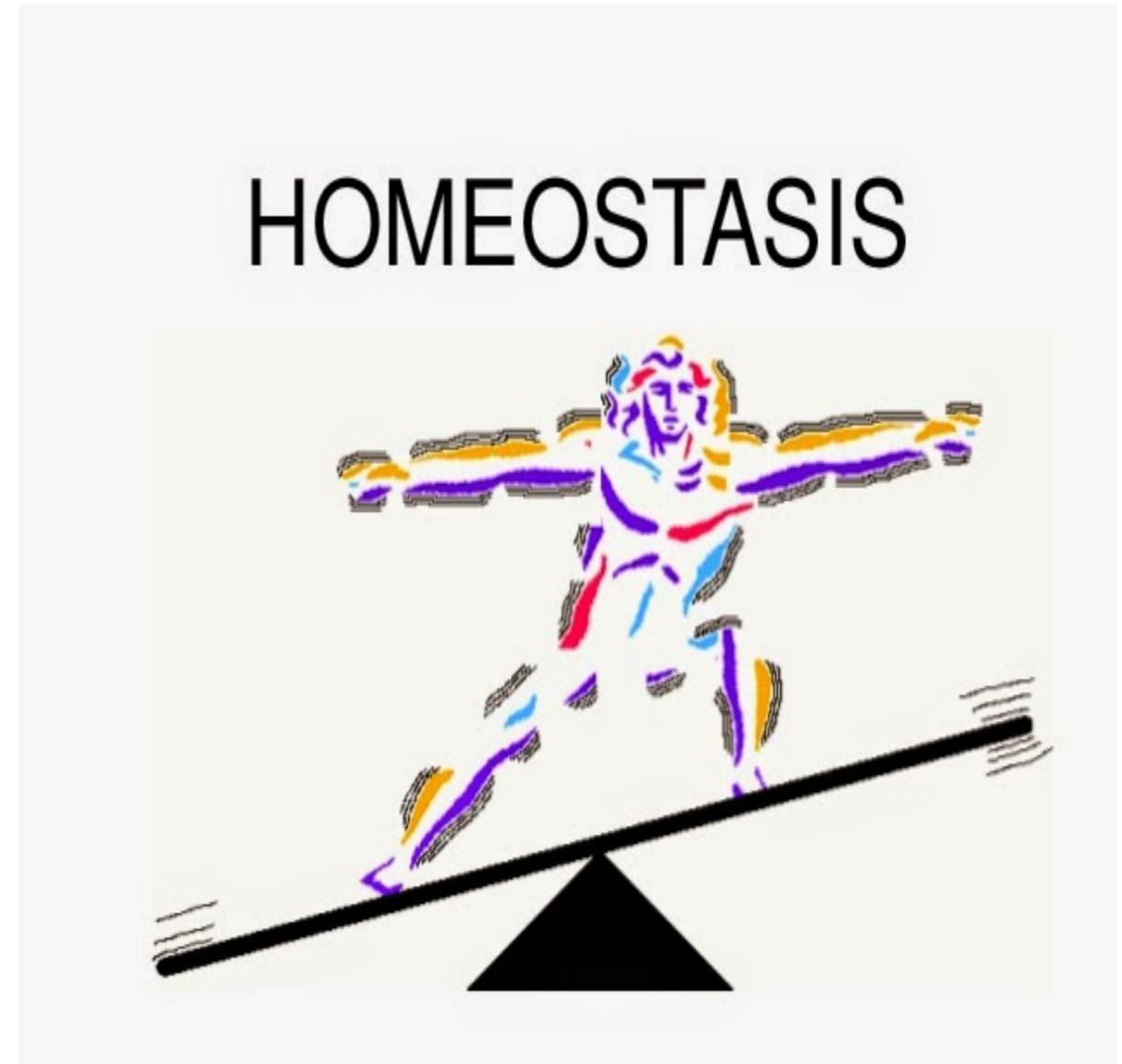
Capacidad de **RECUPERAR** el equilibrio homeostático a su debido tiempo

Homeostasis

Del griego:

HOMEIO de *homos- similar*

STASIS- *estado, estabilidad*



Conjunto coordinado de fenómenos fisiológicos de autorregulación del organismo encargados de mantener la constancia del medio interno

Percepción homeostática: peligro

Los siete sentidos

Externos

Olfato
Gusto
Tacto
Auditivo
Visión

Internos

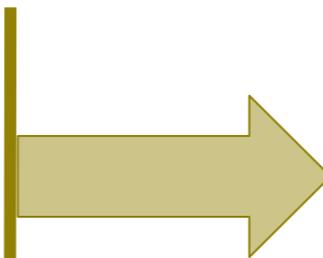
Sistema inmune
Interocepción
Nocicepción

Evolución: Supervivencia + reproducción

| FACTORES DE PRESIÓN EVOLUTIVA | CAUSA DE MUERTE | RESPUESTA ADAPTATIVA DE SOLUCIÓN |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| HAMBRE | Carencia de Glucosa/Na | Resistencia a la Insulina, Leptina, RAA |
| SED | Carencia de glucosa, NA y agua | RAA |
| INFECCIÓN | Carencia de glucosa, Na y agua | Sistema Inmune, SNS, HPA, RAA |
| VIOLENCIA | Deficiencia de Glucosa, sodio y agua | Sistema Inmune, SNS, HPA |
| CLIMATOLOGÍA | Deficiencia de Glucosa, Na y agua | SNS, HPT, HPA |

Homeostatic feelings

- **SED/HAMBRE**
- **HIPOXIA/HIPERCAPNIA**
- **PICOR**
- **FRIO/CALOR**
- **SENSUAL TOUCH**
- **DISTENSIÓN VISCERAL**
- **TENSIÓN MUSCULAR**
- **DOLOR**
- **MIEDO**
- **LÍBIDO**
- **FATIGA**
- **TRISTEZA**
- **CURIOSIDAD**



INDUCEN MOVIMIENTO MOTIVADO
BÚSQUEDA
E-MOCION / E-MOVERE



Todo síntoma es una búsqueda frustrada.
Solms, Turnbull 2007

Estrés

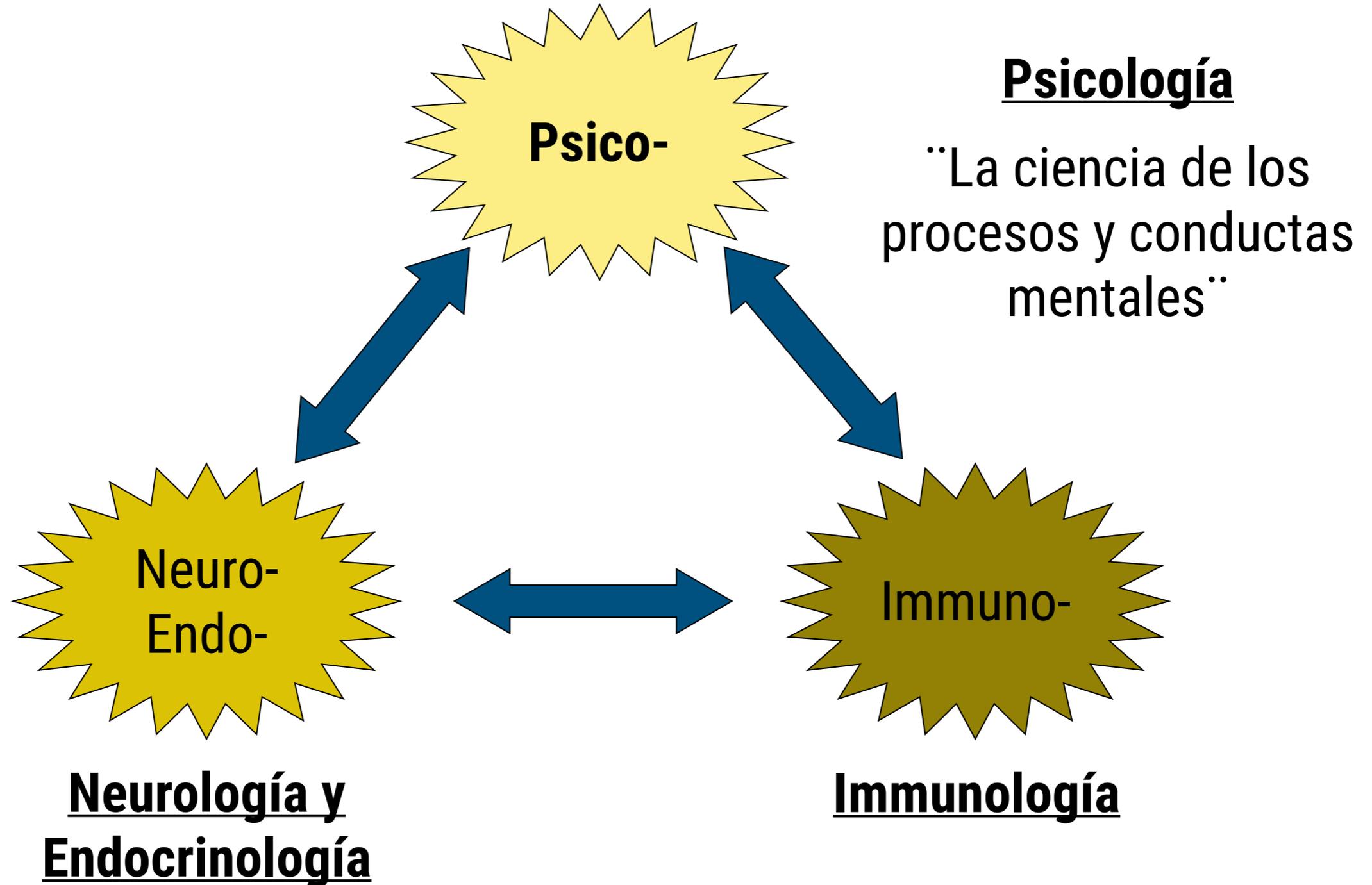
Una de las palabras más utilizadas en la sociedad moderna

Todos conocemos el estrés y frecuentemente reportamos sobre el mismo,
todos sabemos :

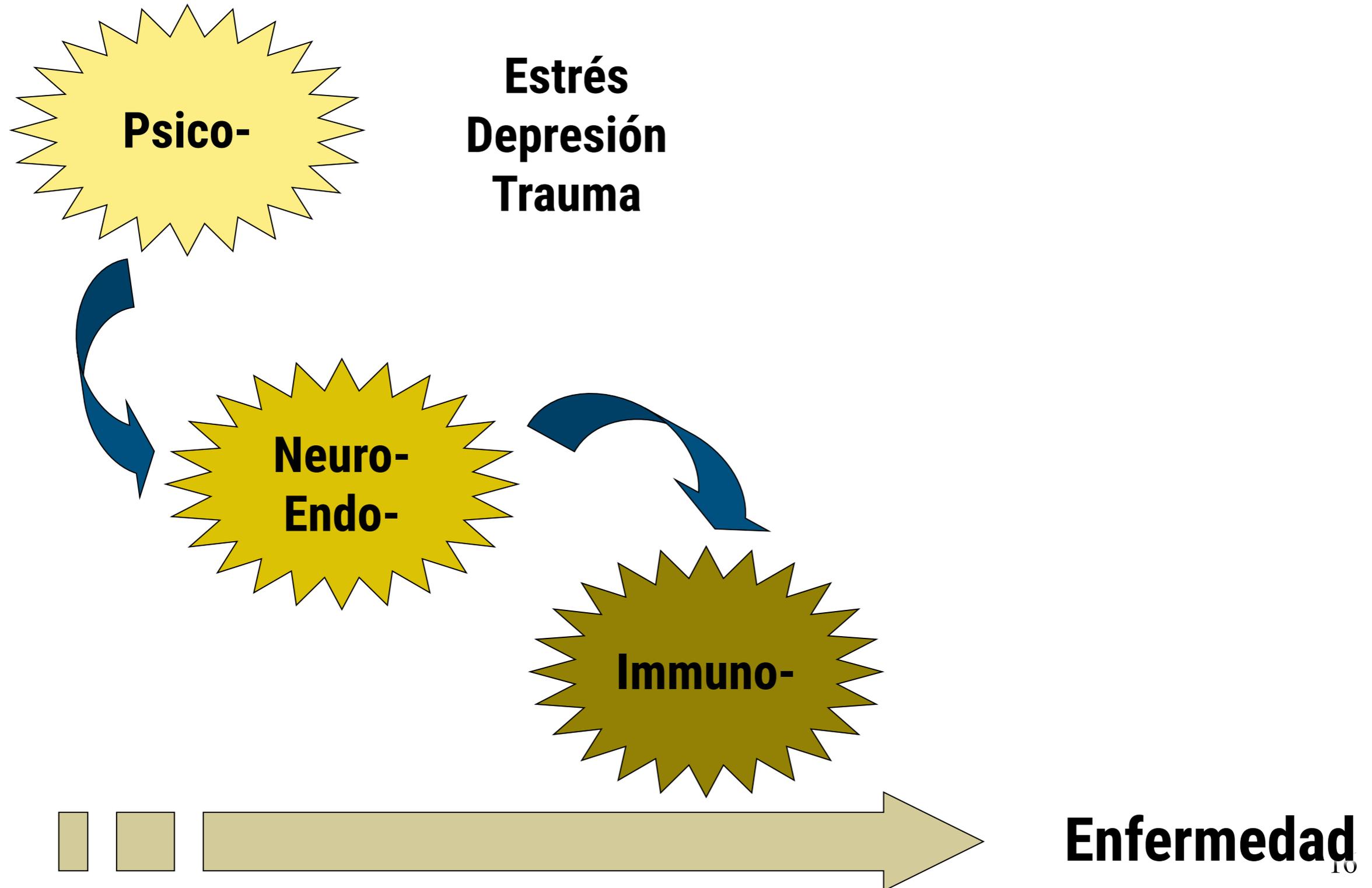
“El ESTRÉS hace enfermar a la gente”

(Pero, ¿es esto cierto? Y de serlo, ¿cómo funciona?)

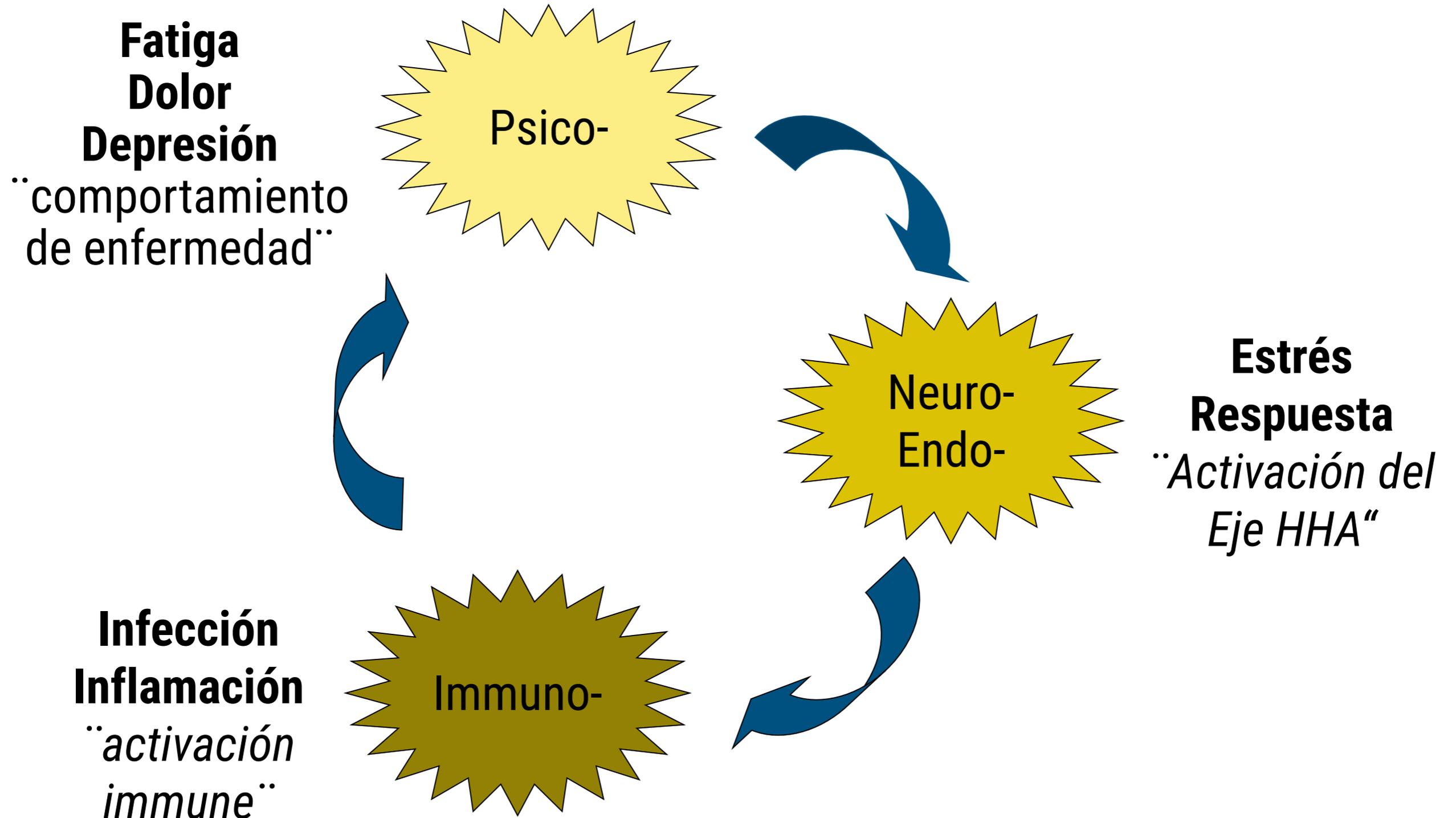
Conexión entre psicología, neuroendocrinología e inmunología



Vías Típicas (1)



Vías Típicas (2)

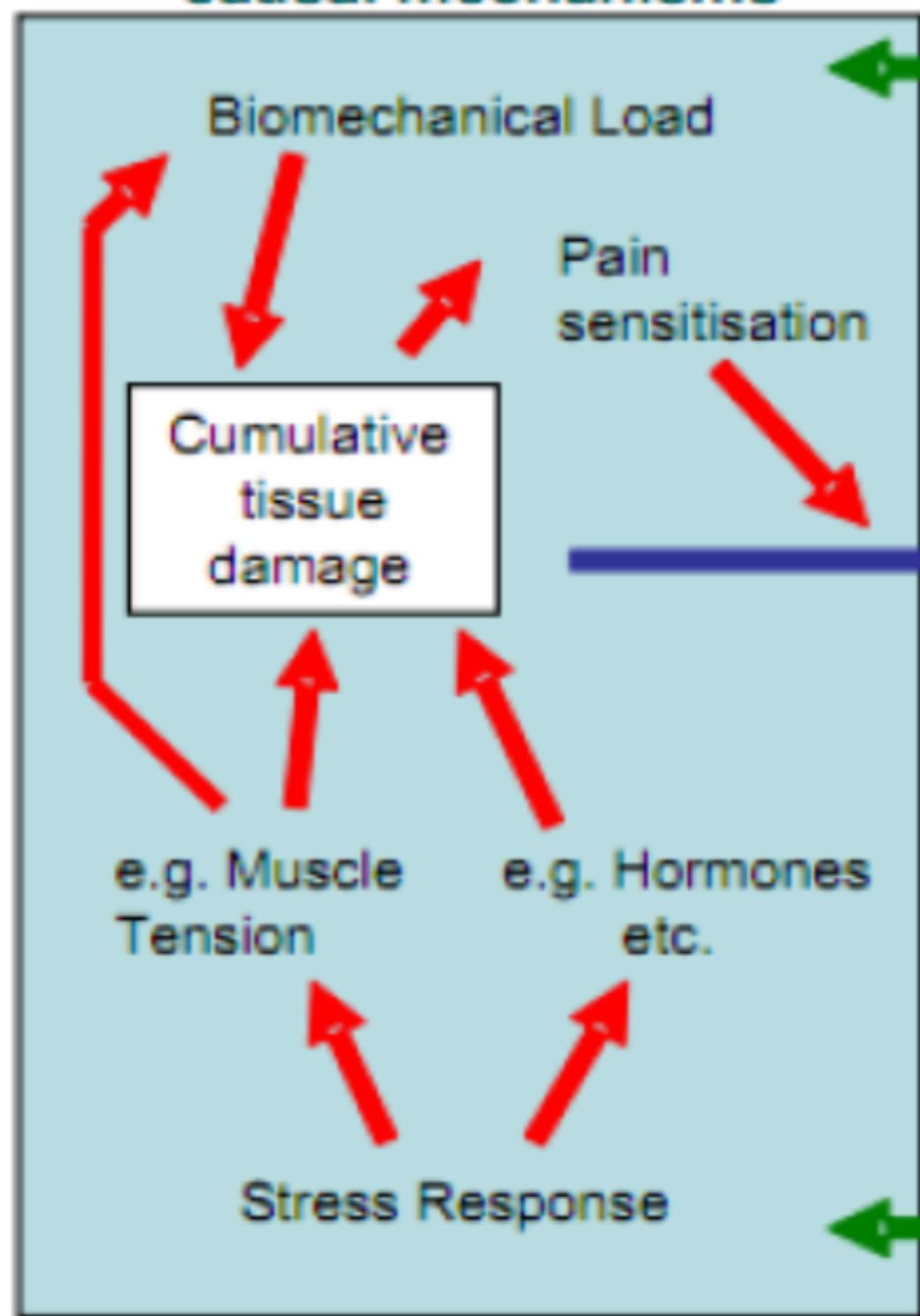


Día 1

Factores evolutivos y la respuesta al estrés

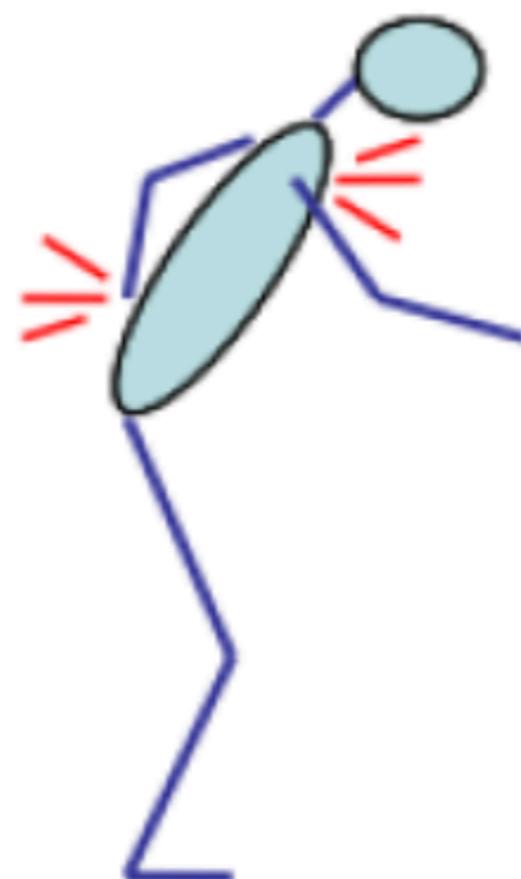
INTERNAL PROCESSES – causal mechanisms

HAZARDS



e.g.
cumulative
compression

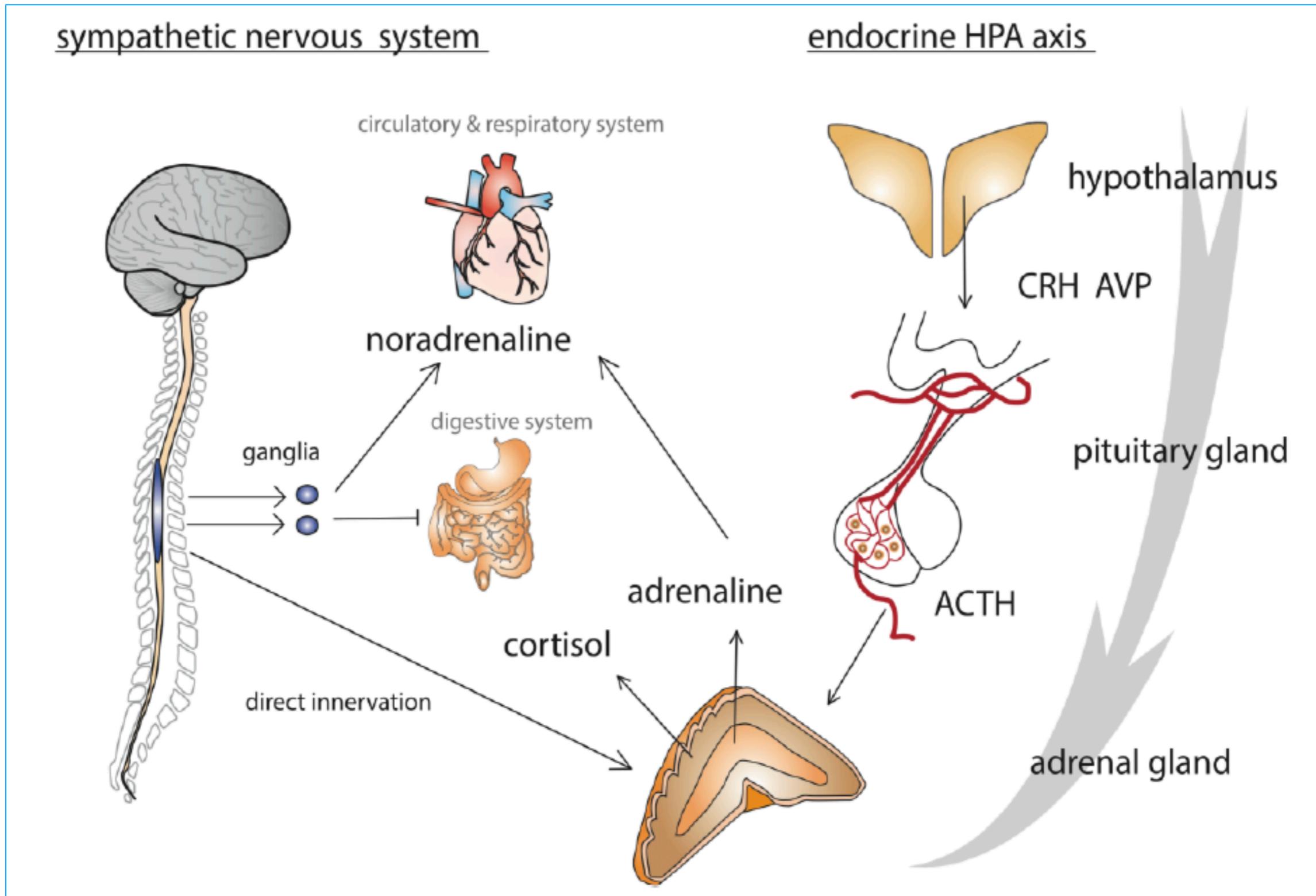
PHYSICAL



e.g.
work overload,
lack of 'control'

PSYCHOSOCIAL

La interacción



La respuesta al estrés y su impacto en la salud
La interacción TEXTO-CONTEXTO crea una curva en forma de U

Level of Biological Reactivity

High

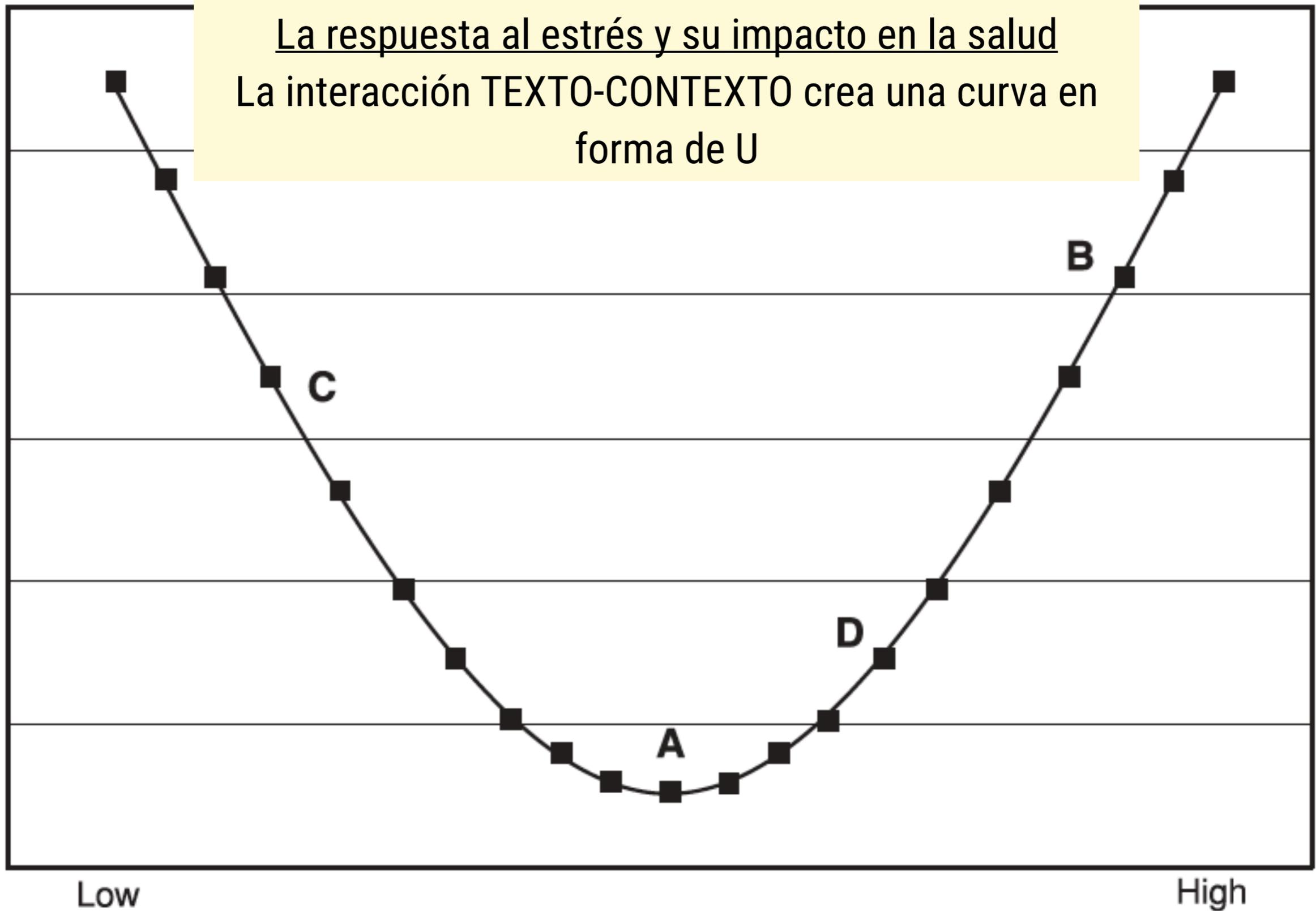
Low

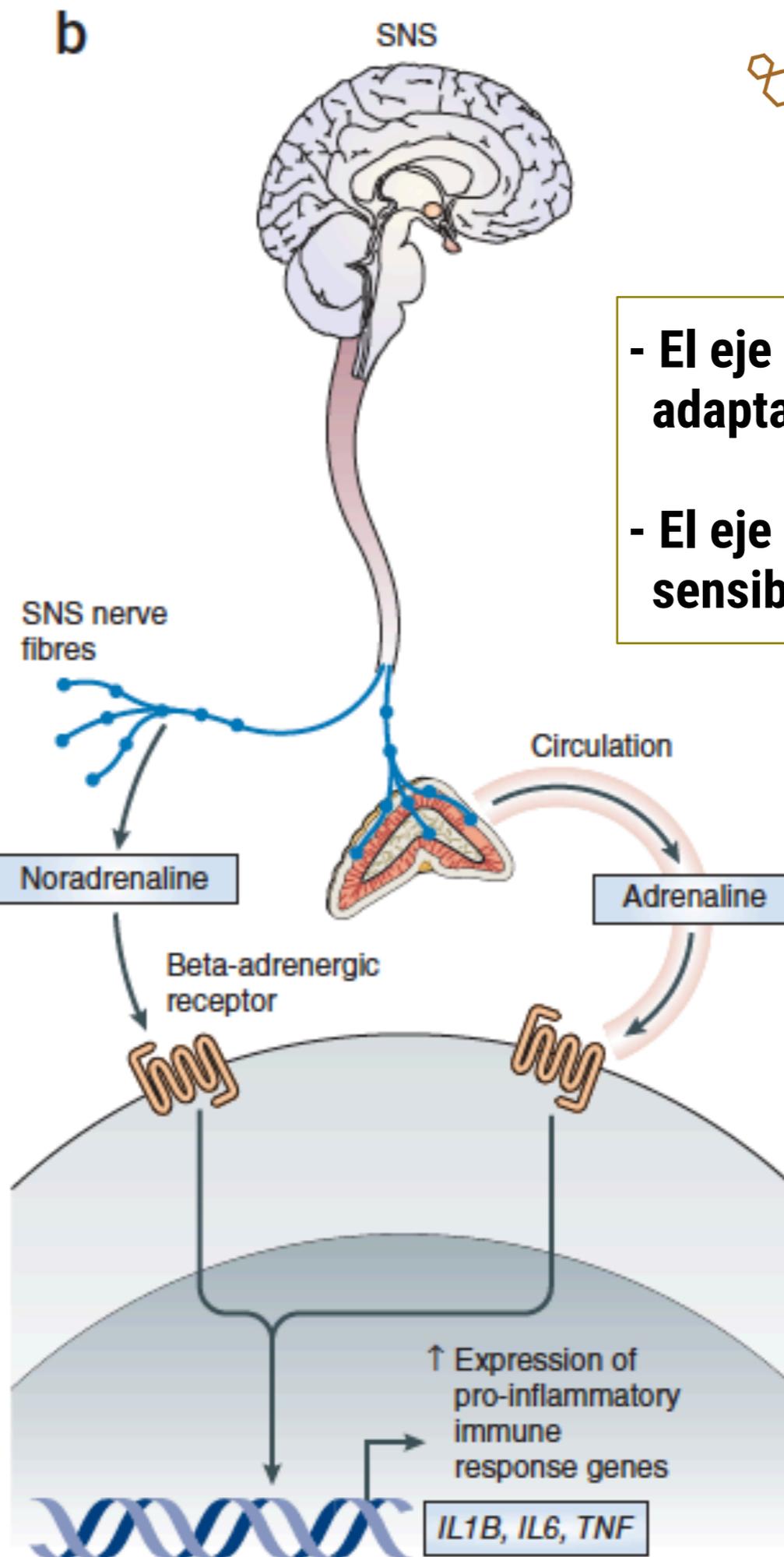
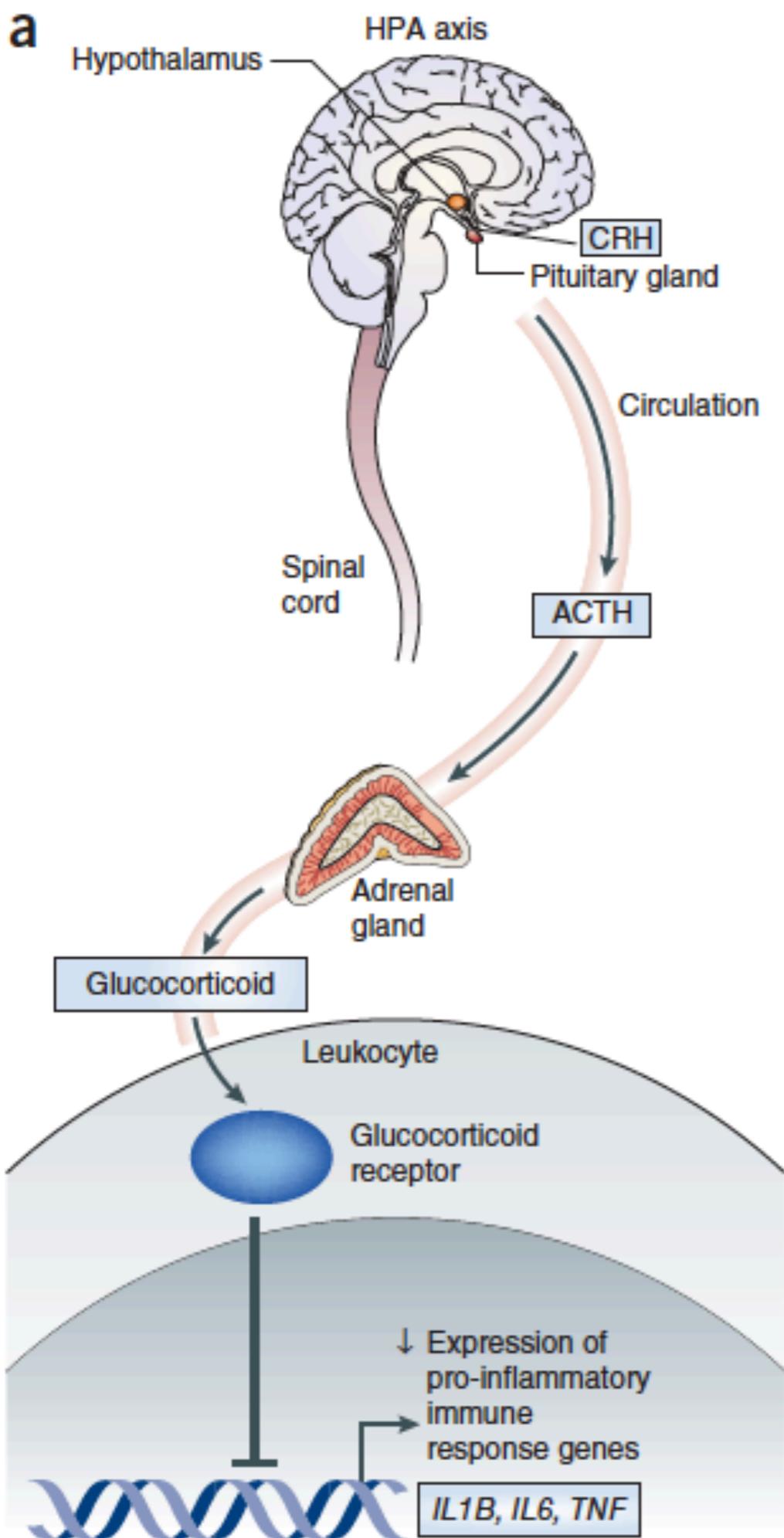
Low

High

Early Psychosocial Stress and Adversity

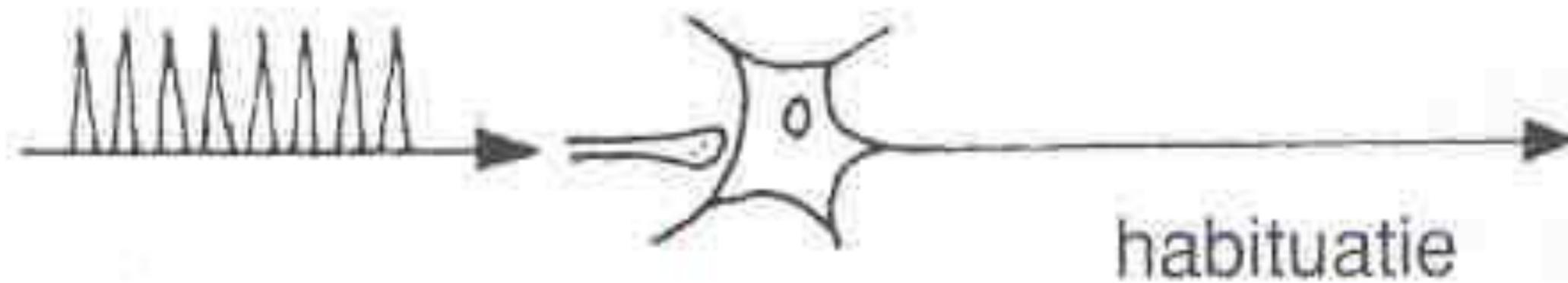
Boyce. Development and Psychopathology 17 ~2005!, 271-301



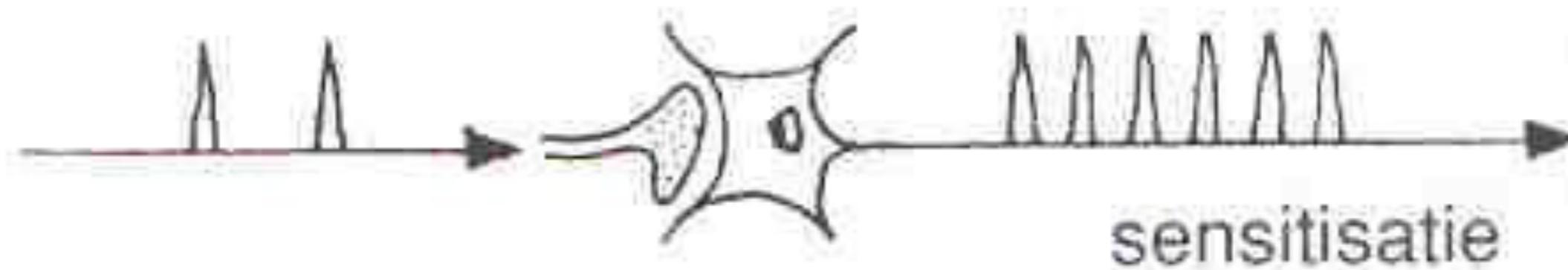


- El eje HHA es humoral adaptación.
- El eje SAM es neuronal sensibilización.

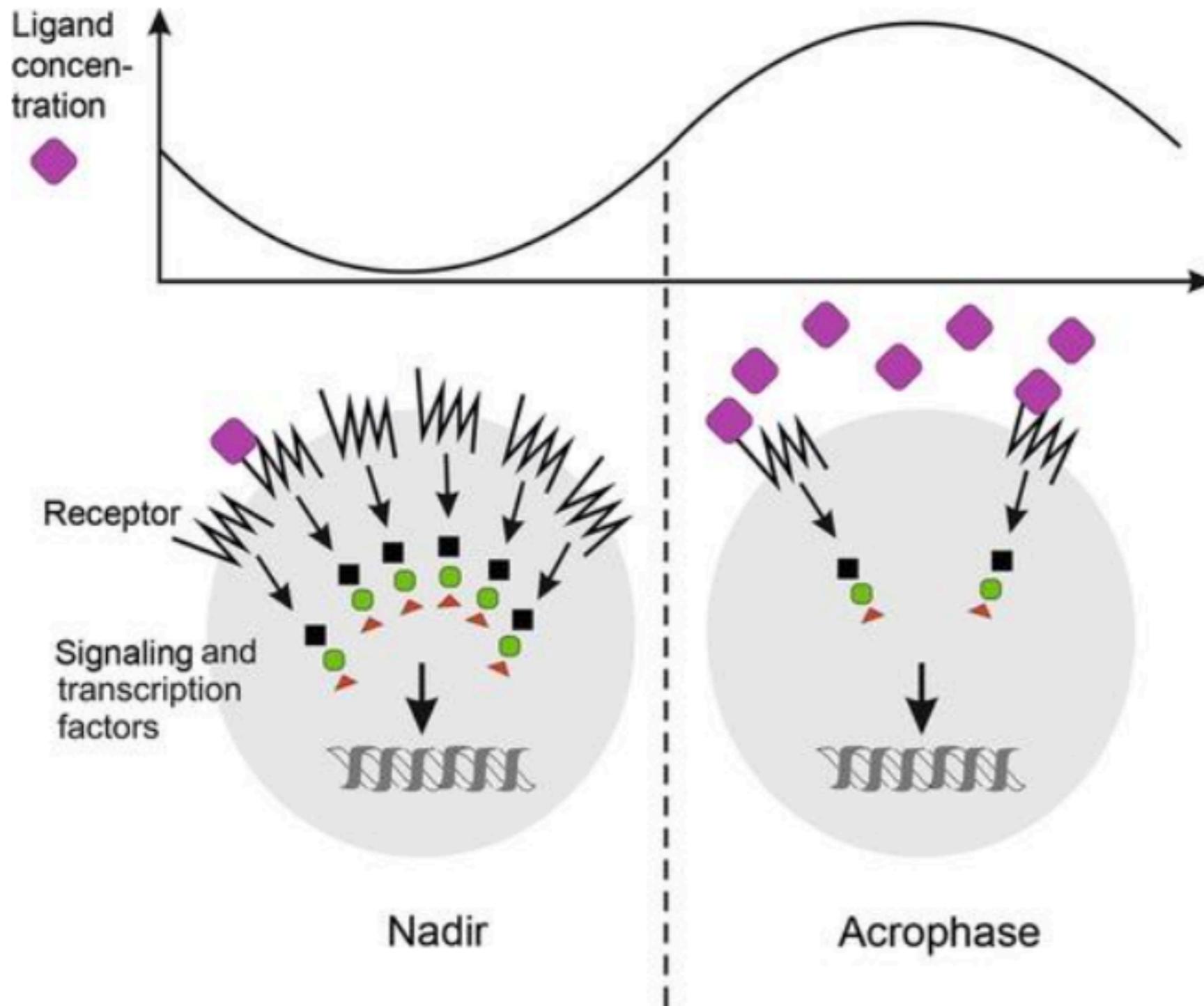
Eje HHA



SN Simpático



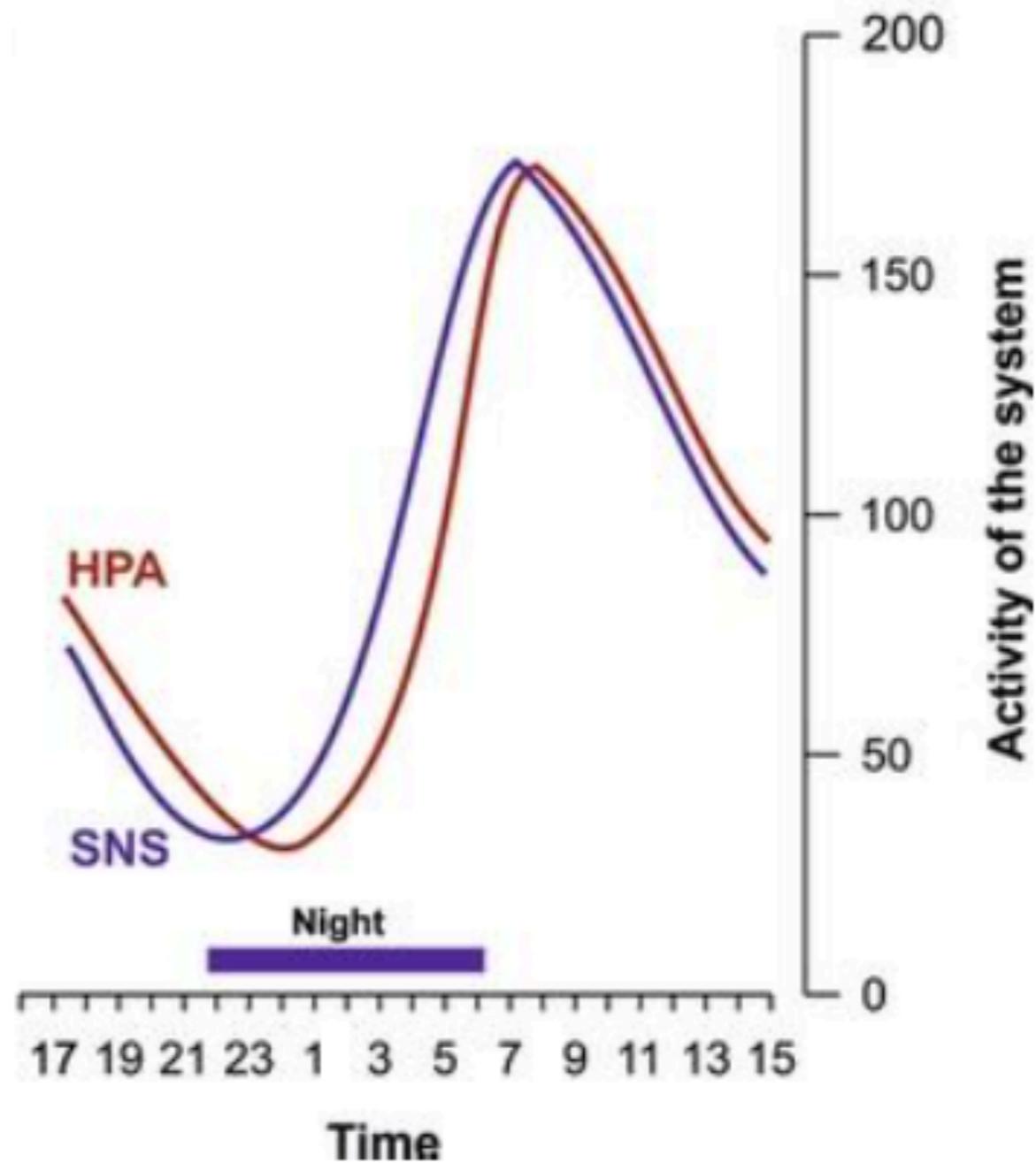
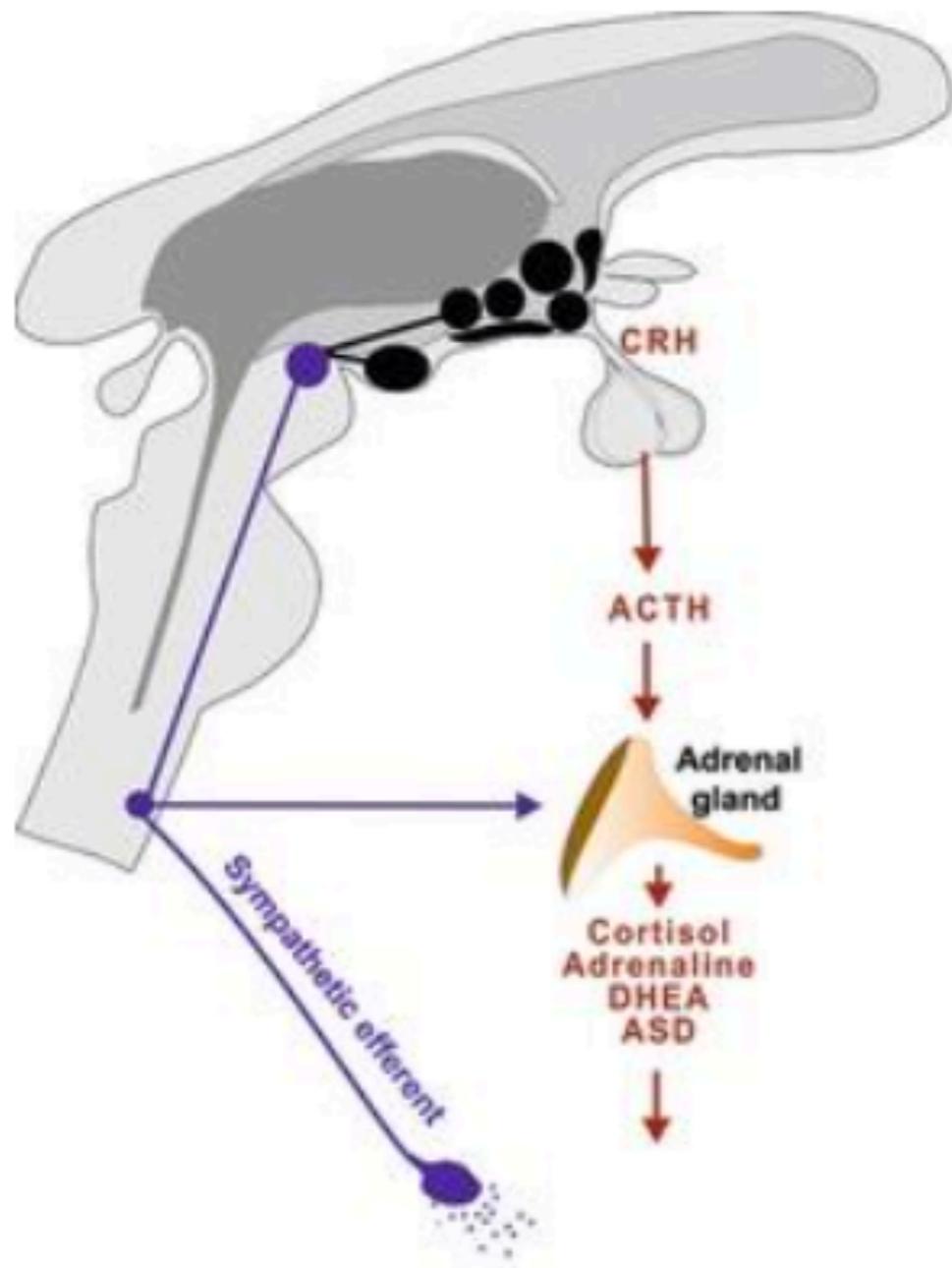
La sensibilización y adaptación son prevenidas por un biorritmo



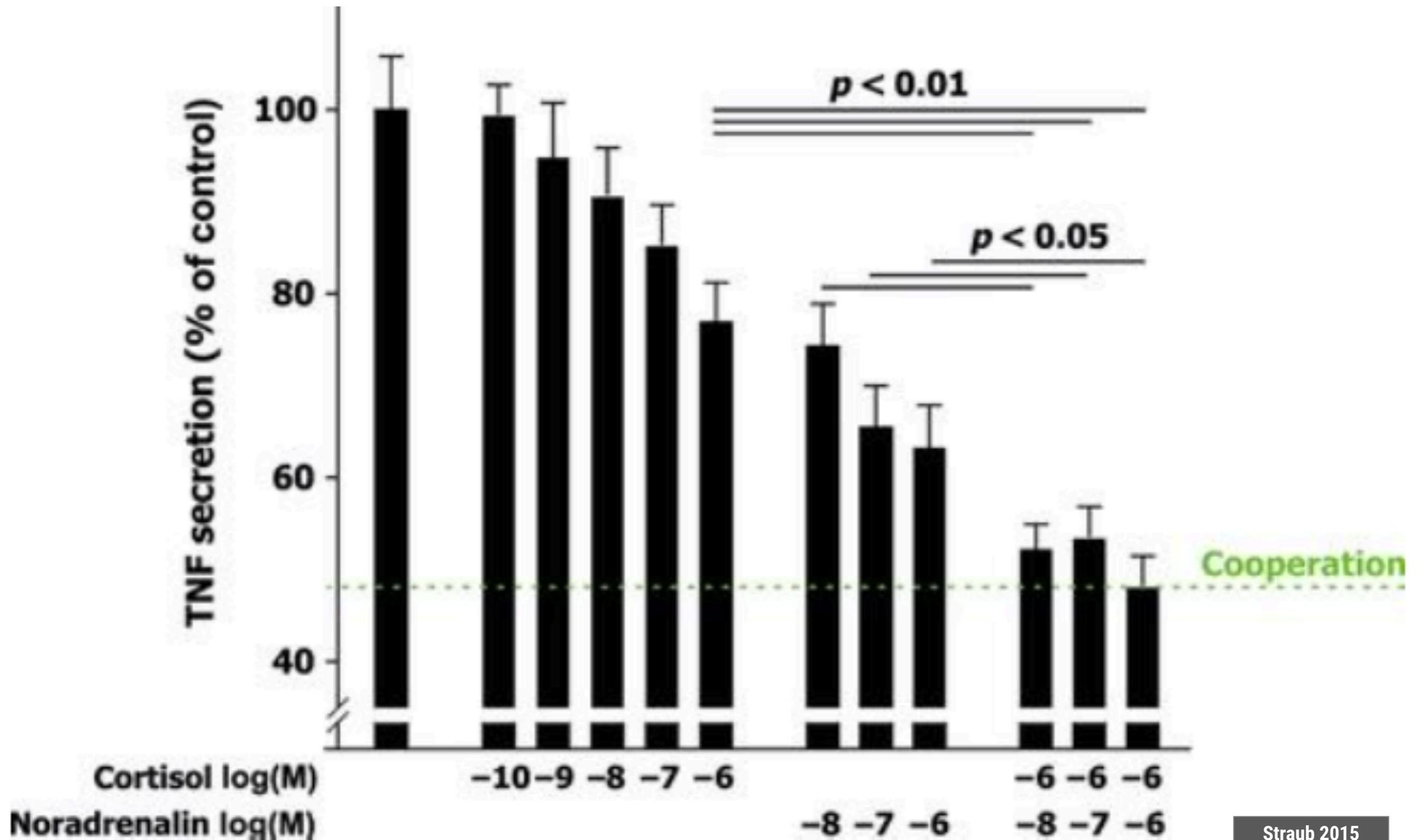
Nadir = menor producción + más receptores

Acrophase = mayor producción + menos receptores

Sincronización simpático y eje HPA. La importancia del ritmo

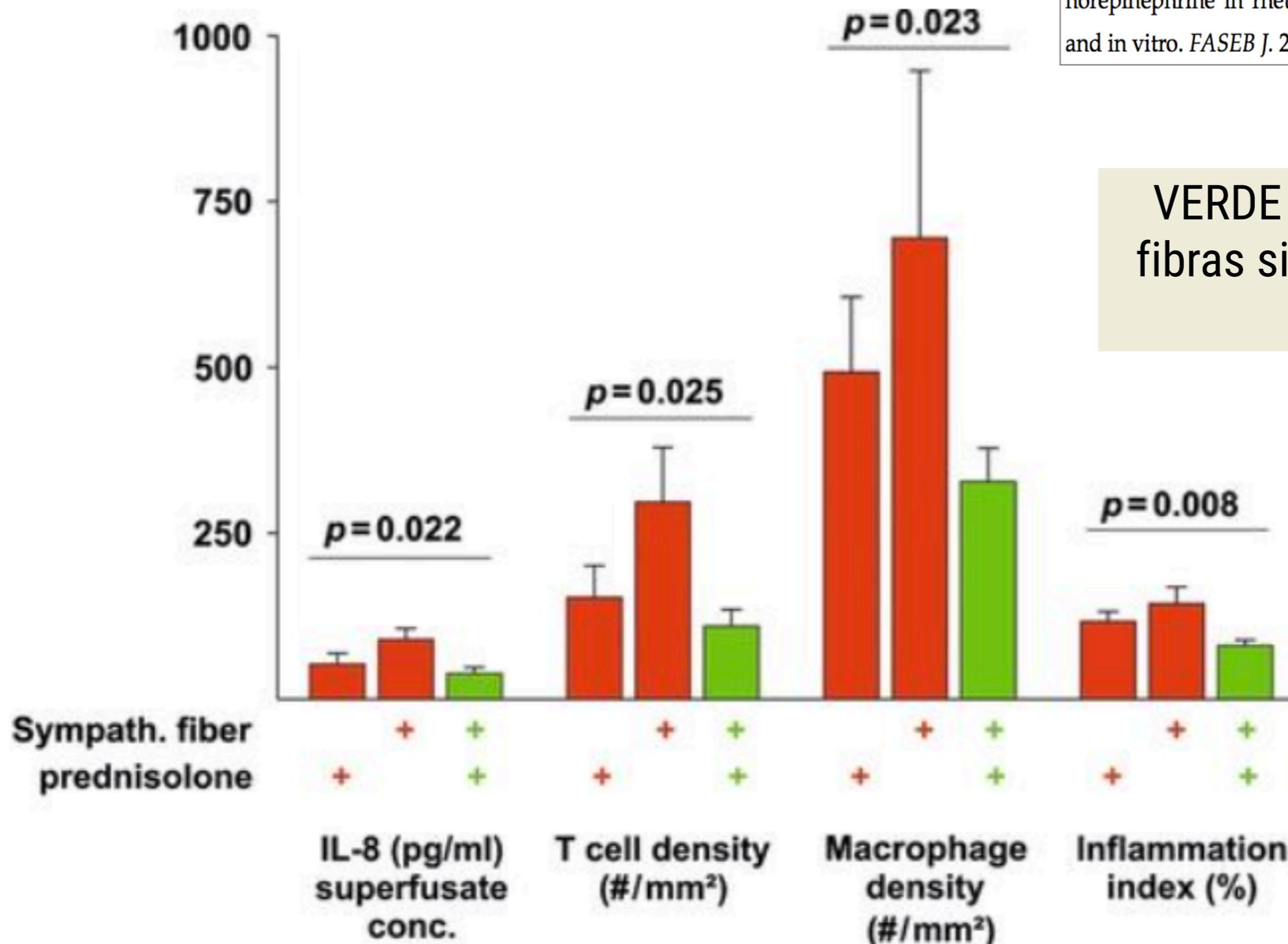


Sincronización es antiinflamatoria



Sincronización es antiinflamatoria en la artritis reumatoide

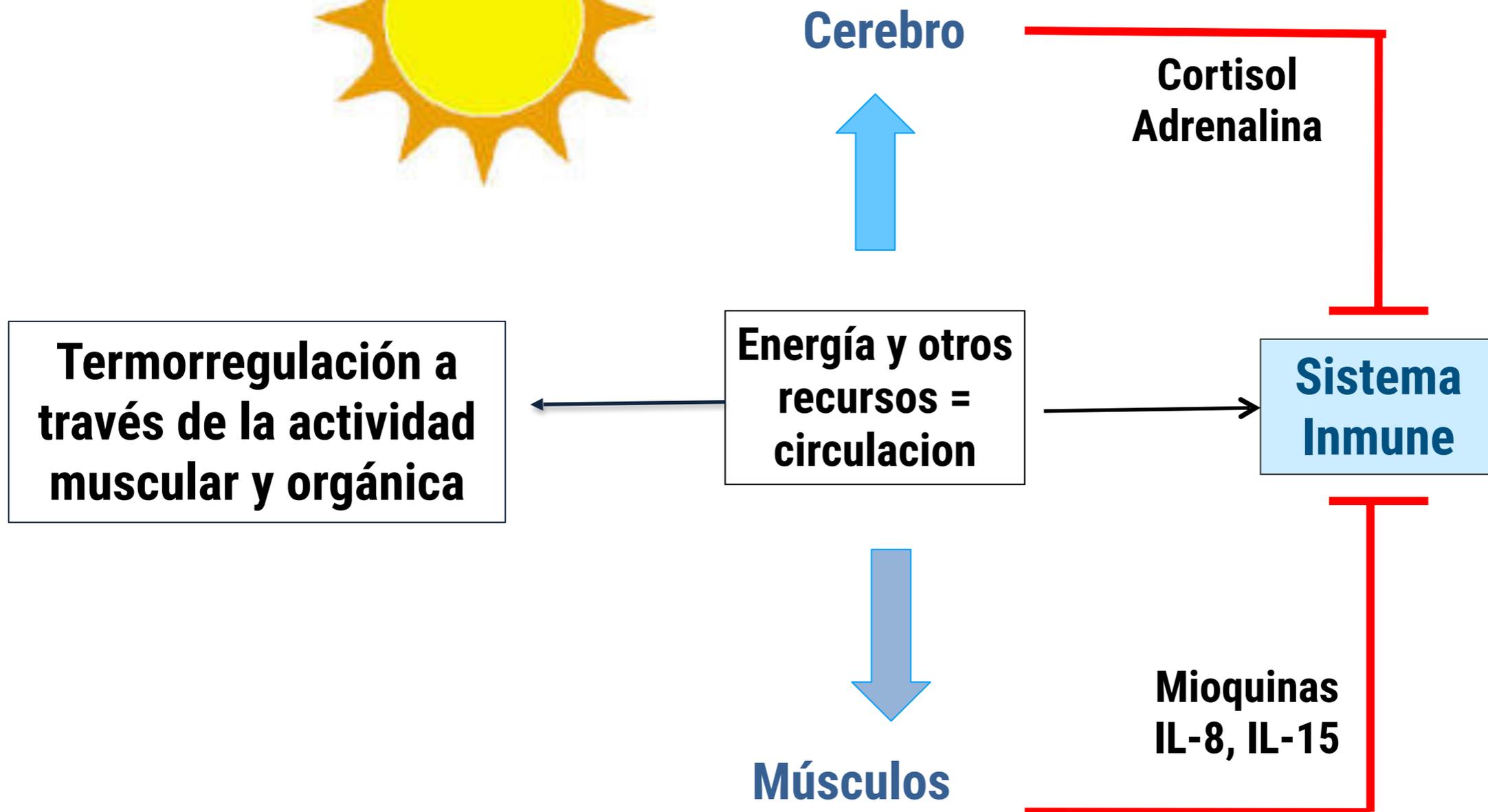
Straub RH, Günzler C, Miller LE, Cutolo M, Schölmerich J, Schill S. Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and norepinephrine in rheumatoid arthritis synovial tissue in vivo and in vitro. *FASEB J.* 2002;16:993-1000.



VERDE = prednisona + fibras simpáticas en los tejidos

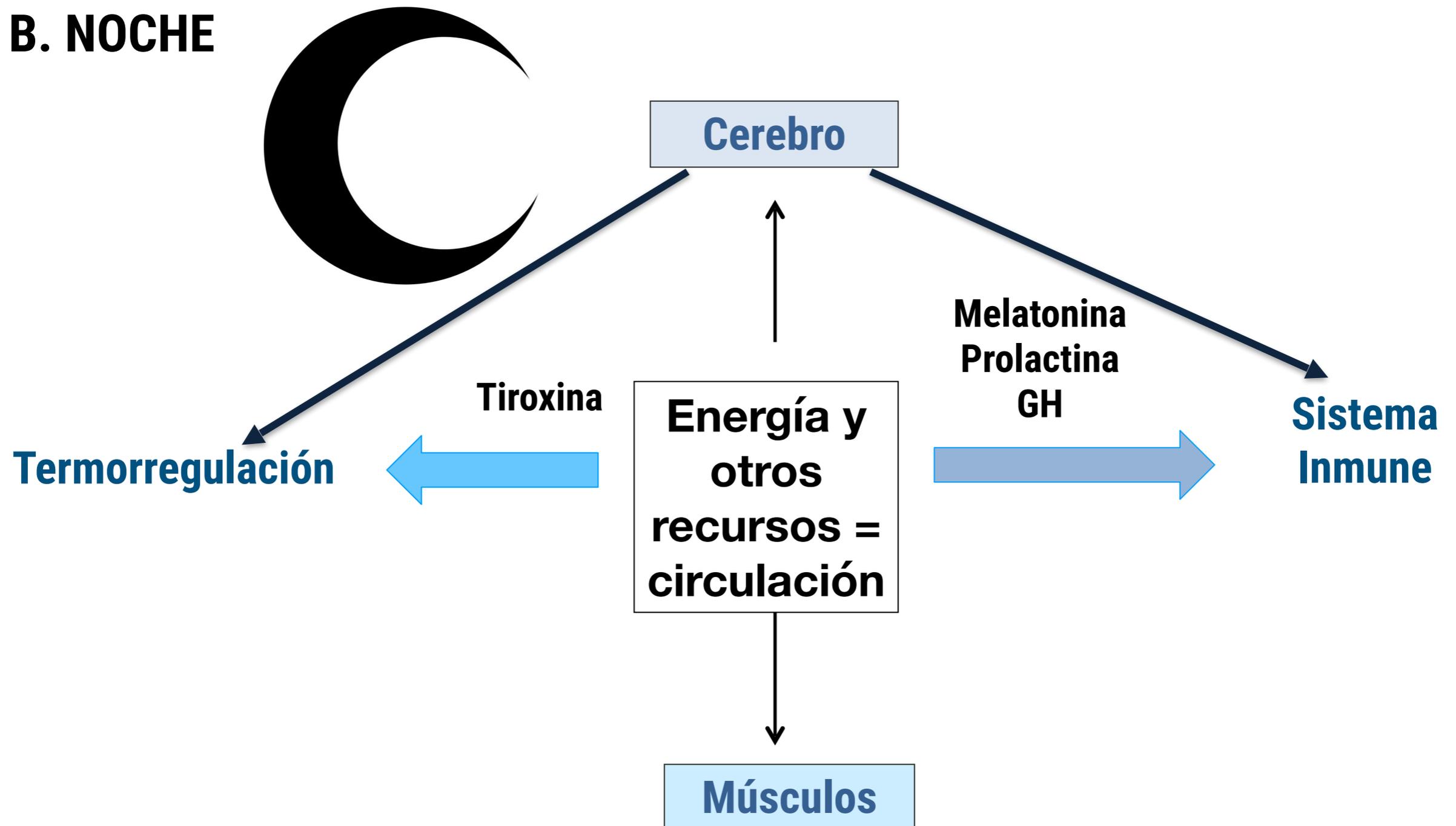
La importancia del ritmo

A. DÍA



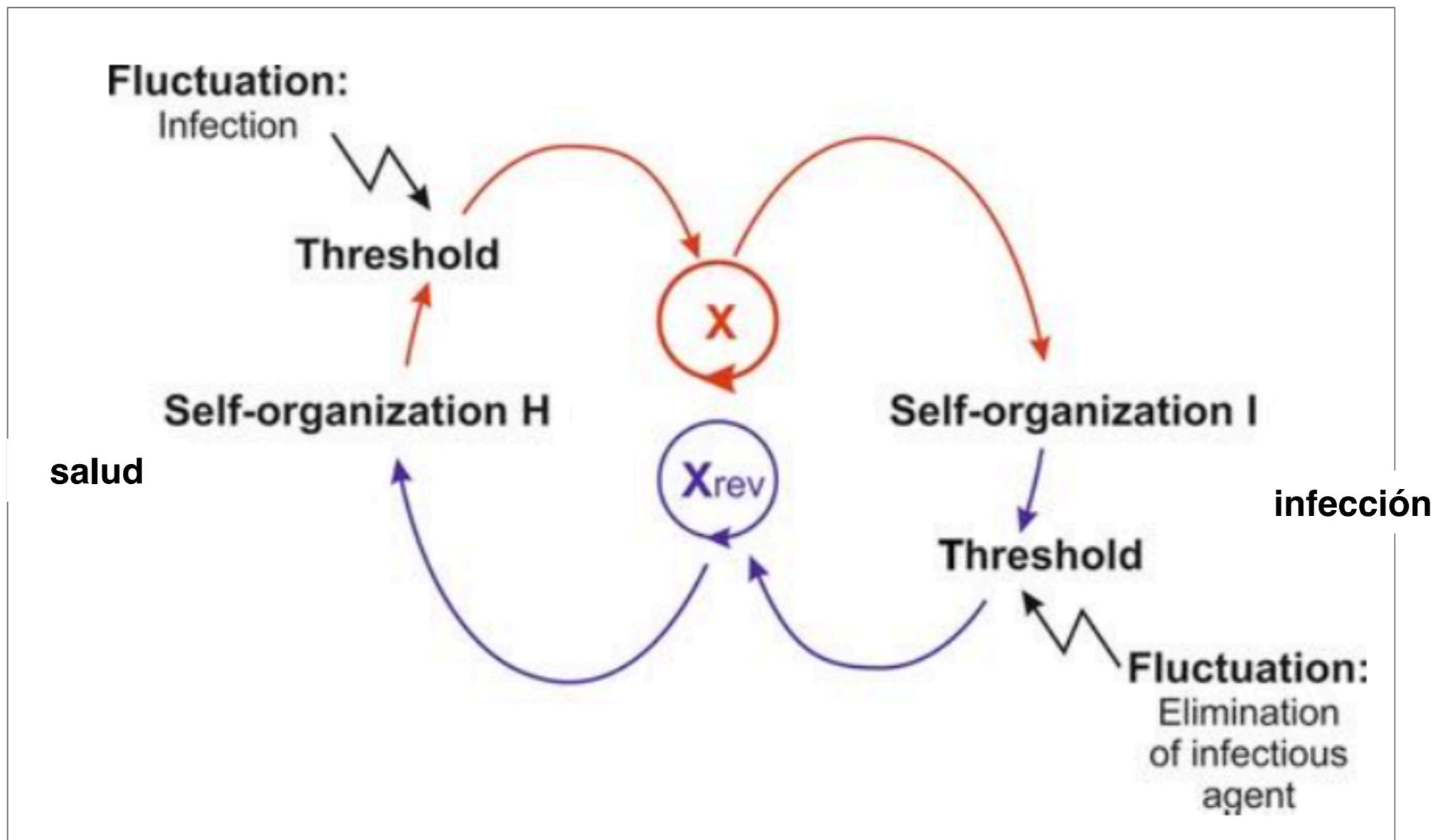
La importancia del ritmo

B. NOCHE

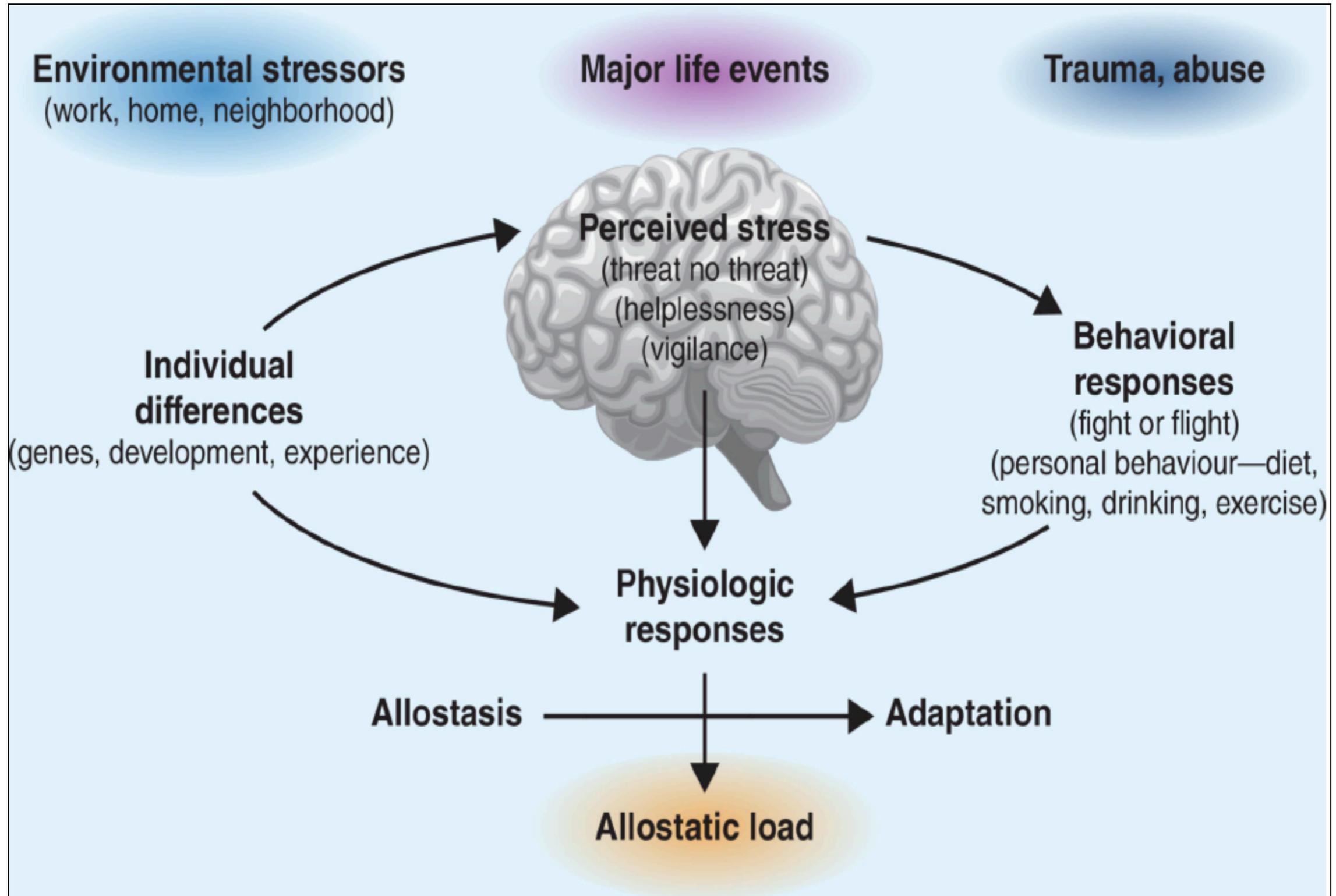


Salud: capacidad de auto organización

La capacidad del hipotálamo para recuperar la homeostasis a tiempo

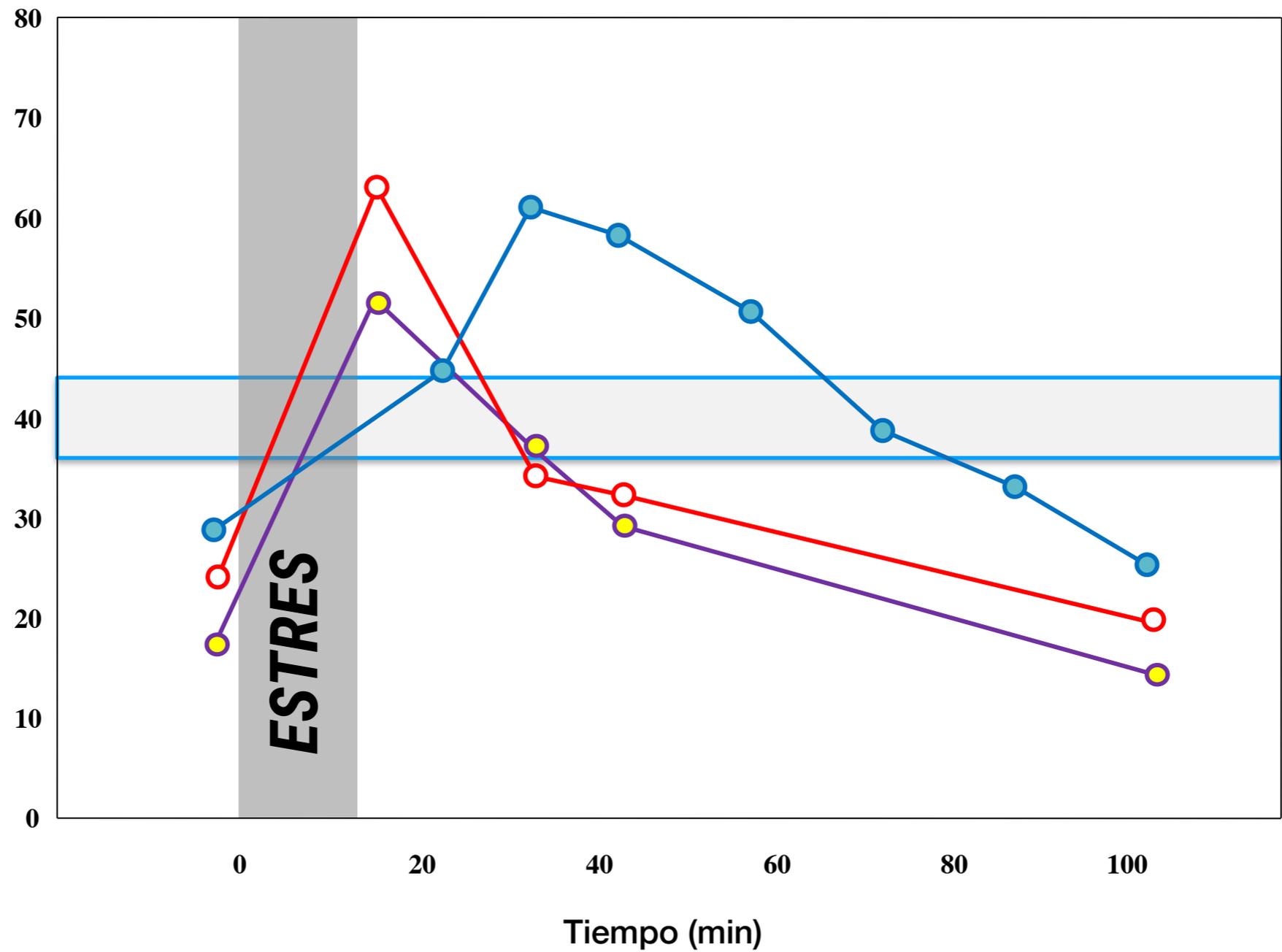


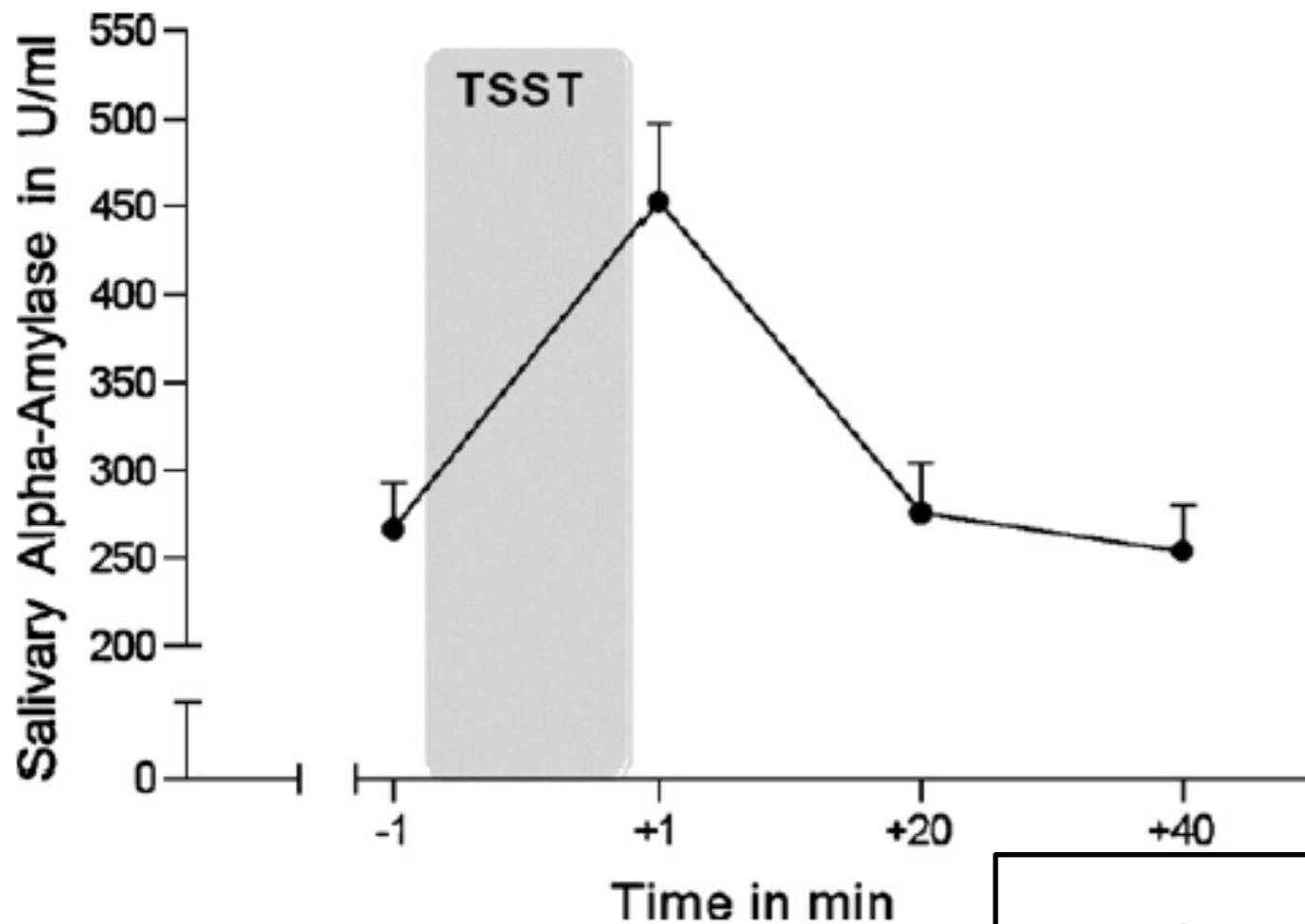
La imagen total - Desde el principio hasta el final.



La respuesta al estrés biológico.

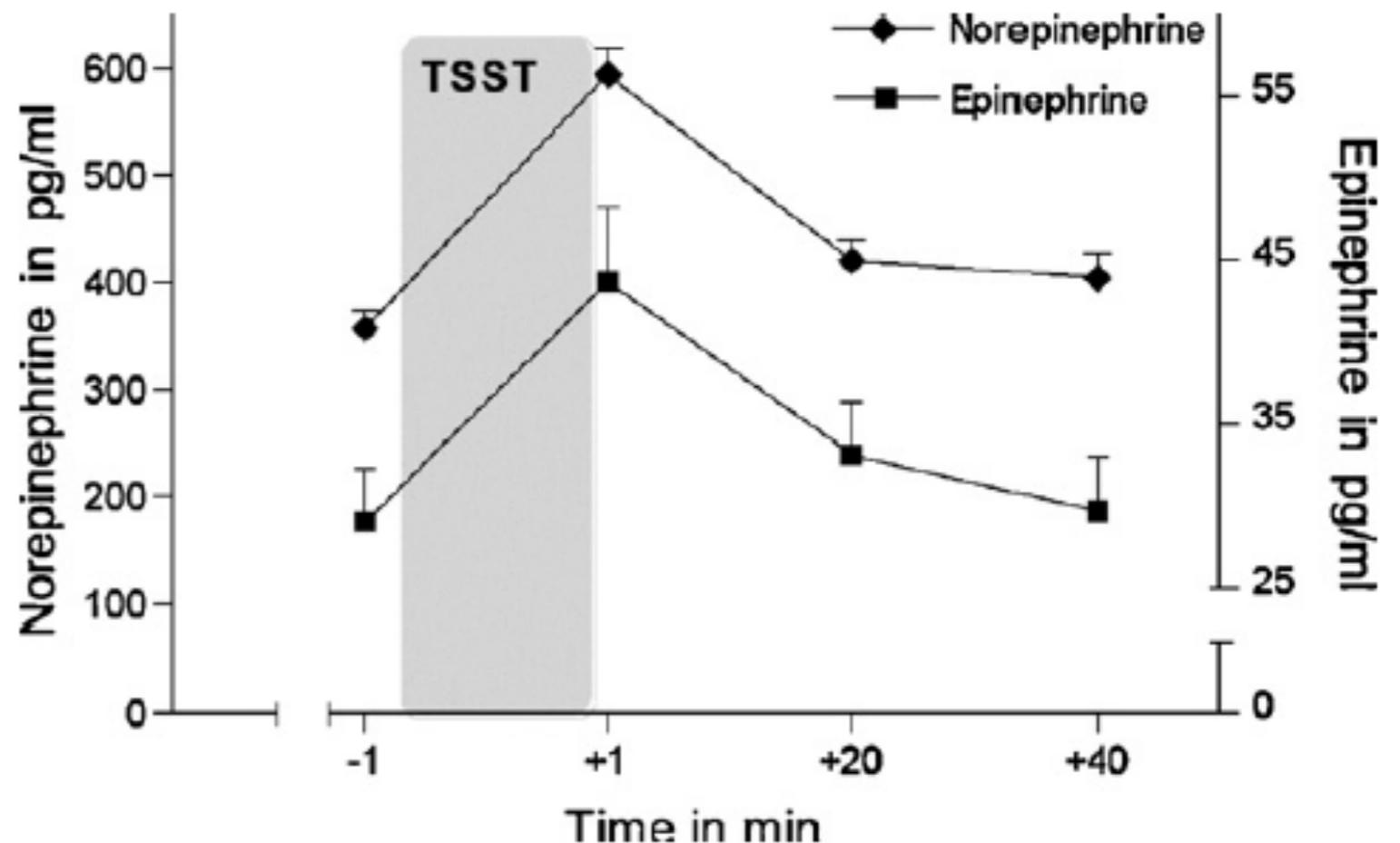
NA, A **ACTH** **Cortisol**





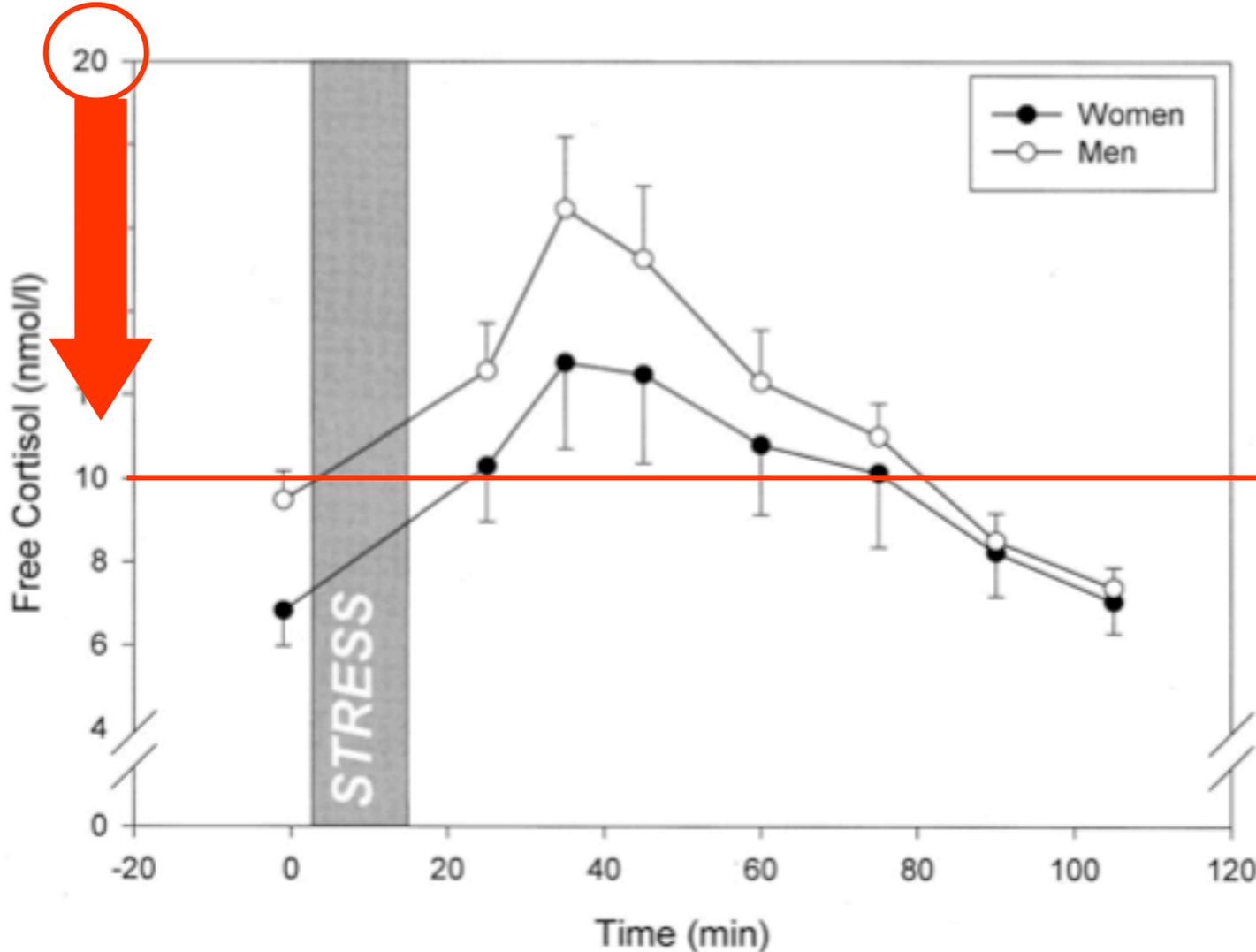
Producción de norepinefrina y adrenalina durante y después de un TSST. La curva es análoga a la curva de amilasa en la saliva

Amilasa en la saliva producida a través de la activación del eje hipotálamo-simpático (saliva pegajosa)

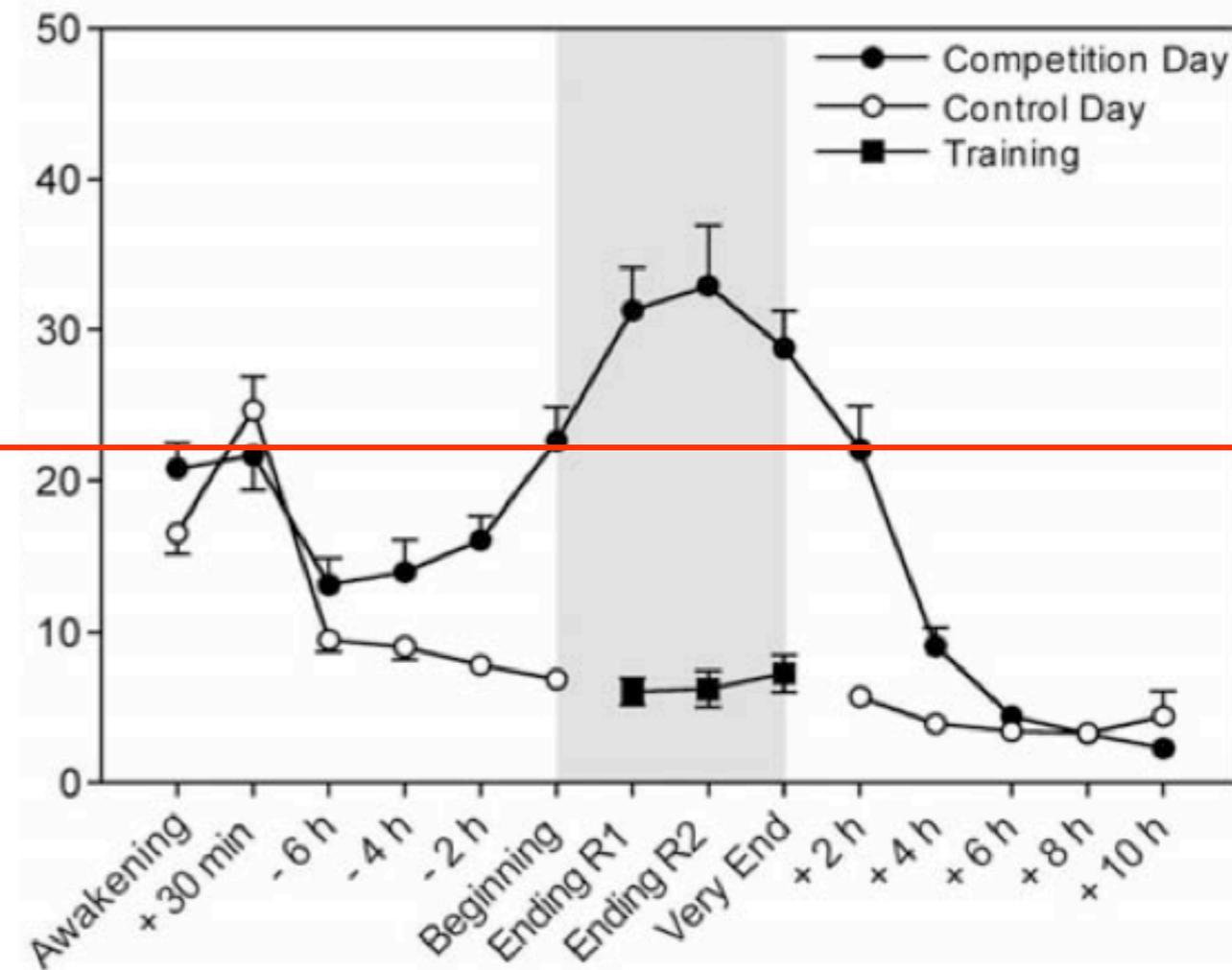


1. Estresantes AGUDOS de tiempo limitado: TSST
2. Estresantes AGUDOS naturalistas: Competición Bailes de Salón

1. Respuesta de cortisol al TSST



2. Respuesta de cortisol al estrés Naturalista: Competición de Bailes de Salón



Día 1

Aprendizaje Activo

Día 1
Pausa para el café

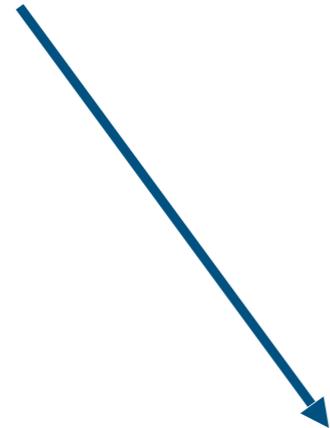
Día 1

Estrés y metabolismo

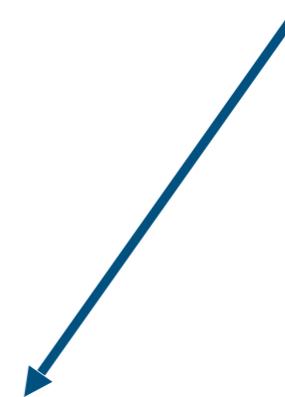
Distribución de energía: glucosa, Na y H₂O

Homeostasis - Allostasis

Eje HHA



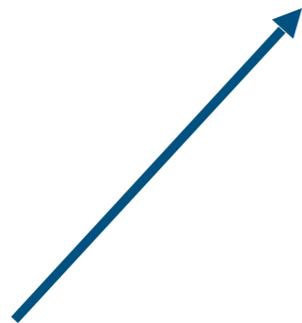
Simpático



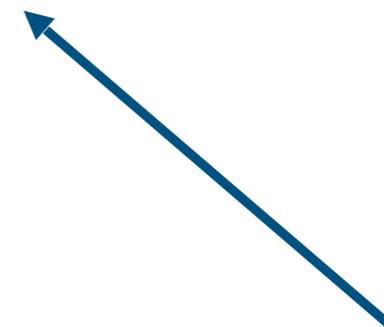
pH
Glucosa
ATP

Presión de oxígeno
Temperatura corporal
Potencial de membrana
Presión sanguínea
Contacto piel a piel

**Hipotálamo-
Tiroides**



Sistema inmune



Objetivo 1 de la respuesta al estrés (metamodelo del texto-contexto)

Aumento de oxígeno, glucosa, agua y sodio en el torrente sanguíneo y asignación a los órganos correctos (dependiendo del contexto)

Cómo:

- Hidrogénesis, gluconeogénesis
- Incremento del ritmo cardíaco y la presión arterial
- Recaptación de agua, glucosa, oxígeno y sodio de la orina, heces y superficie de las vías respiratorias

Mecanismo:

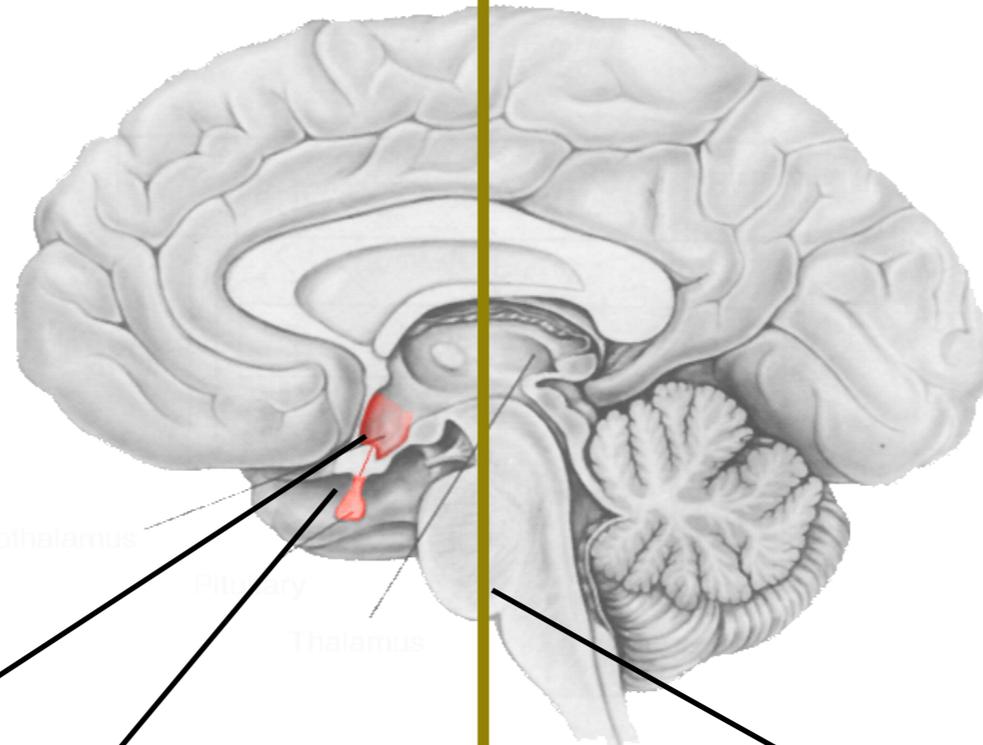
- Activación del sistema nervioso SIMPÁTICO, el RAS y del eje HHA

2

**Eje HHA
"segunda ola"**

1

**Sistema simpático - médula
suprarrenal (SAM)
"primera ola"**



**Fibras simpáticas a
órganos específicos**

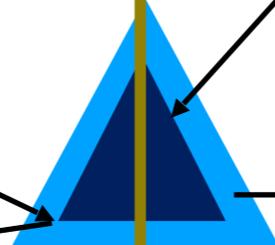
**Hipotálamo:
CRH**

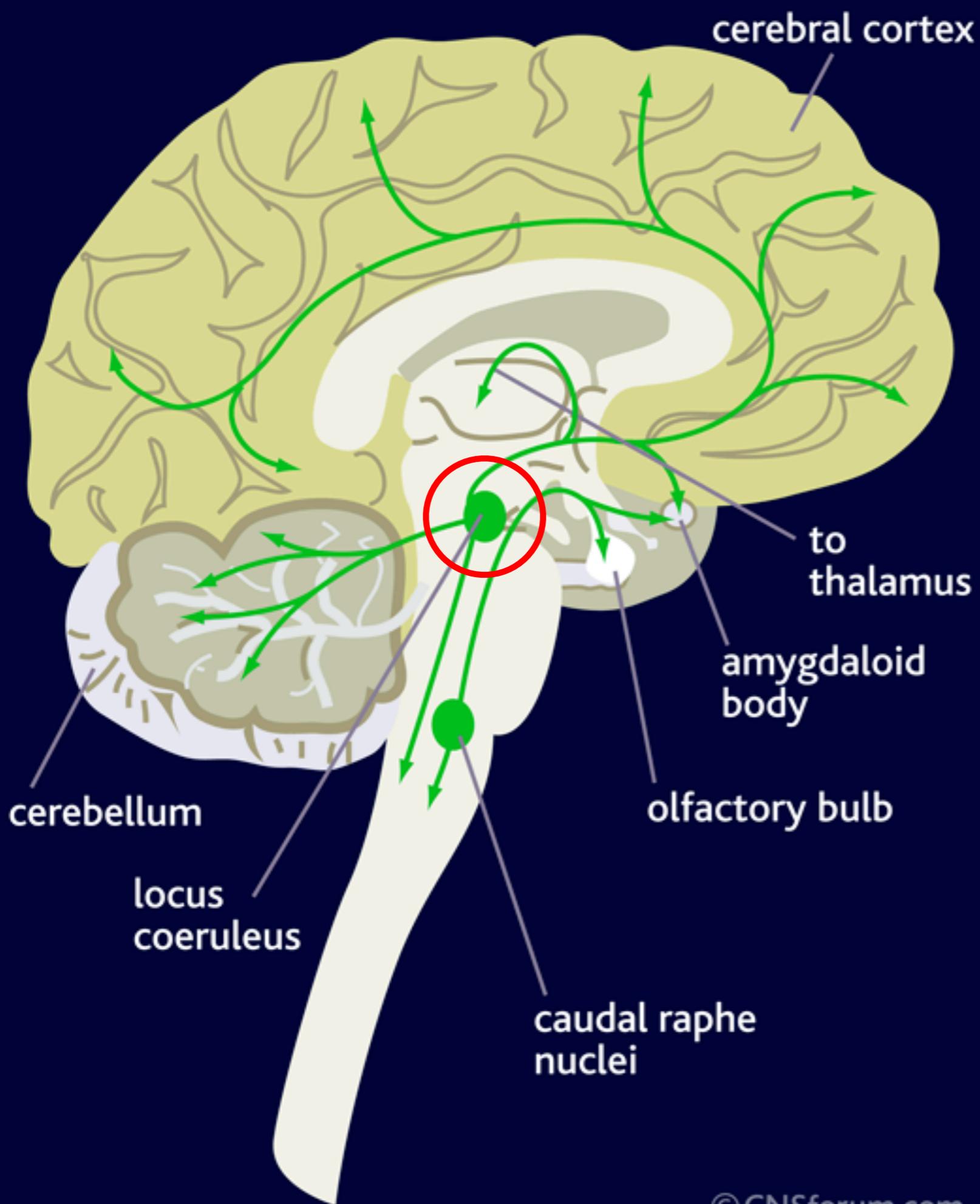
**Hipófisis:
ACTH**

**Corteza
suprarrenal:
CORTISOL**

**Locus Coeruleus:
NORADRENALINA**

**Médula Suprarrenal:
A Y NA**





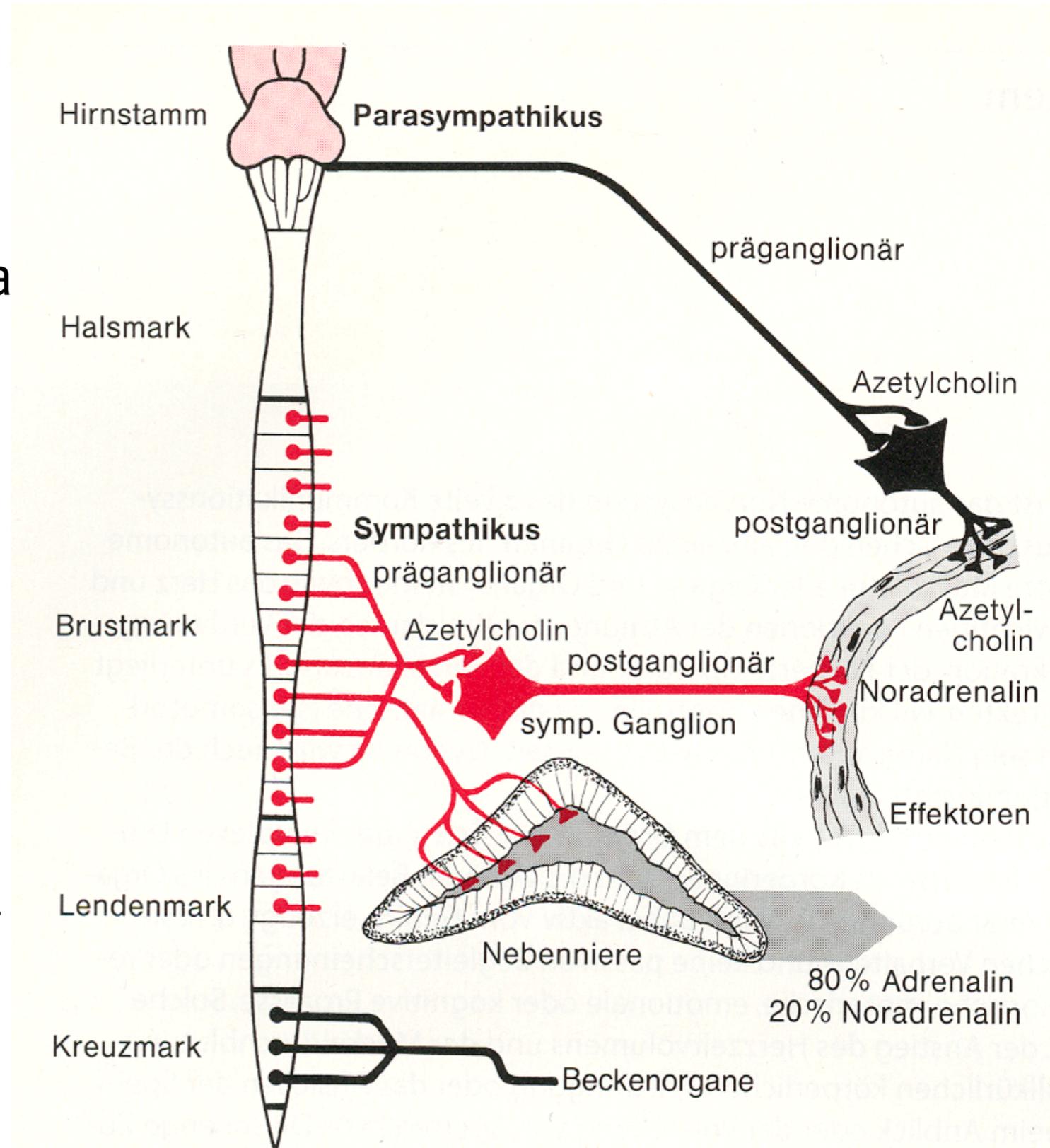
Locus Coeruleus: Núcleo central del sistema nervioso simpático

1

Primera ola – Sistema nervioso simpático

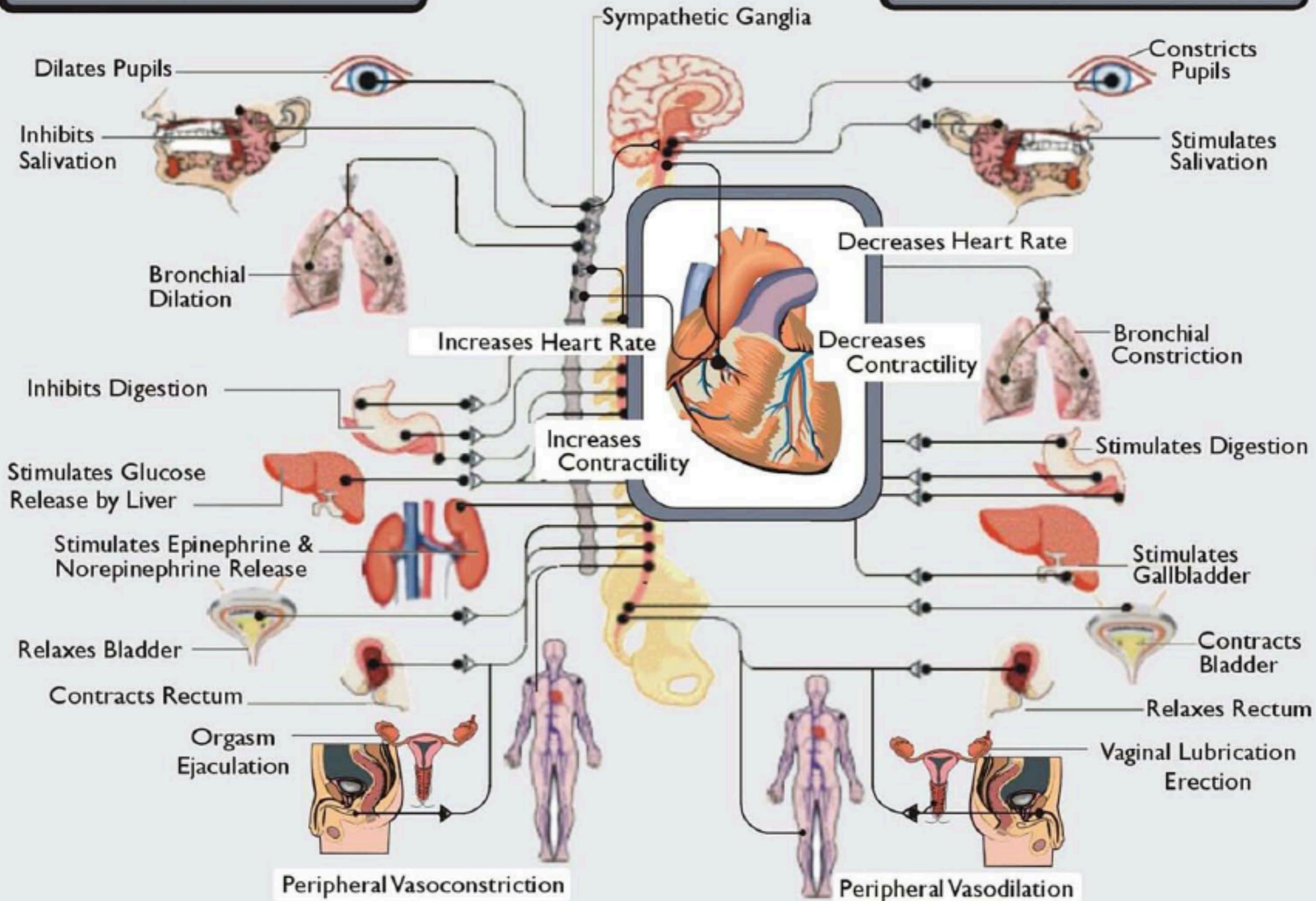
Núcleo Central: Locus Coeruleus

- Proyecciones a órganos efectores a través de cadenas simpáticas.
- *Secreción de NA en tejidos.*
- Proyecciones a las glándulas suprarrenales. (sistema simpático-suprarrenal-medular; sistema SAM)
- *Secreción de adrenalina y noradrenalina al torrente sanguíneo.*

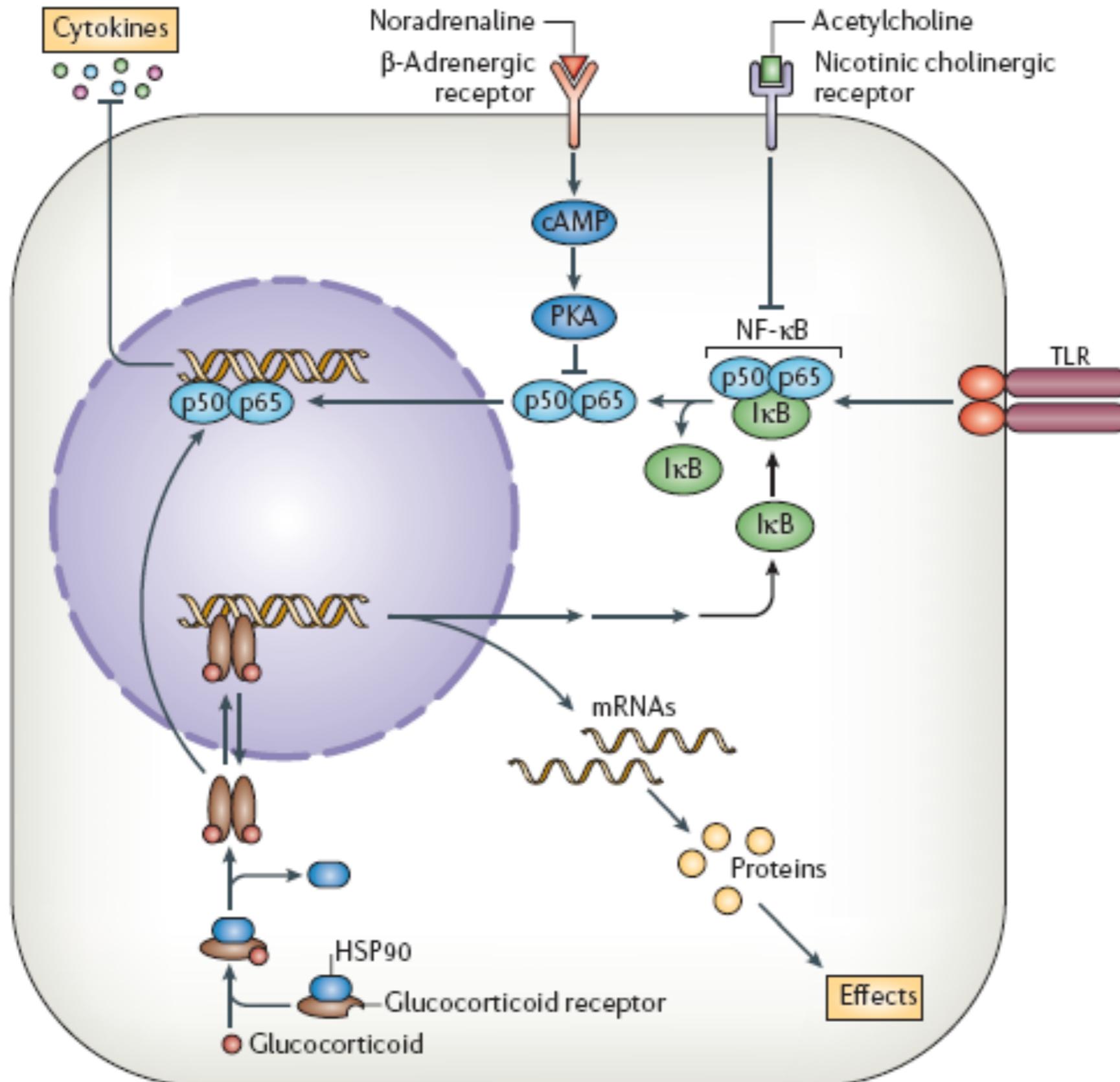


SYMPATHETIC

PARASYMPATHETIC



Catecolaminas y sistema inmune



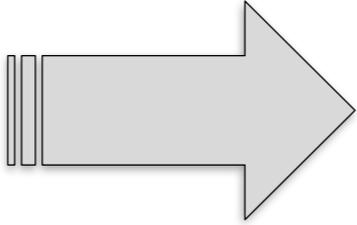
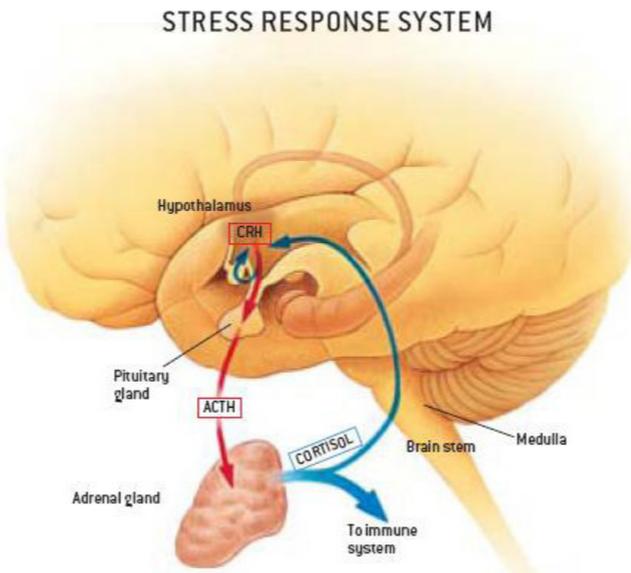
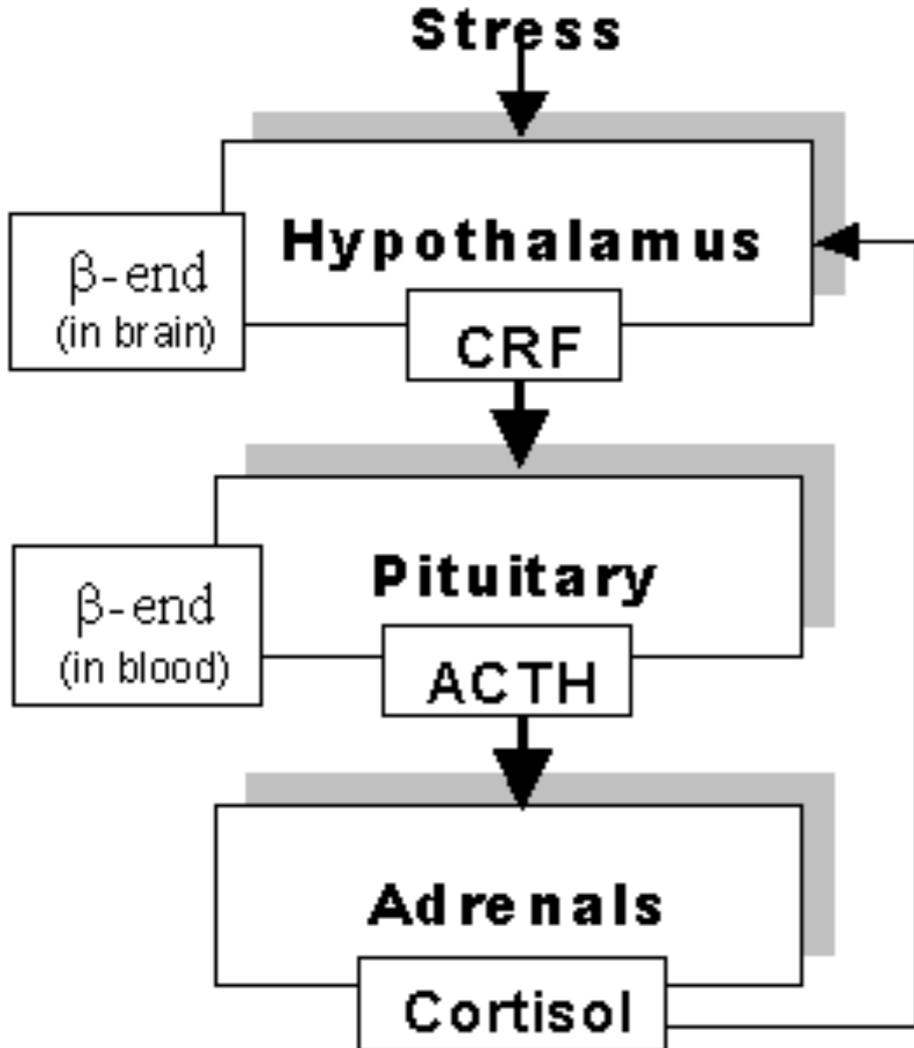


...AND YOU THINK YOU HAVE STRESS..

2

Segunda ola: Eje Hipotálamo- hipofisario Adrenal

HPA Axis Response

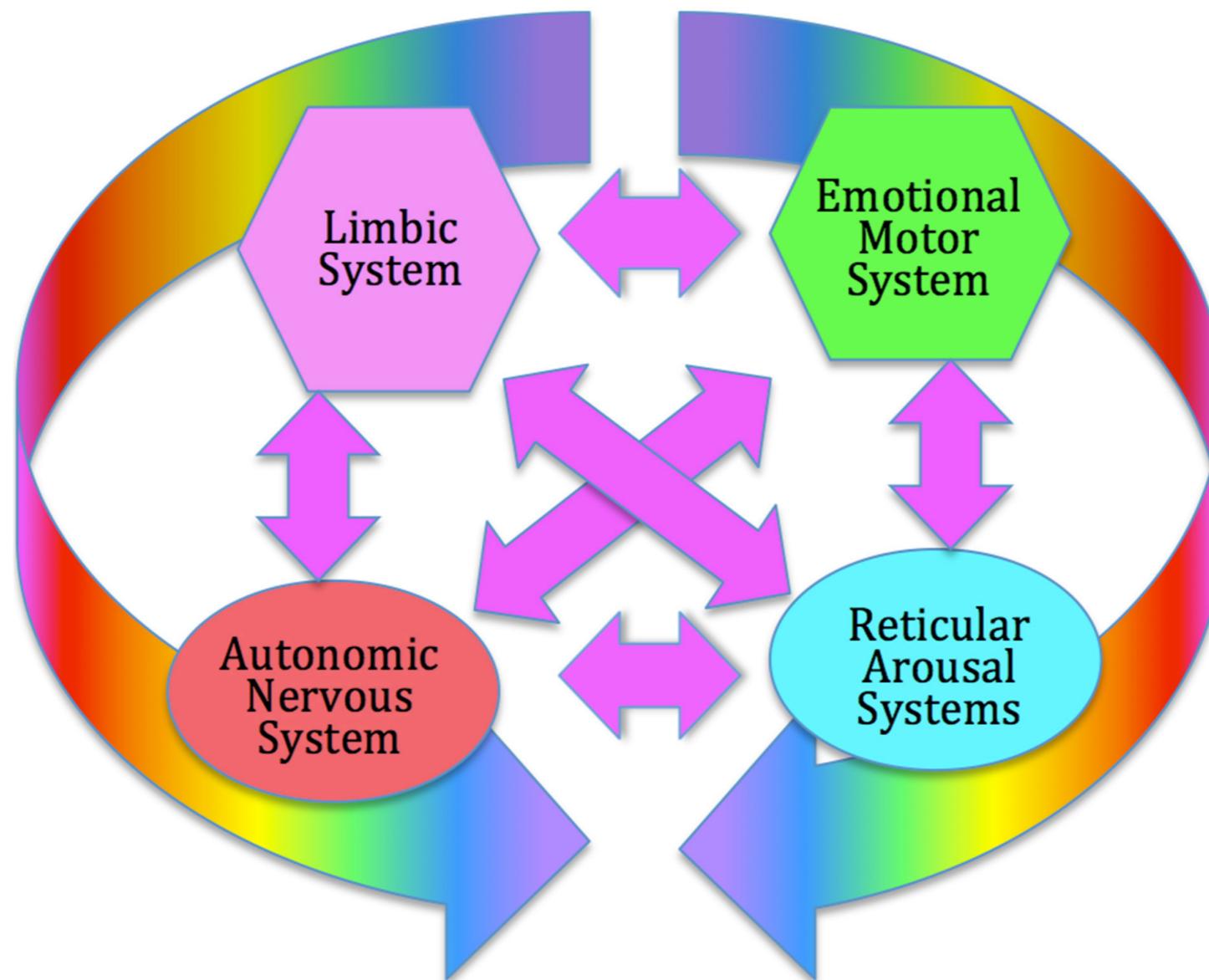


- Regulación Cardiovascular
- Control Respiratorio
- Regulación Apetito
- Conducta propia de estrés
- Metabolismo Cerebral
- Analgesia inducida

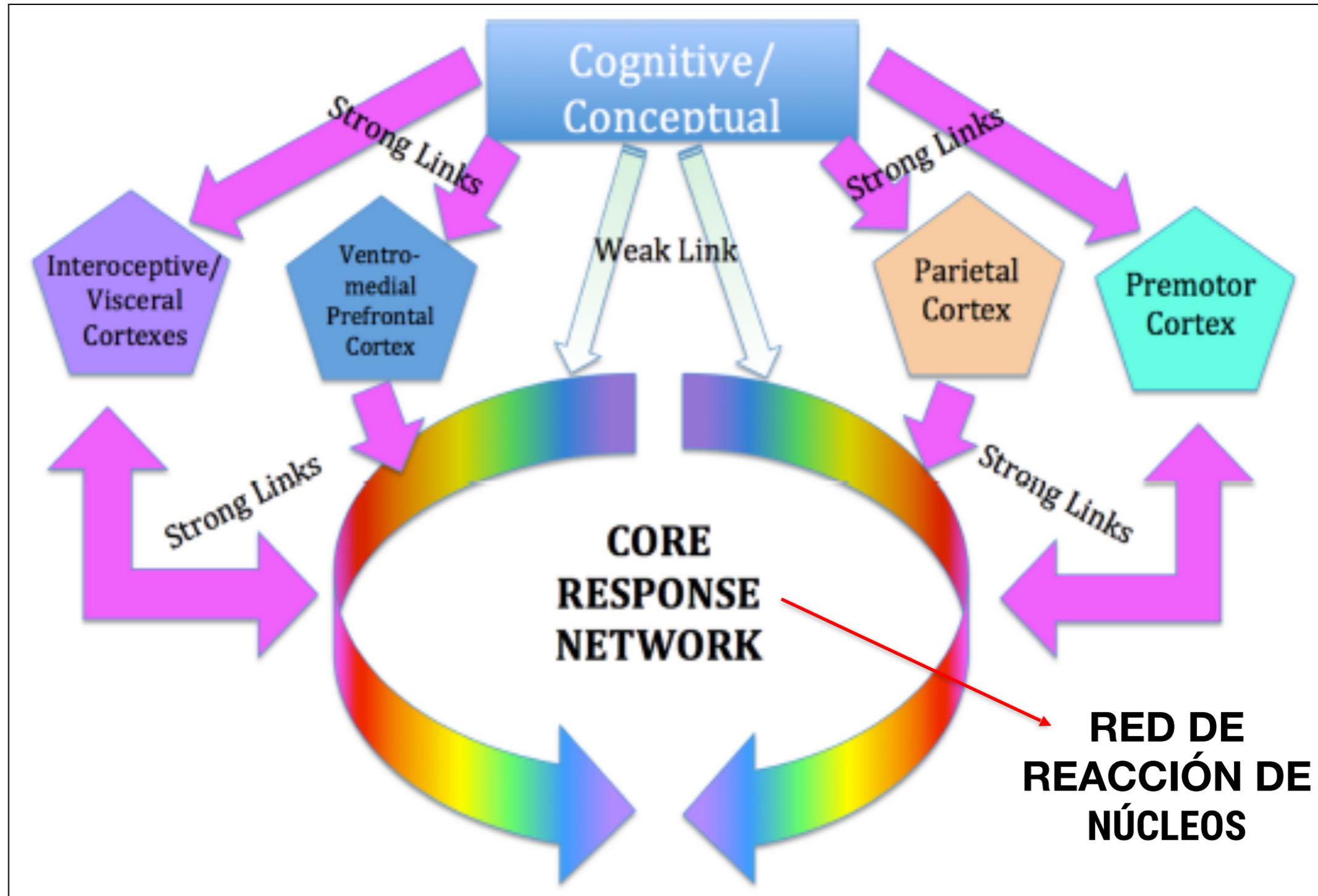
CRF - corticotropin-releasing factor;
ACTH - adrenocorticotropic hormone;
β-end - beta-endorphin

La respuesta al estrés se lleva a cabo a través de procesos de evaluación en múltiples partes del cerebro.

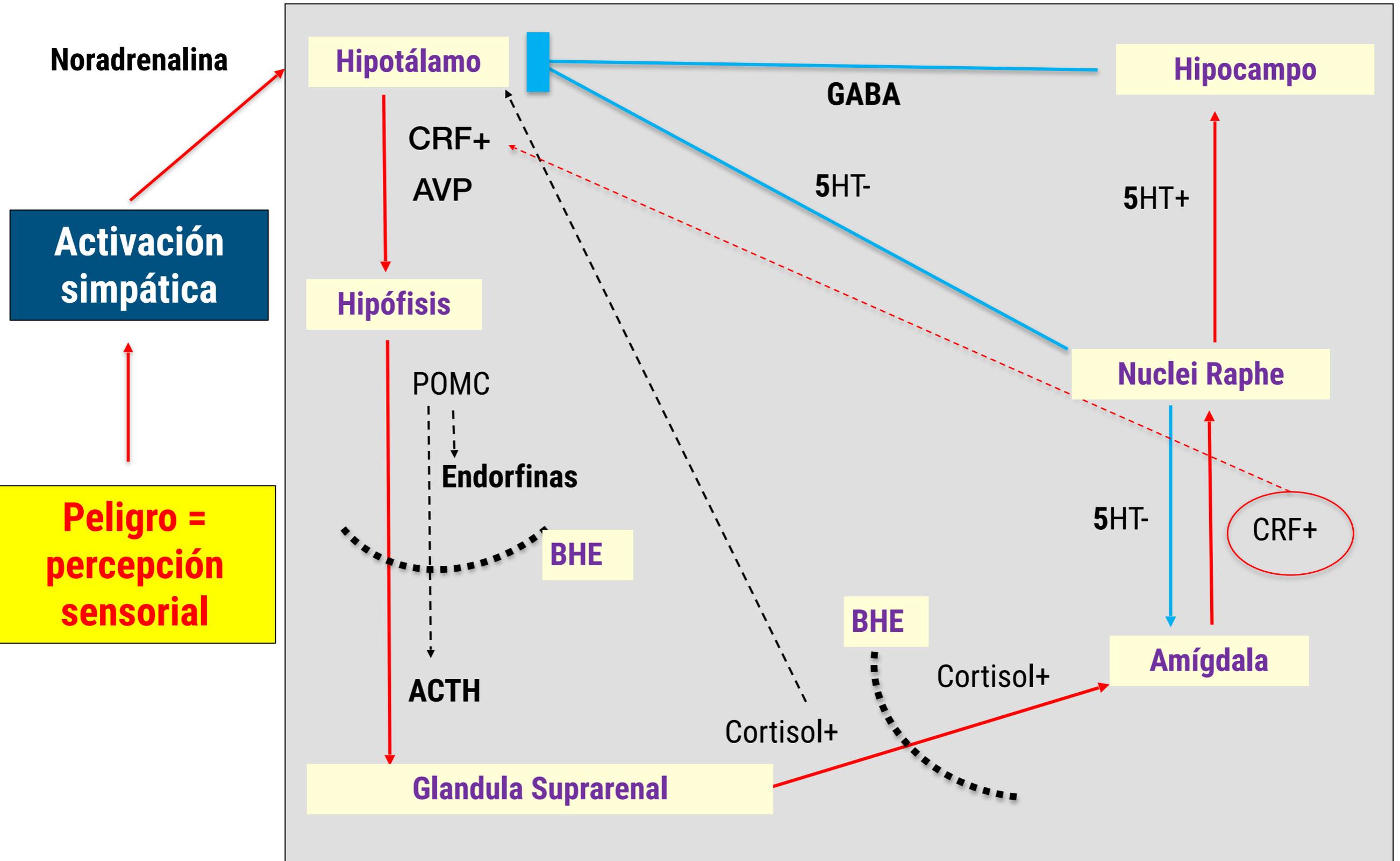
RED DE REACCIÓN DE NÚCLEOS



La respuesta al estrés se lleva a cabo a través de procesos de evaluación en múltiples partes del cerebro.

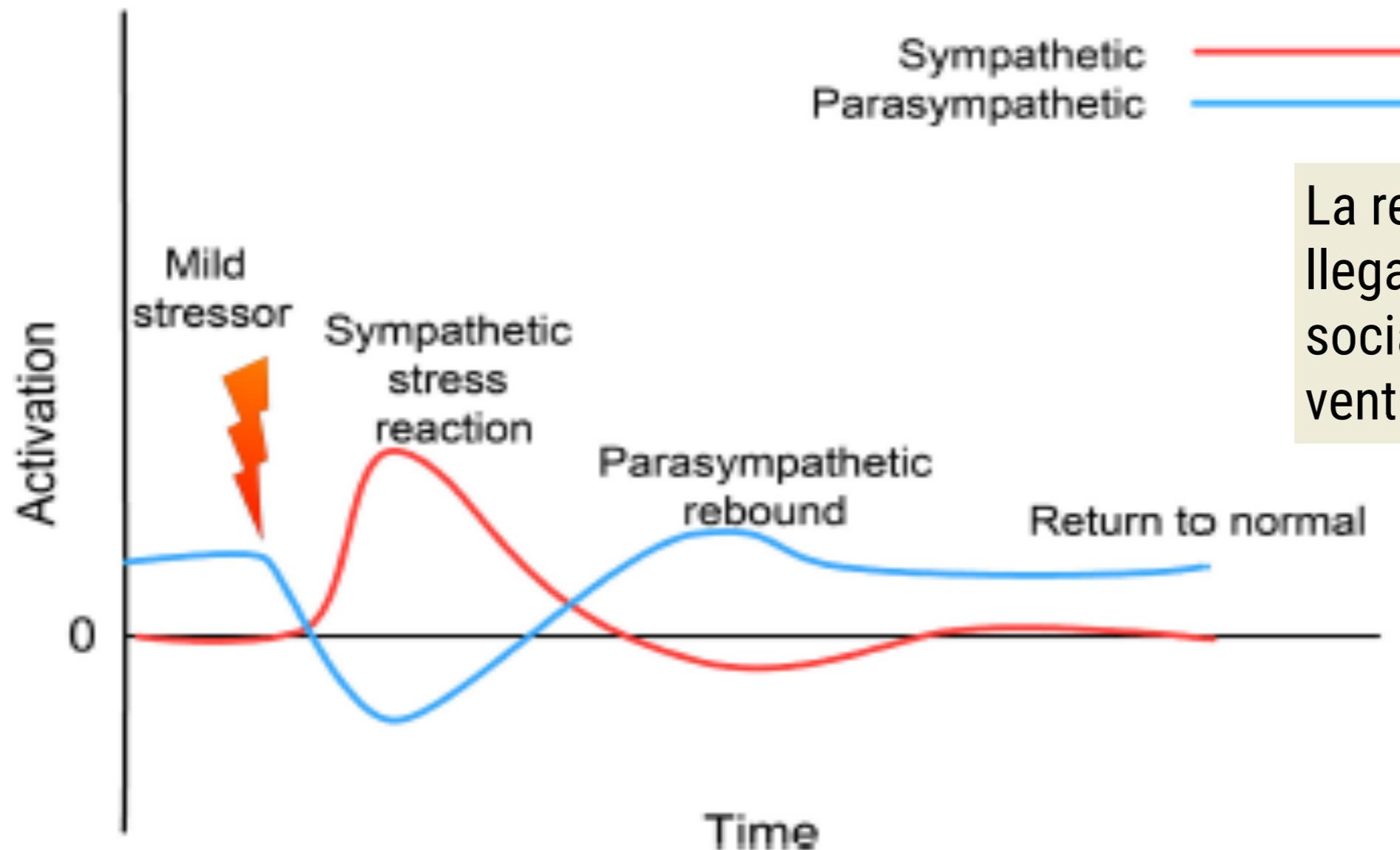


Activación fisiológica simpática y eje HHA. El modelo de cinco componentes



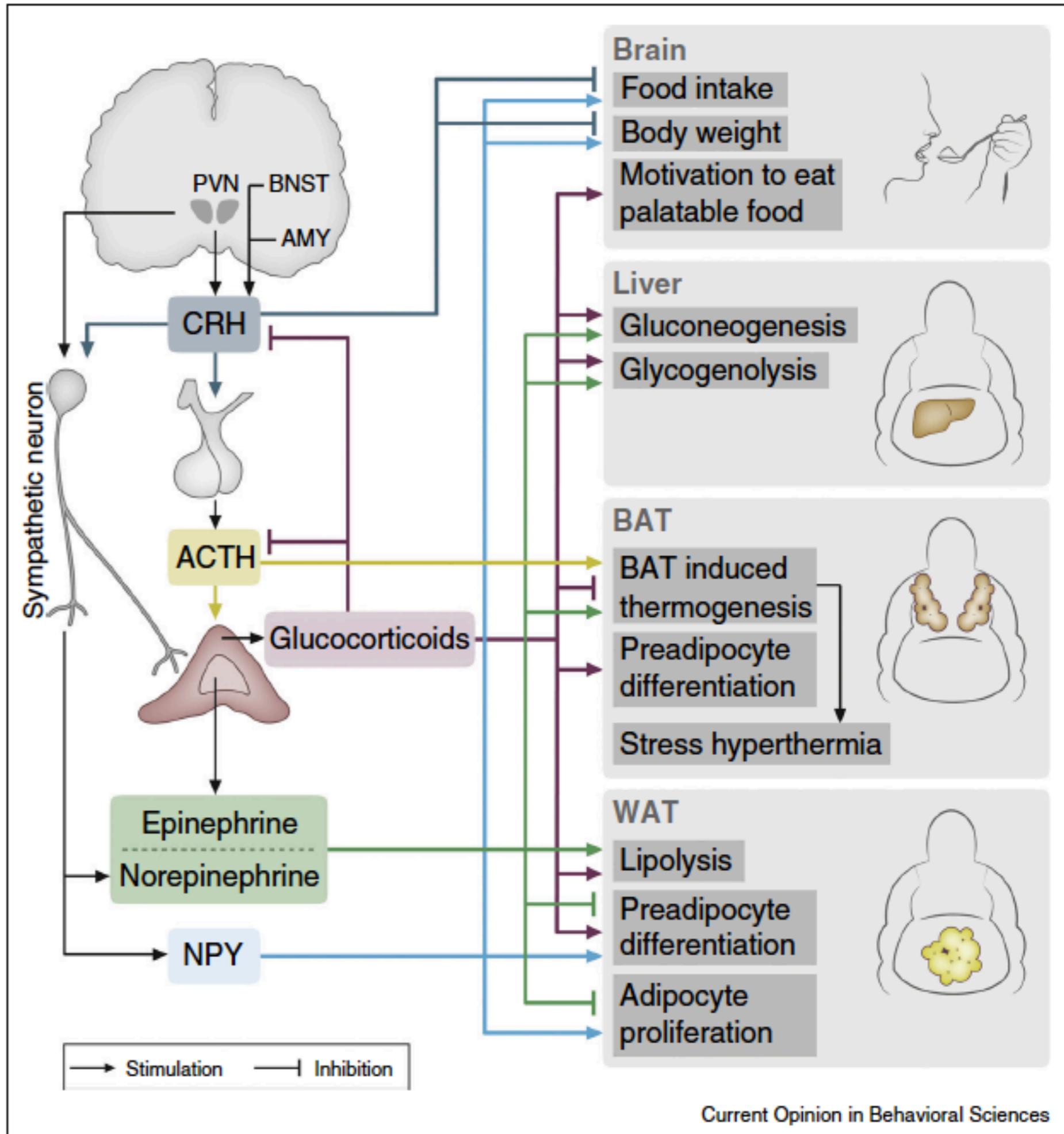
El Simpatico, RAA y HHA asumen el control durante una respuesta de estrés normal; El Parasimpático debe volver a ser dominante después

Mild acute stress reaction



La respuesta busca llegar a la solución: social engagement (vago ventral)

El componente energético de la reactividad al estrés.



Día 1

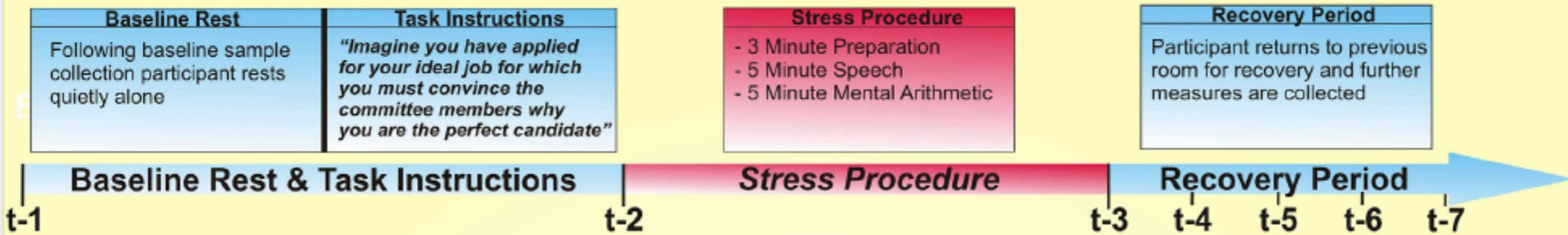
Estrés y tolerancia a estrés

Medir es saber:

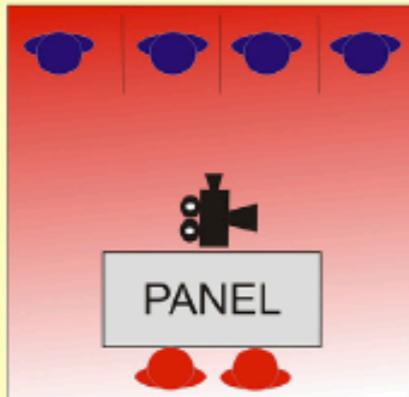
TSST

1. Golden Standard: Trier Social Stress test (TSST, Klirschbaum 1993)

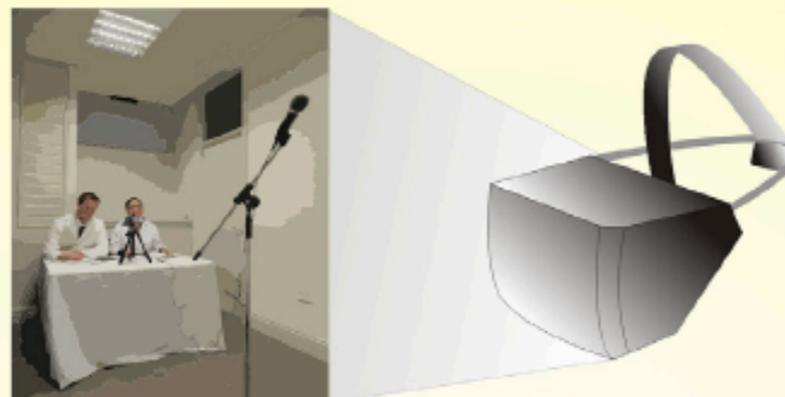
Classic TSST Protocol:



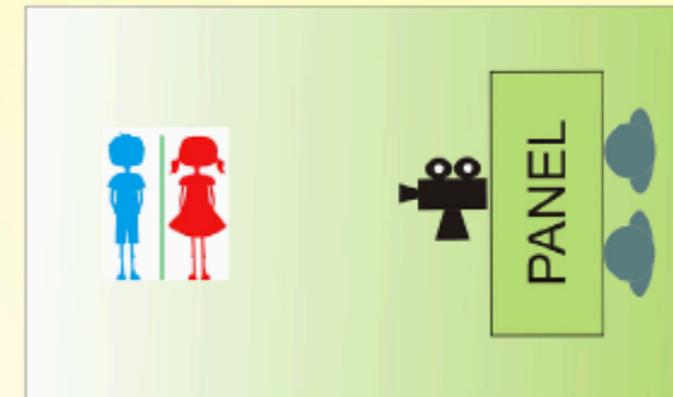
TSST Variations:



TSST-G



TSST-VR



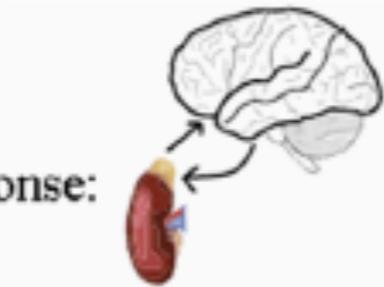
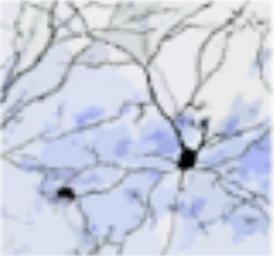
TSST-C

TSST Variation Benefits:

- Increased participant throughput
- Reduced cost (time and personnel)

- Reduced cost (time and personnel)
- Increase reliability/reduced variability due to control of participant/panel interaction

- Age appropriate stress challenge

| | | |
|--|--|---|
| <p><u>Age</u></p> | <p><u>Children/Teenagers</u></p>  <ul style="list-style-type: none"> • TSST-C employed • Socio-cognitive development may moderate TSST-C impact • Mixed evidence for pubertal development • Lack of sex differences | <p><u>Older adults</u></p>  <ul style="list-style-type: none"> • ↓ HPA-axis response compared to young adults • ↑ α-amylase response compared to young adults • ↑ memory performance in older women compared to older men |
| <p><u>Gender & sex hormones</u></p> | <p><u>Male</u></p>  <ul style="list-style-type: none"> • ↑ HPA-axis response than females • Not different from females for salivary alpha-amylase, DHEA/DHEA-S • Similar rise as females in sIgA, but ↓ baseline sIgA • Testosterone negatively correlated with cortisol response | <p><u>Female</u></p>  <ul style="list-style-type: none"> • ↓ ACTH when taking oral contraceptives • Mixed evidence for differences across menstrual cycle in cortisol activation • Fear conditioning increased in women with oral contraceptives compared to males • Progesterone negatively correlates with HPA axis activity |
| <p><u>Genetics</u></p> | <p><u>HPA-axis</u></p>  <ul style="list-style-type: none"> • FKBP5 (↑ HPA-axis response: TT/rs1360780) • CRHR1 (moderates HPA-axis response) • NR3C1 exon 1F methylation: female-specific moderation of HPA-axis response | <p><u>BDNF & neurotransmitters</u></p>  <ul style="list-style-type: none"> • BDNF val(66)met: ↑ cortisol response • 5-HTTLPR (ss: ↑ IL-1β, cort, cardiovascular response; early life stress interacts with DNA methylation) • DRD4 (7-repeat allele: ↓ cortisol) • ADRA2B deletion: poorer recall |

Dos cuestionarios cortos para medir la resiliencia.

Puntuación mínima - 0

Puntuación máxima - 45

Los sujetos de prueba evalúan los siguientes síntomas de 0 (nada) a 9 (grave)

Antes de las instrucciones, después de las instrucciones, inmediatamente después de la prueba y después de treinta minutos después de la prueba :

1. Síntomas autónomos

| | | |
|----------------------|----------------------|--------------|
| Excitación | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Sudoración | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Temblores | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Palpitaciones | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Nerviosismo | <input type="text"/> | 0 - 9 |

2. Síntomas neuroglucopénicos

| | | |
|-----------------------------------|----------------------|--------------|
| Hormigueo | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Visión borrosa | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Trastorno de Concentración | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Mareos | <input type="text"/> | 0 - 9 |
| Desmayo | <input type="text"/> | 0 - 9 |

Día 1

Estrés y tolerancia a estrés

Medir es saber:

MAST

2. Medición de la Resistencia Individual

Prueba de esfuerzo agudo de Maastricht (MAST)

La medición de tolerancia al estrés más efectiva y válida en personas individuales.

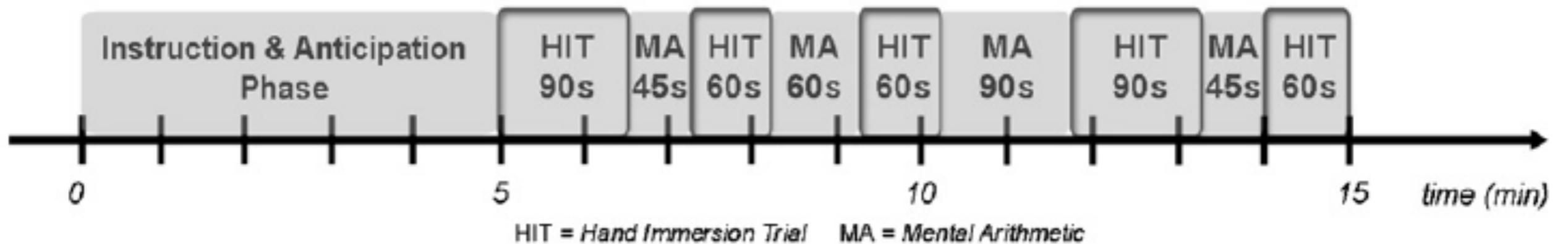
Parámetros de medición:

FC, Cuestionario Neuroglicopénico y Neurovegetativo, TAS, TAD.

Combinación de estrés físico, estrés cognitivo y social

Fácil de repetir
Bien documentado
No invasivo
Sólida validez intra e interpersonal

(b)



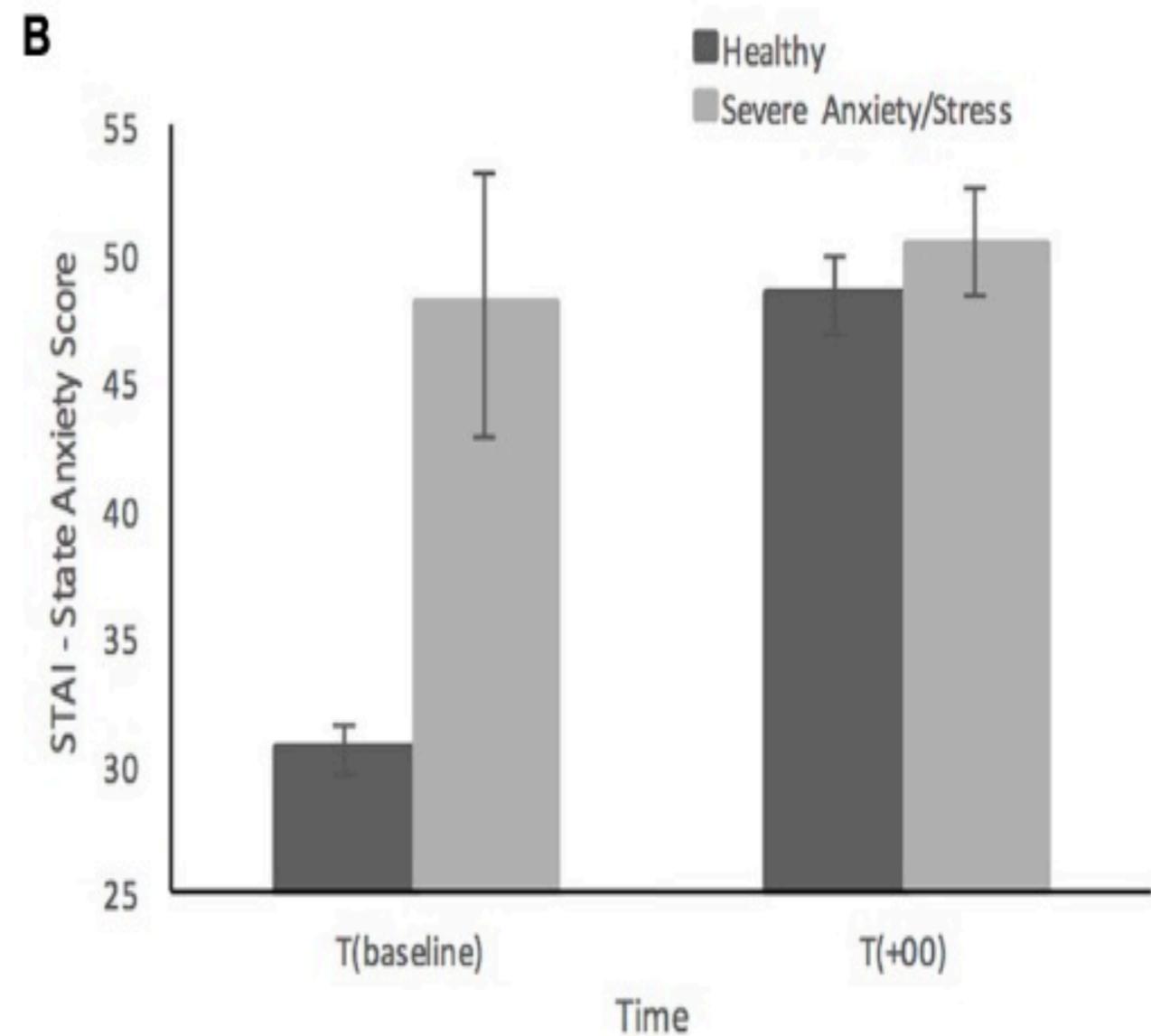
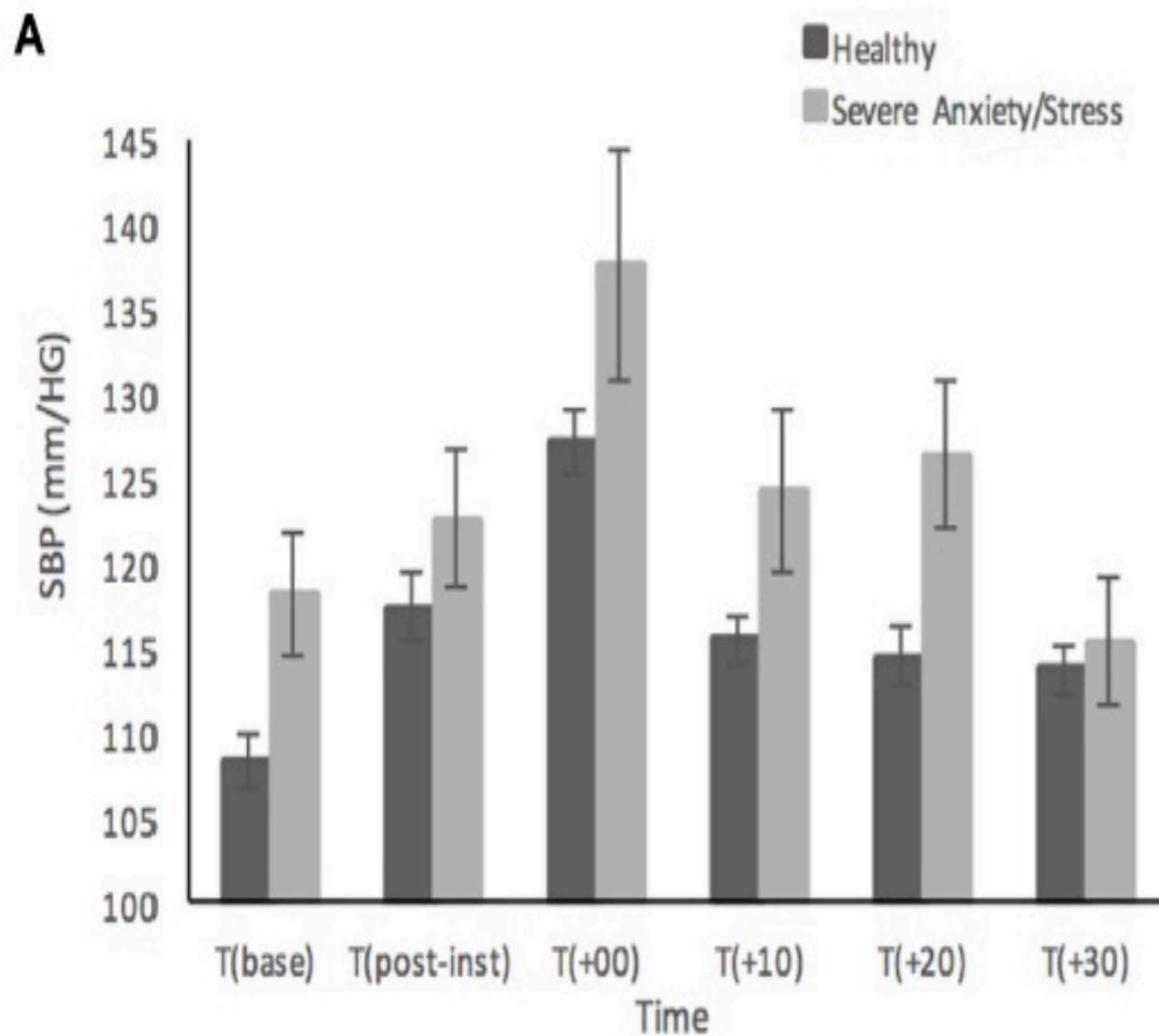
5 minutos de preparación e instrucción del procedimiento.

Durante 10min: alternar mano no dominante, incluyendo la muñeca en agua fría a 2°C (diferentes intervalos aleatorio) y tarea aritmética (restar de 17 en 17 empezando en 2043). Si hay errores comenzar de nuevo con retroalimentación negativa

Medición

1. **Subjetivo: Como de estresante, dolorosa y desagradable fue la prueba. VAS (0-10)**
2. **Tensión Arterial: 5´ antes de la prueba, inmediatamente antes y 5´ post prueba.**
3. **NGPQ y ANQ**
4. **Cortisol y Amilasa en saliva: 5´ antes de la prueba y 6 veces después de la misma: $T_0 - T_5 - T_{10} - T_{20} - T_{30}$ y T_{40}**

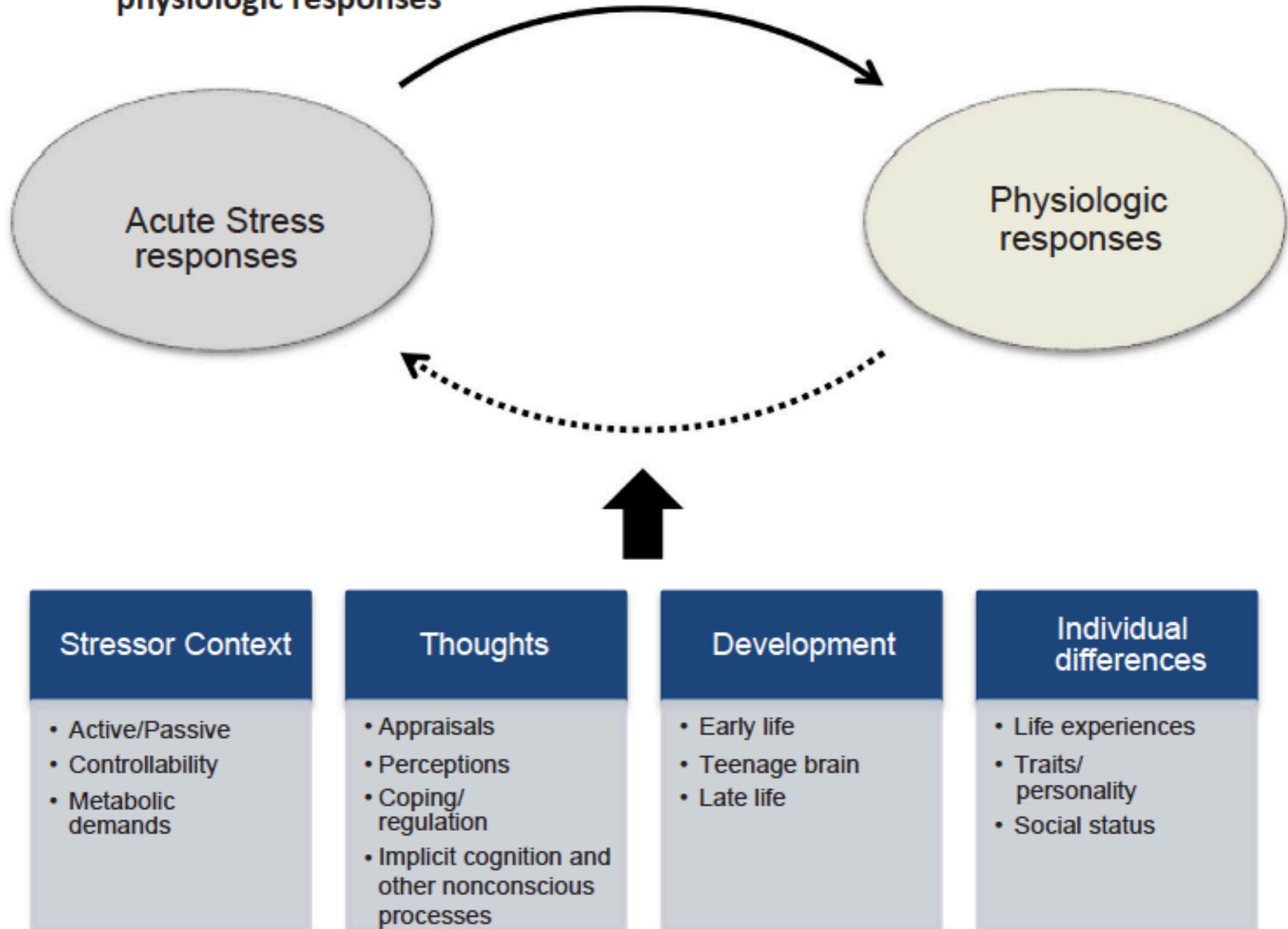
MAST – gran diferencia entre personas resilientes y no resilientes, lo que hace que la prueba sea muy sensible y específica



Día 1

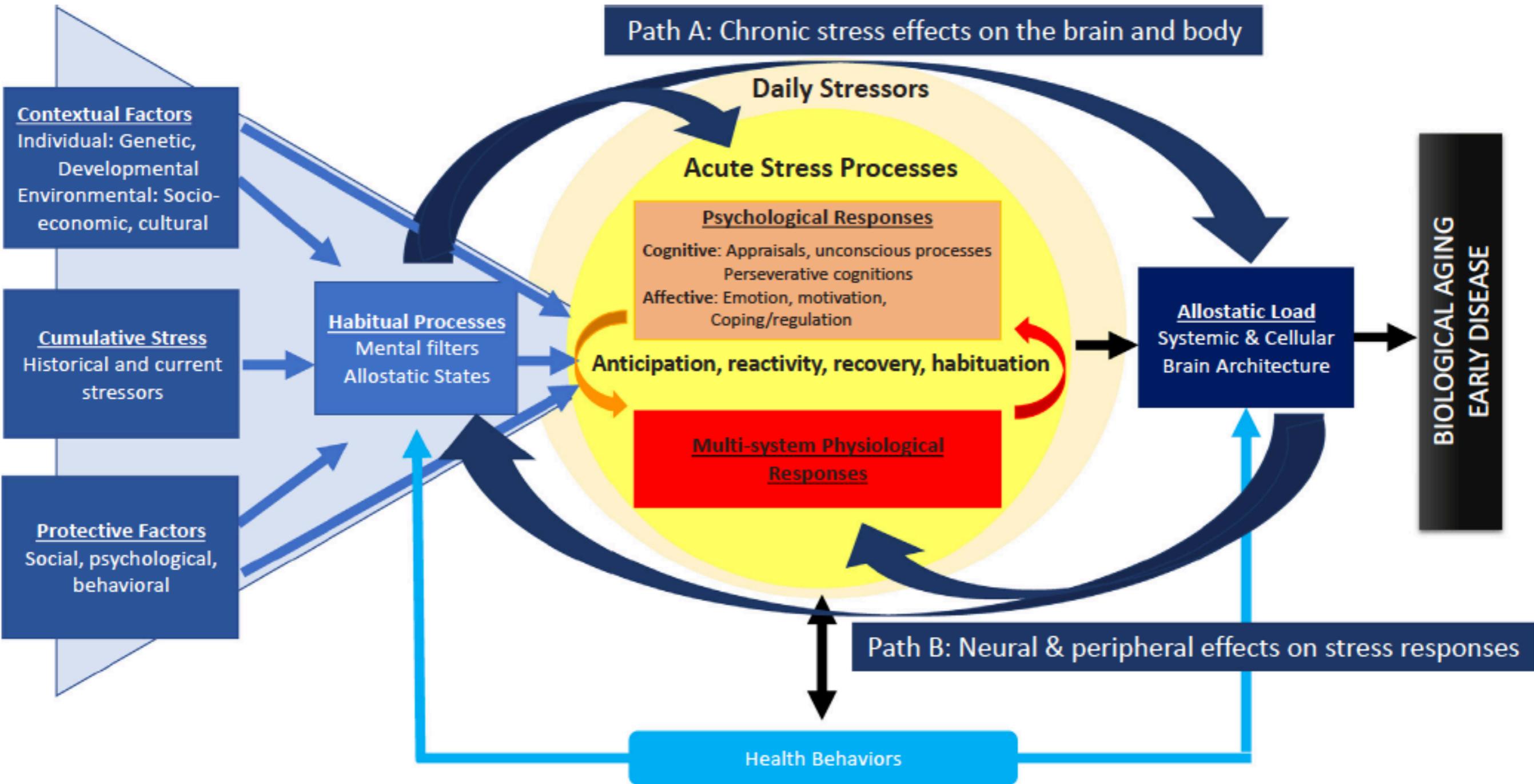
Interpretación y evaluación
Habitador – No habitador

Factors that influence the recursive relationship between acute stress and physiologic responses



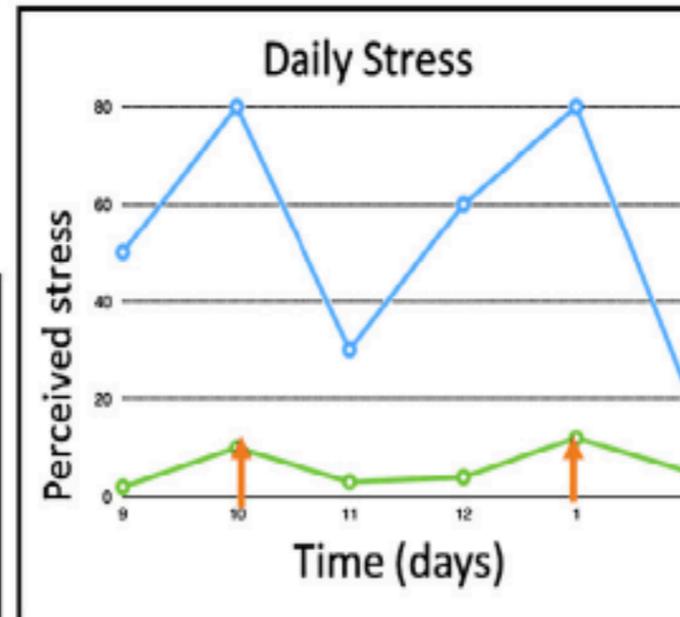
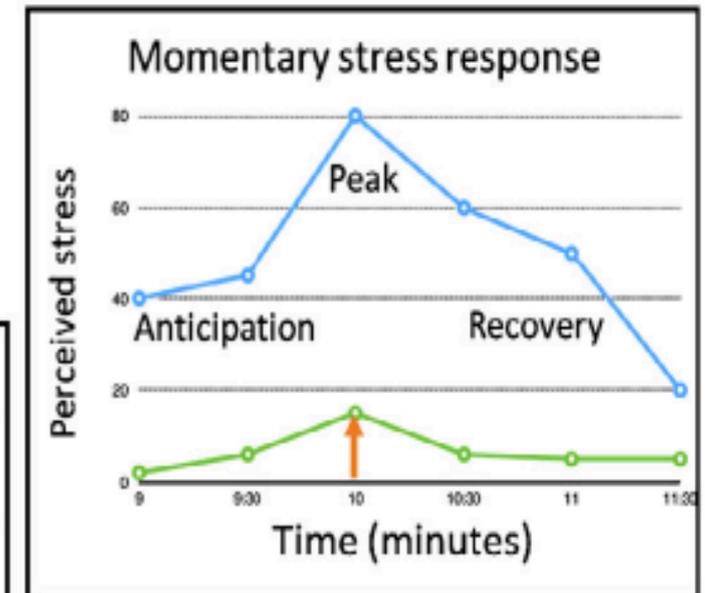
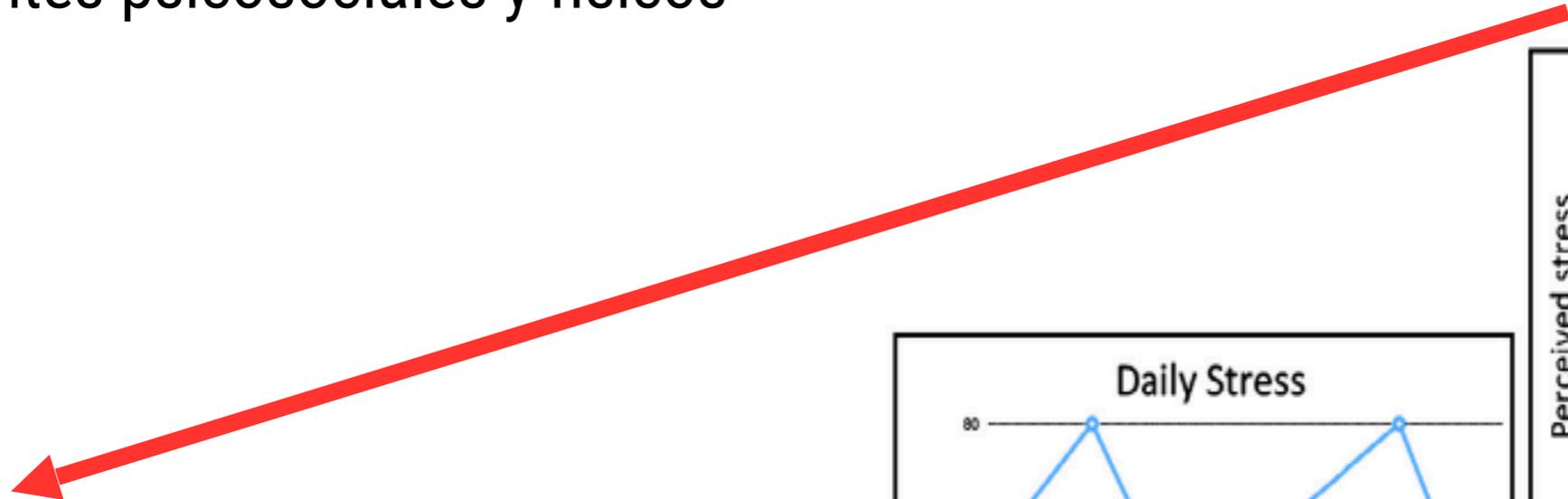
Un concepto integral de estrés.

Los factores sociales cambian las vías neuroendocrino-inmunológicas Y el estado social determina el comportamiento que socava la salud.



HABITUADORES- NO HABITUADORES

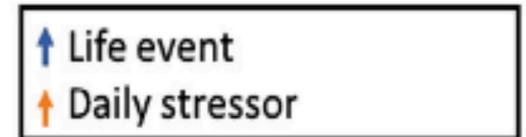
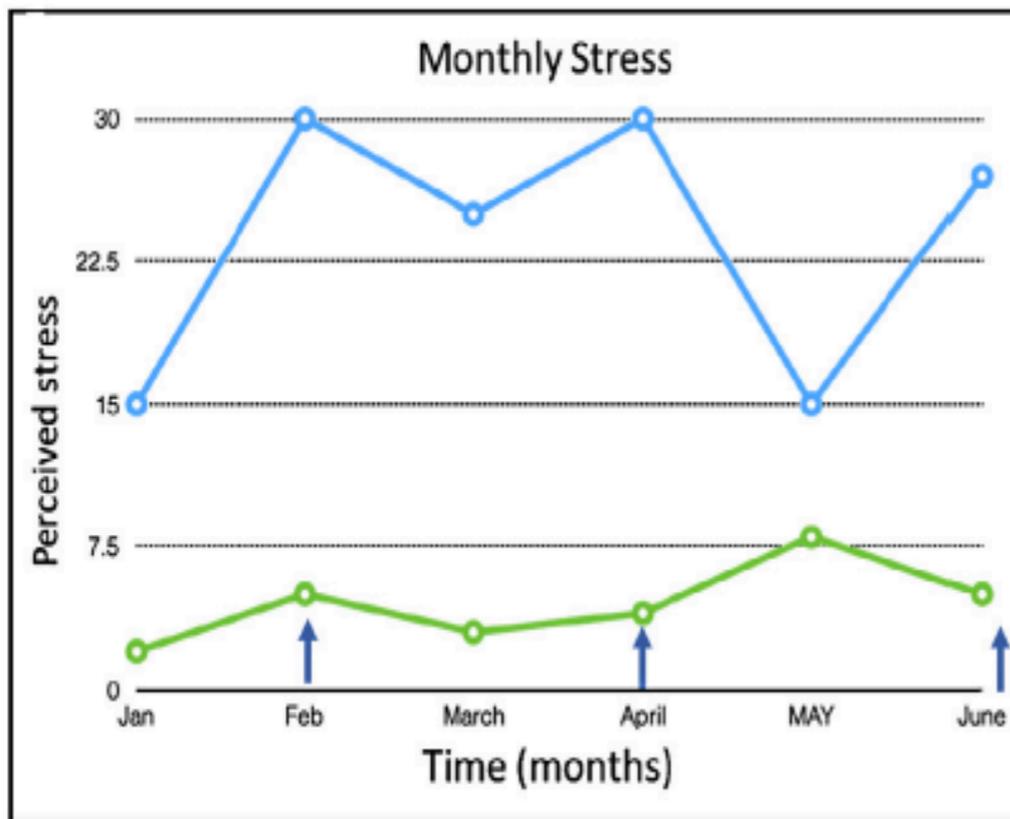
No todas las personas son sensibles a los factores estresantes psicosociales y físicos



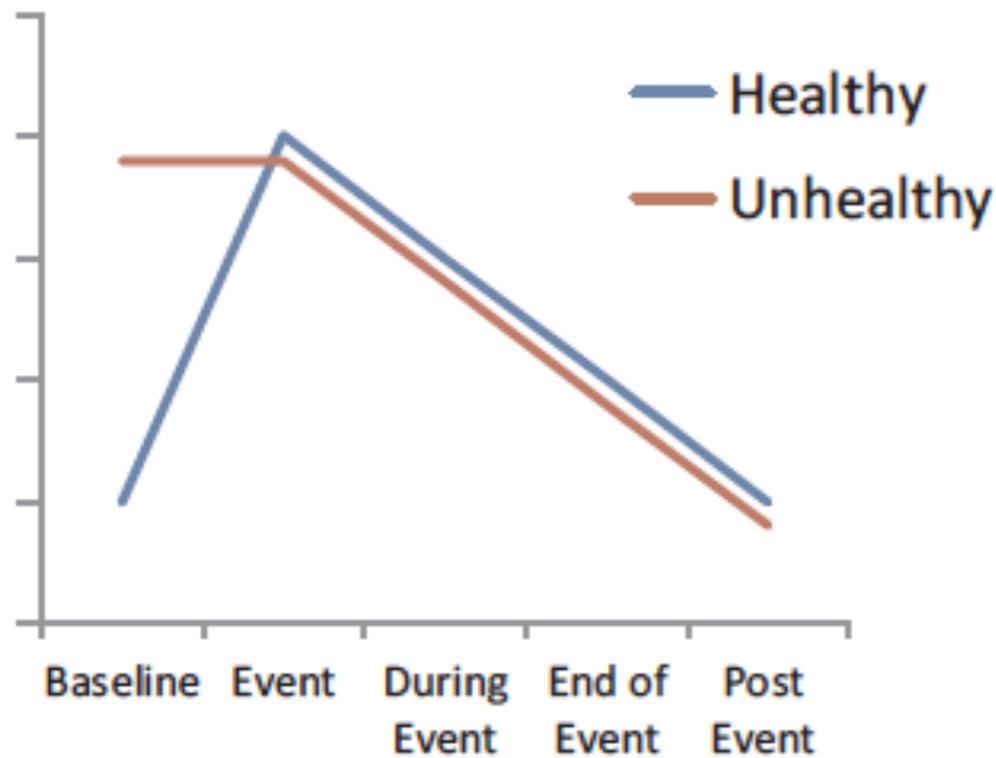
High chronic stress person



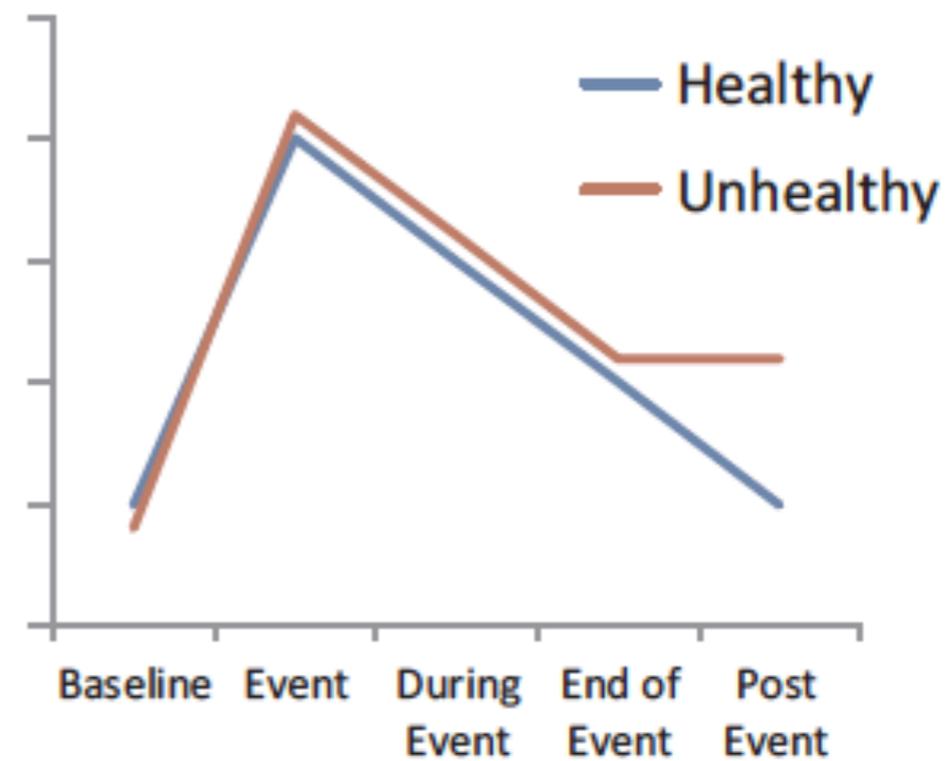
Low chronic stress person



Anticipatory reaction

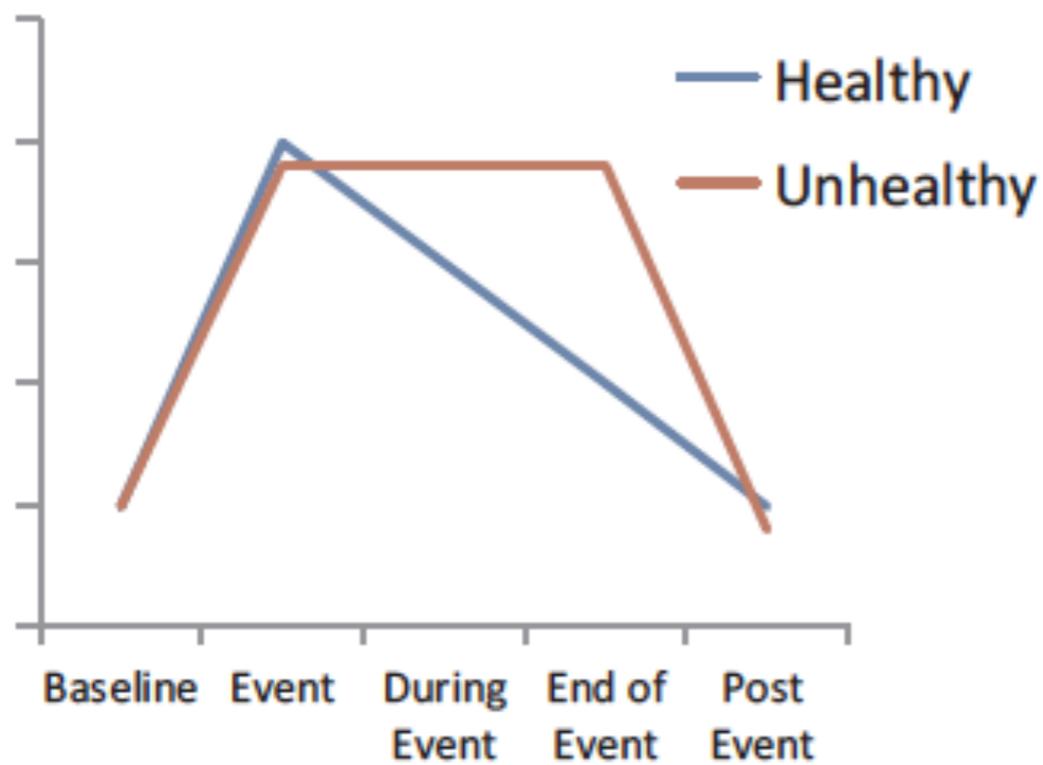


Lack of recovery



Epel. *Frontiers in Neuroendocrinology* 49 (2018) 146–169

Lack of habituation



Lack of habituation and recovery

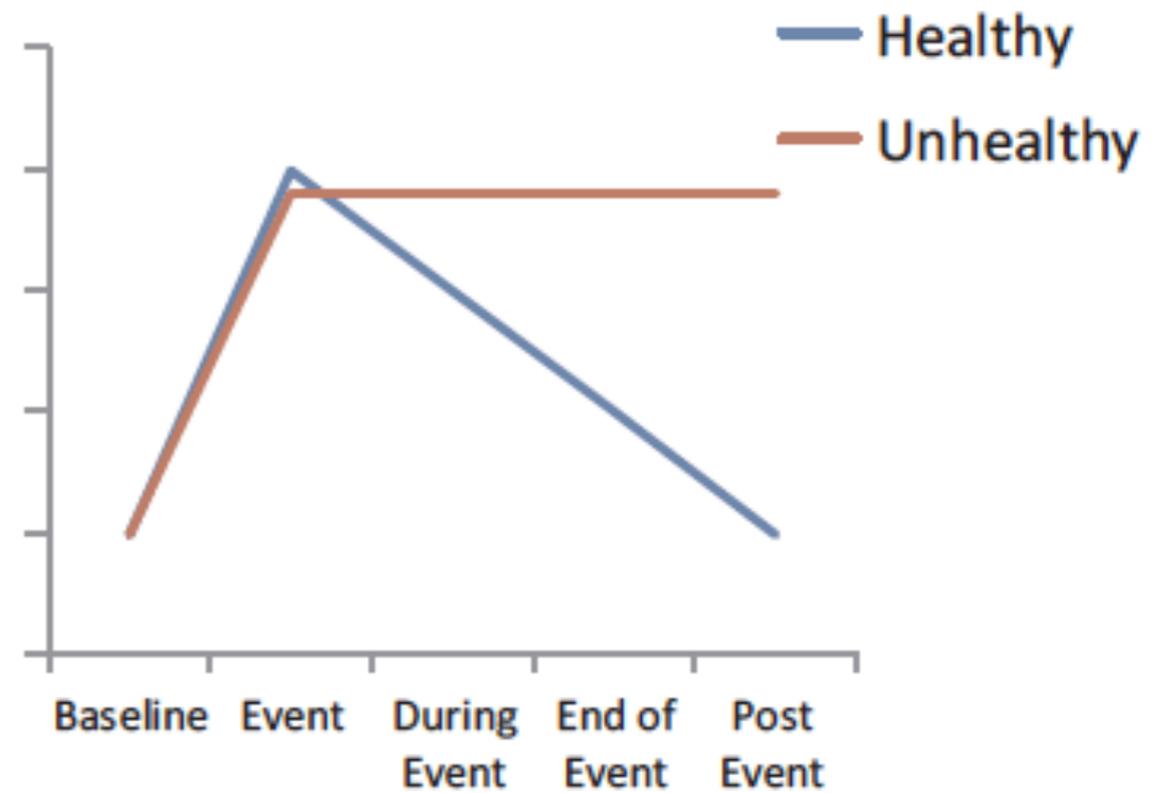


Fig. 4. Acute reactivity profiles associated with vulnerability.

Estrés e Incertidumbre



Profesor Bruce McEwen
Neuroendocrinólogo
Profesor Univ. Rockefeller

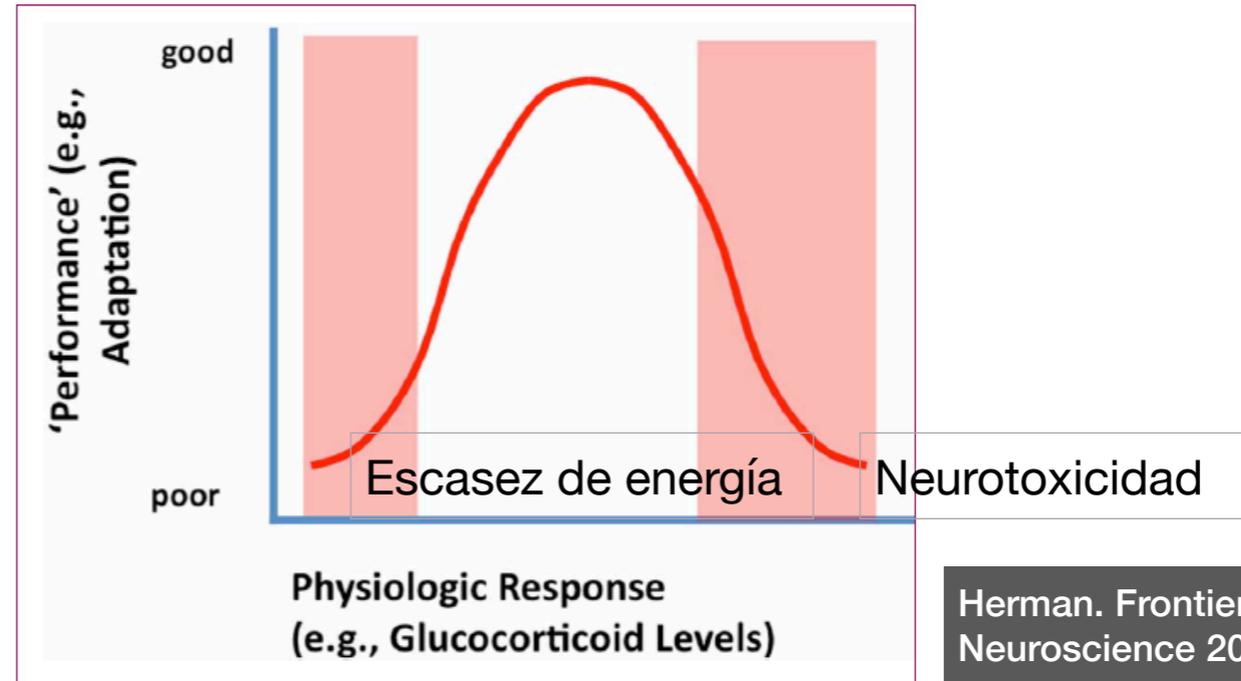
ESTRÉS: *“Ese estado de elevada demanda energética por parte del cerebro...una vez que el contexto de un individuo ha cambiado y aumenta la percepción de inseguridad, es cuestión de tiempo que tengamos que confrontarnos con la siguiente pregunta: **¿Podría cualquiera de las opciones que dispongo salvaguardar mi bienestar físico, mental y/o social?**”*

Habitación al estrés.

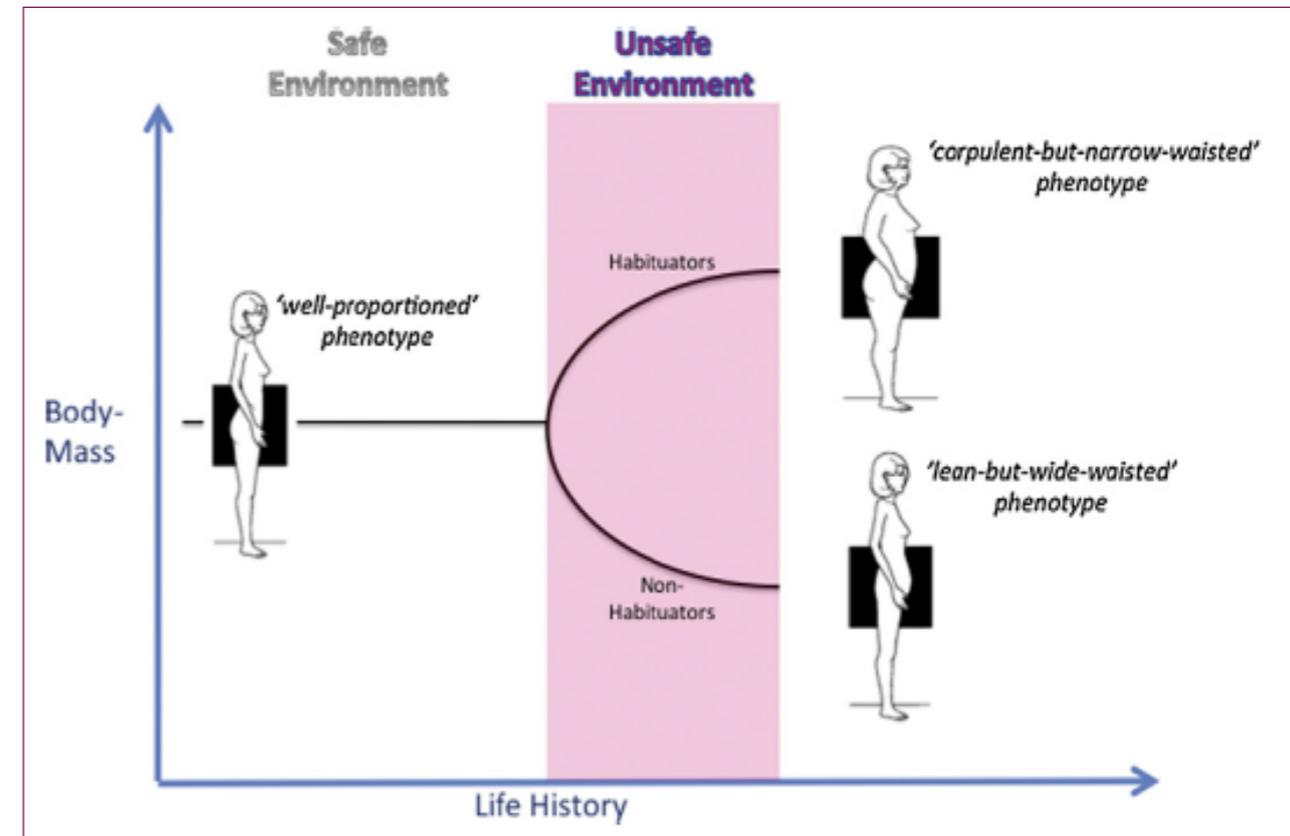
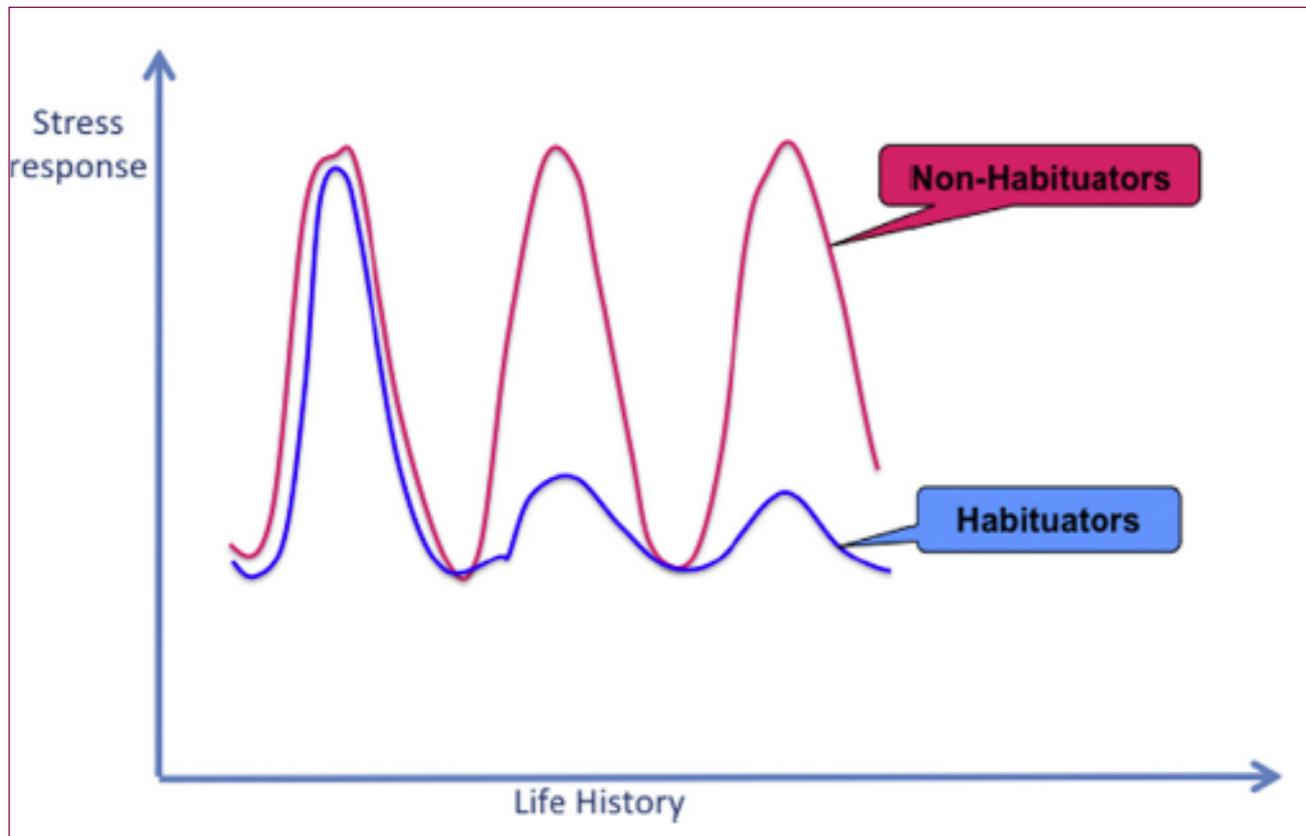
protección del cerebro pero muy poco cortisol para liberar energía.

No habitación al estrés

conduce a la neurotoxicidad del cortisol y el GR de las células gliales



Herman. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013

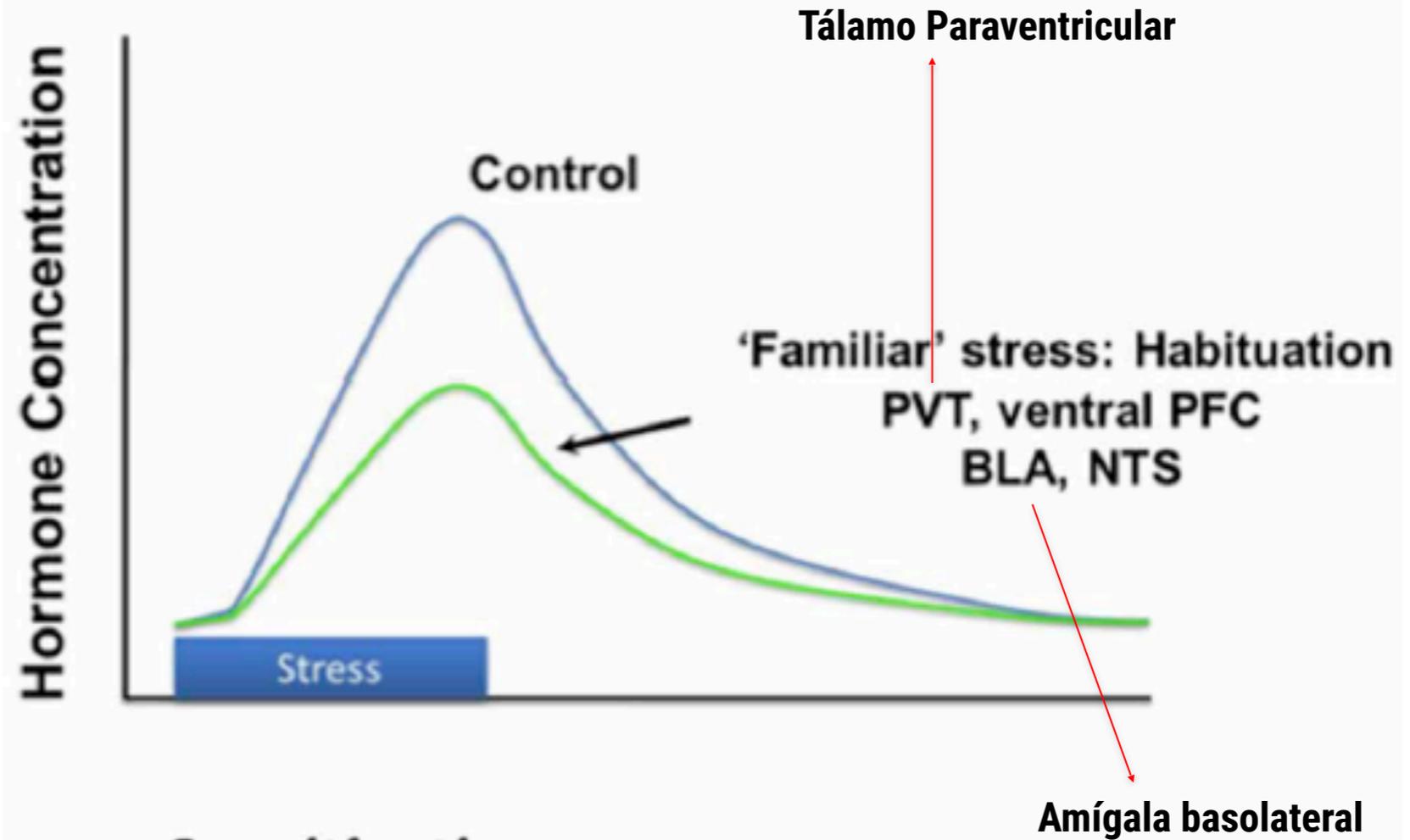


Habitución

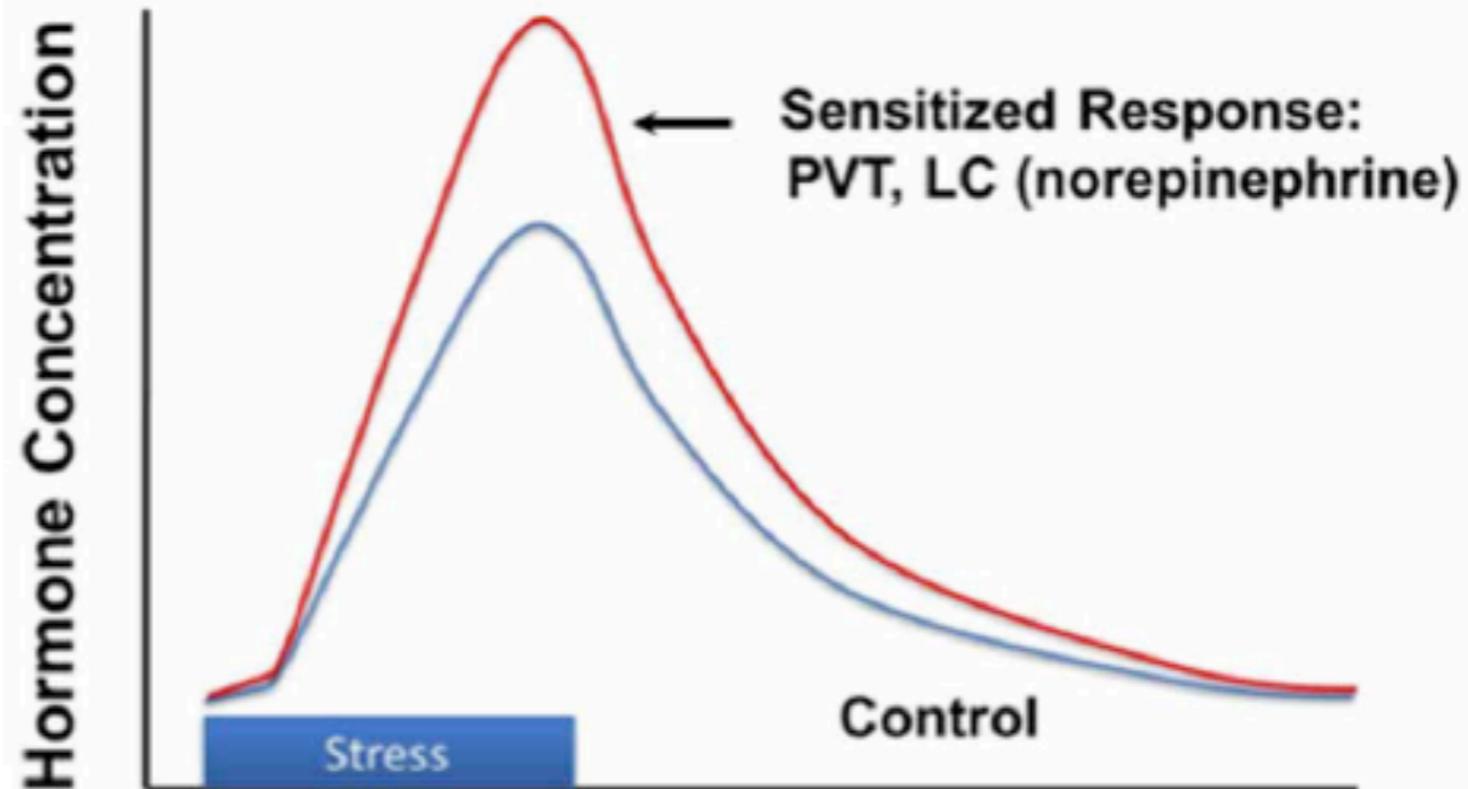
Herman. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013

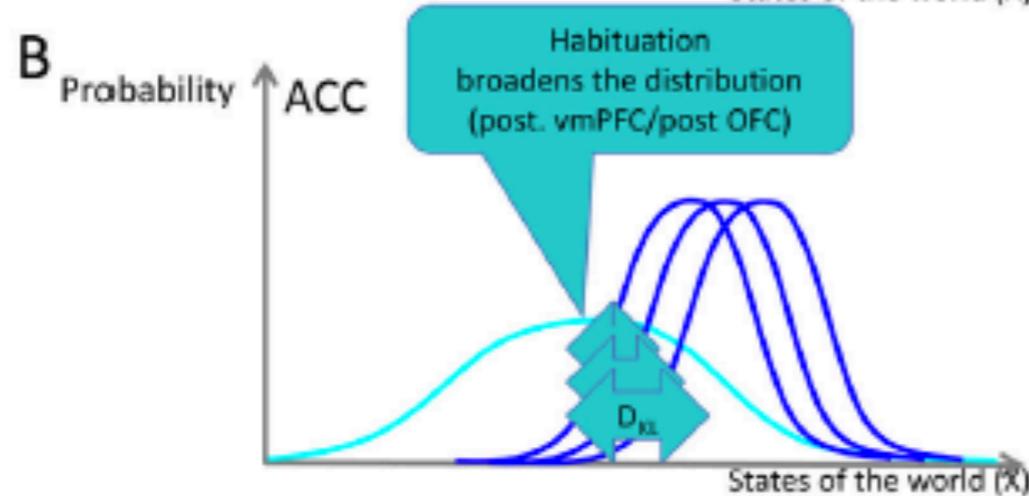
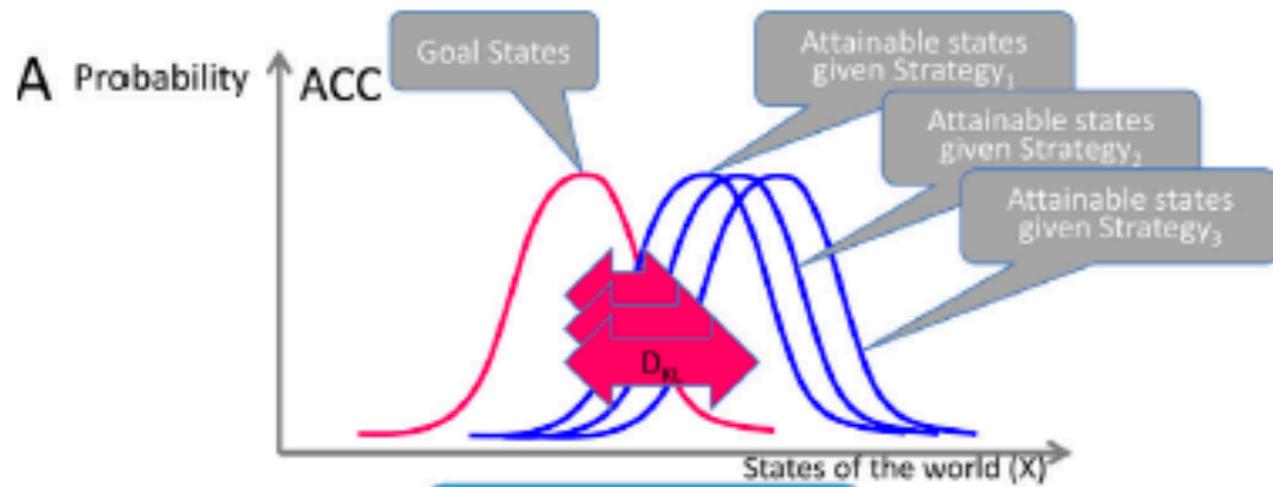
No Habitución

Habituation



Sensitization





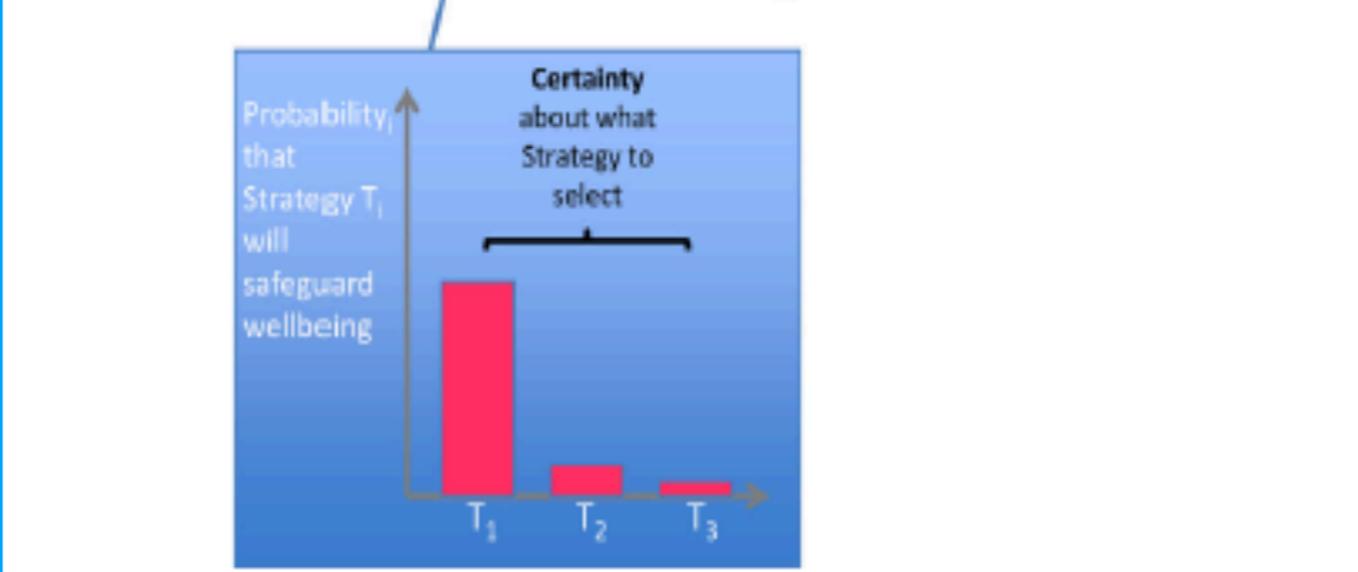
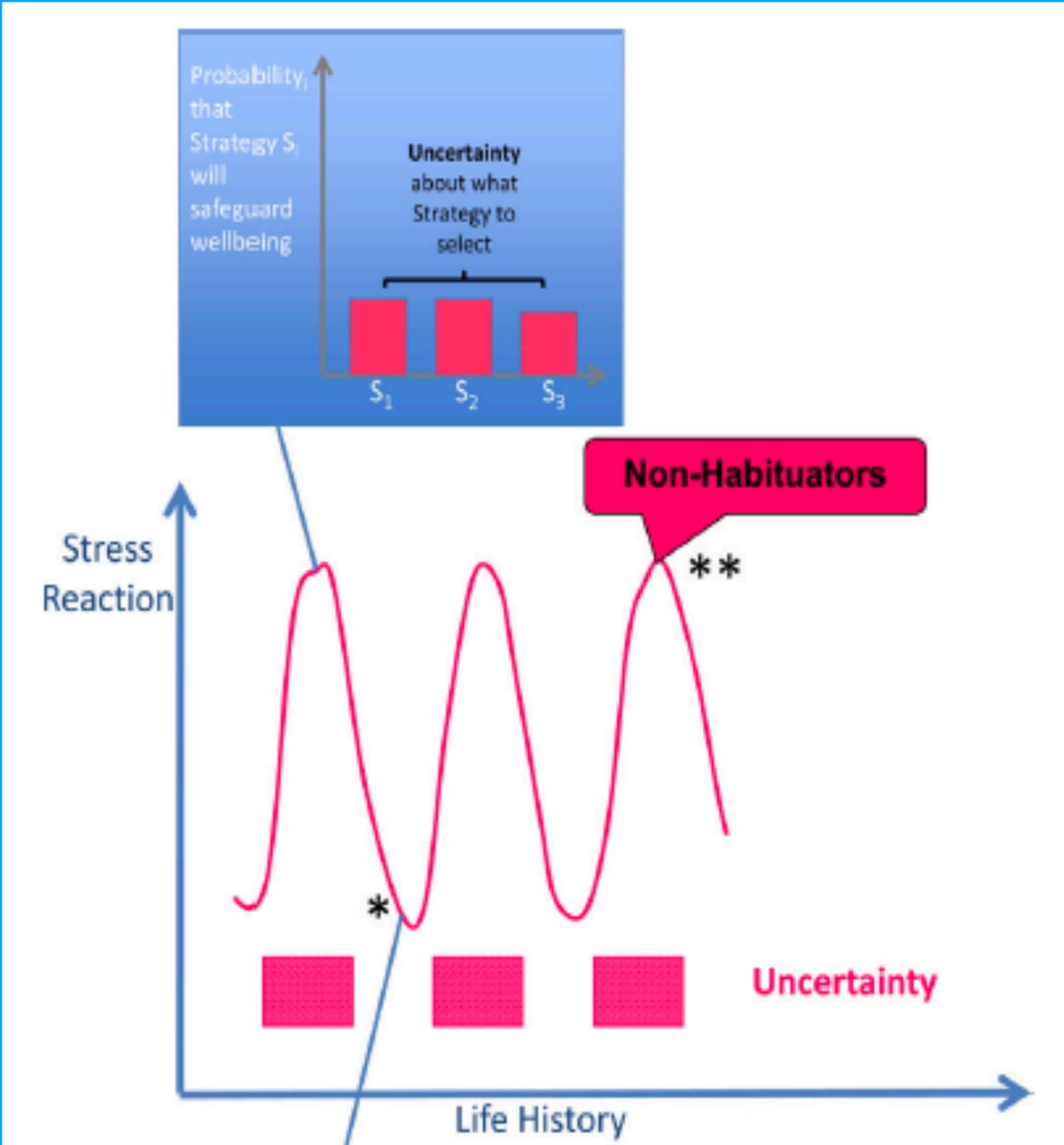
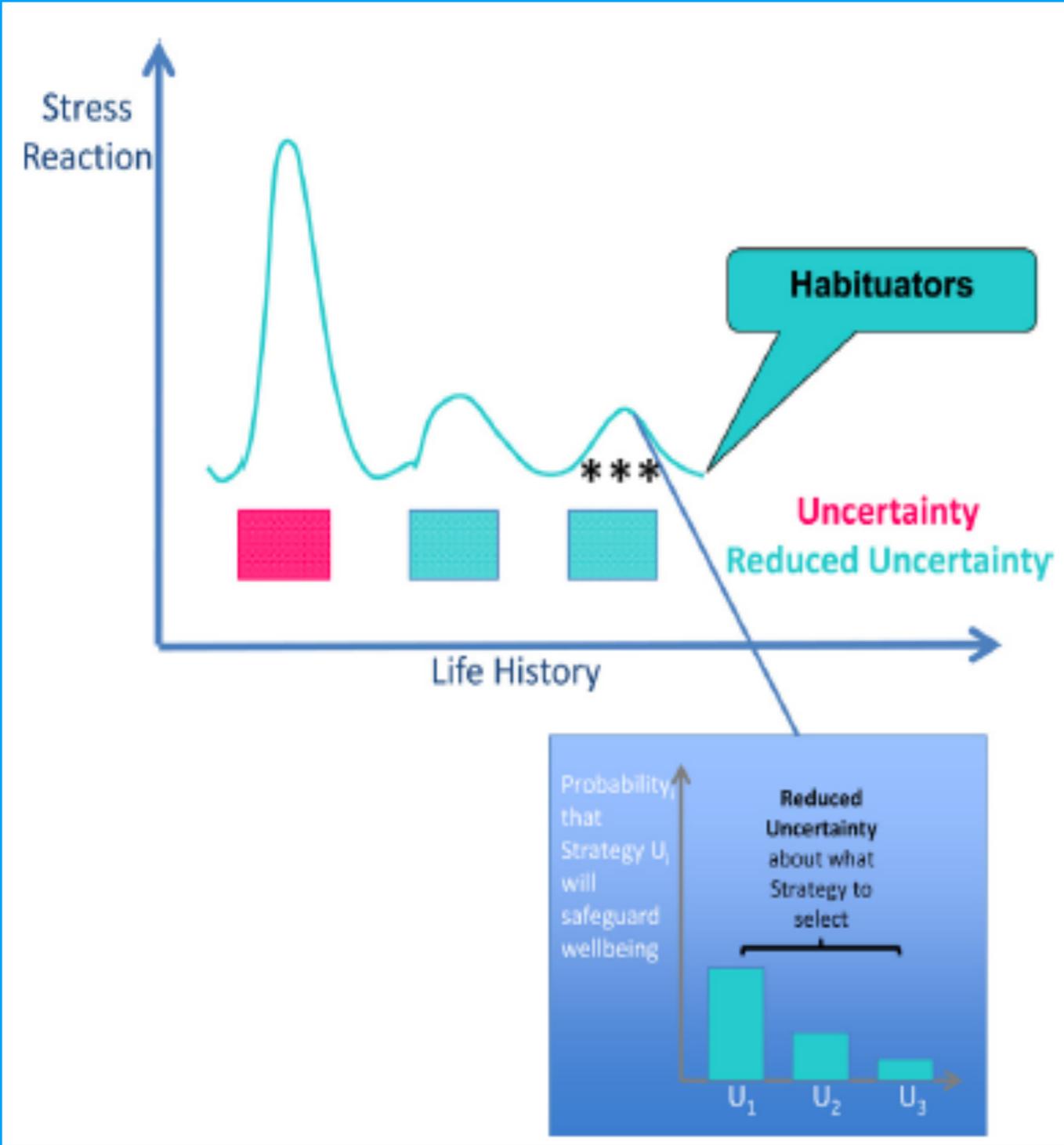
El estrés más tóxico está relacionado con la incertidumbre, con la no predictibilidad

NO HABITUADORES

Responden siempre de igual forma a los mismos factores de estrés. Sin extinción de la actividad de estrés y pérdida del proceso de aprendizaje.

HABITUADORES

Reducen la actividad de la respuesta al estrés, dando a la CPF la capacidad de "pensar" y tomar una decisión contextual



Habitadores, no habitadores y fenotipo

Día 1

Aprendizaje activo

El estrés y el sistema inmunológico

Evolución

(millones de años)

- Factor genético 1
- Factor genético 2
- Factor genético 3
- Factor genético 4
- Factor genético 5

Mutación
Polimorfismo

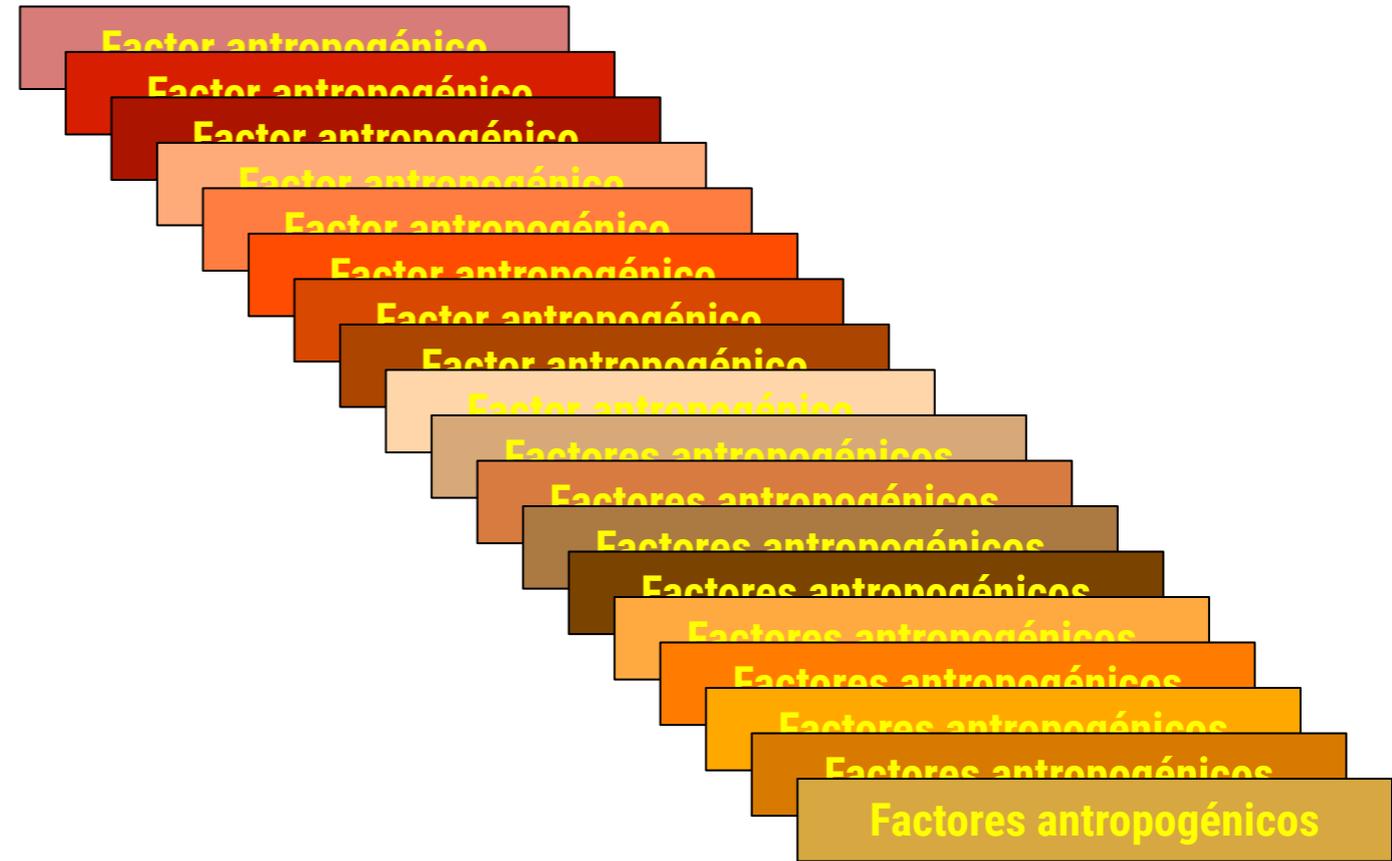
Vulnerabilidad a la
enfermedad

Últimas seis
generaciones
Vida intrauterina
Estrés a edad temprana

- Factor epigenético 1
- Factor epigenético 2
- Factor epigenético 3
- Factor epigenético 4
- Factor epigenético 5

Epimutación

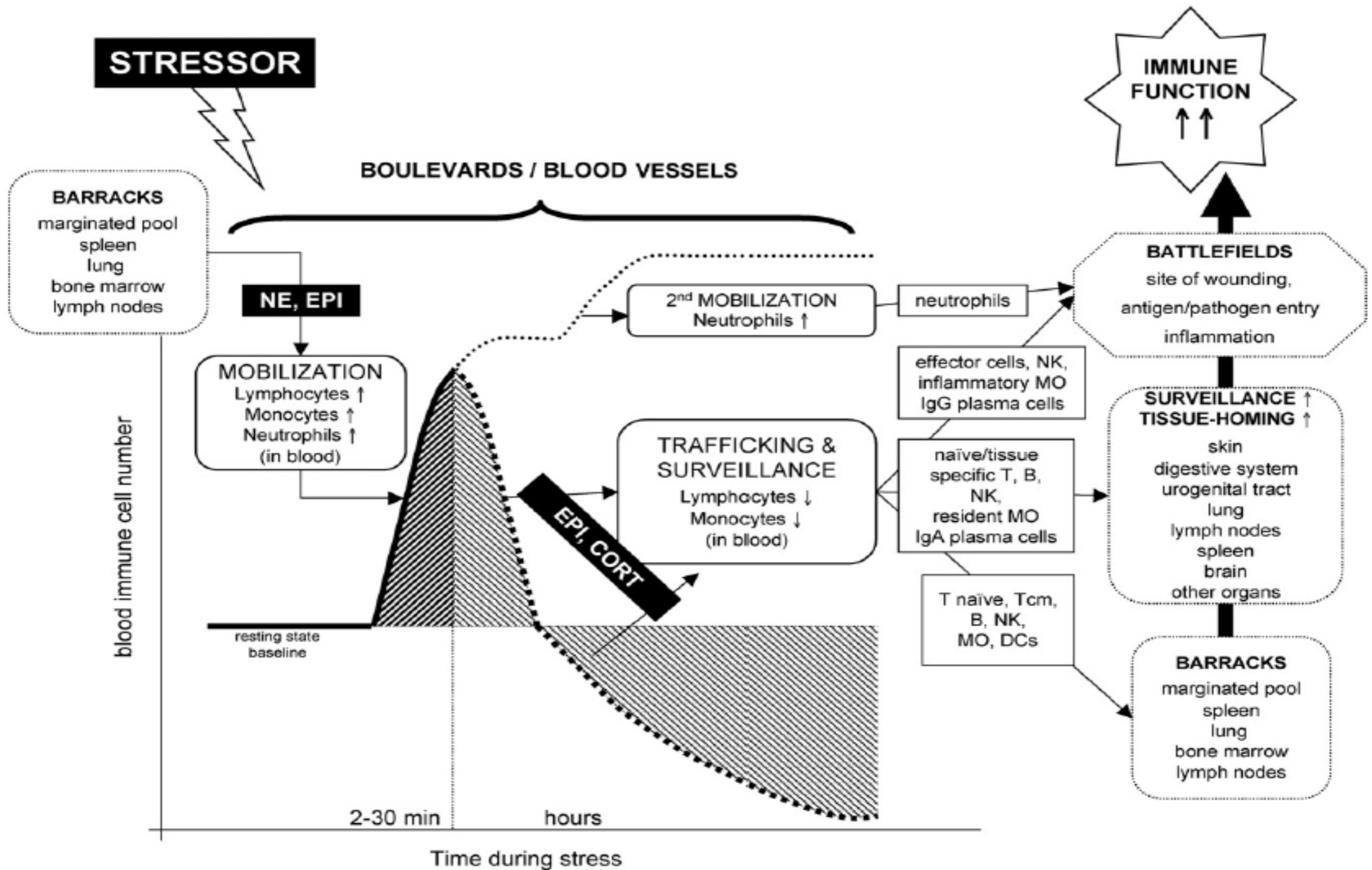
Vulnerabilidad a la
enfermedad



Desarrollo subliminal

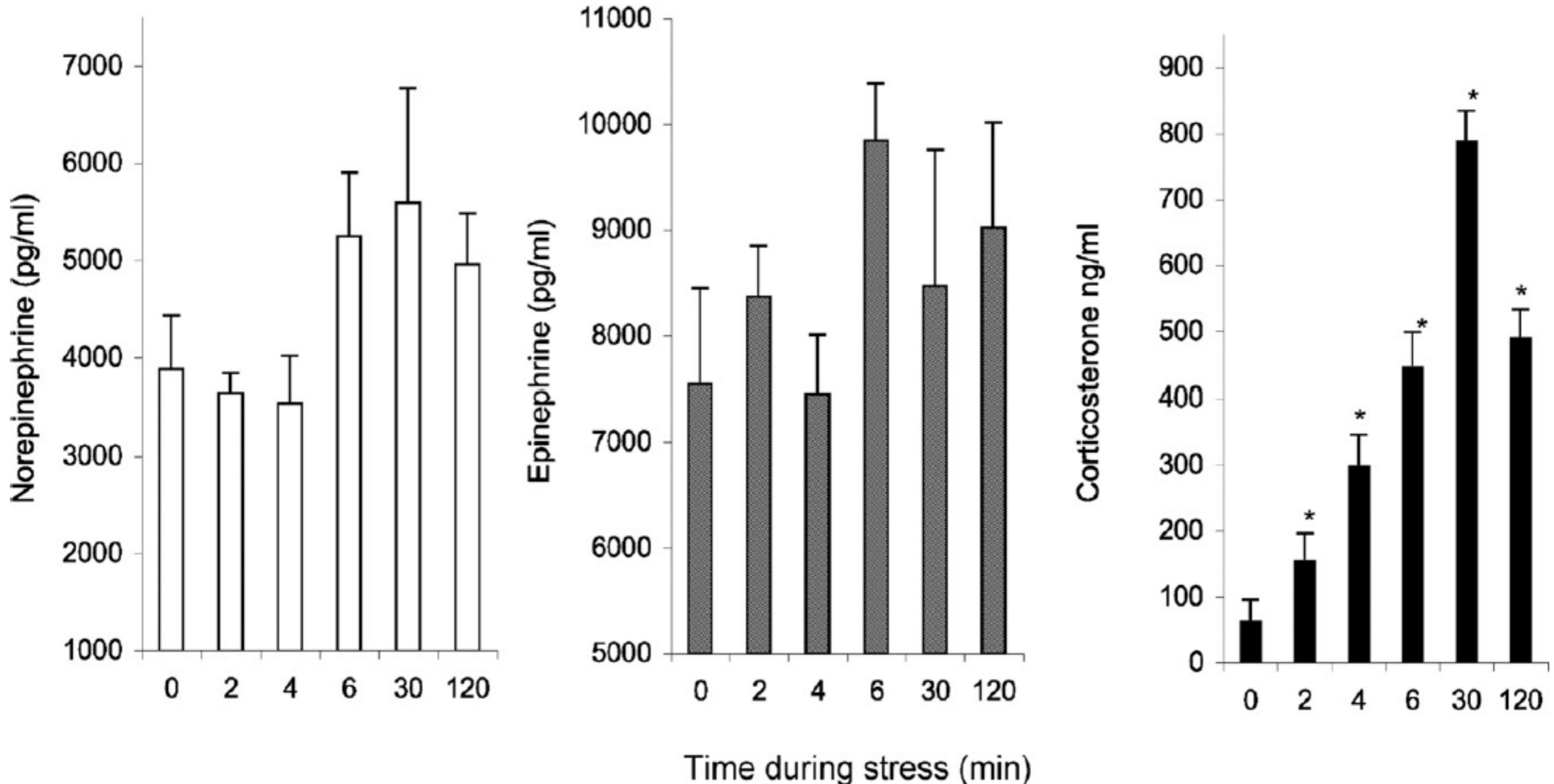
Tiempo

Desencadenamiento de la
enfermedad



Reacción al estrés y movilización del SI:

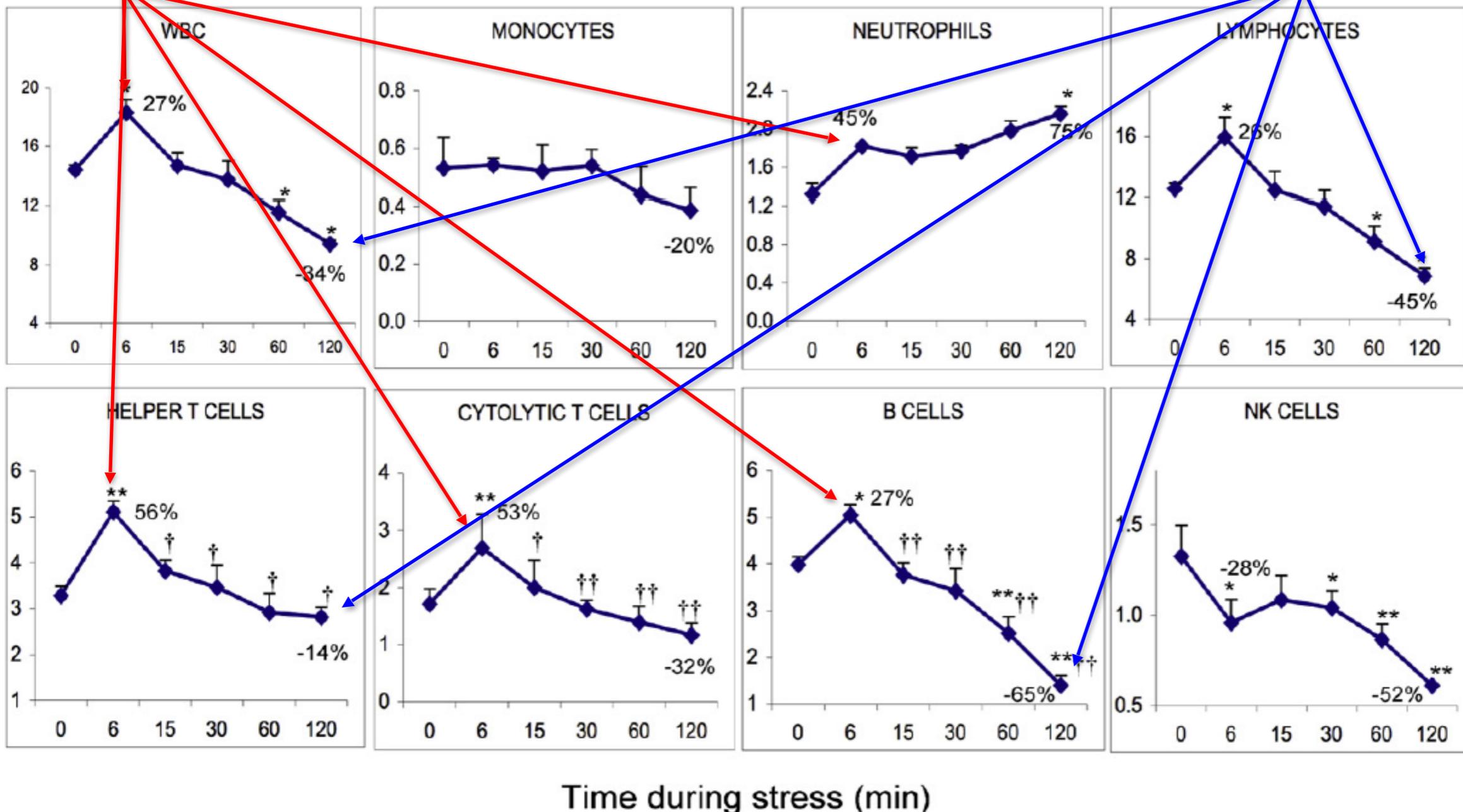
1. Primero-Noradrenalina
2. Segundo-Adrenalina
3. Tercero-Cortisol



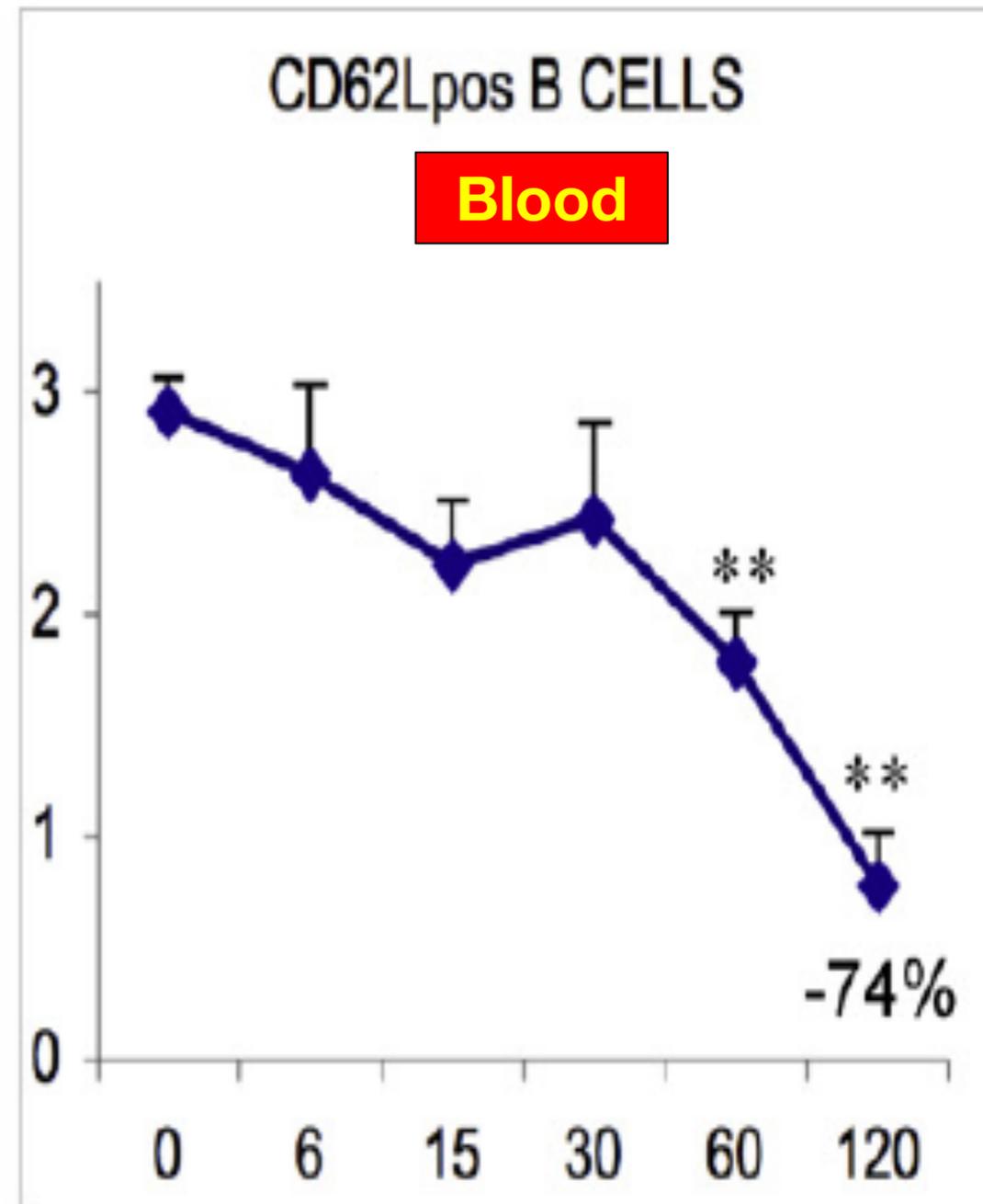
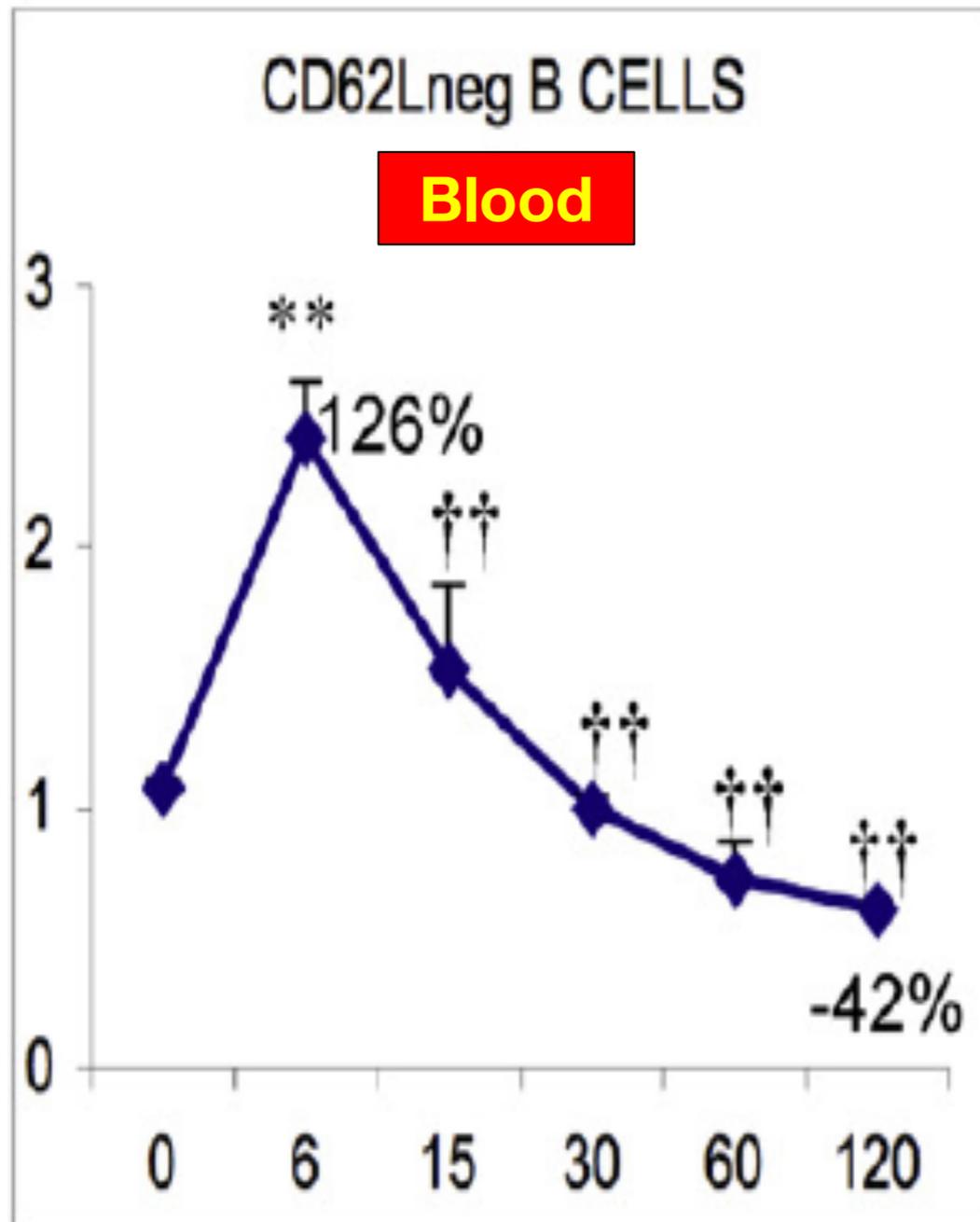
Respuesta al estrés y distribución de las células inmunitarias

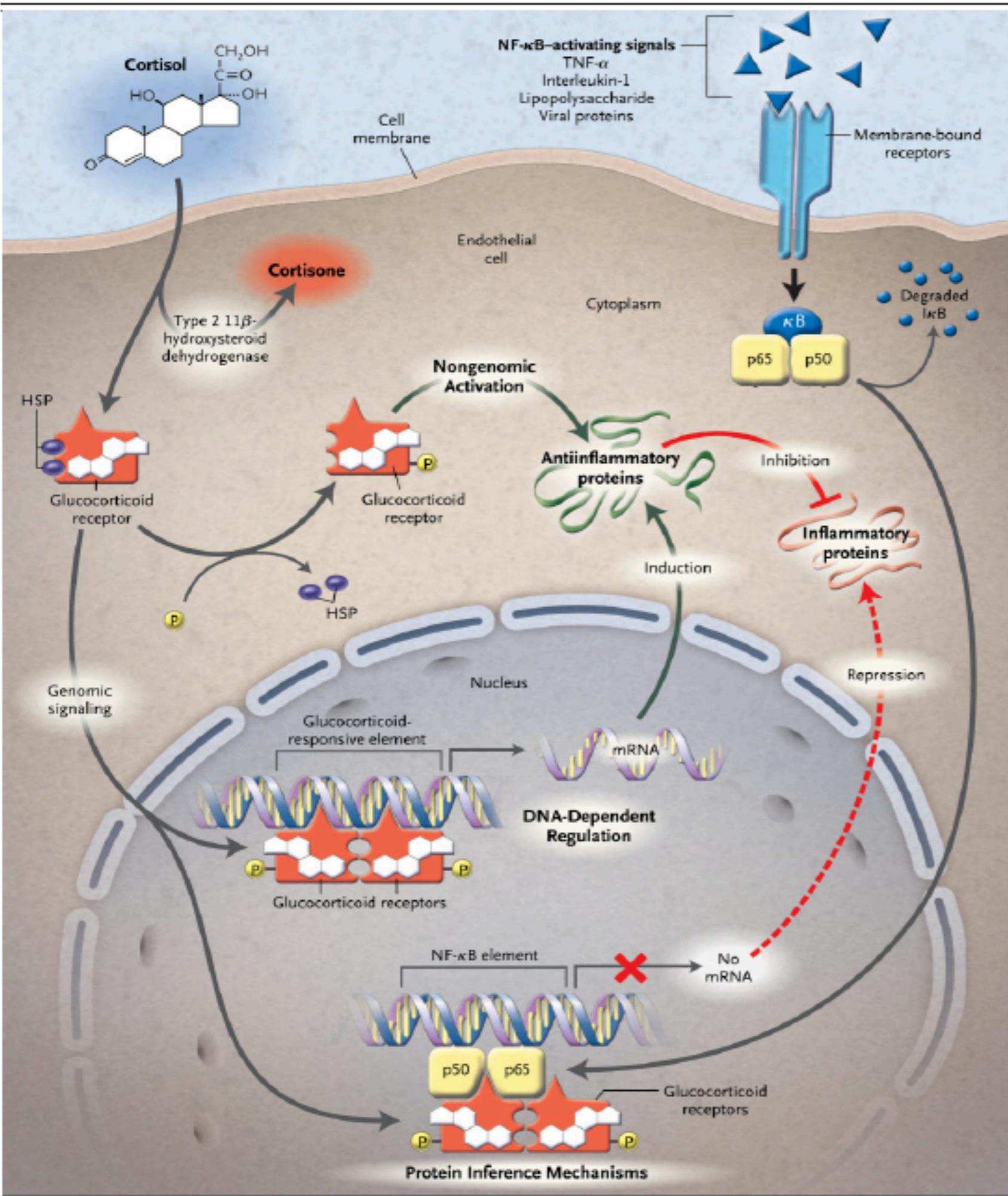
NA y A sacan a las células de las barracas

A y cortisol llevan a las células al campo de batalla



Linfocitos B en la periferia del organismo





Funciones del cortisol

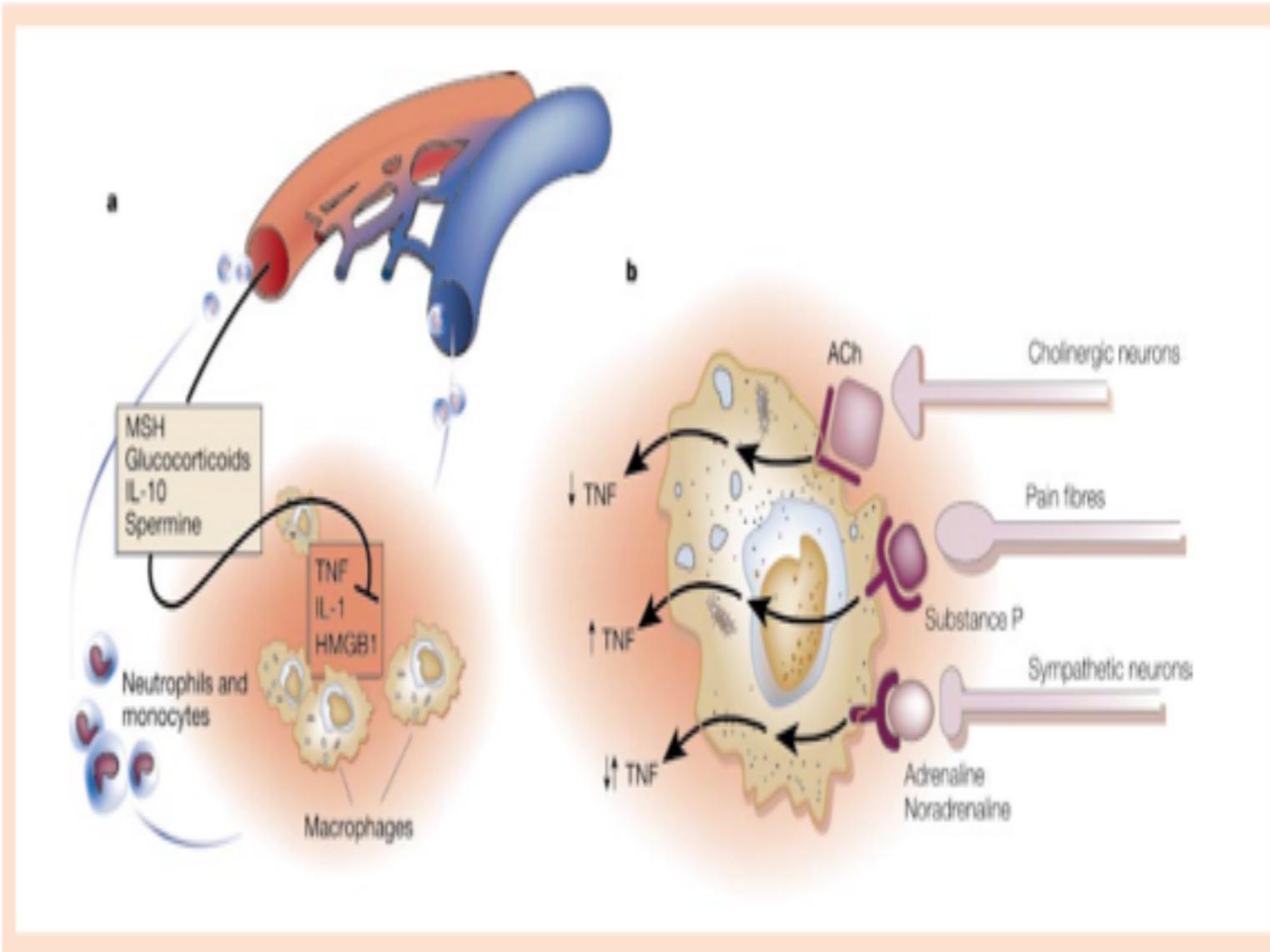
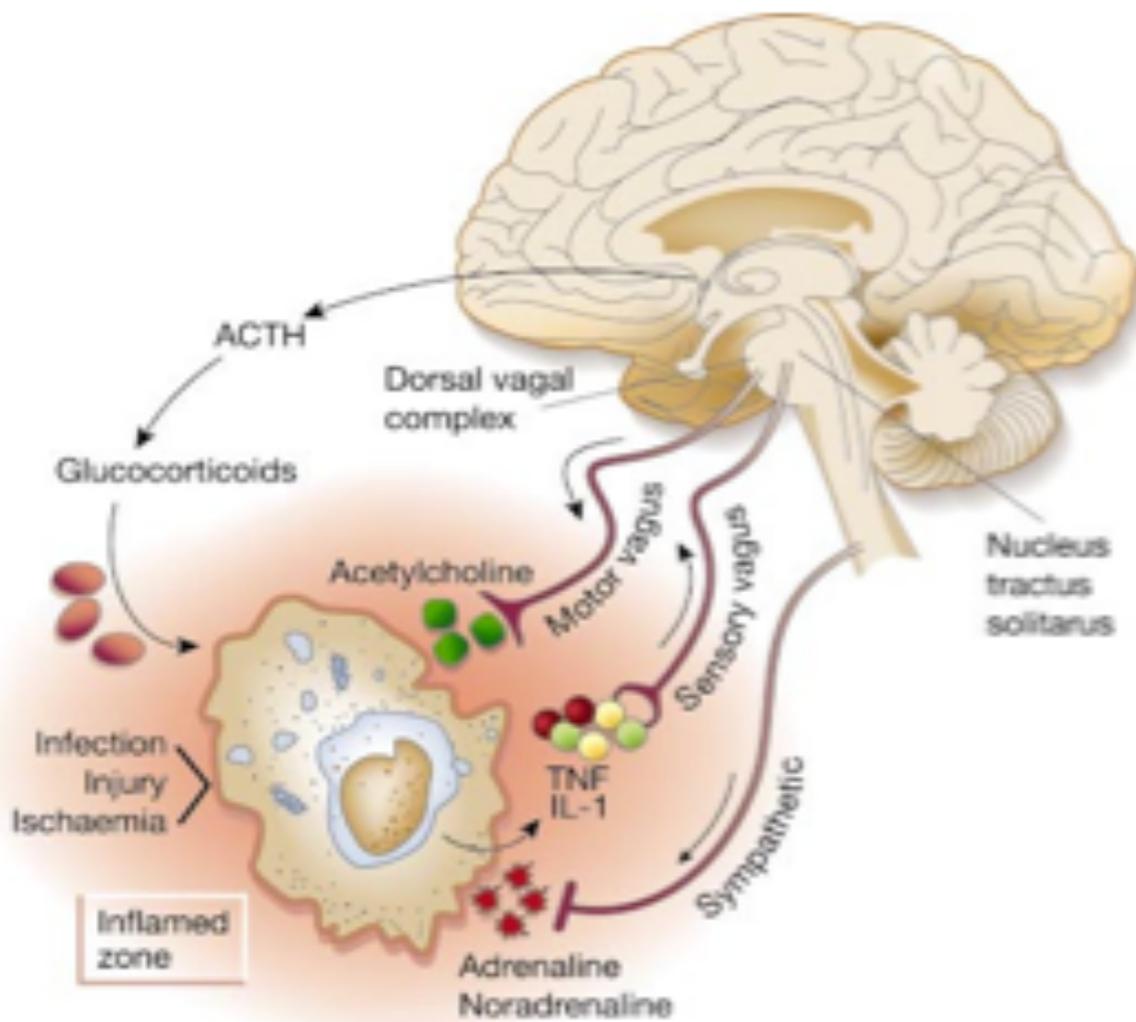
1. Migración de células inmunitarias mediante la inducción de NO (del bulevar al campo de batalla)
2. Apoptosis de las células inmunes al final de la respuesta inmune
3. Terminación de la actividad inmune
4. Supresión inmune en determinadas situaciones

El cortisol inhibe la actividad de NF κ B y funciona así como antiinflamatorio

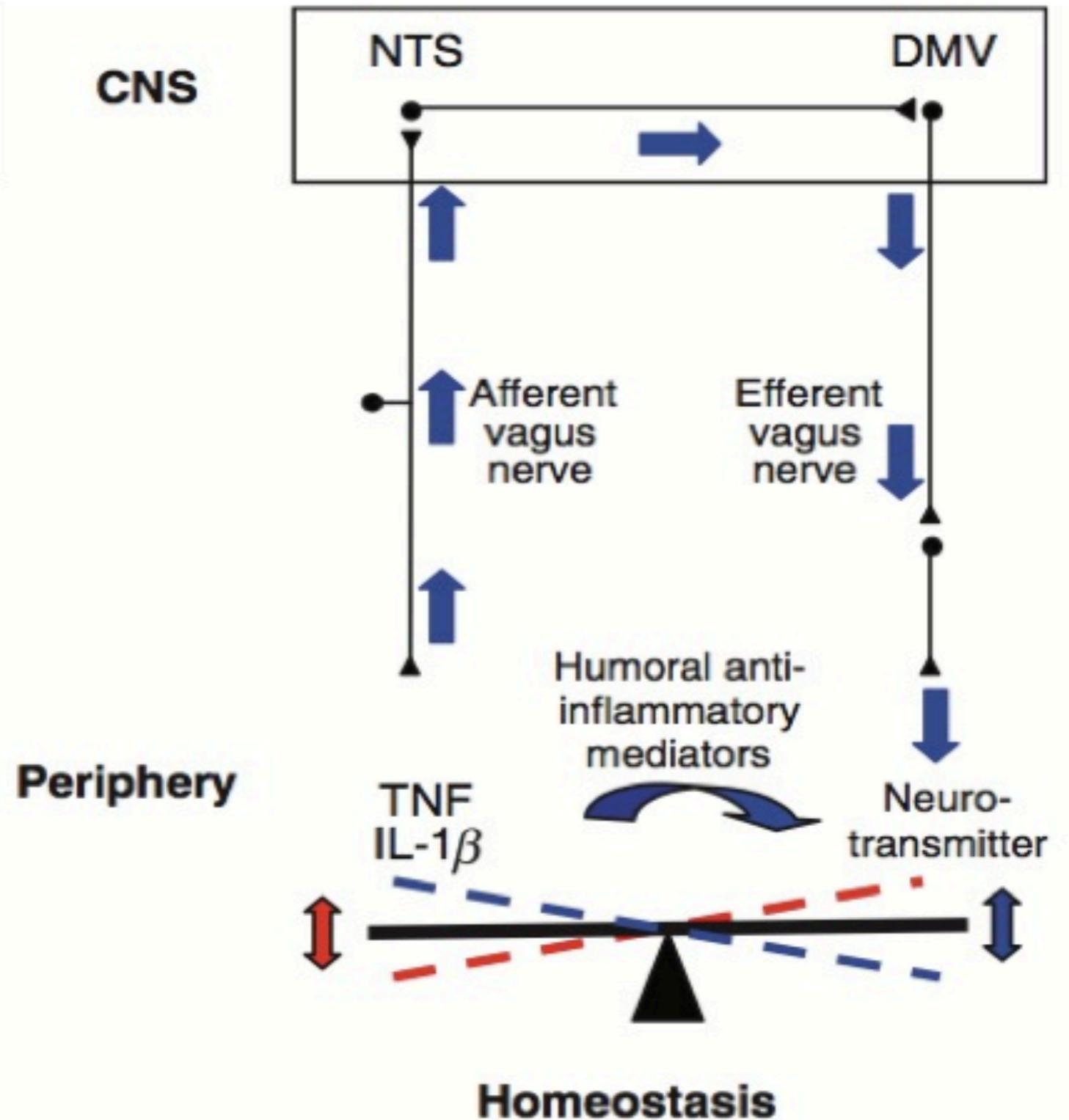
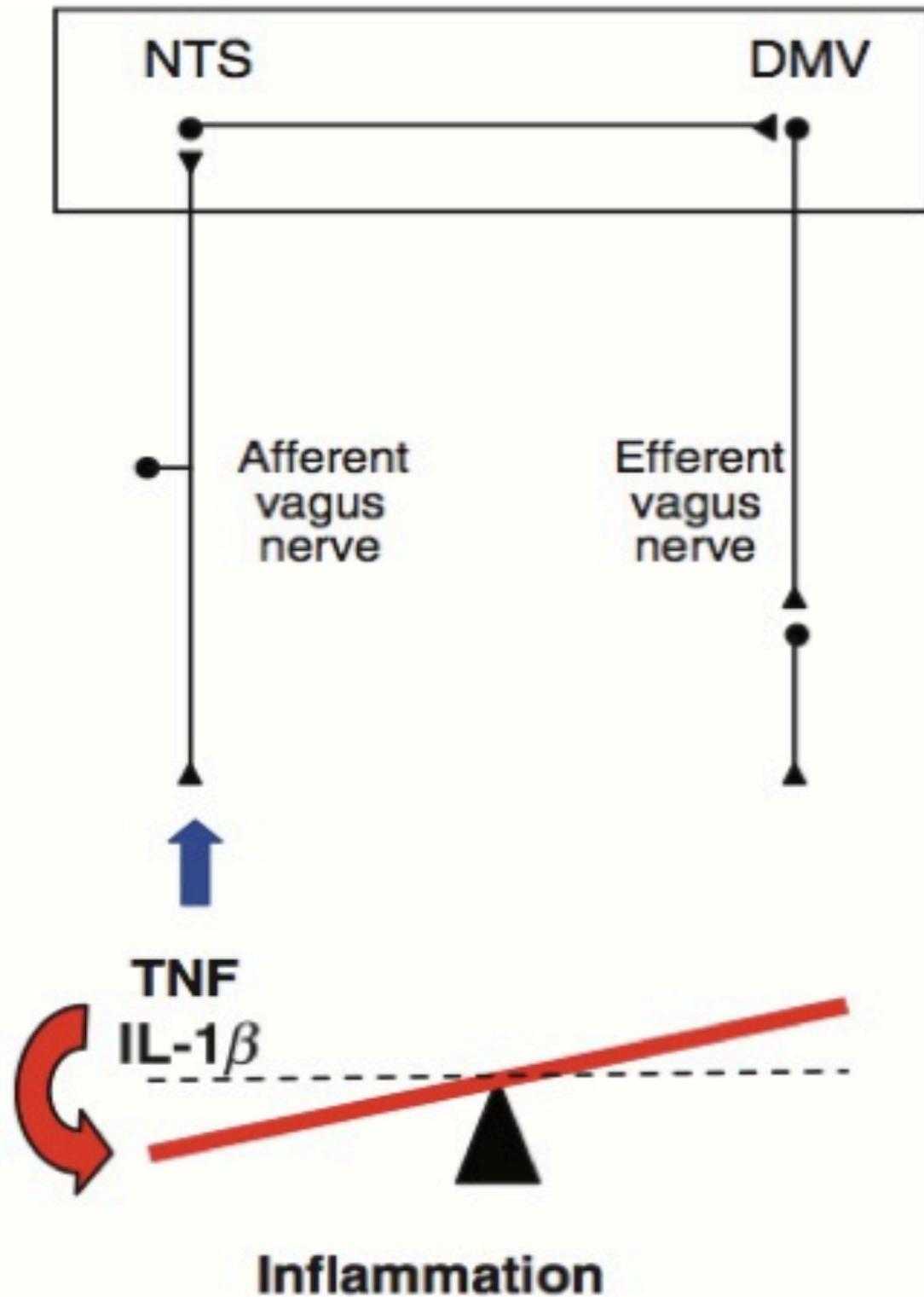
El papel del SN Parasimpatico

Nueva redistribución energética a favor de:

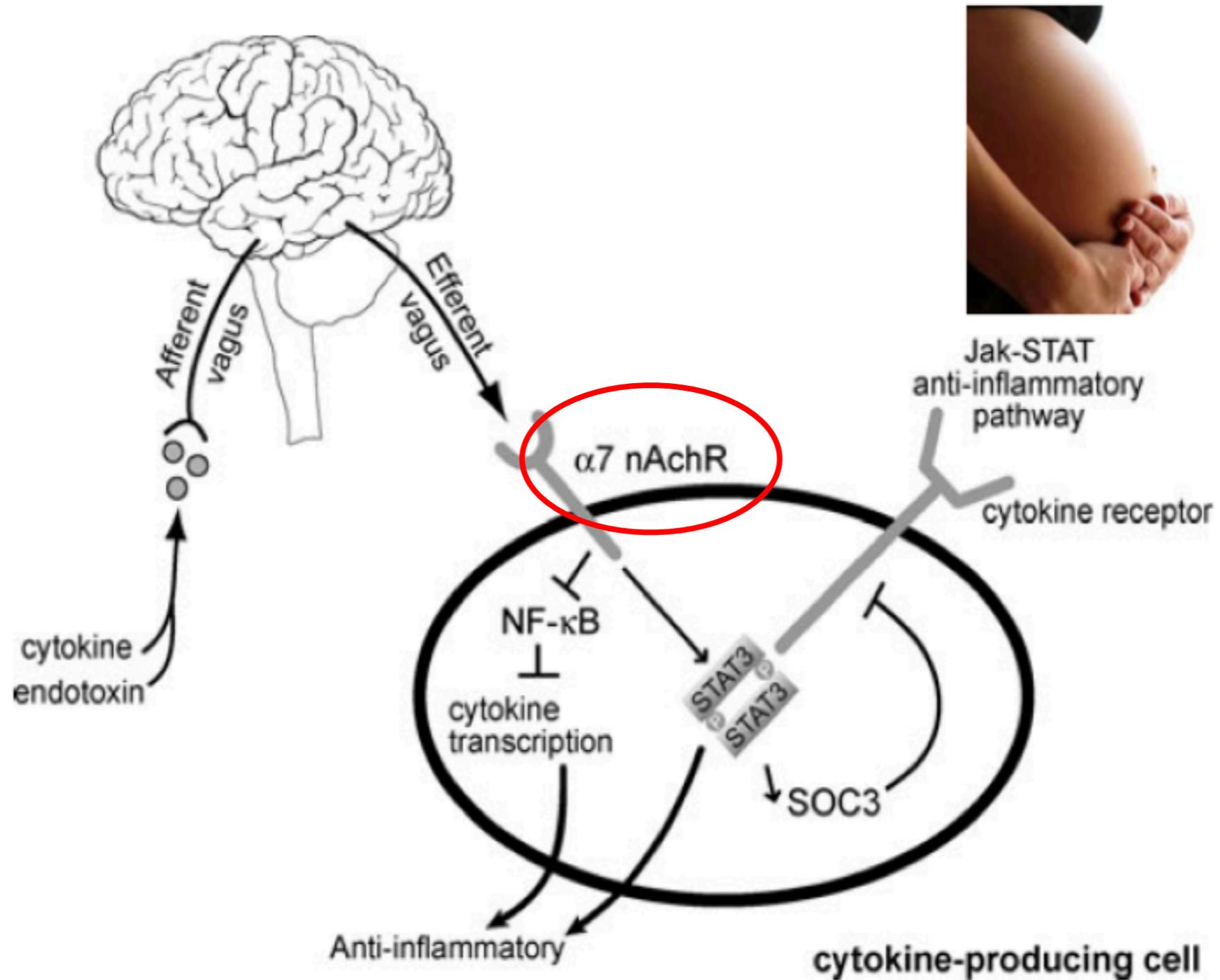
- **REGENERACION DE TEJIDOS**
- **GENERACION DE RESERVAS ENERGETICAS**
- **EFFECTO MODULADOR DEL SIMPÁTICO**



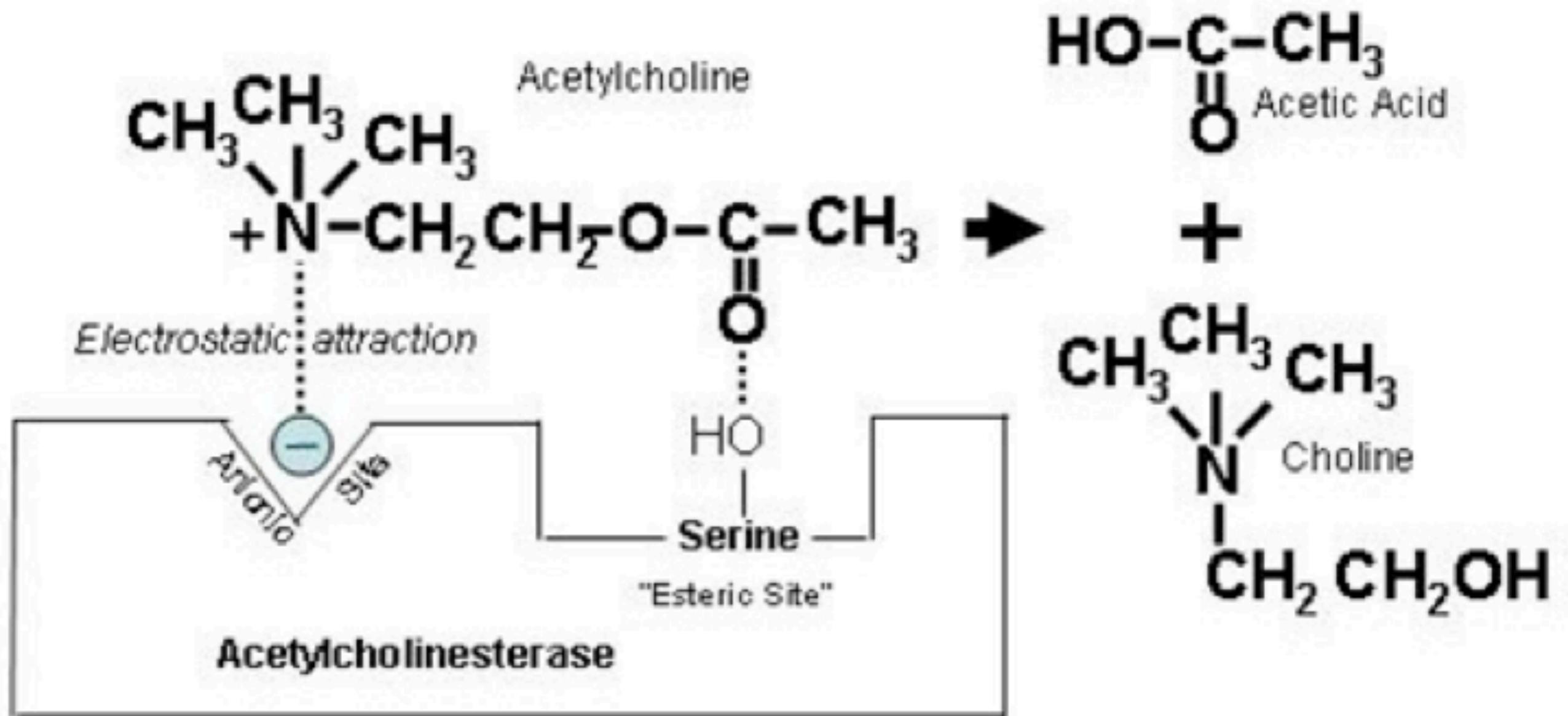
Efecto antiinflamatorio



Efecto antiinflamatorio



Acetylcholinesterasas

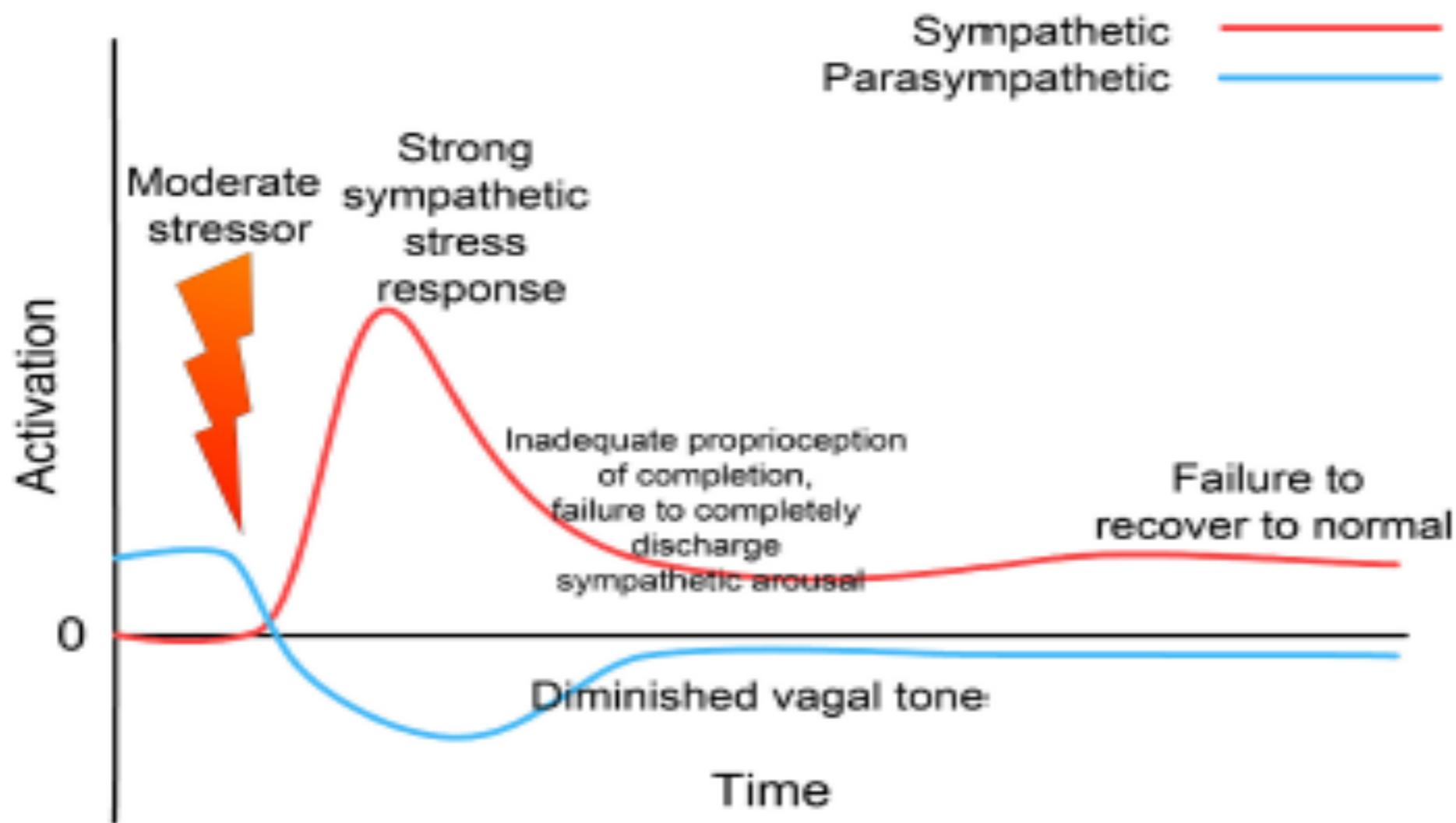


Día 2

Estrés crónico y estrés traumático
Cuando la respuesta al estrés no termina

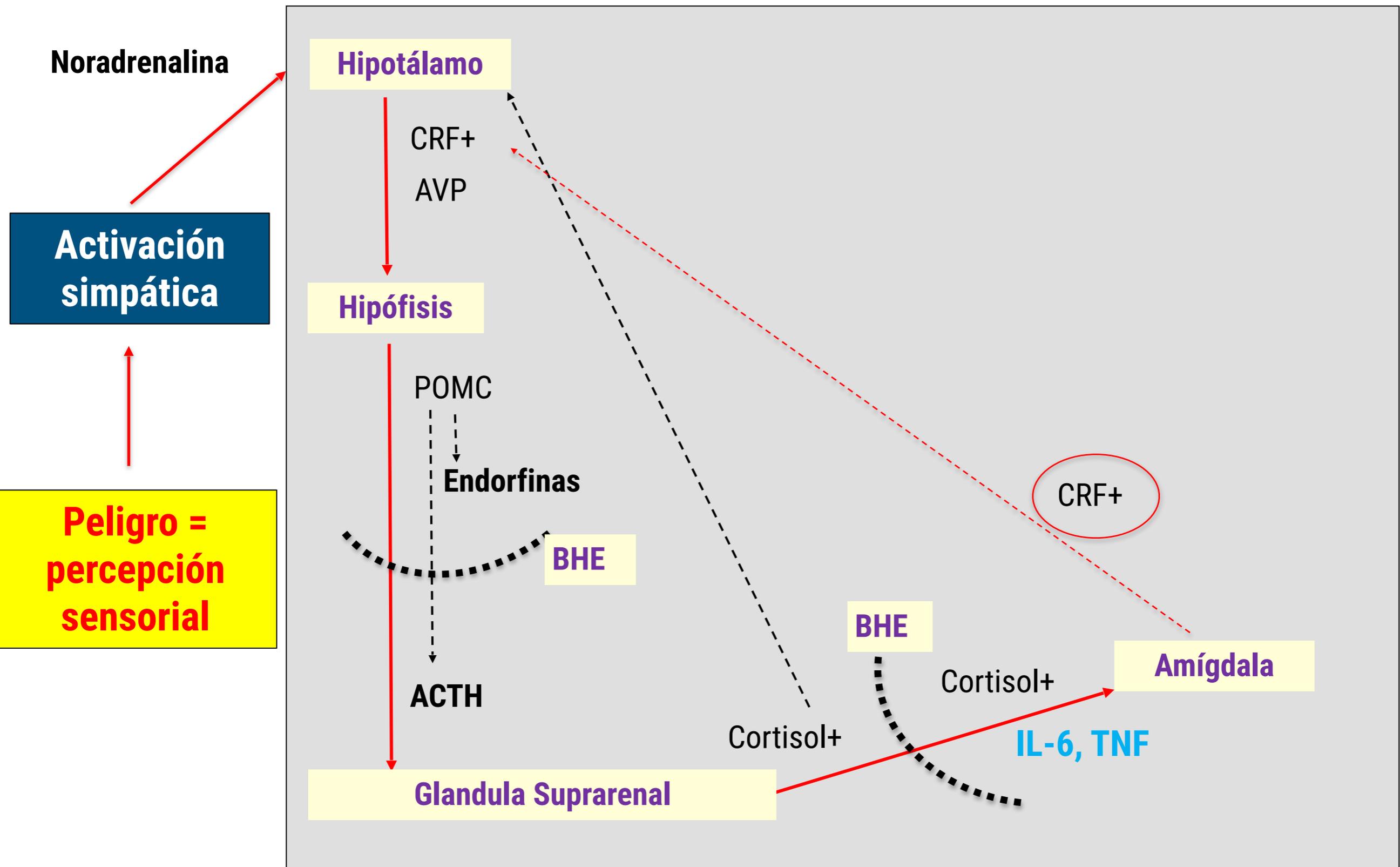
El Simpático (y HHA / RAAS) ya no regresa a la actividad normal (falta de comprensión y aceptación de los sentimientos asociados con la respuesta al estrés)

Chronic stress response



El parasimpático se queda atrás = reacción de escape-lucha

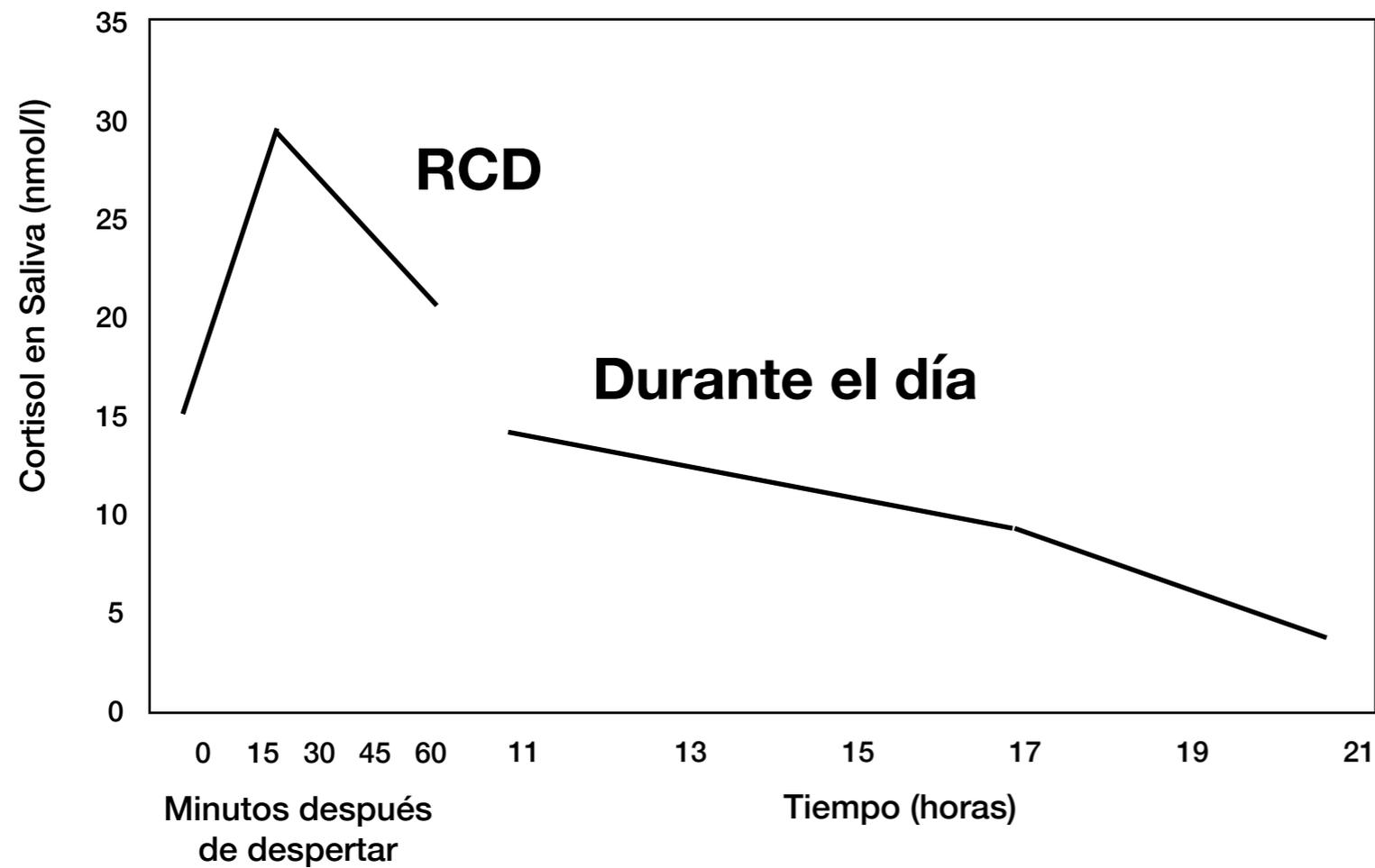
Eje HHA y reacción tipo "wind up"



¿Qué cambia con el estrés crónico?

La actividad basal del eje HHA

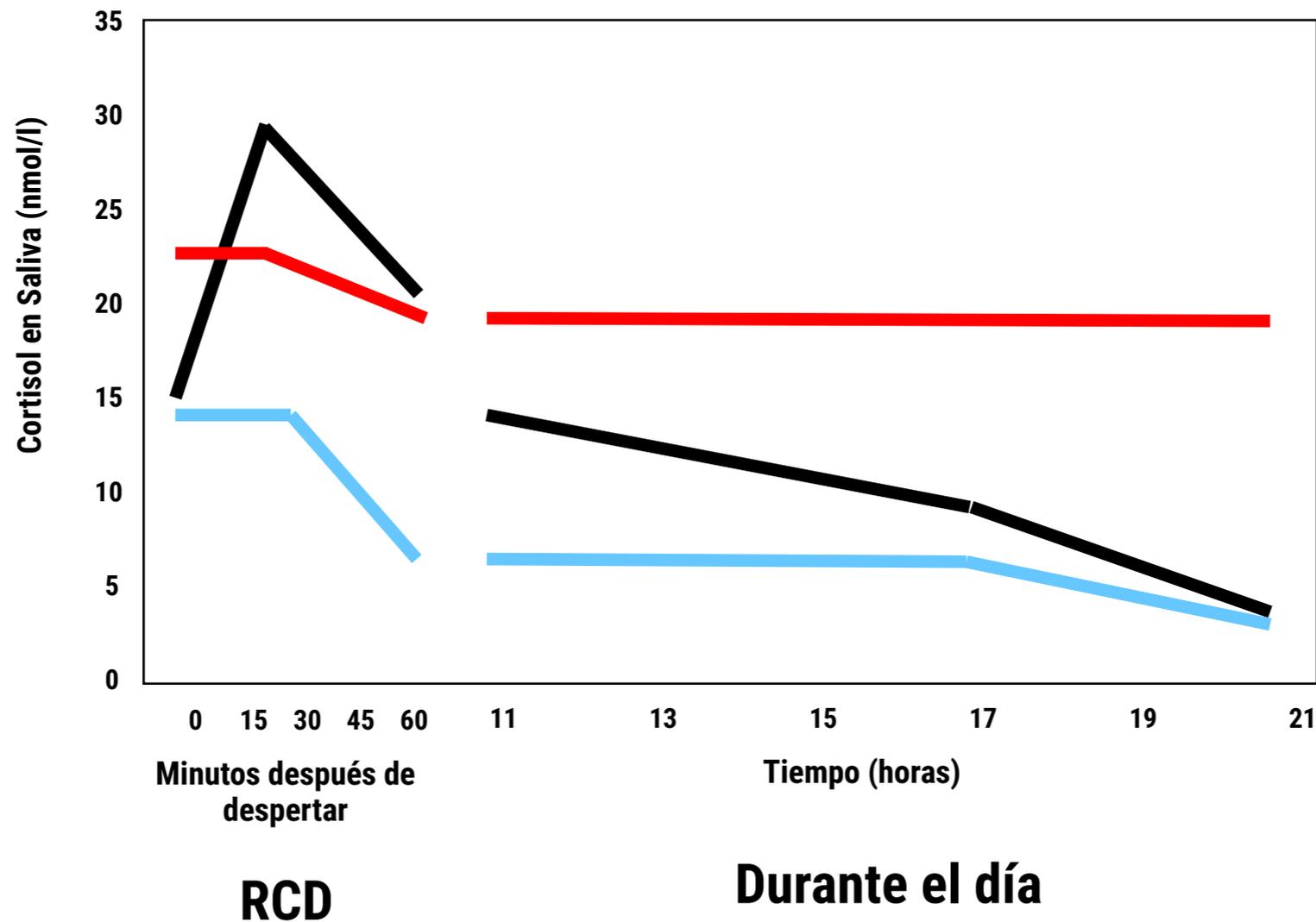
- El eje HHA tiene un ritmo circadiano pronunciado
- El cortisol aumenta en respuesta al despertar (Respuesta del Cortisol al Despertar: RCD)
- Los niveles de cortisol disminuyen a lo largo del día
- Niveles más bajos de cortisol durante la primera mitad de la noche



¿Qué cambia con el estrés crónico?

Con el tiempo:

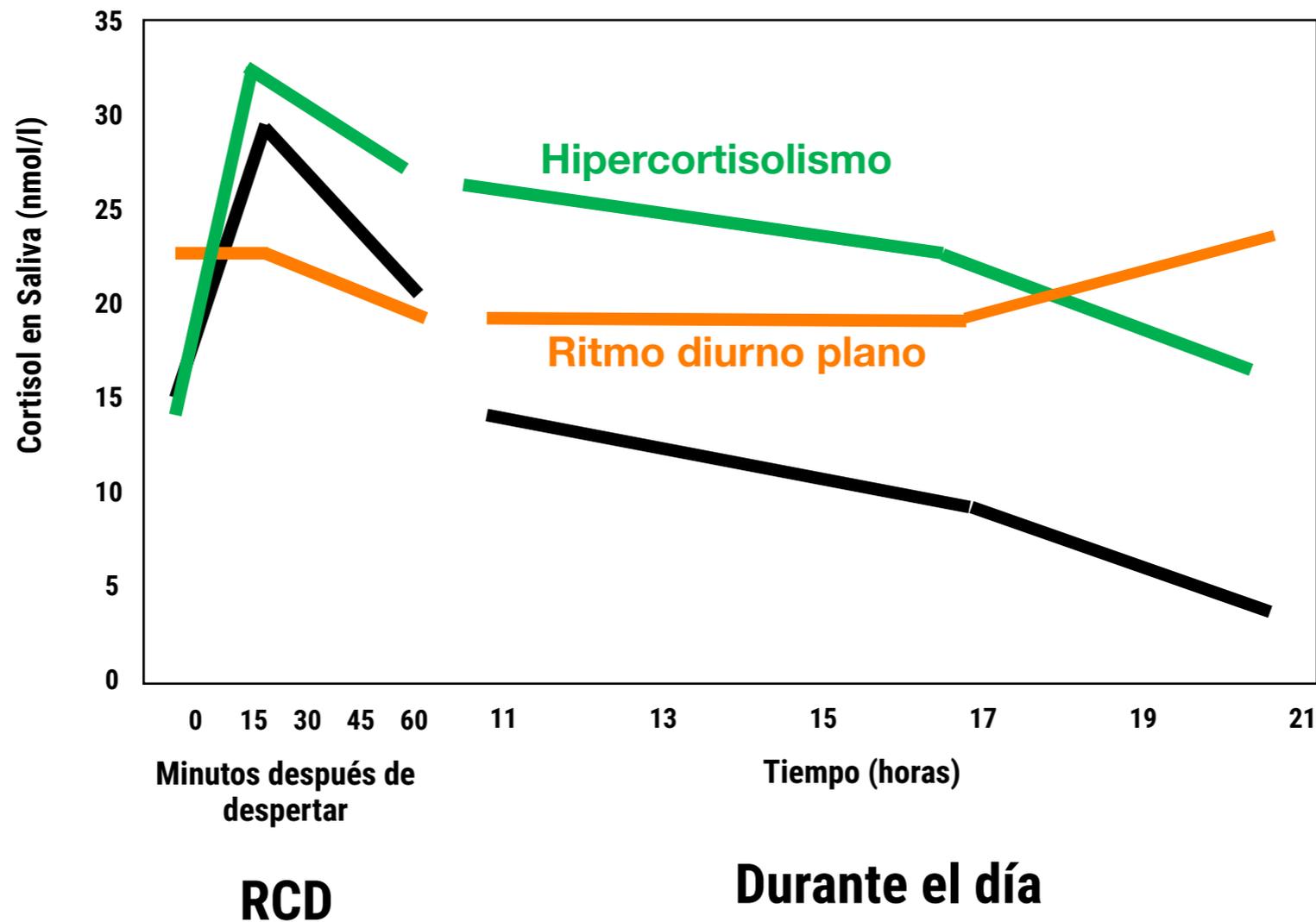
- Primero aplanamiento con niveles más elevados de cortisol
- Después inversión de la curva con menor producción de cortisol



¿Qué cambia con el estrés crónico?

Según la naturaleza del estresor y la amenaza que suponga:

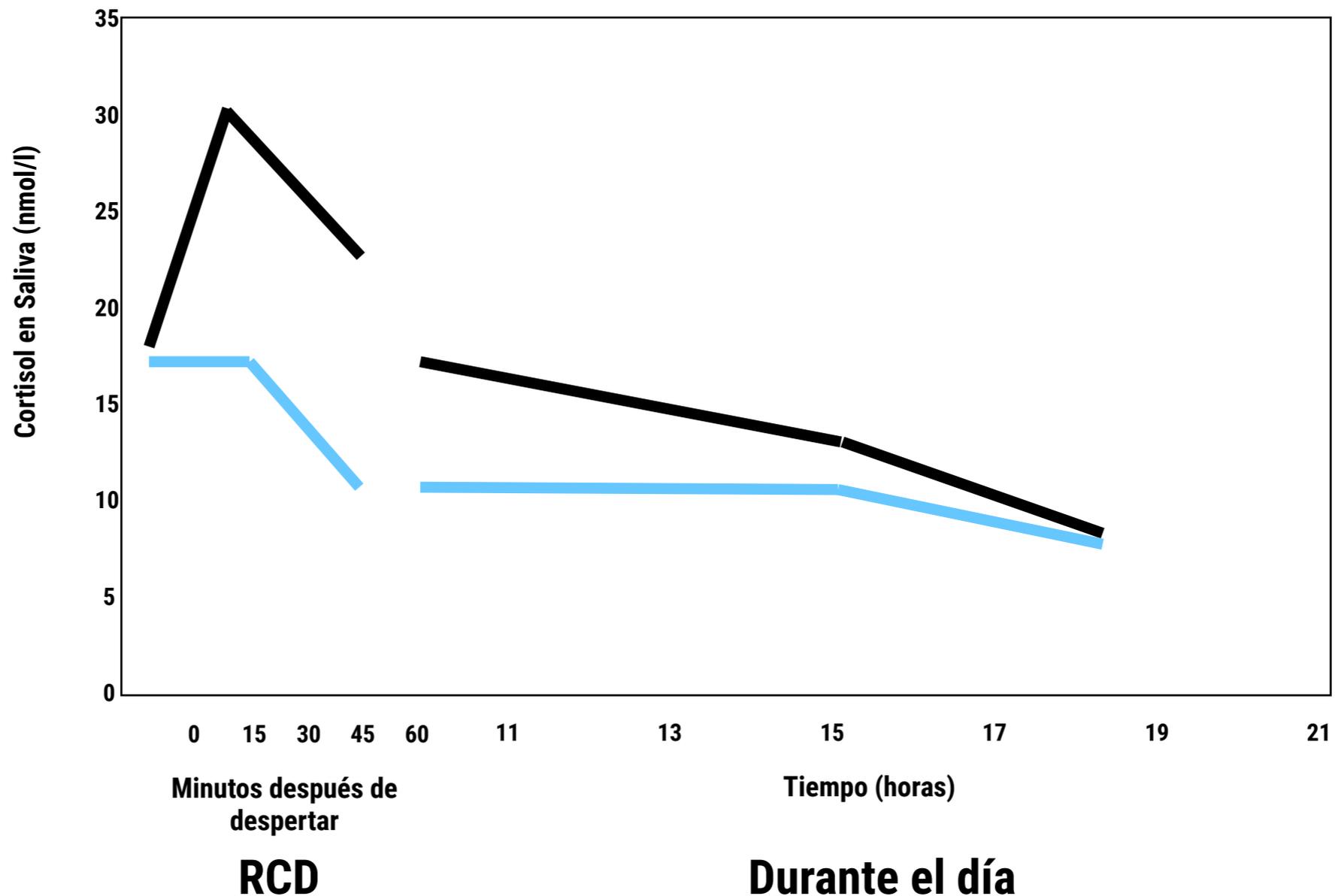
- Amenaza al “yo” físico (exposición a combate, abuso sexual...)
- Amenaza al “yo” social (Pérdida de trabajo, desempleo prolongado...)



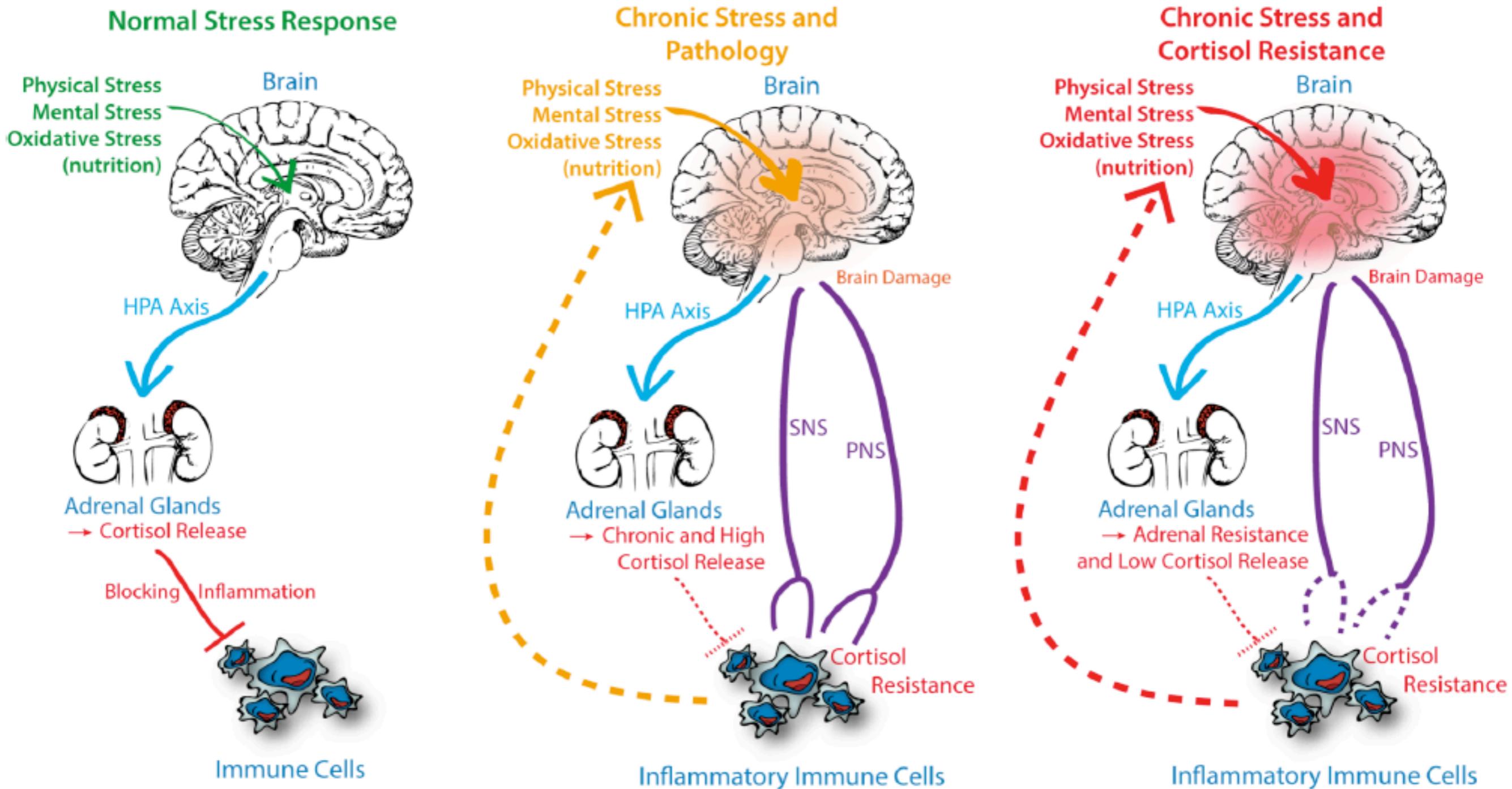
¿Qué cambia con el estrés crónico?

En general con el paso del tiempo:

- Cuanto mayor la duración, cuanto más bajo el CORTISOL DE LA MAÑANA y el acumulado durante el día, especialmente cuando desaparece el estresor.



Cortisol y estrés crónico: De la resistencia inmunitaria al cortisol a la resistencia central y la neurotoxicidad



ASMA

Ito K et al. Update on glucocorticoid action and resistance. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117: 522e543.

DEPRESIÓN MAYOR

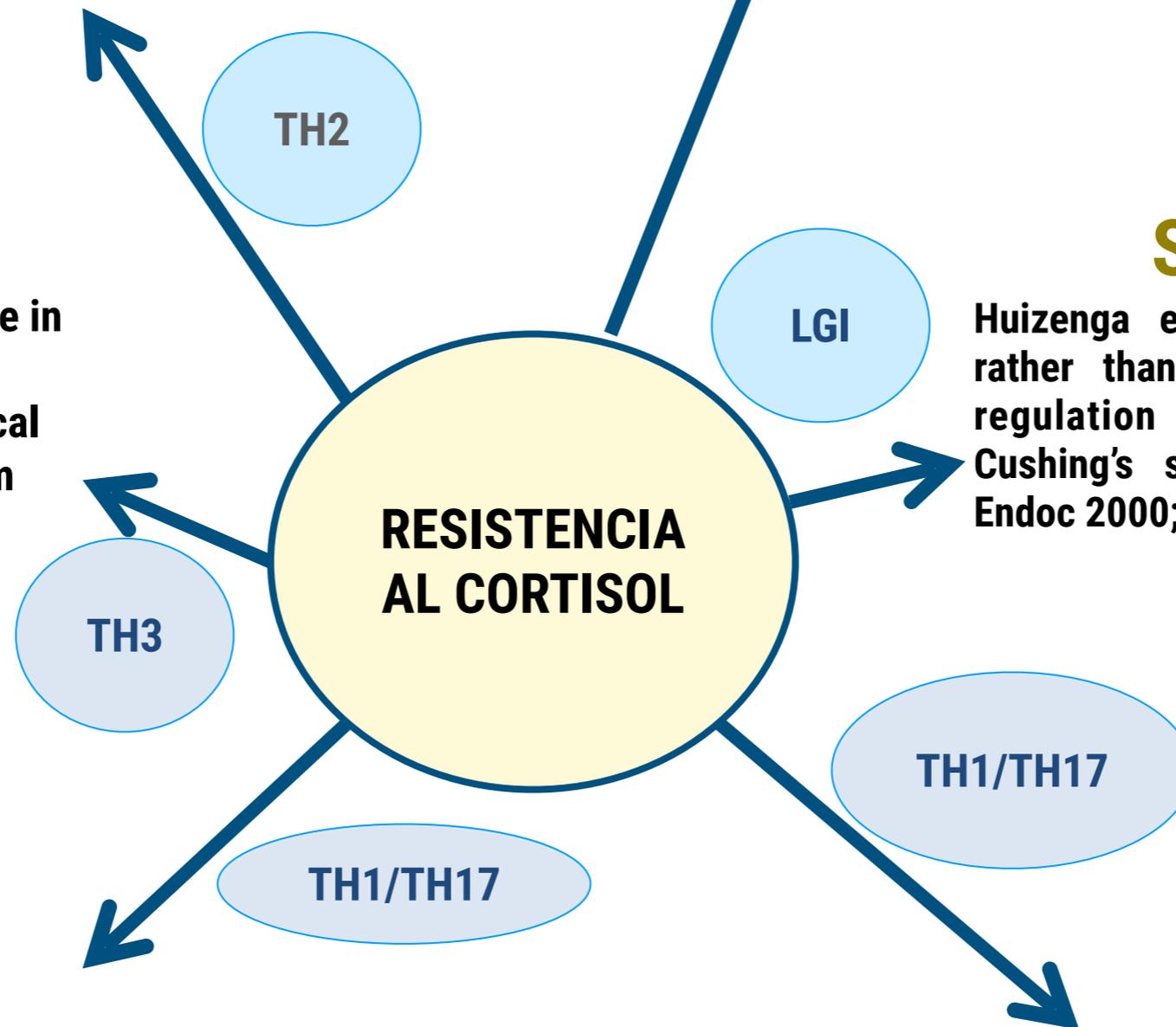
Pariante CM. Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress* 2004; 7: 209e219.

SIDA

Norbiato et al. Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74: 608e613.

SD. CUSHING

Huizenga et al. Decreased ligand affinity rather than glucocorticoid receptor down-regulation in patients with endogenous Cushing's syndrome. *European Journal of Endoc* 2000; 142: 472e476.



ARTRITIS REUMATOIDE

Chikanza IC, et al. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35: 1281e1288.

ENFERMEDAD CROHN

Munkholm P et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360e362.

Adaptógenos cortisol

Vitamina C

Ginseng

Vitamina B5,6

Glycyrrhica glabra* (regaliz)

Withania somnifera (Indian Ginseng)

Panax ginseng (Asian Ginseng)

Panax quinquefolius (American Ginseng)

Eleutherococcus senticosus (Siberian Ginseng)

Paffia paniculata (Brazilian Ginseng)

Astragalus

Schisandra chinensis

Gynostemma pentaphyllum

Lentinus edodes (Shiitake)

Curcumina



Cortisol

DEFICIENCIA

CORTISOL LIKE SUBSTANCES



Sensibilidad al dolor
Cansancio
Intolerancia al estrés

Producto DIURNO:

- Curcuma Longa: 225mg/día
- Vitamina E: 300mg/día
- Resveratrol: 150mg/día
- Extracto de GSR

Dosis en 3 pastillas

RESISTENCIA

ADAPTOGENOS



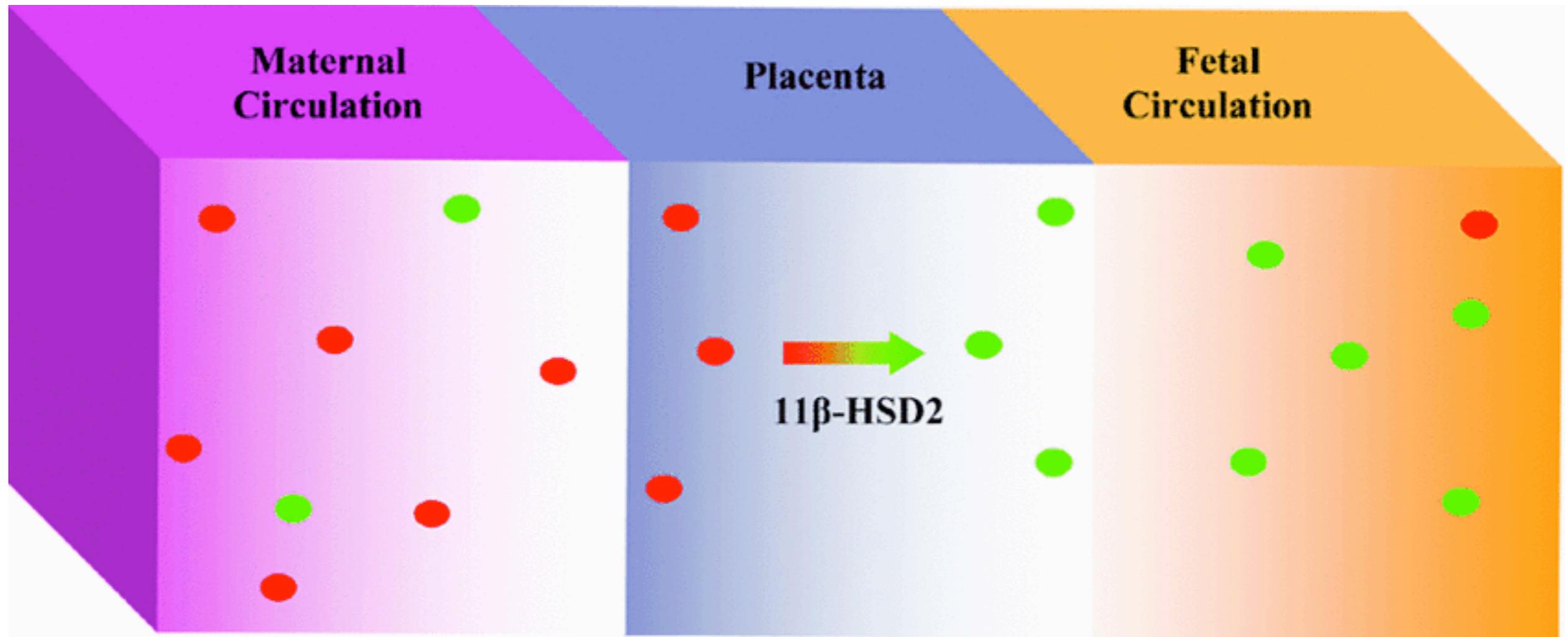
Producto NOCTURNO:

- Eleutherococcus senticosus: 400mg/día
- Rhodiola Rosea: 100mg/día
- Schizandra Chinensis: 200mg/día
- Extracto de GSR

Dosis en 3 pastillas

11- β -HSD2 – regulador placentario para corticoides

(11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2)

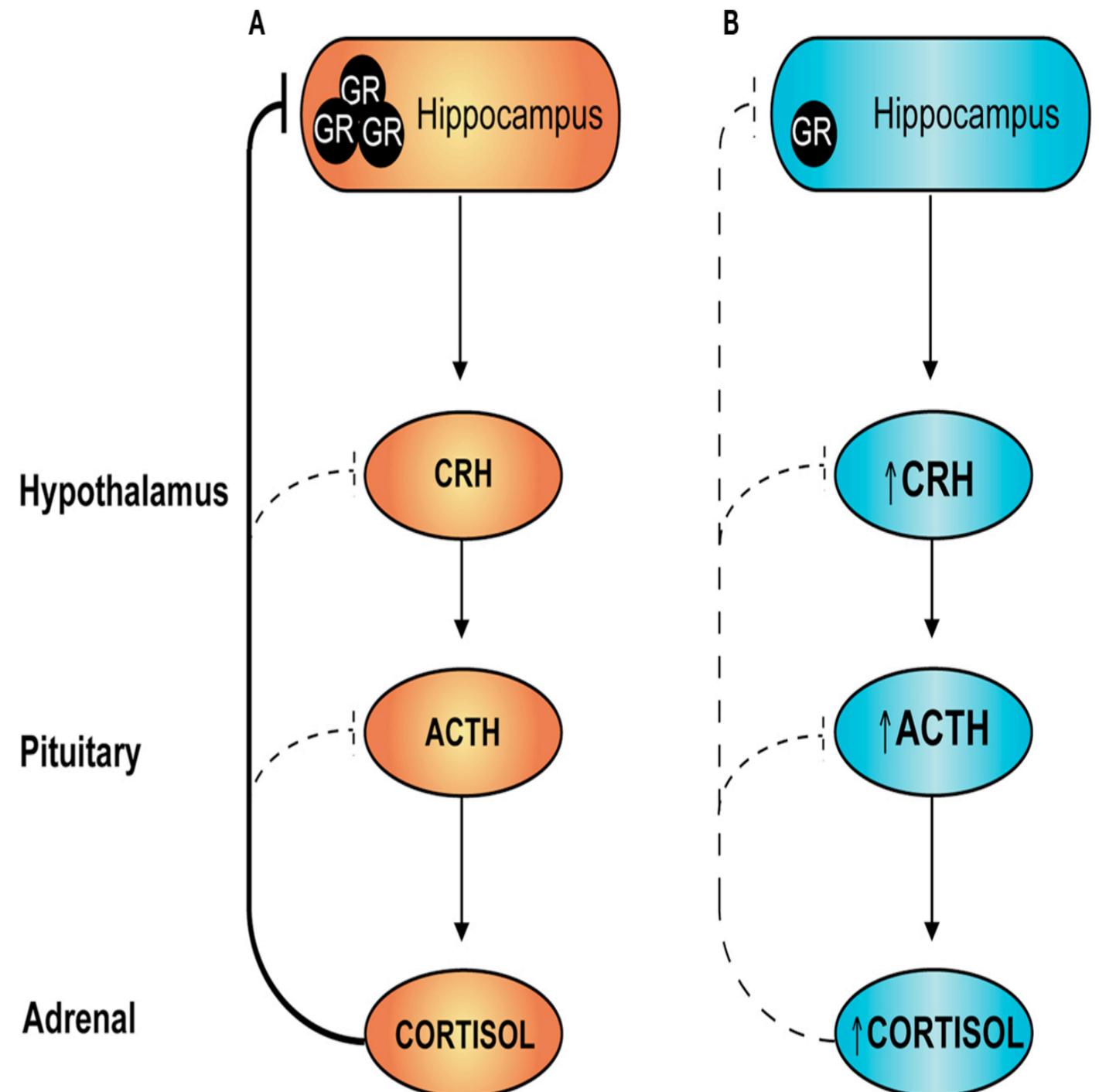
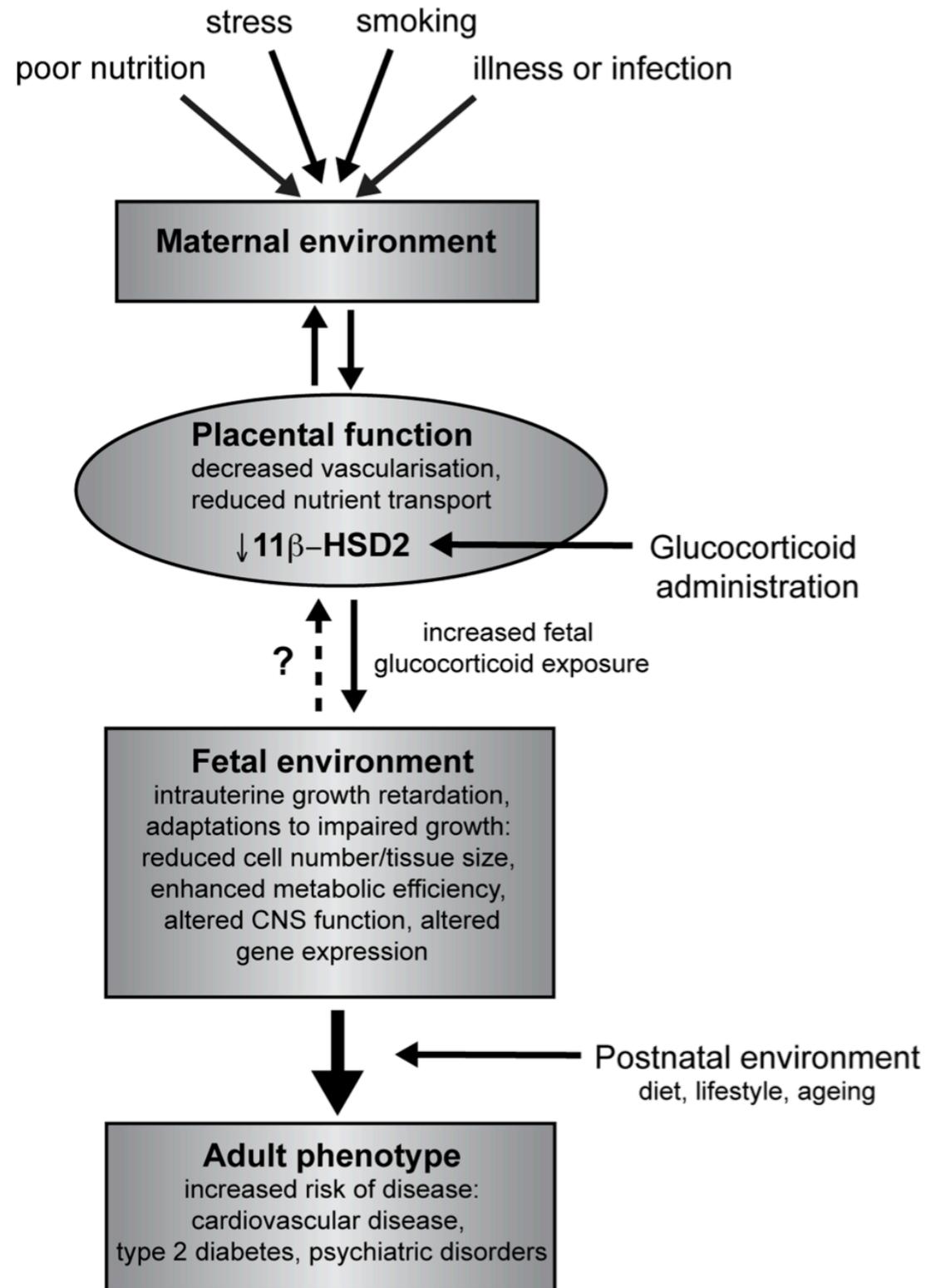


Corticoide activo



Corticoide inactivo

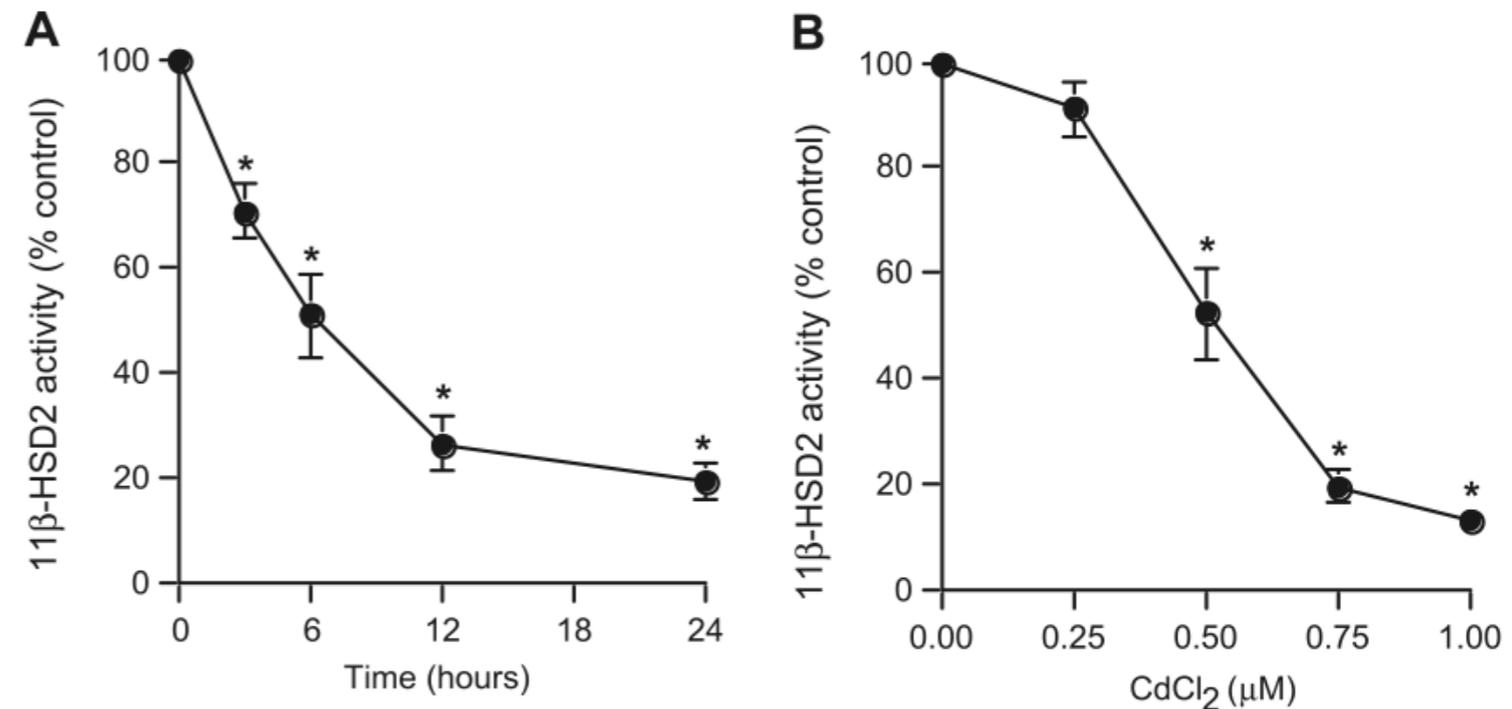
Estrés temprano y expresión de GR



Inhibición de 11 β -HSD2

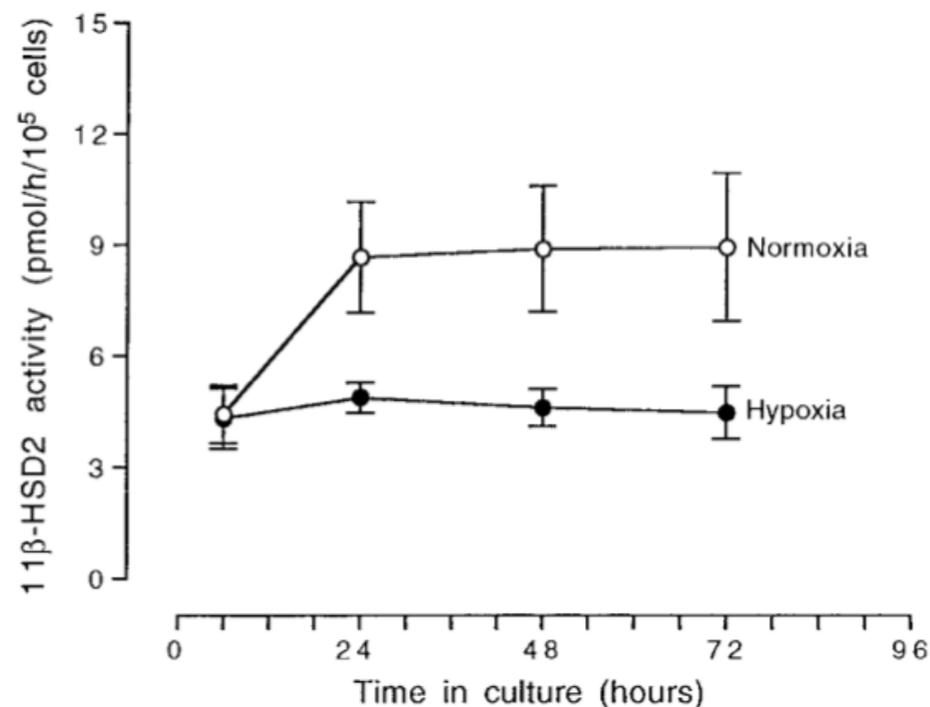
- Estrés prenatal crónico.
- Fumar
- Hipoxia
- Toxinas industriales

Fumar y la 11 β -HSD2 placentaria



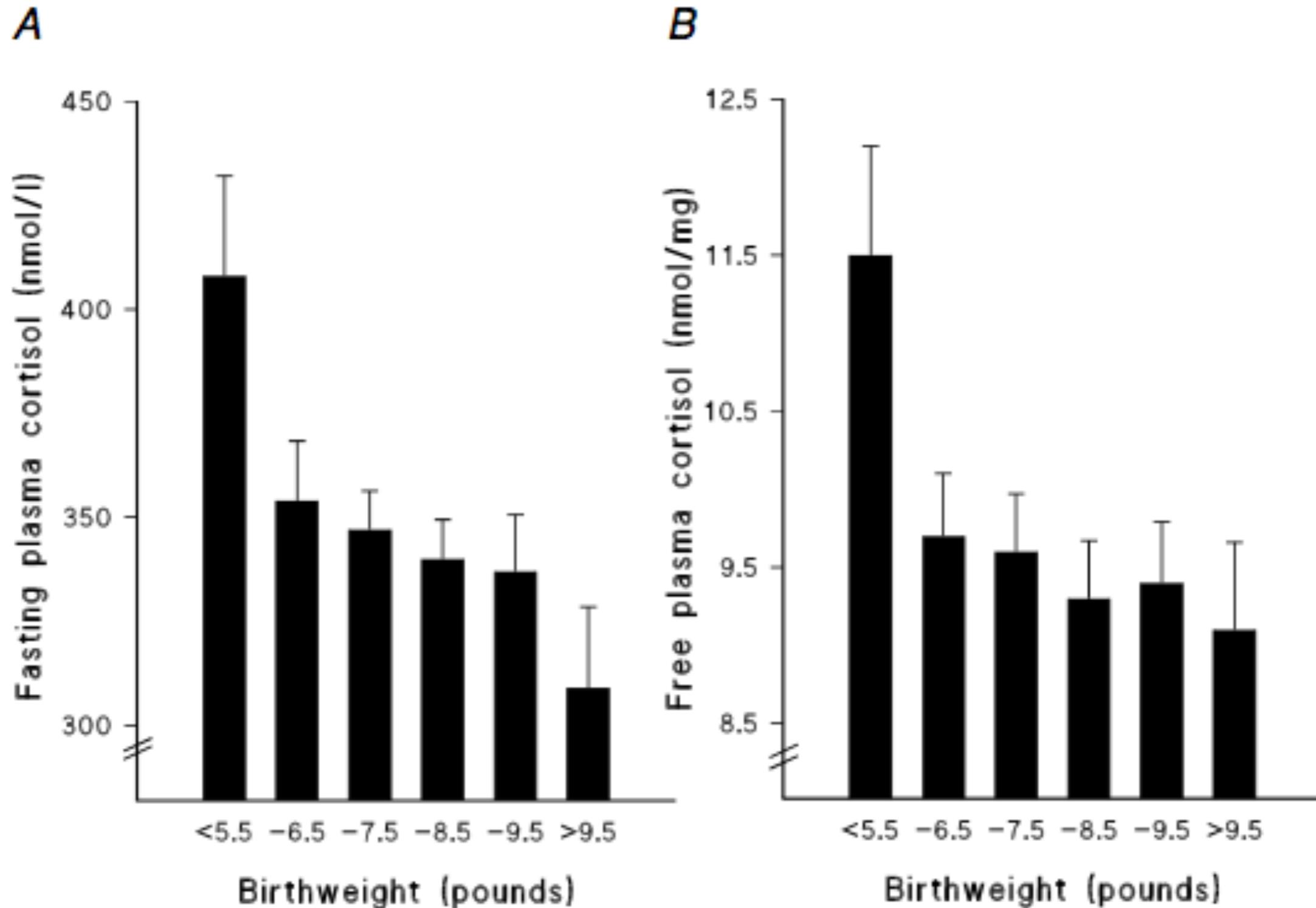
Yang, K., Julan, L., Rubio, F., Sharma, A., & Guan, H. (2006). Cadmium reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 290(1), E135-E142.

11 β -HSD2 y la hipoxia

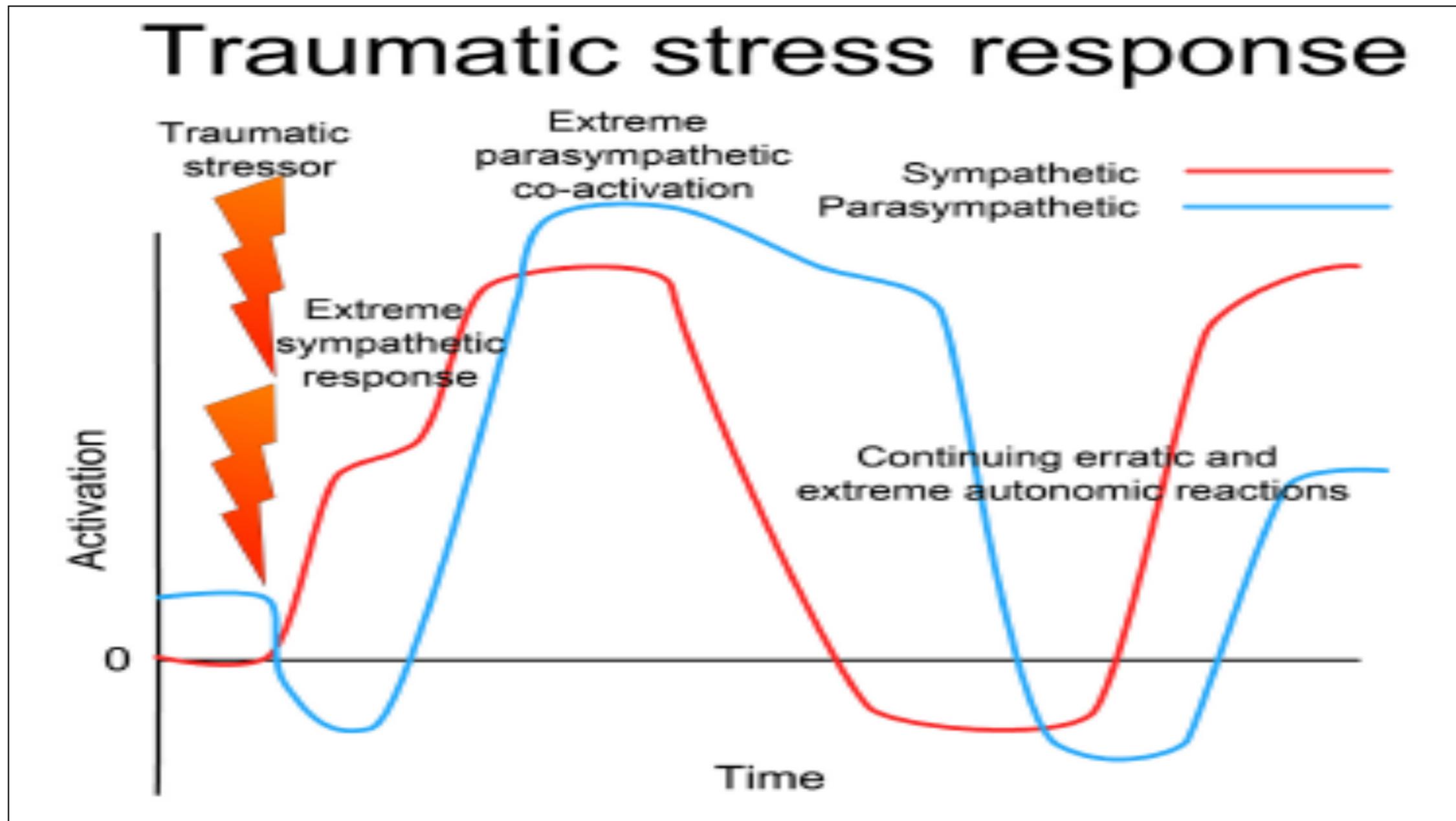


Hardy, D. B. & Yang, K. (2002). The expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is induced during trophoblast differentiation: Effects of hypoxia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(8), 3696-701.

Peso al nacer y tolerancia al estrés



El sistema nervioso simpático y parasimpático (y HHA/RAAS) se vuelven hipersensibles: reacción de congelación a través del vago dorsal

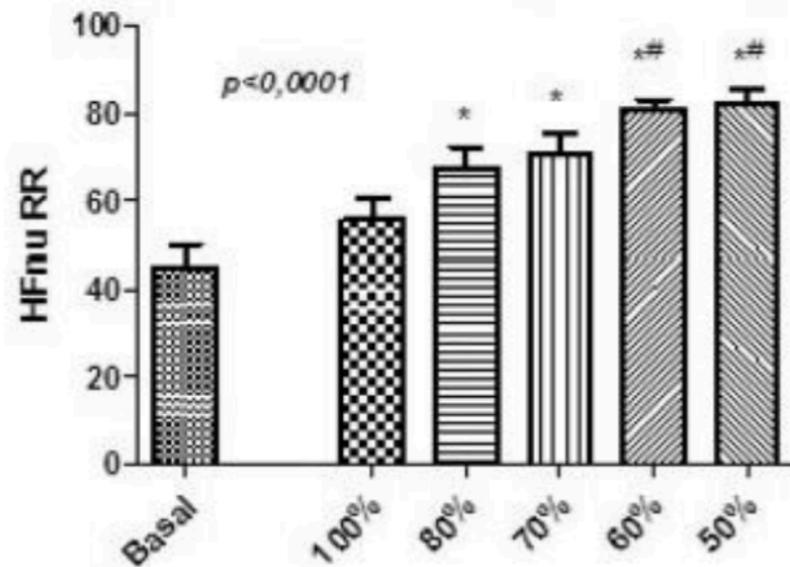


¿Cómo estimular el nervio vago?

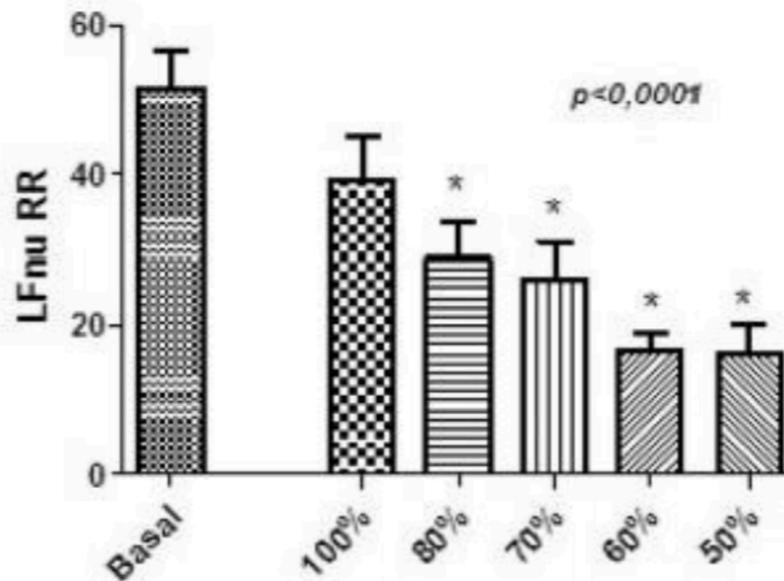
1. Duchas frías
2. Cantar canciones o hacer cánticos (Kalvani, 2011)
3. Hacer gárgaras
4. Yoga (Streeter, 2010), Tai Chi (Chang 2008)
5. Meditación
6. Ejercicios respiración lenta
7. Reír
8. Uso de probióticos, colina, mejora de la funcionalidad de la serotonina
9. Ejercicio físico
10. Ayunos intermitentes
11. Masajes

Terapia personalizada de frecuencia de respiración

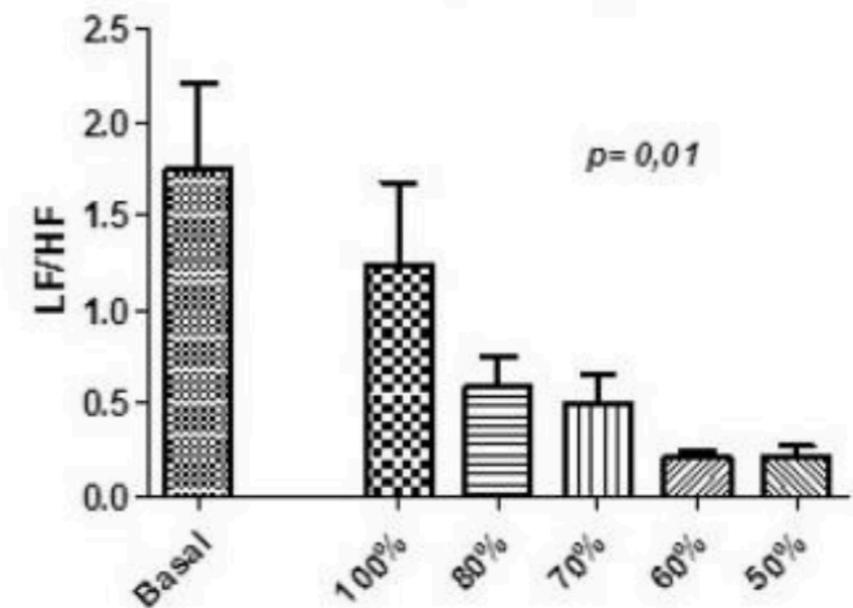
A Parasympathetic Cardiac Modulation



B Sympathetic Cardiac Modulation



C Sympatovagal Cardiac Ratio



Medir la frecuencia respiratoria personal y reducirla hasta en un 80%

Respirar 10 minutos con el 80% de la FR personal

Recuperación del Parasimpático: PLANTAS CON ELEVADA ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASA

Stephania suberosa (extracto de metanol)

Tabernaemontana divaricata (extracto de metanol)

Huperzia serrata (*Lycopodium serratum*)

Piper nigrum (extracto de metanol)

Salvia officinalis

Estragón (aceite esencial) (*Artemisia drancunculus*)

Rosmarinus officinalis (aceite esencial)

Lavandula angustifolia

Laurus nobilis

Melissa officinalis



Parasimpático y ejercicio físico

Envejecimiento y DISFUNCIÓN AUTÓNOMA

- Incremento de la actividad simpática sobre tejidos periféricos de manera crónica, induciendo:
Riesgo cardiometabólico: Sd. Metabólico
- Disfunción autónoma y HRV.
HRV marca riesgo para:
 - Patología coronaria
 - IAM
 - Muerte súbita
- Ejercicio Físico Aeróbico durante 3 meses mejora HRV tanto en sujetos sanos como infartados.

Parasimpático y ejercicio físico

Ejercicio Físico Aeróbico permite:

- Reequilibrar tono neurovegetativo
- Mejora regulación parasimpática
- Disminuye actividad receptores beta adrenérgicos
- Protege contra la fibrilación ventricular e isquemia miocárdica

Día 2

Aprendizaje activo

El sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Inflamación de bajo grado y estrés

Cada respuesta al estrés genera una demanda de recursos energéticos,
una retención de agua/sodio y un proceso de producción de agua



Crónicamente,
¿Es esto compatible con la salud?

Los riñones y el sistema RAAS

Renina

Angiotensina

Aldosterona

Cortisol

Agua

Grasa

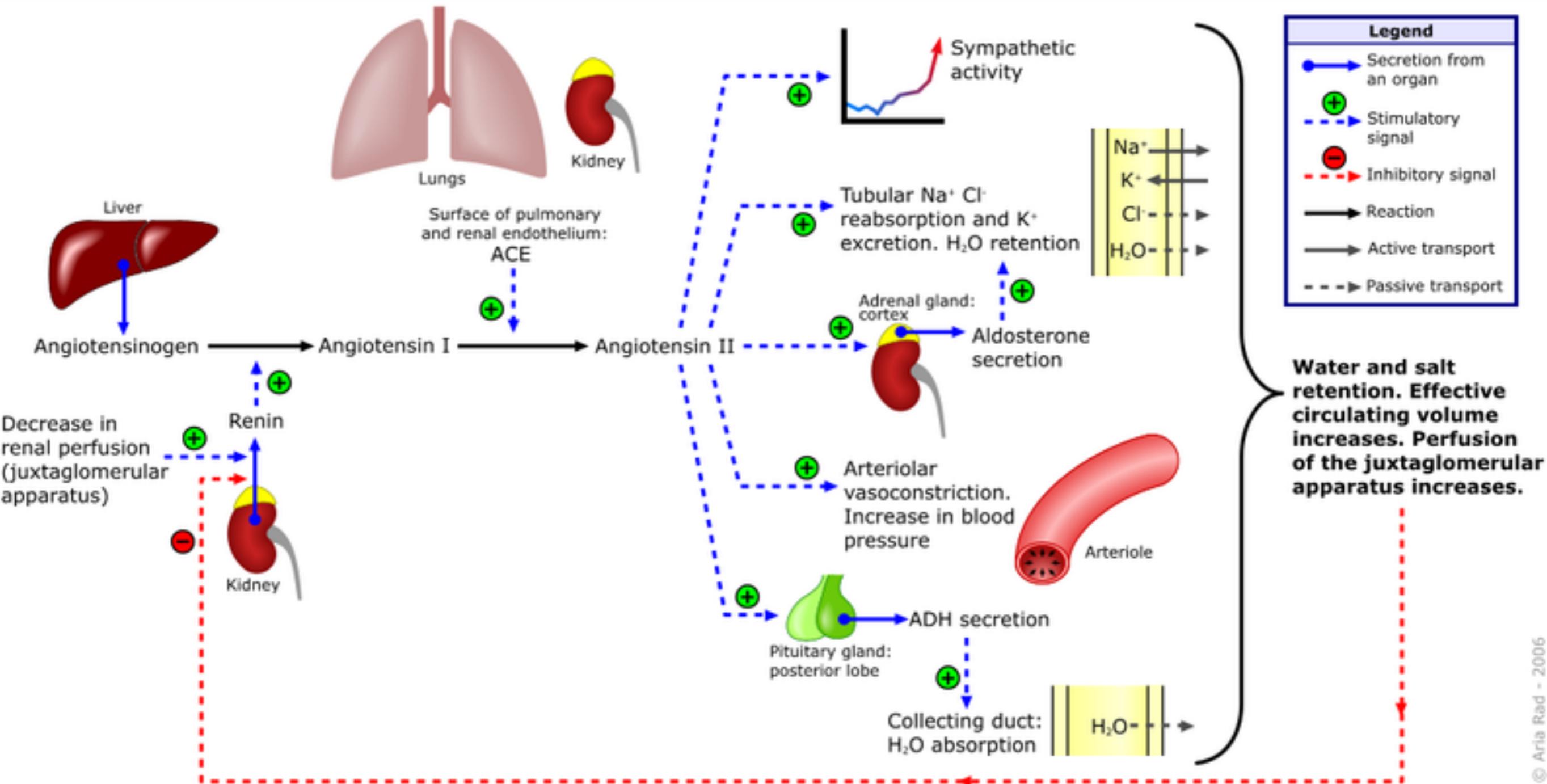
Sodio

Potasio

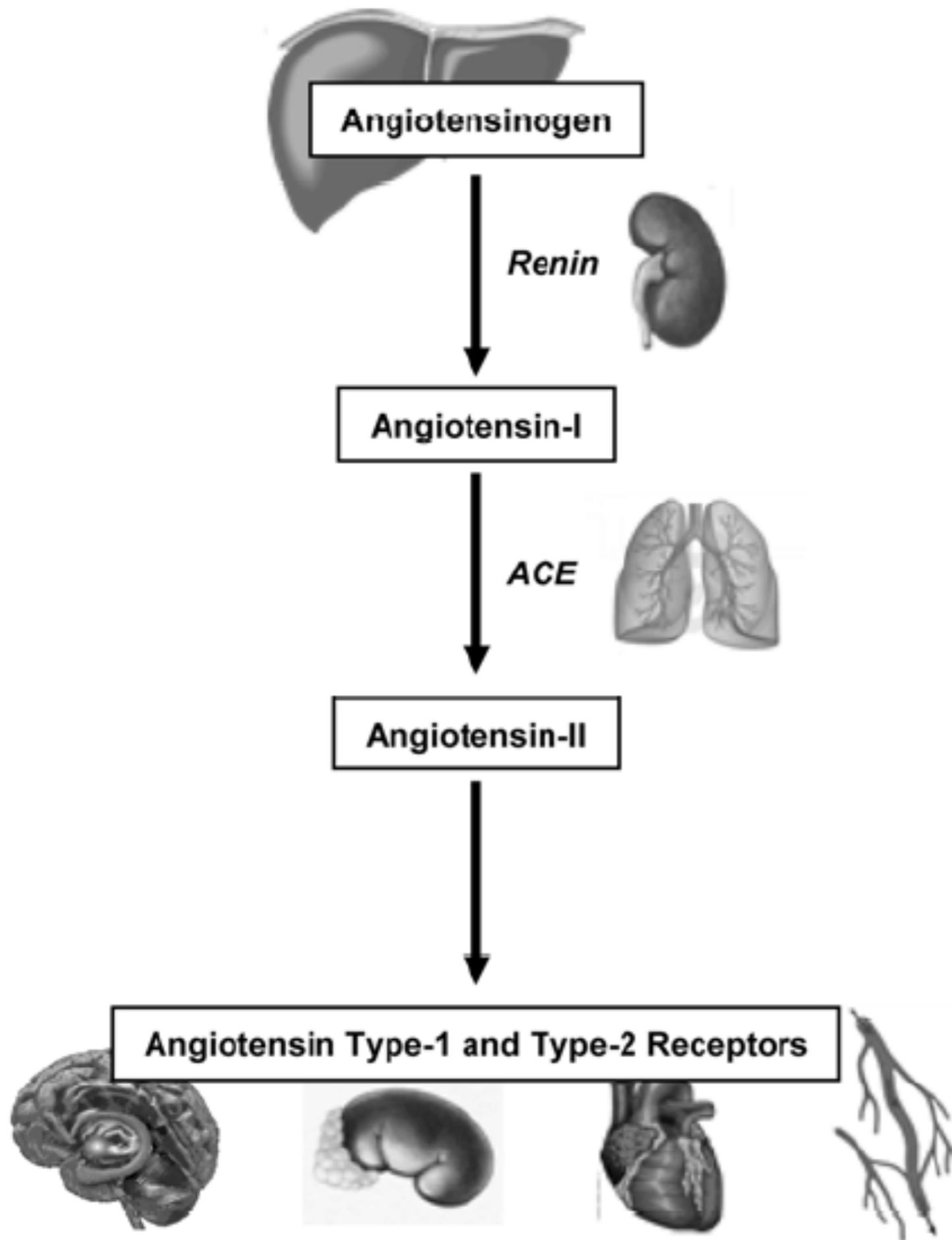
Activado a través de mecanismos periféricos y centrales.

El estrés como el factor más importante para los problemas de la función renal

Renin-angiotensin-aldosterone system



La vista clásica



The Renin-Angiotensin System and the Neuroendocrine Regulation of Energy Balance

A dissertation submitted to the

Division of Research and Advanced Studies
of the University of Cincinnati

in partial fulfillment of the
requirements for the degree of

DOCTORATE OF PHILOSOPHY (Ph.D.)

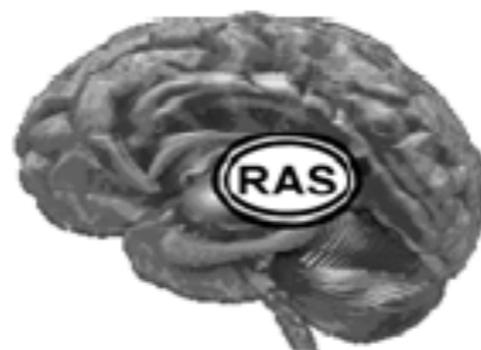
in the Graduate Program in Neuroscience
of the College of Medicine

April 21, 2011

By

Annette D. de Kloet

Central Angiotensin-II Actions



- ↓ Decreased Food Intake
- ↑ Sympathetic Outflow
- ↑ Energy Expenditure
- ↑ HPA Axis Activation

Peripheral Angiotensin-II Actions

Liver:

- ↓ Insulin Sensitivity
- ↑ Triglycerides



Gastrointestinal Tract:

- ↓ Jejunal Glucose Uptake
- ↑ Fat Absorption



White Adipose Tissue:

- ↑ Adipocyte Hypertrophy
- ↑ FAS Activity
- ↓ Adiponectin Secretion
- ↑ Inflammation



Skeletal Muscle:

- ↓ Glucose Uptake
- ↓ Insulin Sensitivity



Pancreas:

- ↓ Insulin Secretion
- ↓ Islet Blood Flow
- ↑ Oxidative Stress



Brown Adipose Tissue:

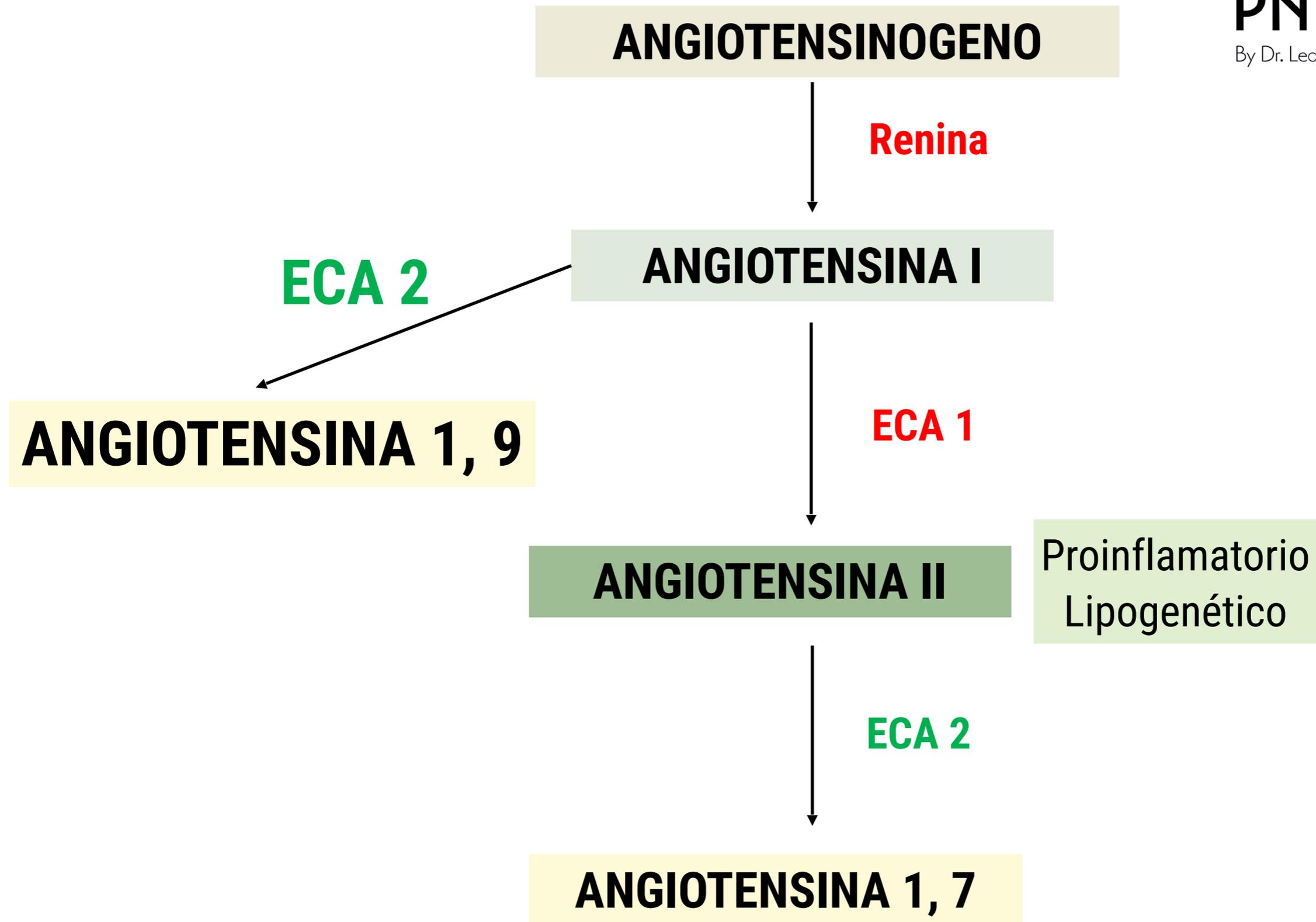
- ↑ Thermogenesis (UCP1)



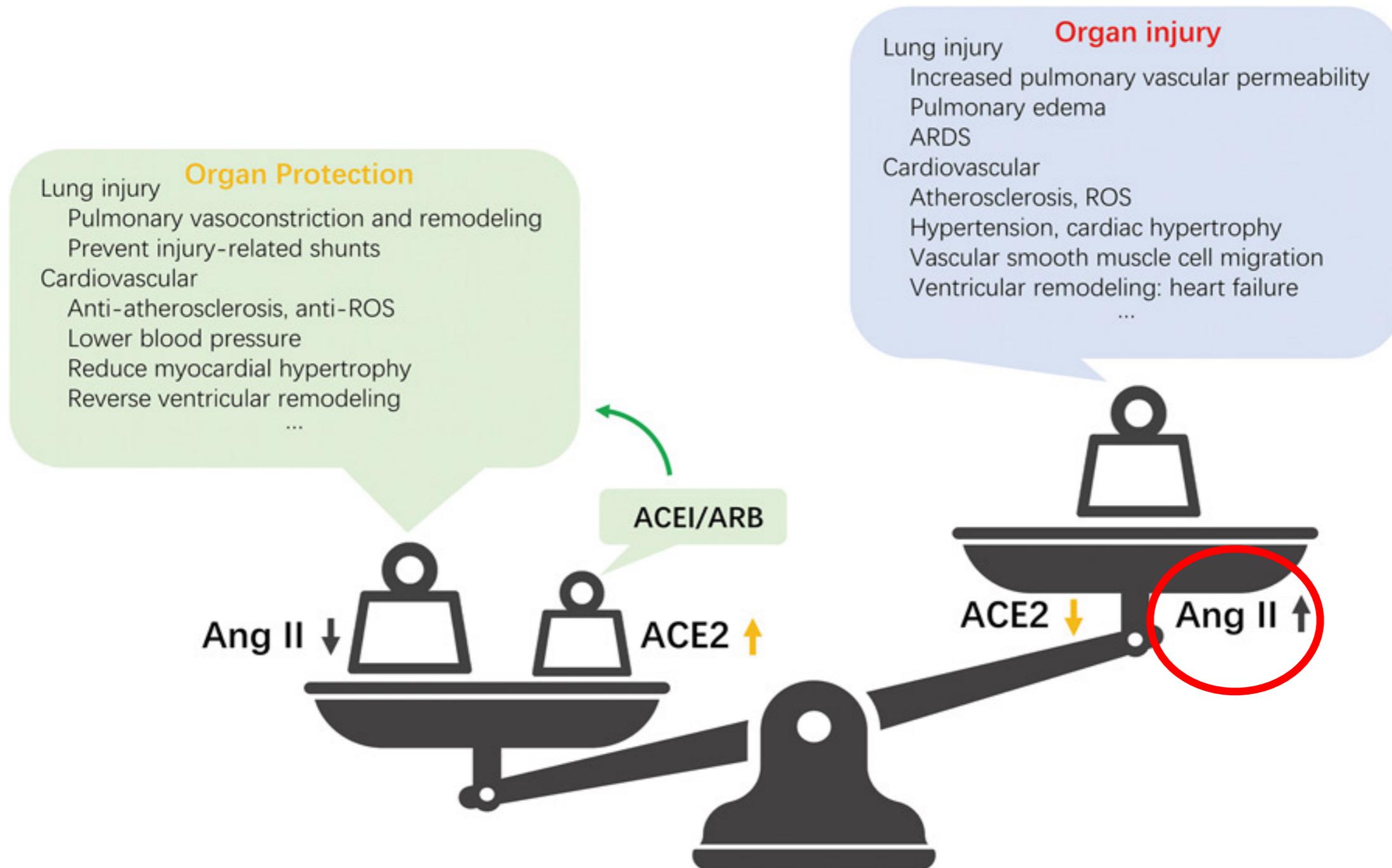
Vasculature:

- ↑ Vasoconstriction
- ↑ Angiogenesis

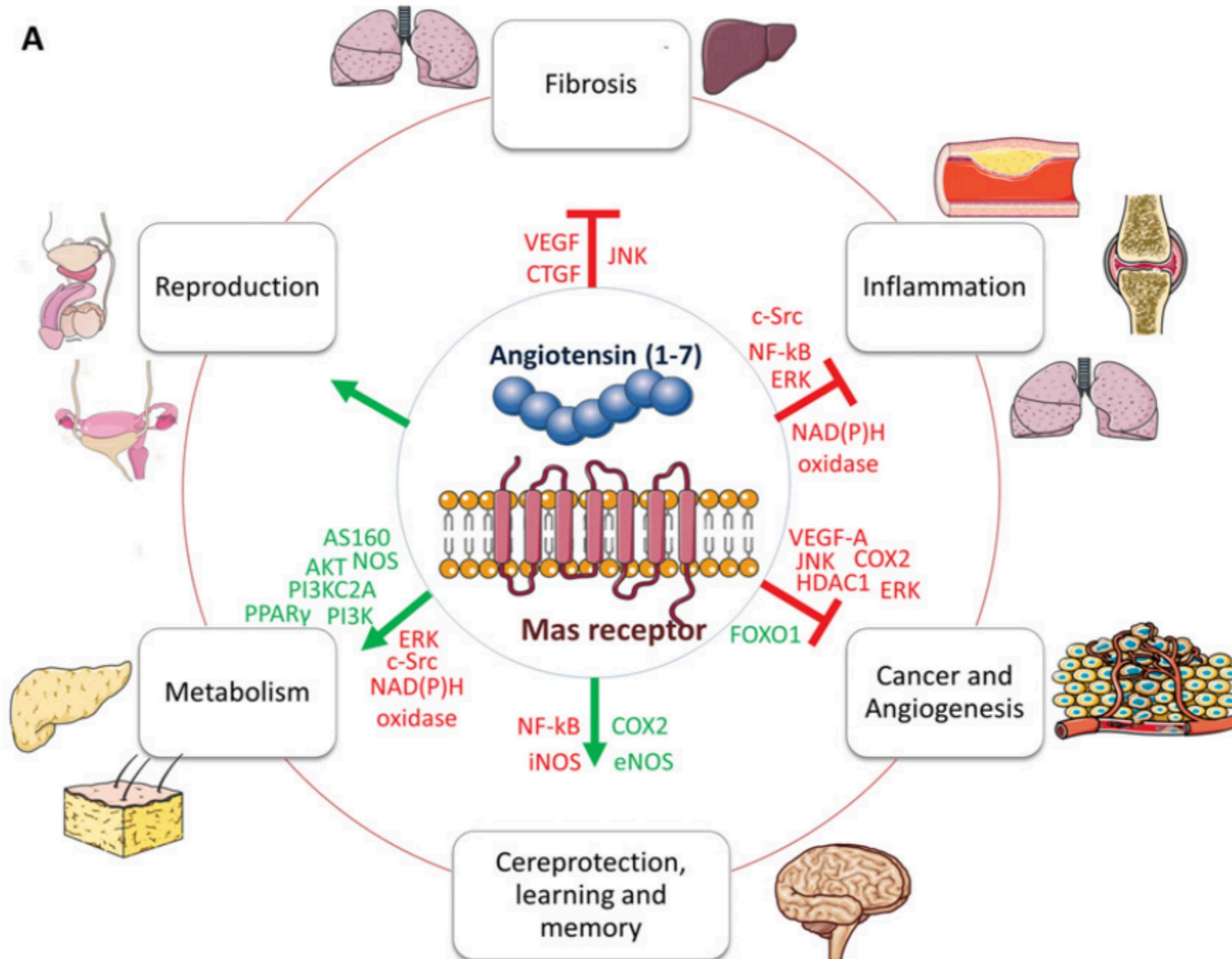




Angiotensina II, inflamación y daño oxidativo

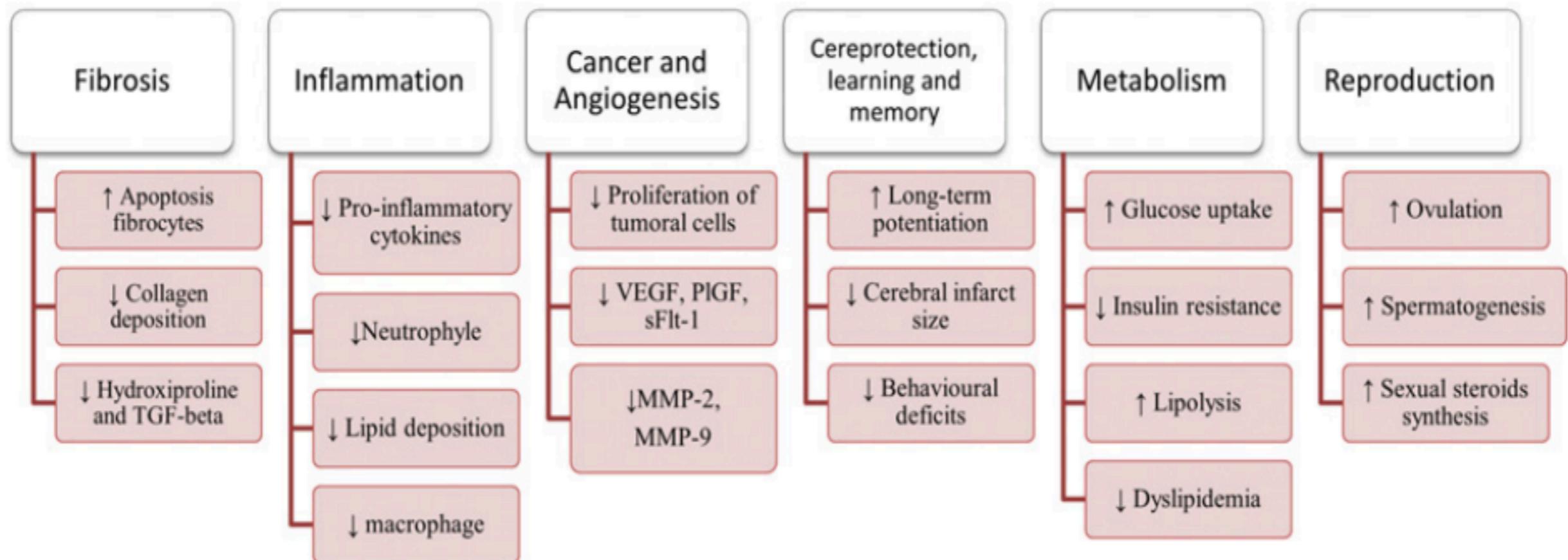
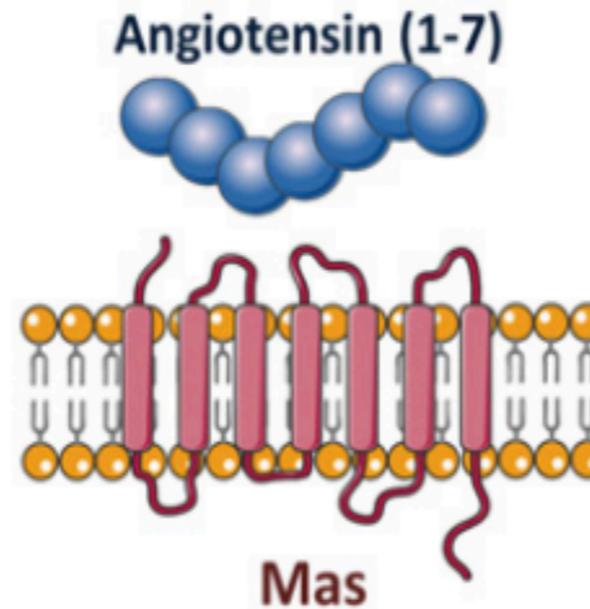


Angiotensina 1, 7 y salud



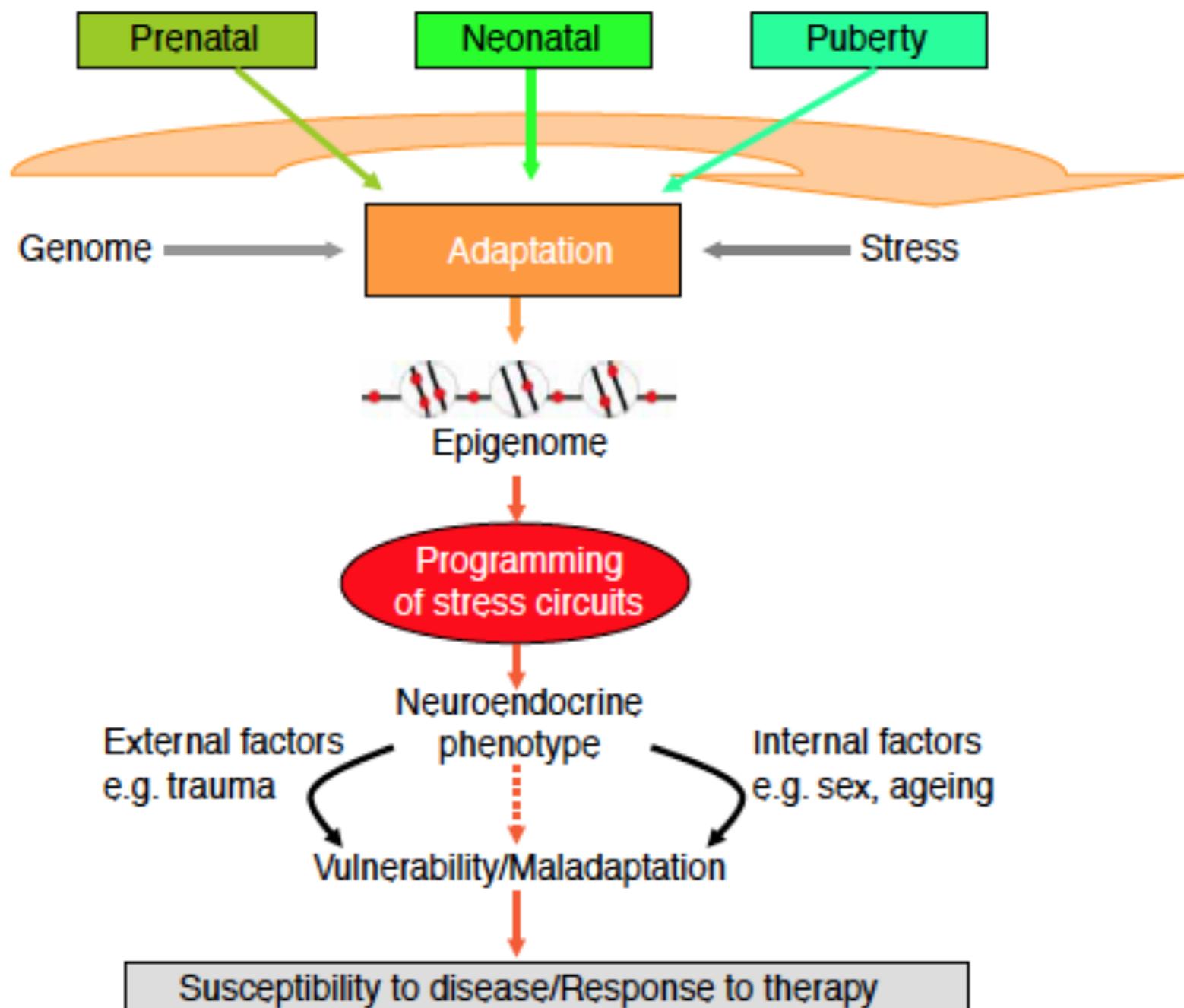
Angiotensina 1, 7 y salud

B



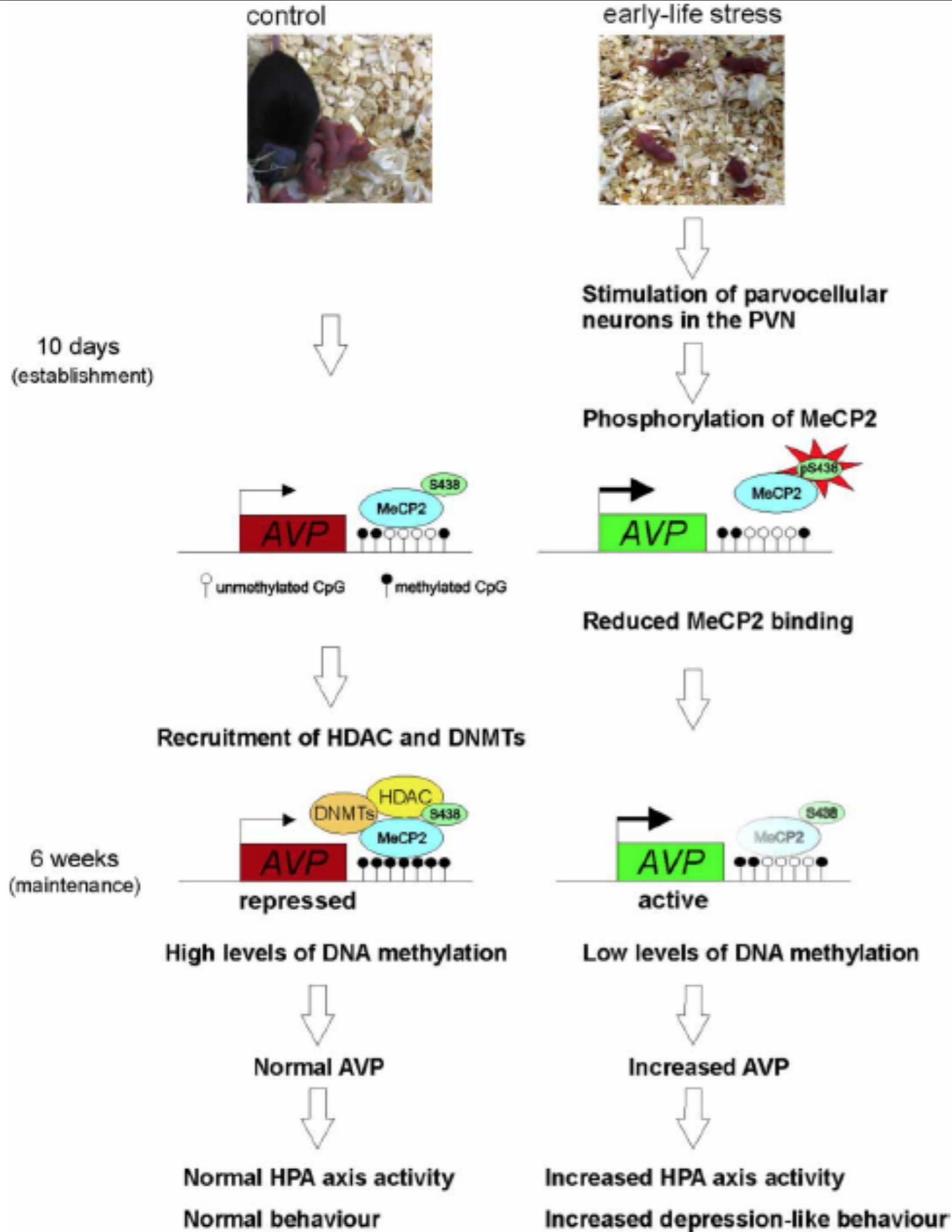
Epigenetic programming of the HPA axis: Early life decides

CHRIS MURGATROYD & DIETMAR SPENGLER



Los procesos epigenéticos determinan la cantidad de AVP que se libera durante una respuesta al estrés; induciendo sensibilidad al desarrollo de patologías como la depresión

Dependiente del contexto AVP



Hipometilación del gen productor de AVP en PVN del hipotálamo.

La actividad de AVP ya no depende del contexto



Stress responsiveness of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation

Nadezhda D. Goncharova^{1,2*}

El contexto debe determinar el AVP

Tipo de estrés

Duración del estrés

Edad del paciente

Sexo del paciente

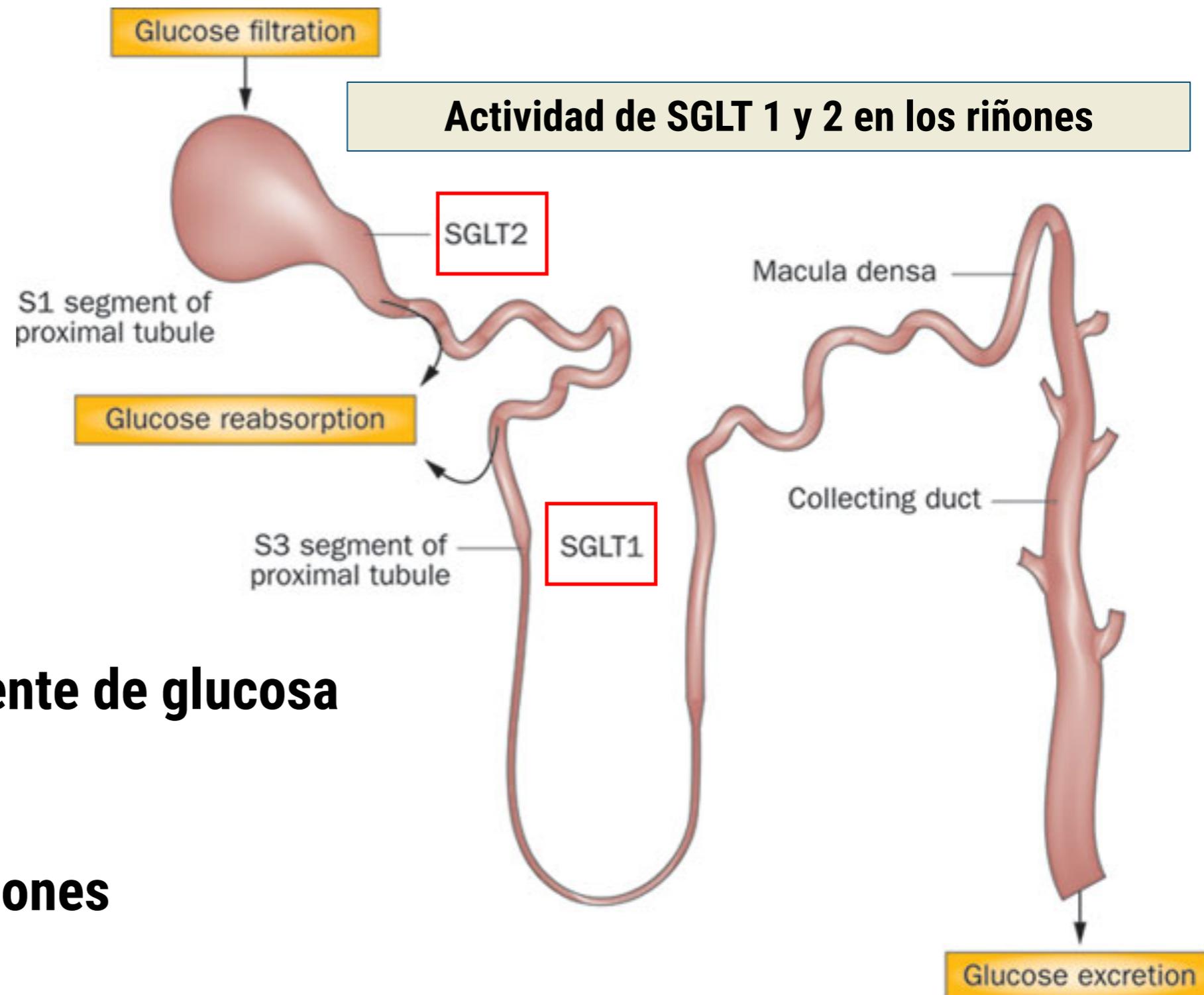
Estrés agudo: Cort >> AVP

Crónico: AVP >> cort

Joven: AVP > Cort

Mujer / hombre: AVP > Cort

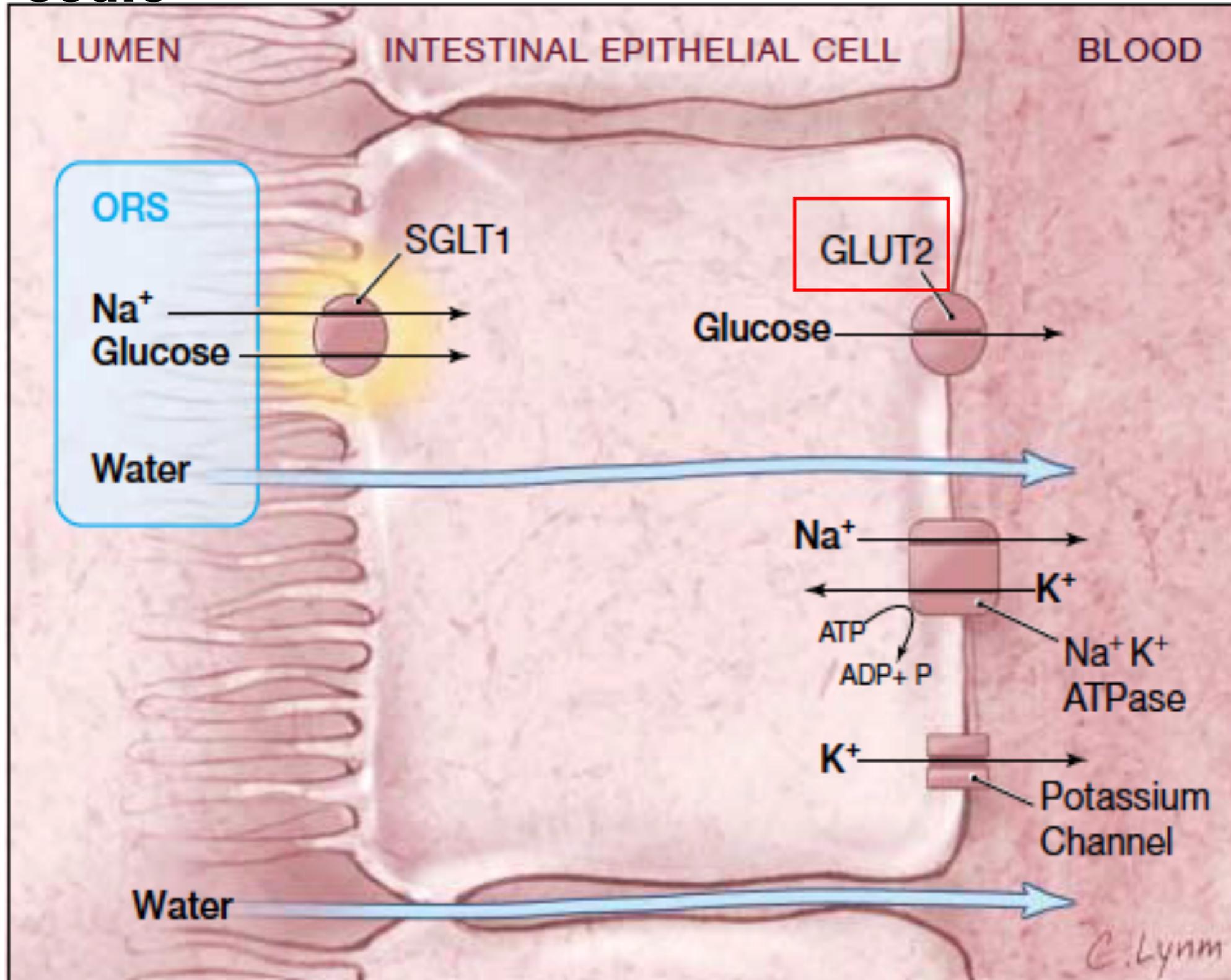
Siempre se trata de energía, agua y sodio



**Transportador dependiente de glucosa
sódica 1 en 2**

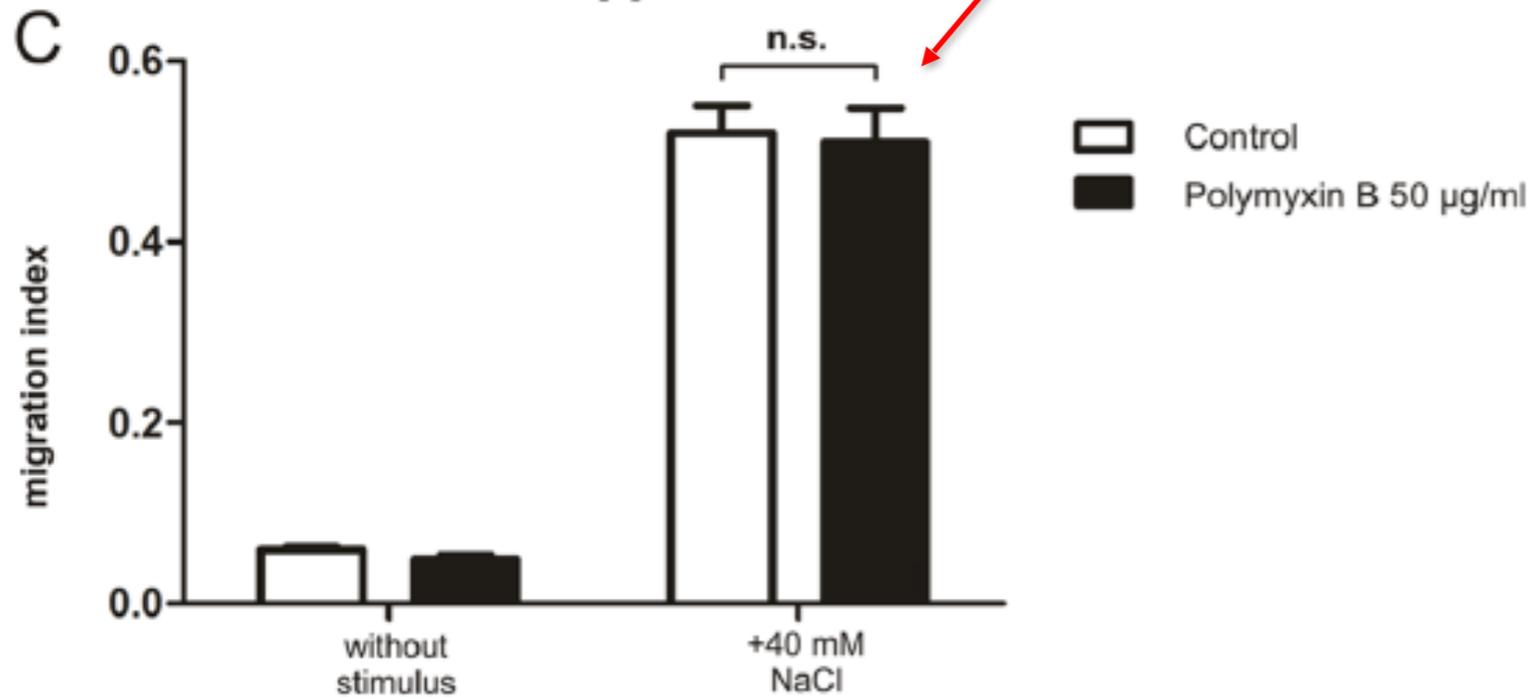
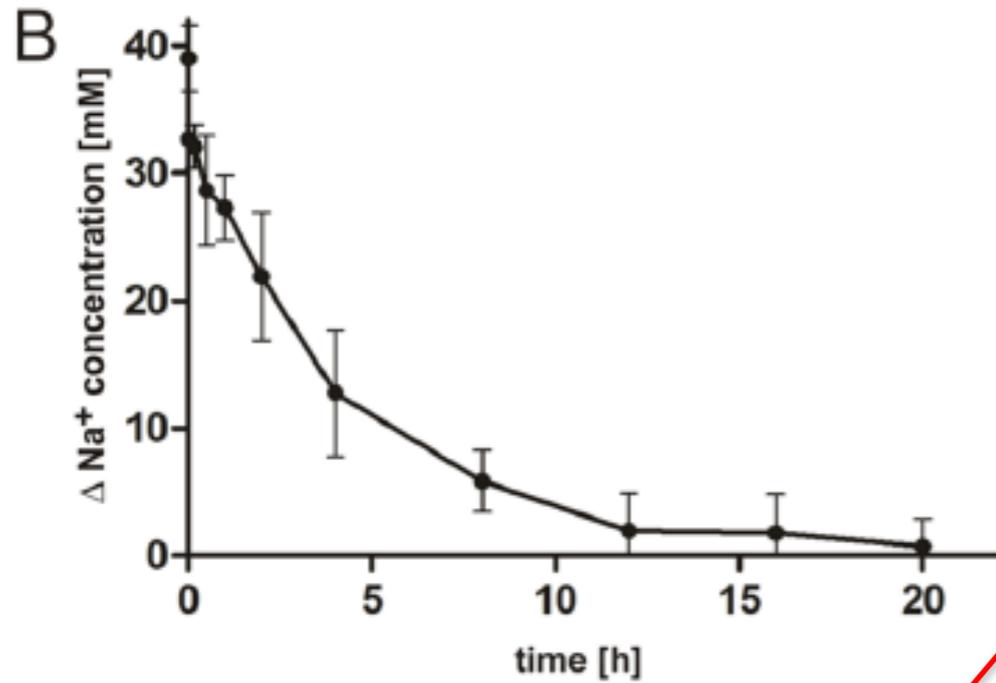
SGLT1 = intestinos y riñones
SGLT2 = riñones

Siempre se trata de energía, agua y sodio



Actividad de SGLT1 en el intestino

El sodio activa el sistema inmunológico



Inflamación de bajo grado

Presión arterial alta

Inflamación de la piel

Psoriasis

Local loss of water from inflamed tissue

Loss from wounds by evaporation

Loss from inflamed tissue into the gastrointestinal tract
(diarrhea, vomiting)

Loss into inflamed upper and lower airways
(rhinitis, perspiration, expectoration)

Third-space fluid shifts into pleural cavity, peritoneal cavity, and similar

Systemic loss of water

By perspiration during fever

By sweating during fever

By triglyceride and glycogen breakdown from fat tissue and liver

By gluconeogenesis from lactate

(Cori cycle between liver and inflamed tissue)

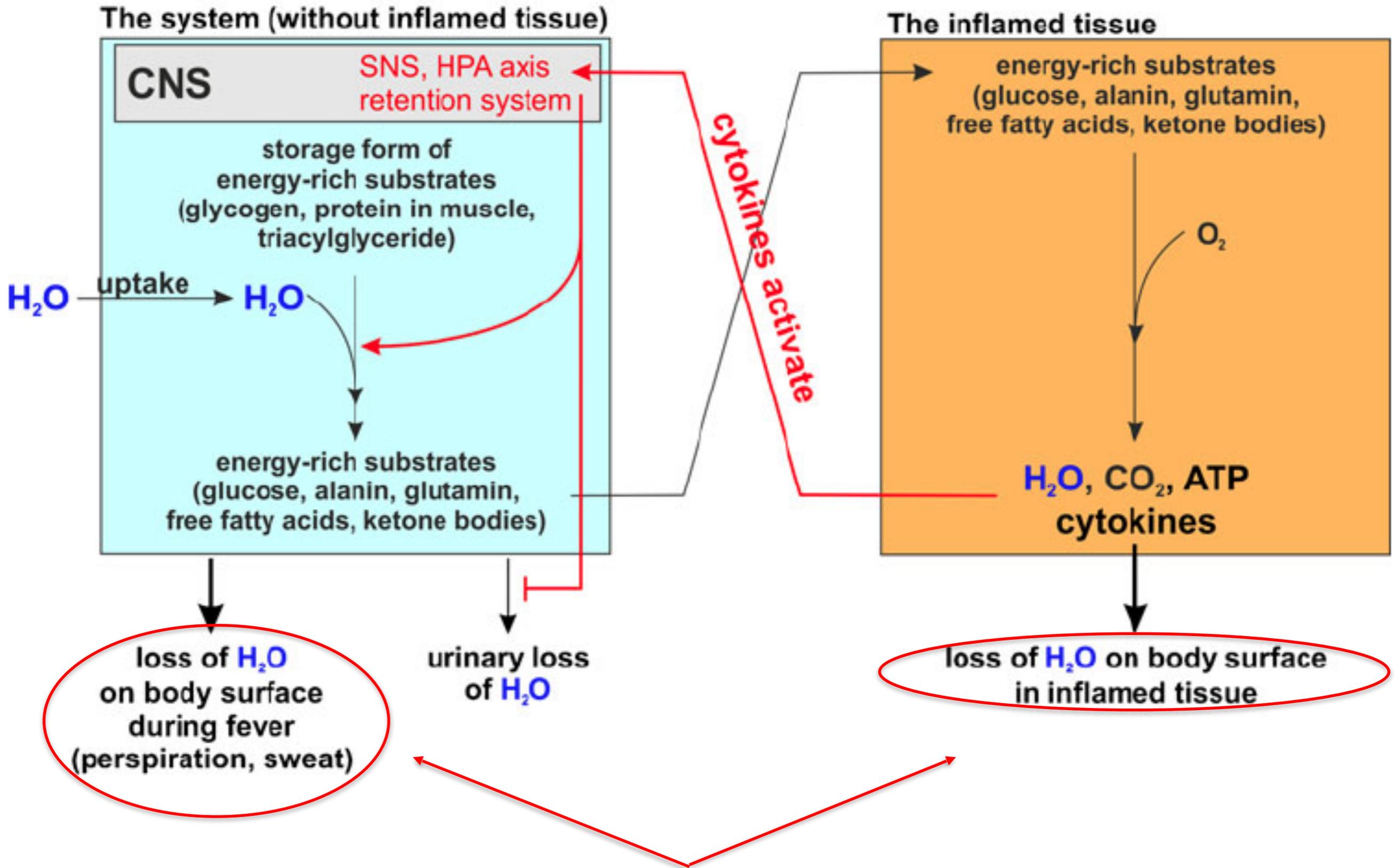
By muscle breakdown in the context of cachexia

By complete amino acid breakdown in the urea cycle in the liver

By cell proliferation (leukocyte proliferation in lymphoid tissue)

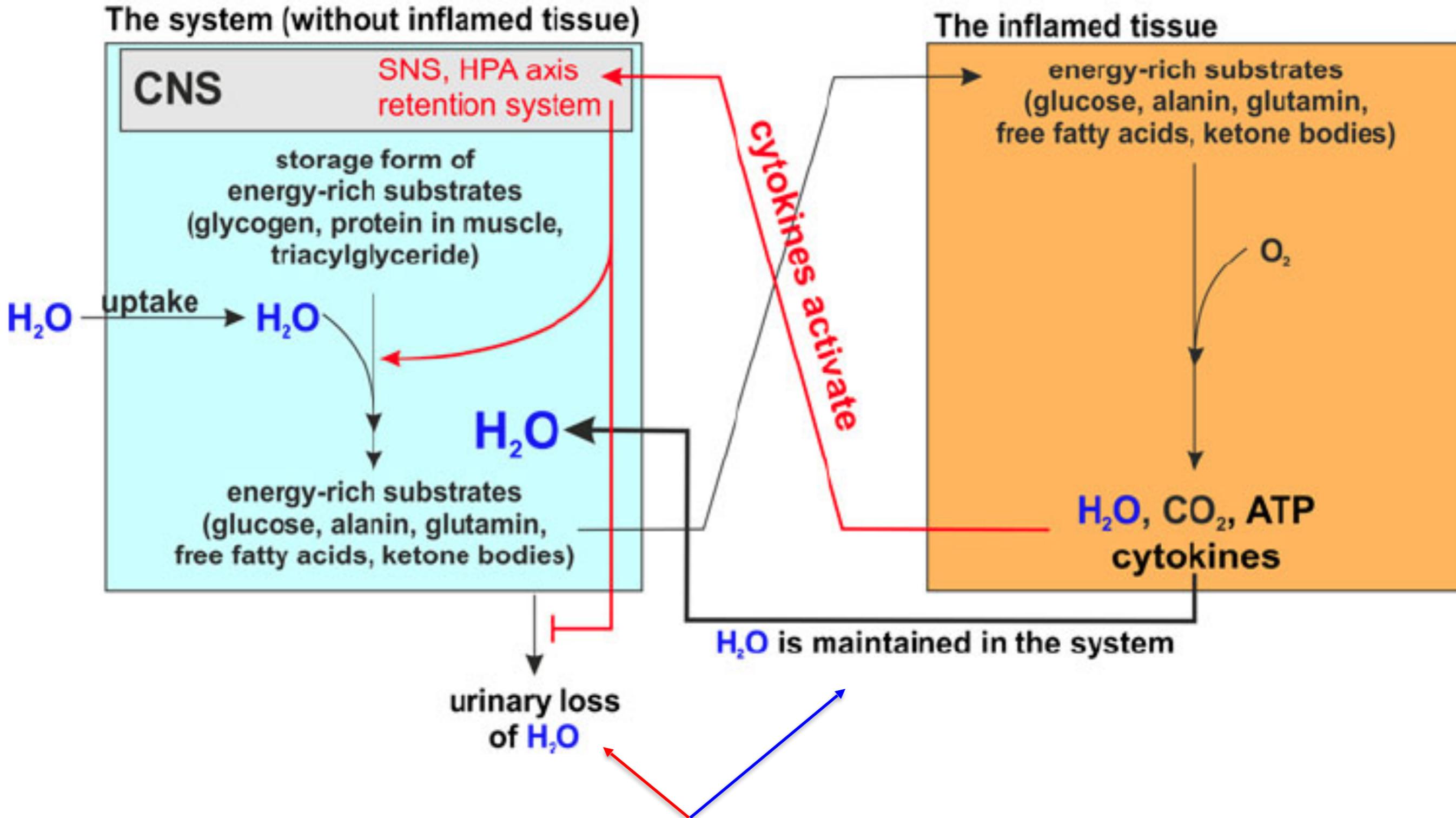
Pérdida de agua durante la inflamación y cicatrización de heridas

Inflamación aguda



Agua - equilibrio estable

Inflamación crónica



Pérdida menos que ganancia

Pérdida sistémica de agua

Piel + pulmones = 0,5 ml/Kilo/d

(0,5 x 80 x 24 = 960 ml/día)

Pérdida local de agua

Tejido = 0.35 ml/cm²/día

(Área 30 x 30 cm² = 315 ml/día)

Día 2

Aprendizaje activo

El sistema Renina-Angiotensina-
Aldosterona

Día 2

El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

La demanda de agua, glucosa y Na

La gestión de los recursos energéticos fundamentales ha sido un elemento clave para la supervivencia. Hasta 6 estrategias diferentes para su gestión:

Angiotensina II: NF-kB + Agua + Sodio

Vasopresina: Agua + Sodio + Lipolisis

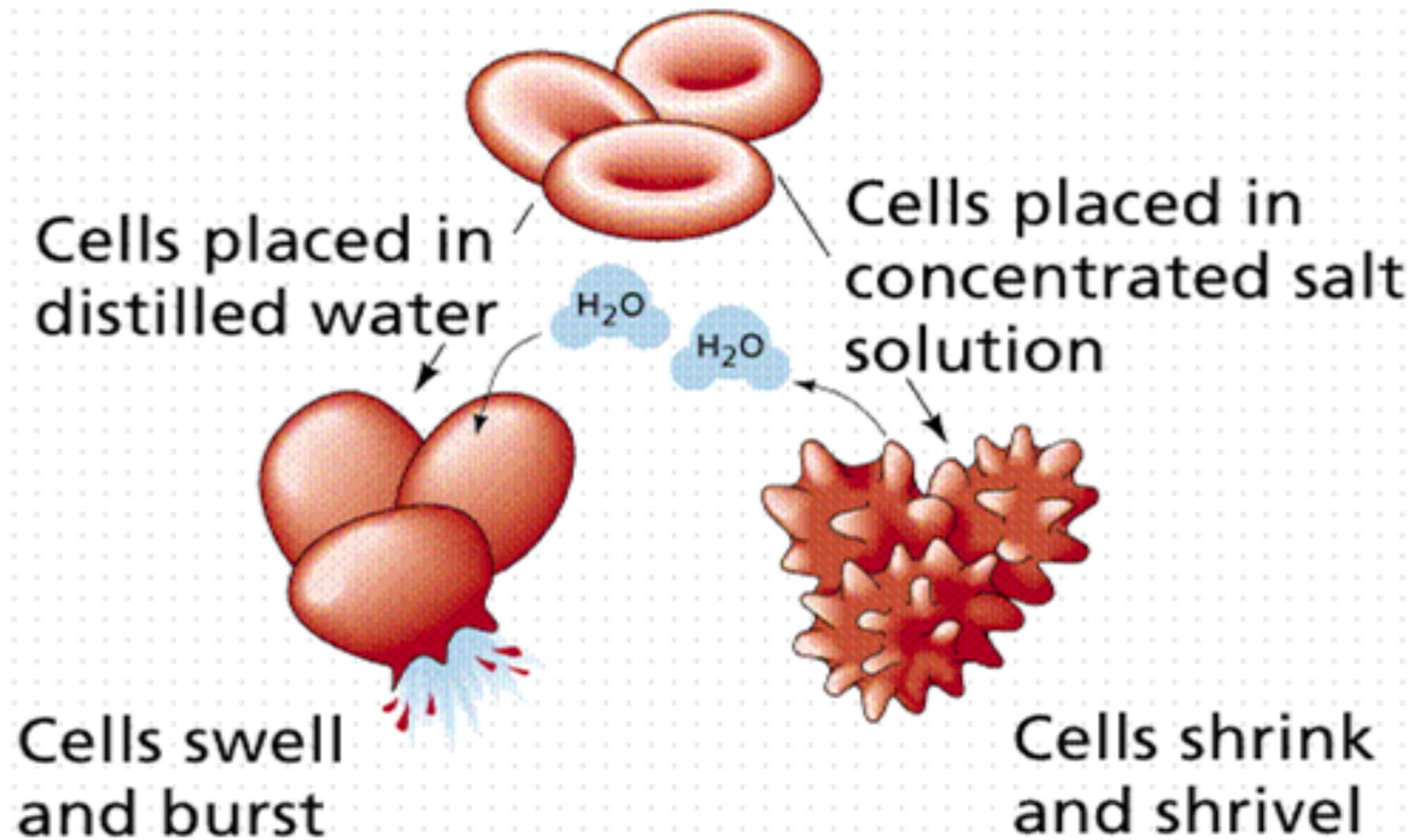
Insulina: Agua + Sodio + Lipogenesis

Cortisol: Liberación energía + Agua + Sodio

Noradrenalina: Liberación de energía + Agua + Sodio

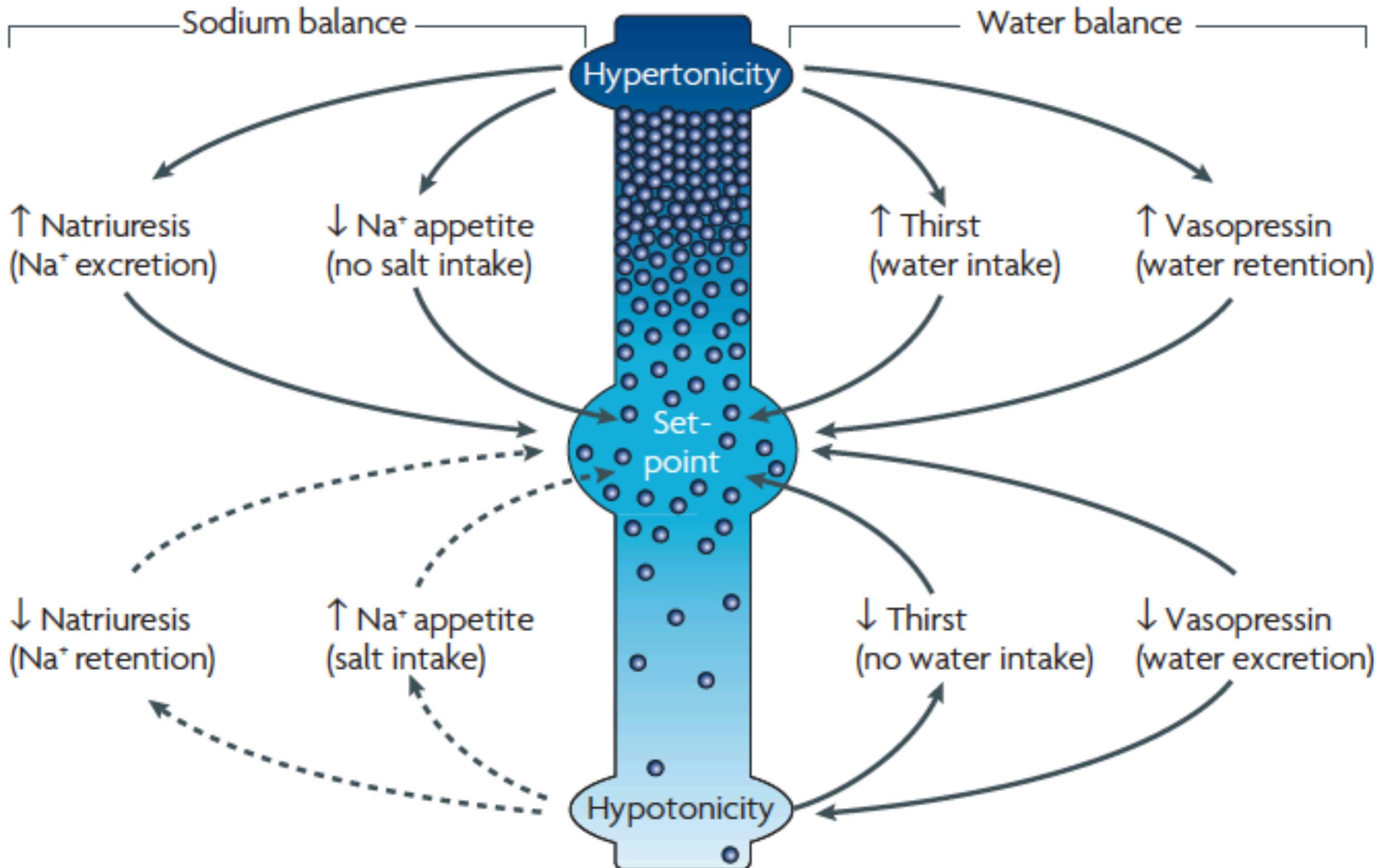
Adrenalina: Liberación de energía + Agua + Sodio

Hiper e hipo-osmolaridad

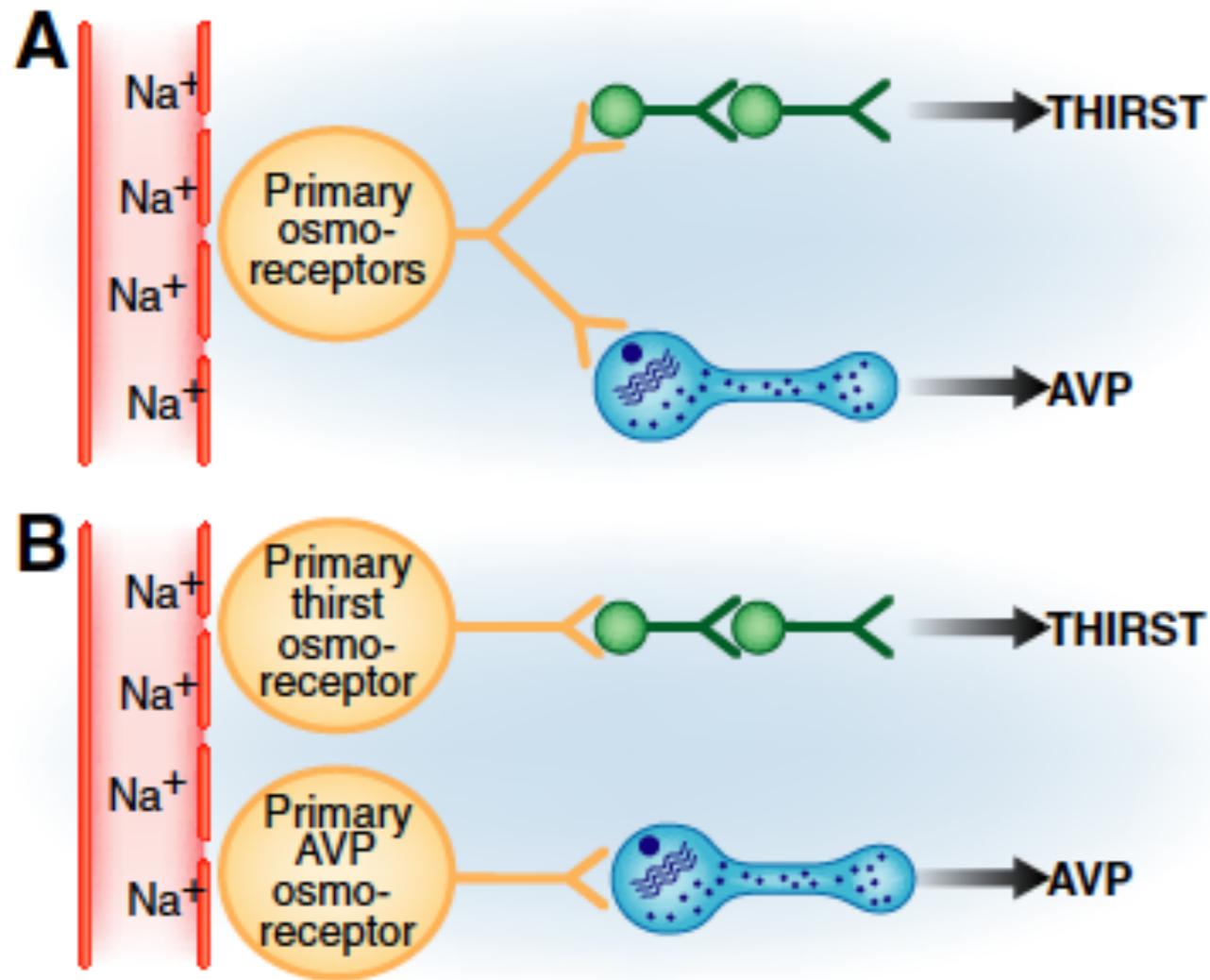


Dolor

Dolor

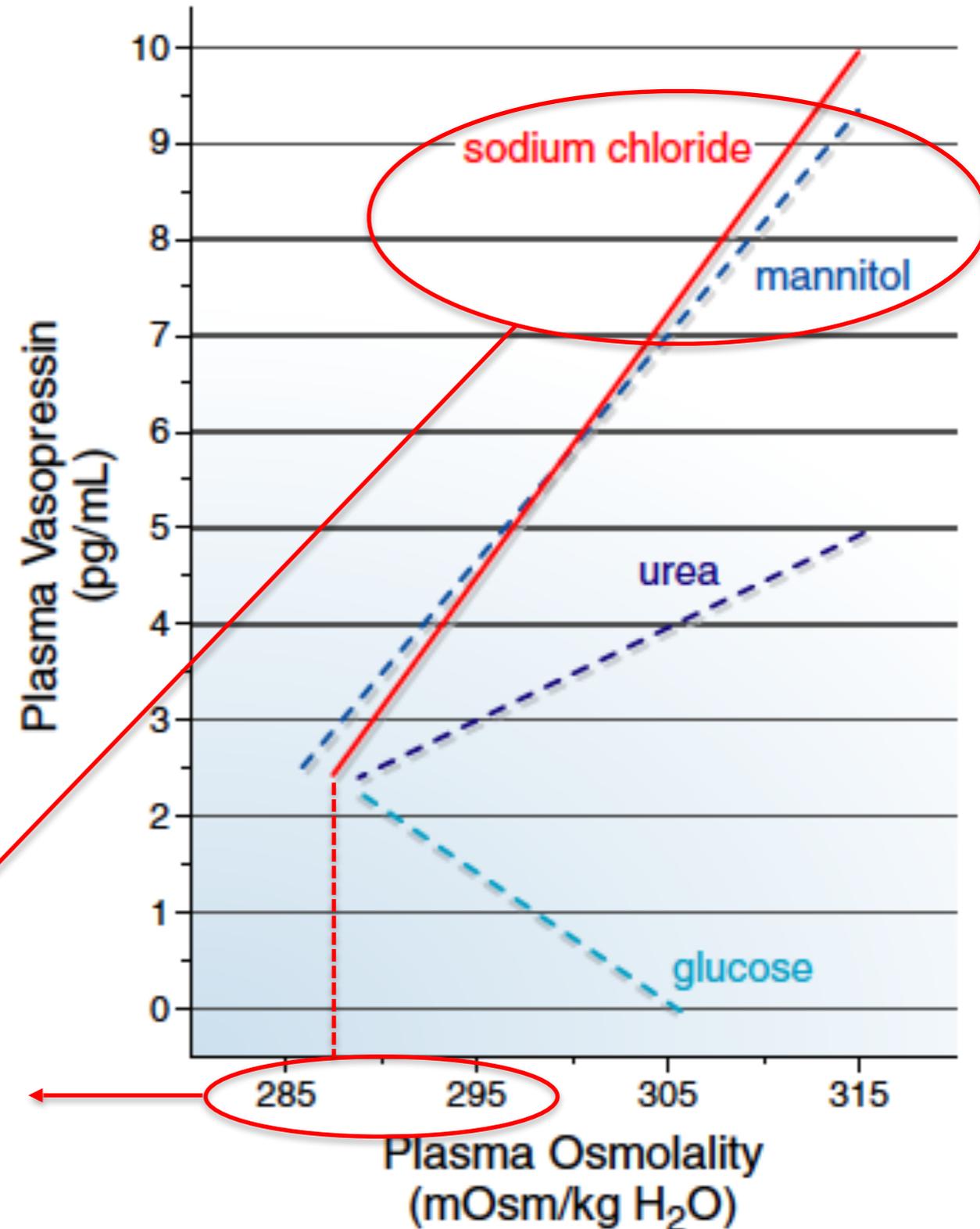


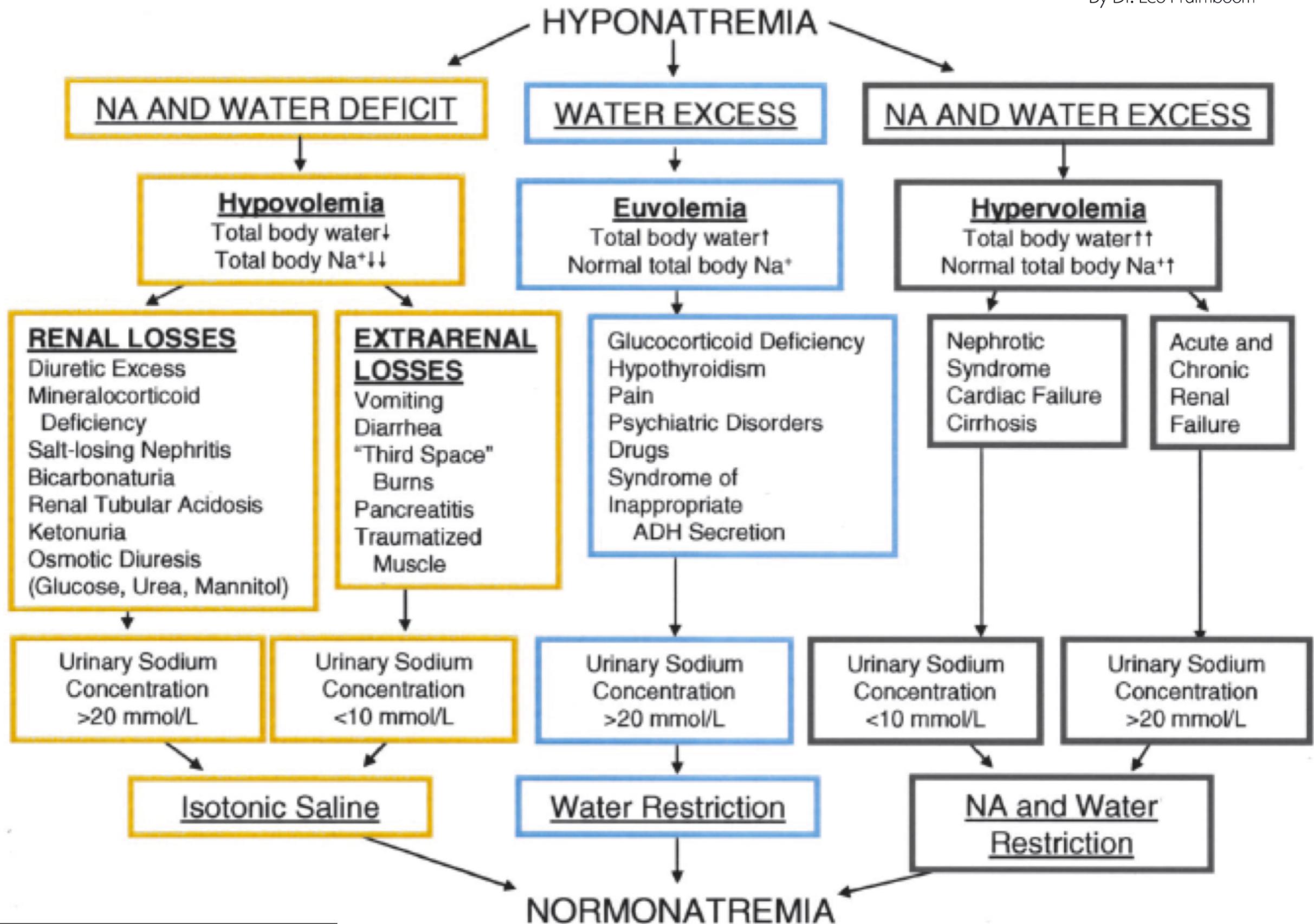
Sintiendo la necesidad de agua - SED



Se distribuyen al compartimento extracelular

Homeostasis Osmótica
280-295mOSm/Kg H₂O



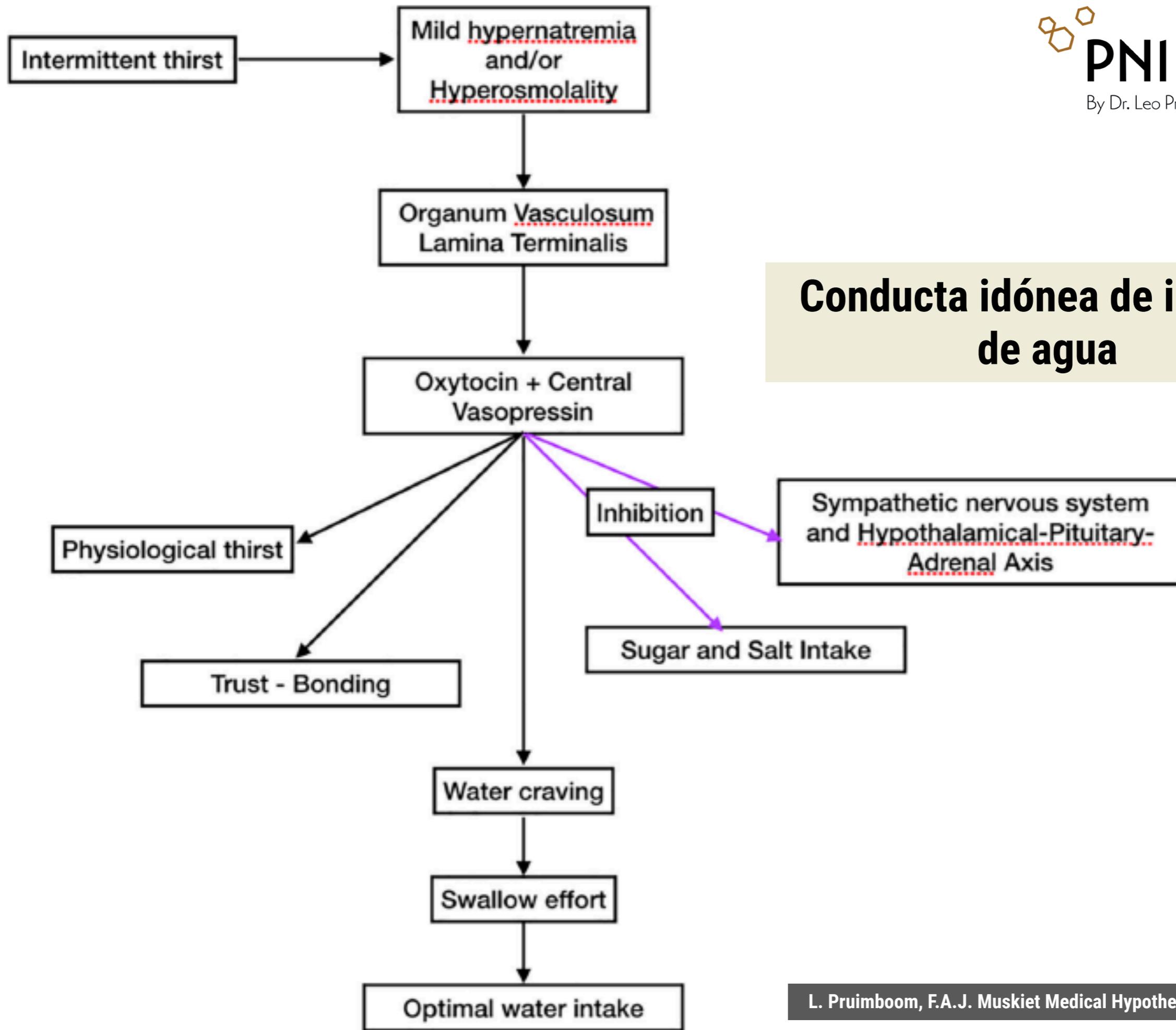


Box 1 | Pathophysiology of osmotic perturbations in mammals

Increases in plasma osmolality of ~ 10 mosmol kg^{-1} (which evoke a concurrent hypernatraemia) are associated with feelings of headache, reduced levels of alertness and difficulty in concentrating¹⁹. Larger perturbations can also lead to lethargy, weakness, irritability, hyperflexia, spasticity, confusion, coma and seizures^{179,180}. Acute increases in plasma osmolality exceeding 80 mosmol kg^{-1} (for example, resulting from excessive salt ingestion during failed attempts to induce emesis) usually cause seizures and death¹⁸¹⁻¹⁸³. Analogously, extracellular fluid (ECF) hypo-osmolality (also termed dilutional hyponatraemia) is commonly induced by excessive water intake. Marathon runners, for example, can develop hypo-osmolar hyponatraemia if their water intake exceeds the body's need for fluid replacement¹⁸⁴. Hypo-osmolality can also occur as a result of excessive voluntary drinking^{185,186} or compulsive drinking (for example, in some schizophrenic patients)¹⁸⁷ or from accidental over-hydration in the hospital setting¹⁸⁴. The clinical symptoms associated with ECF hypo-osmolality are mainly neurological, progressing from headache, nausea and vomiting to mental confusion, seizures, coma and death^{179,184,188}.

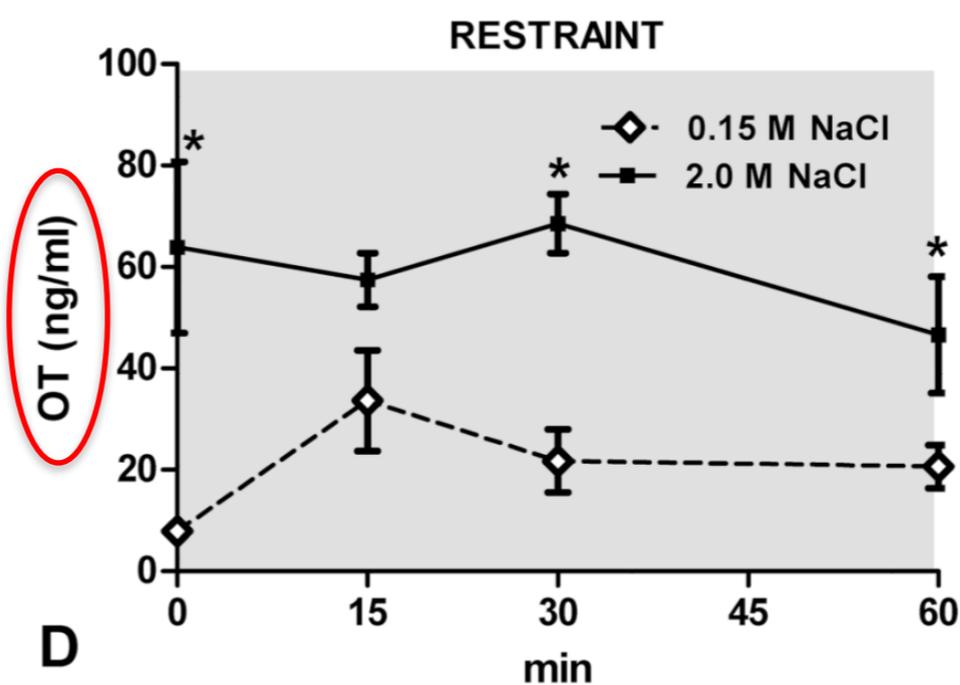
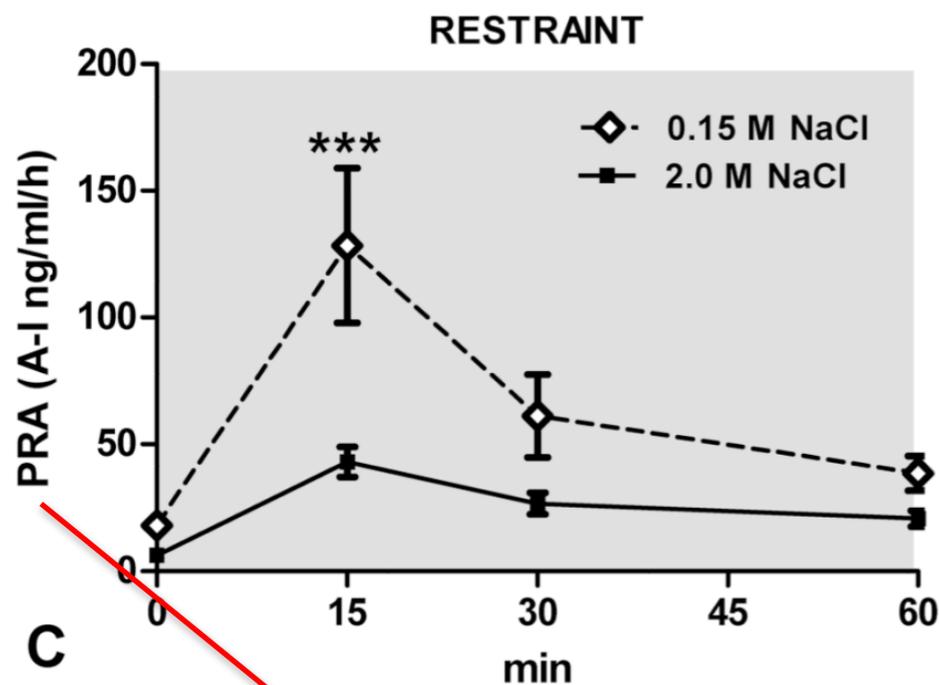
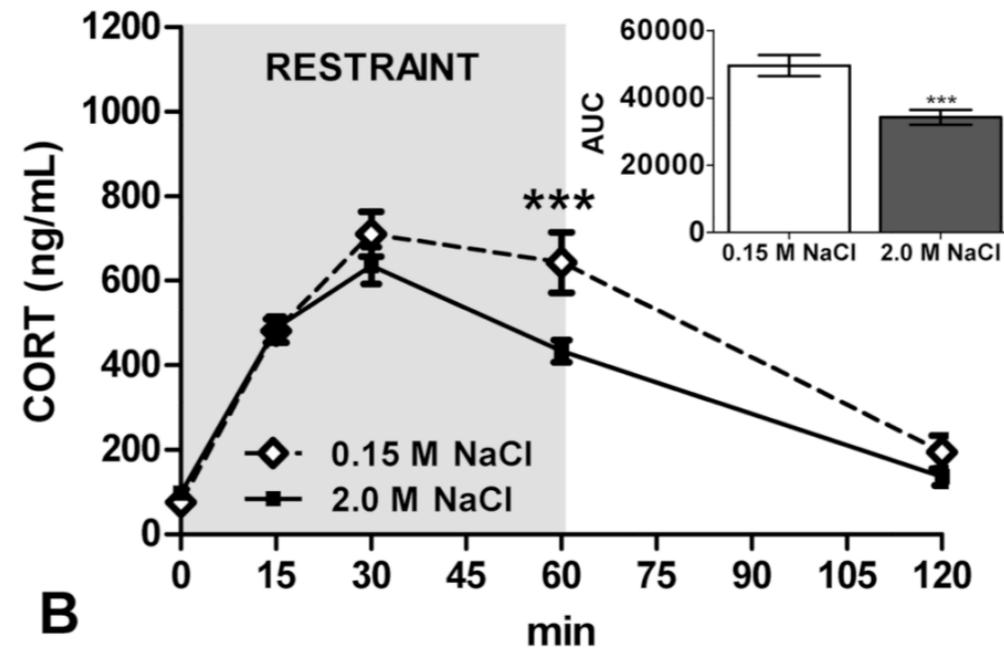
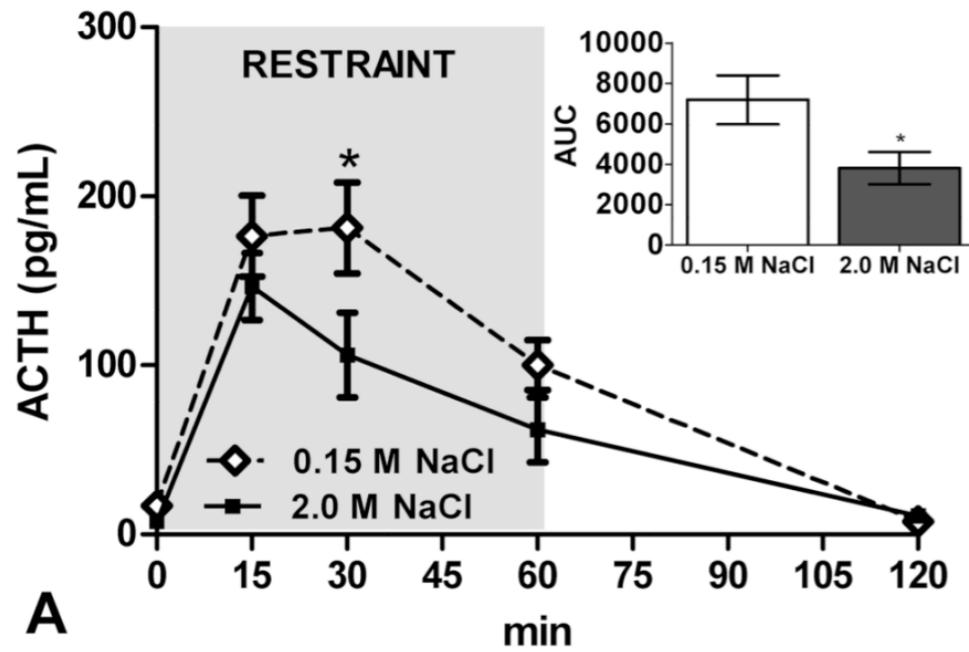
Beber por volumen Sed moderada y beber hasta la saciedad





Conducta idónea de ingesta de agua

Los mamíferos con retención de agua tienen una mayor asociación y menores niveles de estrés



Actividad de la renina en plasma

La homeostasis del agua y la sed

El organum vasculosum laminae terminalis

Activación sistema Arginina-Vasopresina

- <275 o >295 mOsmo/Kilo H_2O
- 10 – 20% menos de volumen de sangre
- Náusea, hipoxia, hipercapnia, hipoglucemia, medicamentos o cualquier otro factor de estrés agudo

Sed

- 5- 10% por encima de la activación del sistema AVP
- Necesidad de contracción celular por sólidos extracelulares no permeables

Homeostasis del agua ECF (Fluido extracelular)

- Diuresis
- Natriuresis
- 40 minutos de ejercicio vigoroso o 24 horas de privación de agua
+10 mosMol/kilo
- Beber 850 ml de agua
-6 mosMol/kilo
- 13 gramos de sal
+5 mosMol/kilo

| Substance | Input | | Output | | |
|--------------|---------|---------------------------|---------|--------------|-----------------|
| | Dietary | Metabolic | Urinary | Fecal | Insensible |
| Water | | | | | |
| as fluid | 1,220* | 300 | 1,520† | 100 | 900 |
| in food | 1,000 | | | | |
| Total | | 2,520 | | 2,520 | |
| | | Breakfast | | | |
| | | coffee with milk | | | 650 |
| | | orange juice | | | 175 |
| | | Lunch | | | |
| | | cranberry juice | | | 240 |
| | | Dinner | | | |
| | | cocktail | | | 125 |
| | | water | | | 250 |
| | | Total fluid intake | | | 1,440 ml |

“Beba al menos ocho vasos de agua al día”

Water Intoxication

Even modest increases in fluid intake can result in severe water intoxication if the renal excretion of water is limited by a sustained influence of the antidiuretic hormone (ADH), either endogenous or exogenous, on the kidney. This serious eventuality occurred recently

Intoxicación por agua

Incluso los aumentos moderados en la ingesta de líquidos pueden provocar una intoxicación grave por agua si la excreción renal de agua está limitada por una influencia sostenida de la hormona antidiurética (ADH), ya sea endógena o exógena, en el riñón.

Medición del sistema renina-angiotensina-aldosterona

$$\left[\frac{\text{awake BP mean} - \text{asleep BP mean}}{\text{awake BP mean}} \right] \times 100$$

$$MAP \simeq DP + \frac{1}{3}(SP - DP)$$

Caídas normales = 10 - 20%

Caídas extremas > 20%

Sin caídas <10%

Caídas invertidas <0%

Hipertensión sin caídas. Causas y consecuencias

| |
|--|
| Sympathetic nervous system dysfunction |
| Salt sensitive arterial hypertension |
| Chronic kidney disease |
| Obstructive sleep apnoea |
| Simple renal cysts |
| Genes (myocardin, GAT4) |

| |
|--|
| Obesity |
| Old age |
| Diabetes, impaired glucose tolerance |
| Metabolic syndrome |
| Lipid disturbances (high triglycerides, low high-density lipoprotein) |
| Early atherosclerosis |
| Erectile dysfunction |
| Increased mean platelet volume |
| Ambulatory arterial stiffness index |
| Endocrine disorders (polycystic ovaries syndrome, hyperparathyroidism) |
| Poor quality of life |
| Lower perceived stress |
| Depressive symptoms |
| Poor physical activity |
| Poor cognitive function |

Hipertensión sin caídas y la cronoterapia

Terapia nocturna:

Mayor efecto reductor sobre la presión arterial
Frecuencia cardiaca más baja
Mejor protección contra los síndromes cardiovasculares

Día 2

Aprendizaje Activo

Día 2

El eje HPT durante el estrés y el descanso

Glándula tiroidea y tiroxina

La hormona tiroidea y la evolución humana

**La influencia del yodo, selenio, DHA, colina,
EPA, Acido Araquidónico, el sol y la vitamina D**

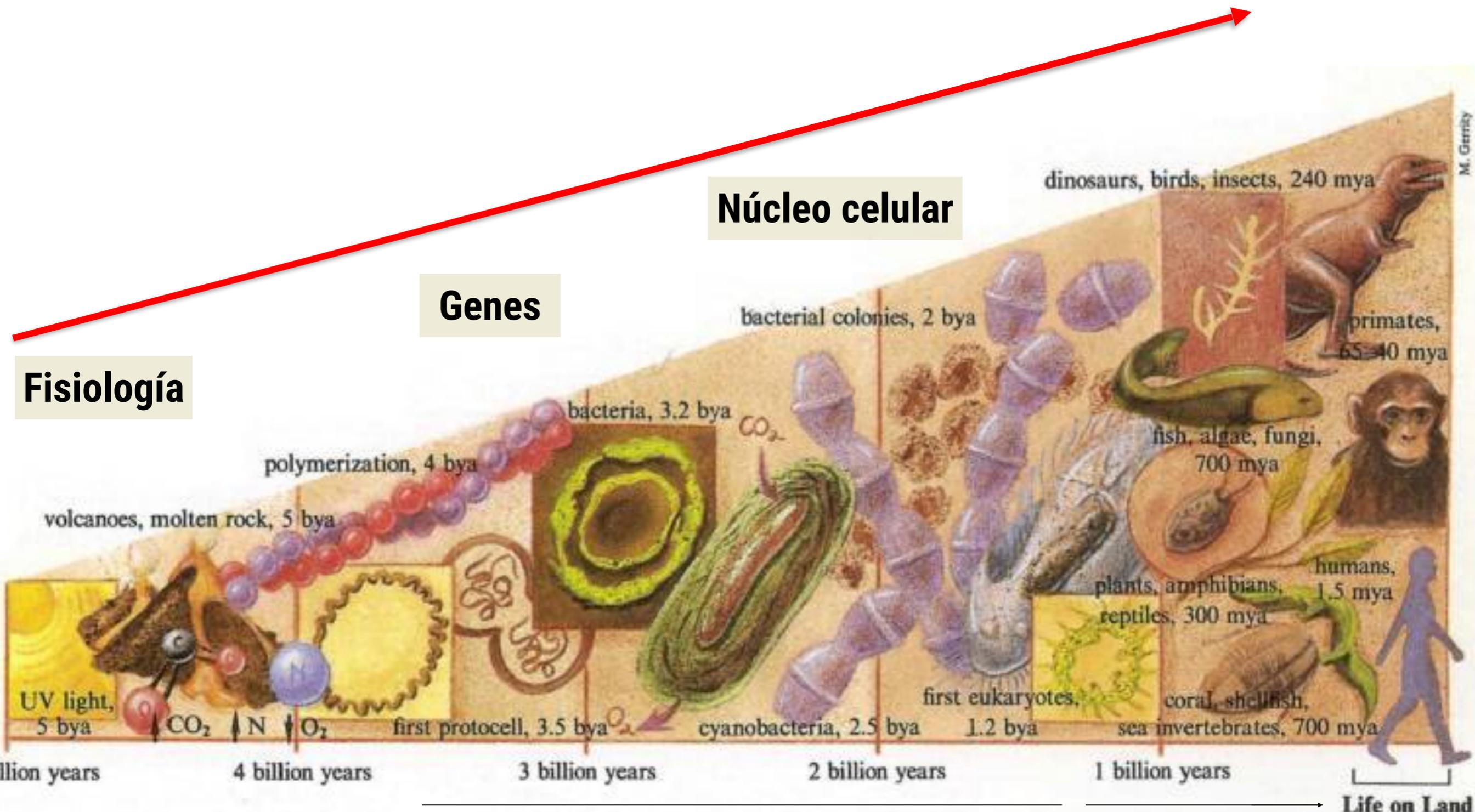
Like the atom in Physics, the cell is the smallest functional unit of biology; trying to reassemble Gene Regulatory Networks (GRNs) without accounting for this fundamental feature of evolution will result in a genomic atlas, but not an algorithm for functional genomics.

Al igual que el átomo en física, la célula es la unidad funcional más pequeña de la biología; tratar de reensamblar las redes reguladoras de genes (GRN) sin tener en cuenta esta característica fundamental de la evolución dará como resultado un atlas genómico, pero no un algoritmo para la genómica funcional

Los fósiles nos hablan de los genes y nos describen las vías evolutivas, pero los genes no nos dicen casi nada sobre el desarrollo de los tejidos blandos

Por lo tanto, es necesario comprender la fisiología molecular evolutiva

Primero hubo un ambiente y luego la vida



Fisiología

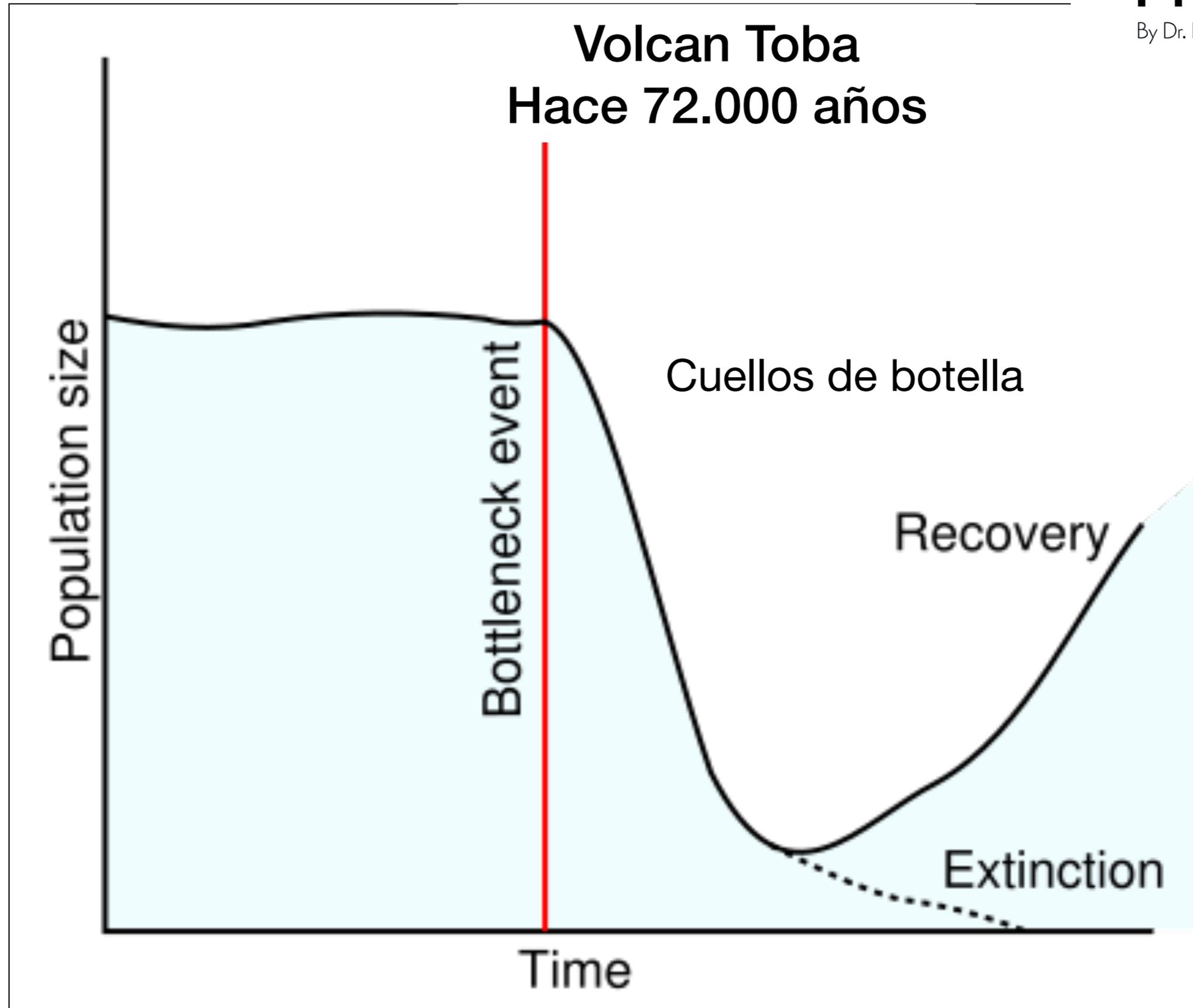
Genes

Núcleo celular

Bacterias simples
(sin núcleo)

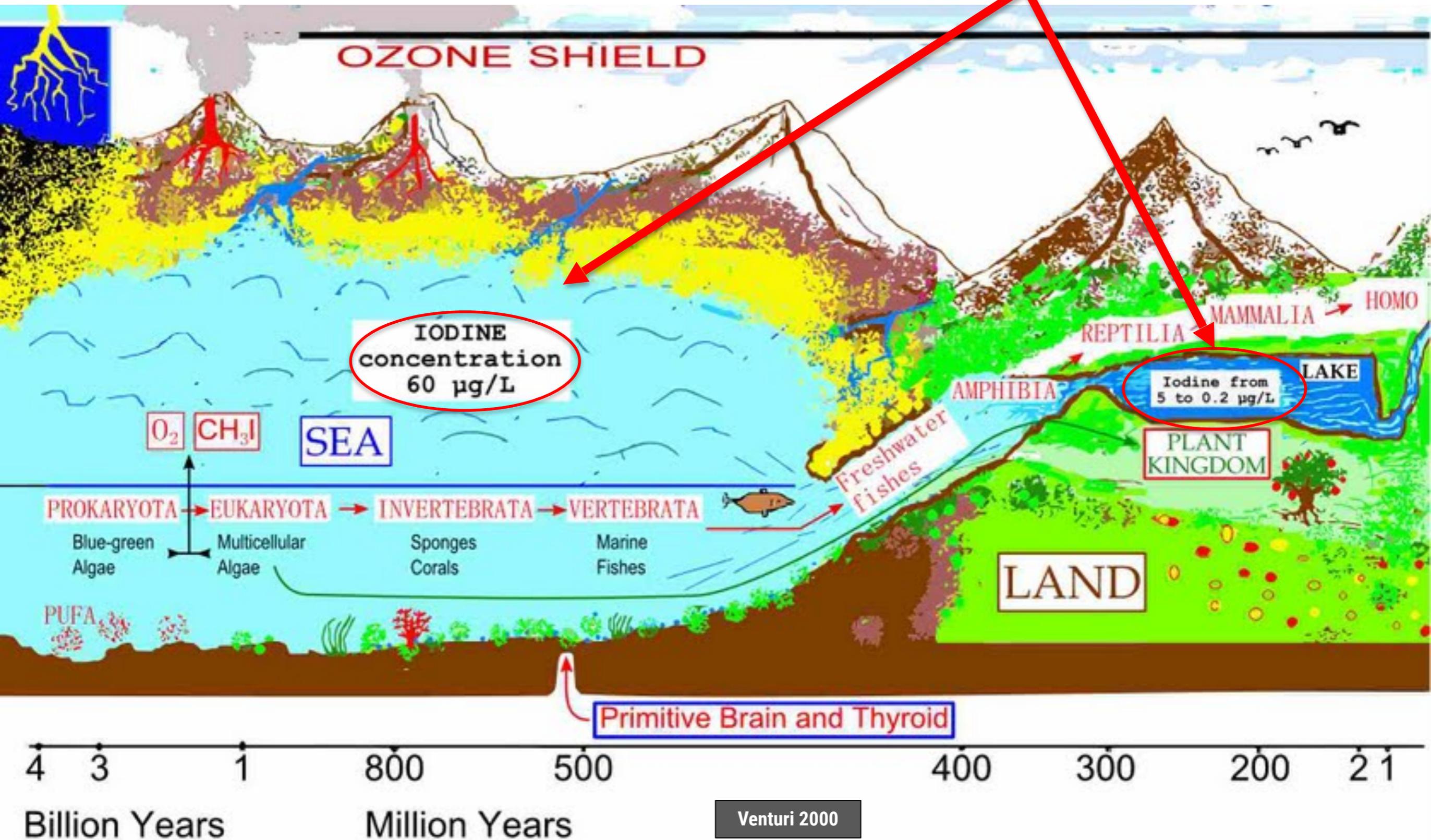


Bacterias complejas
(con núcleo)

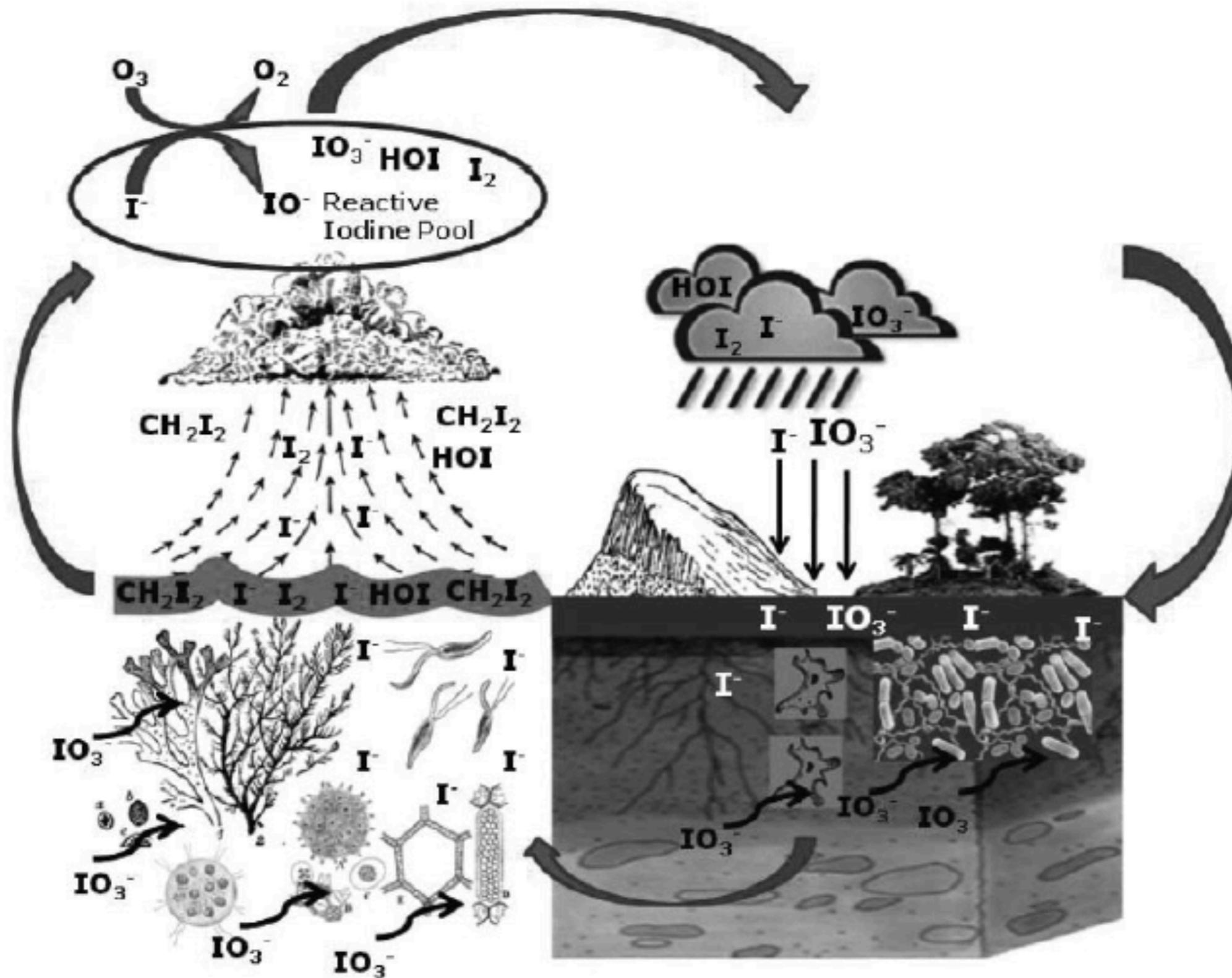


Yodo y evolución : Tiroxina y filogenia

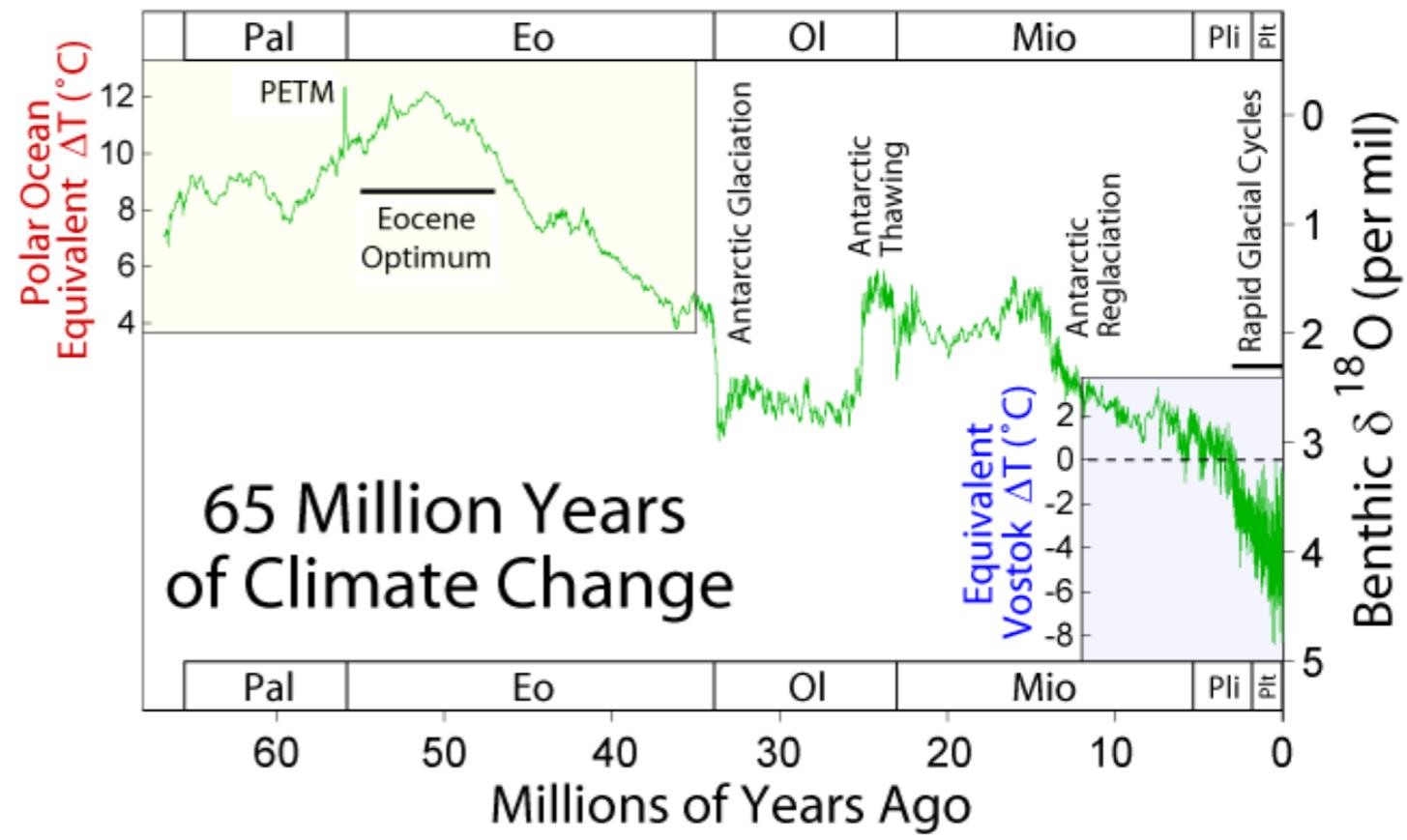
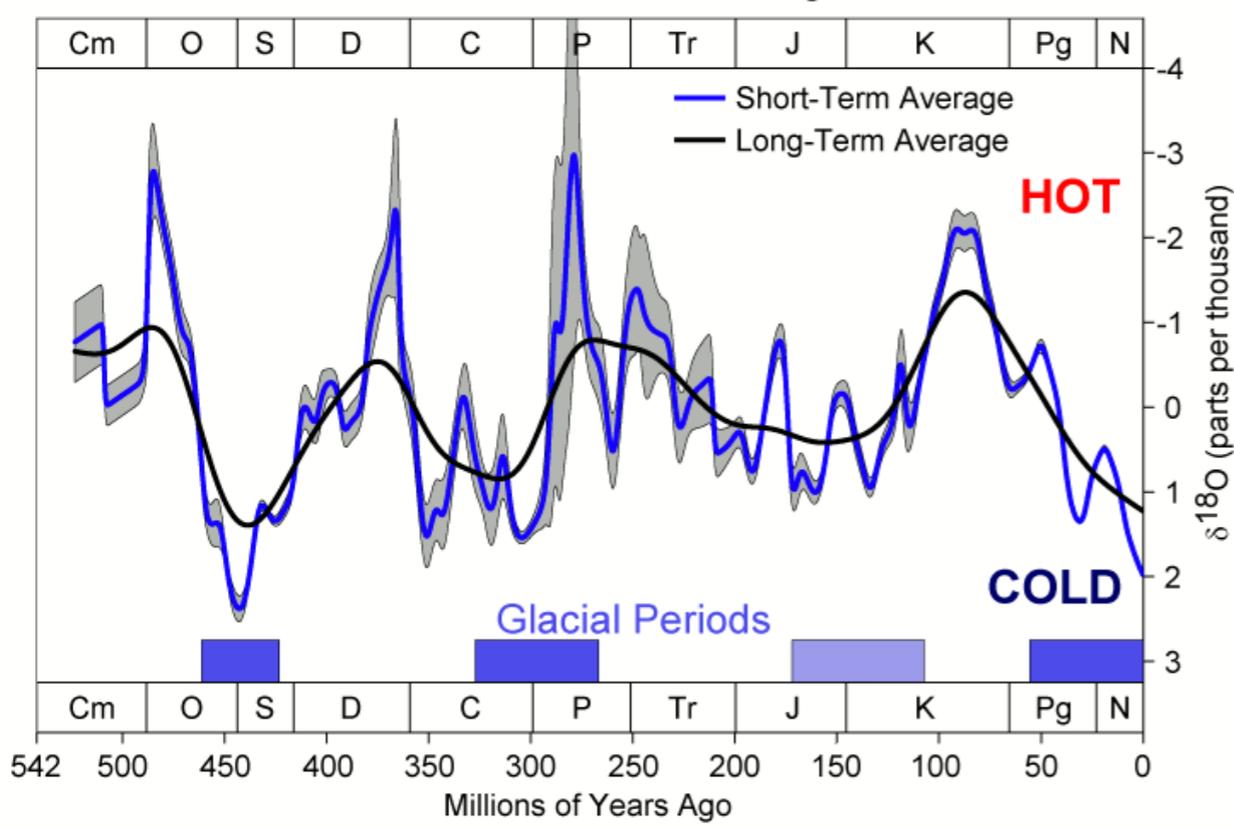
Yodo



El ciclo del Iodo

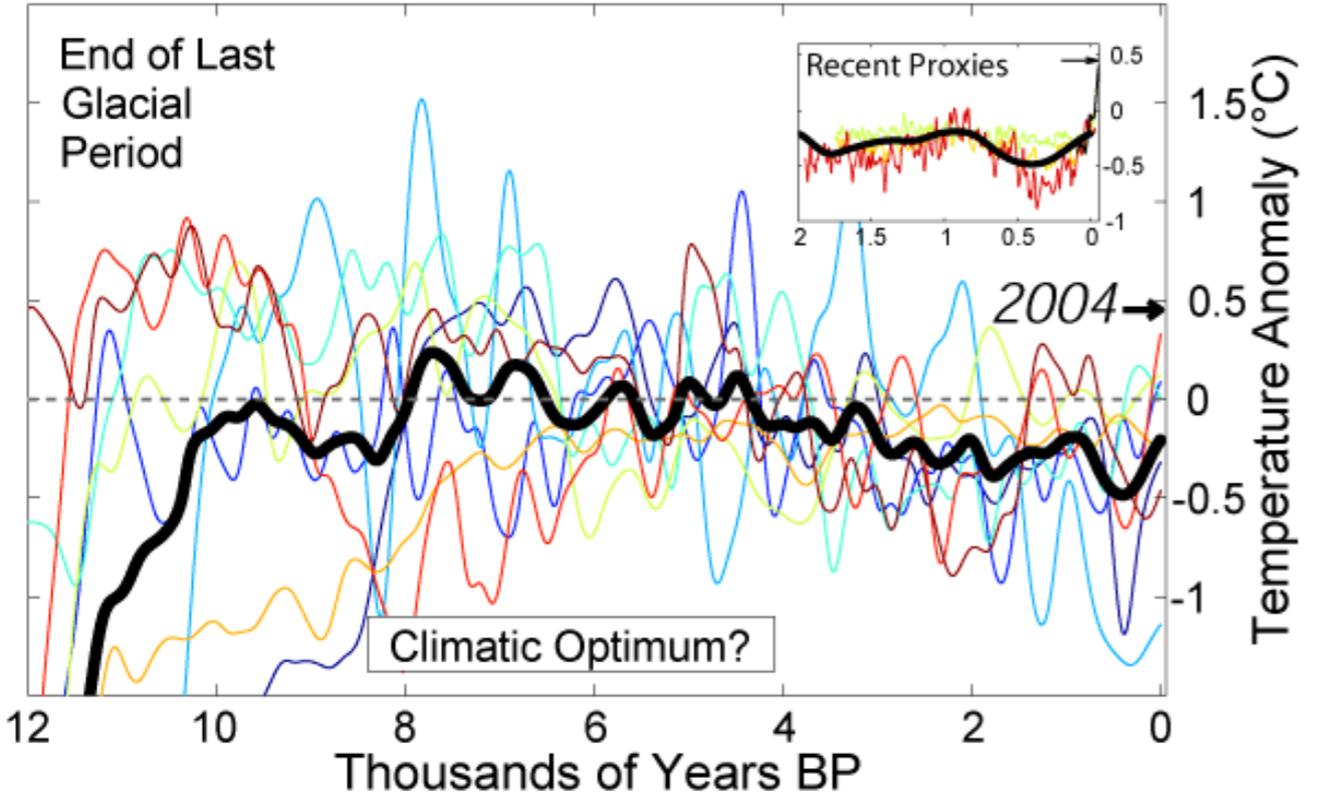


Phanerozoic Climate Change

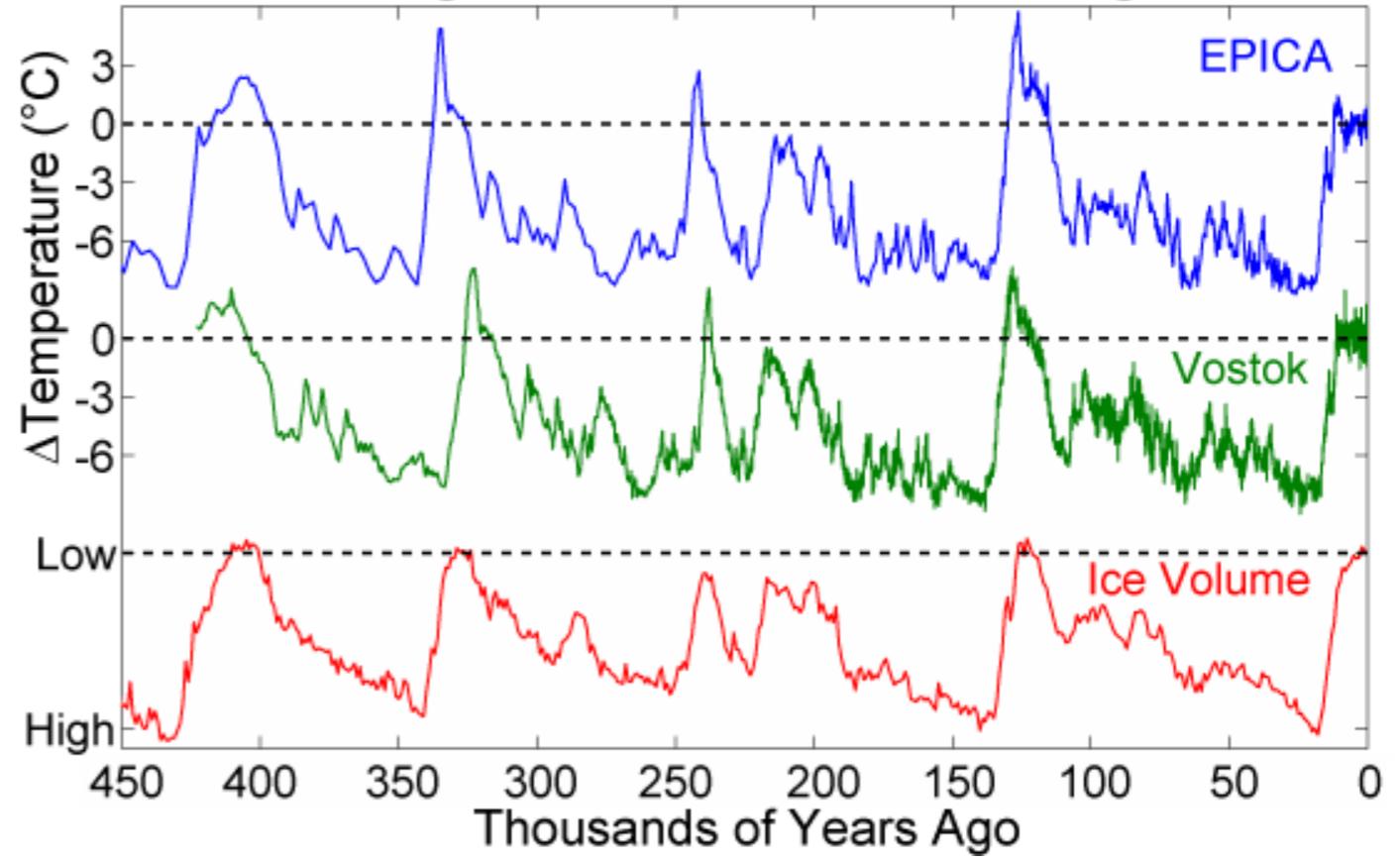


Cambios climáticos

Holocene Temperature Variations

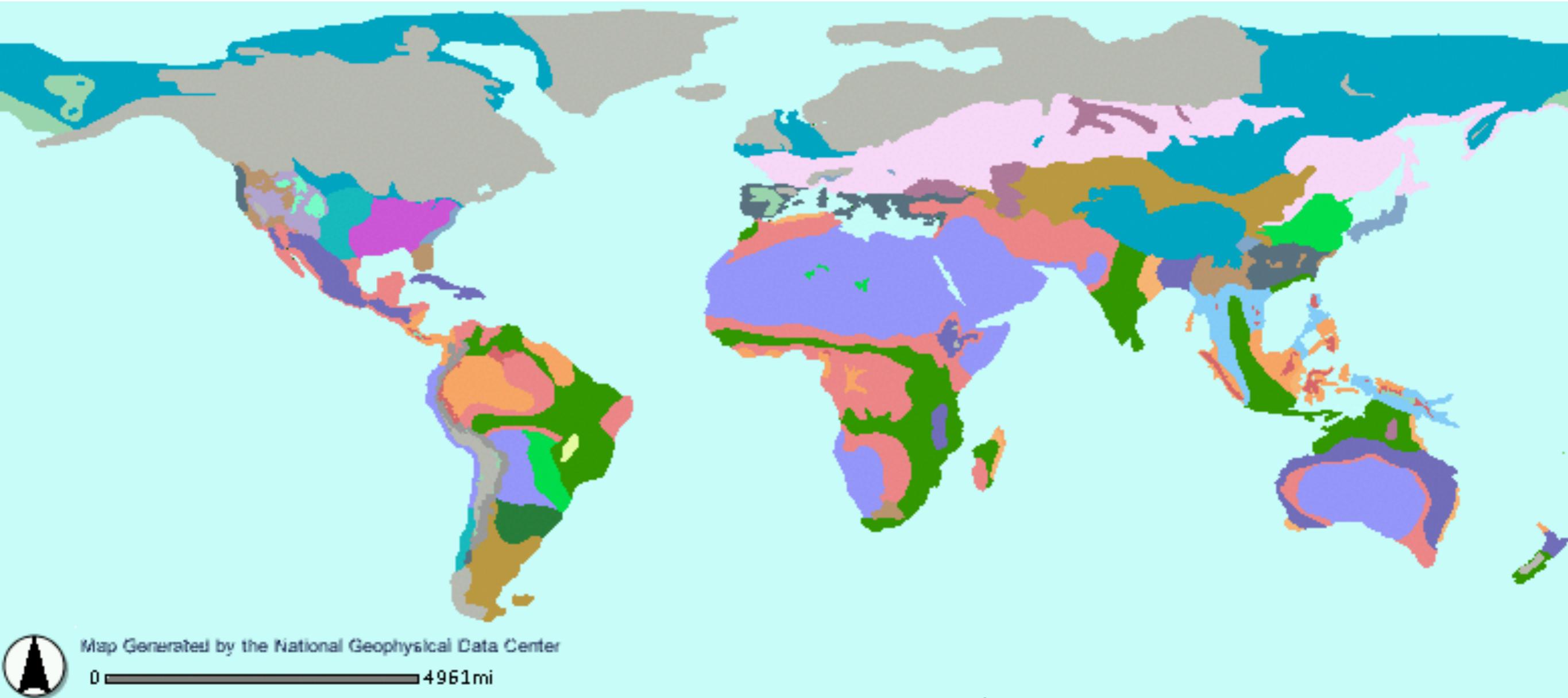


Ice Age Temperature Changes



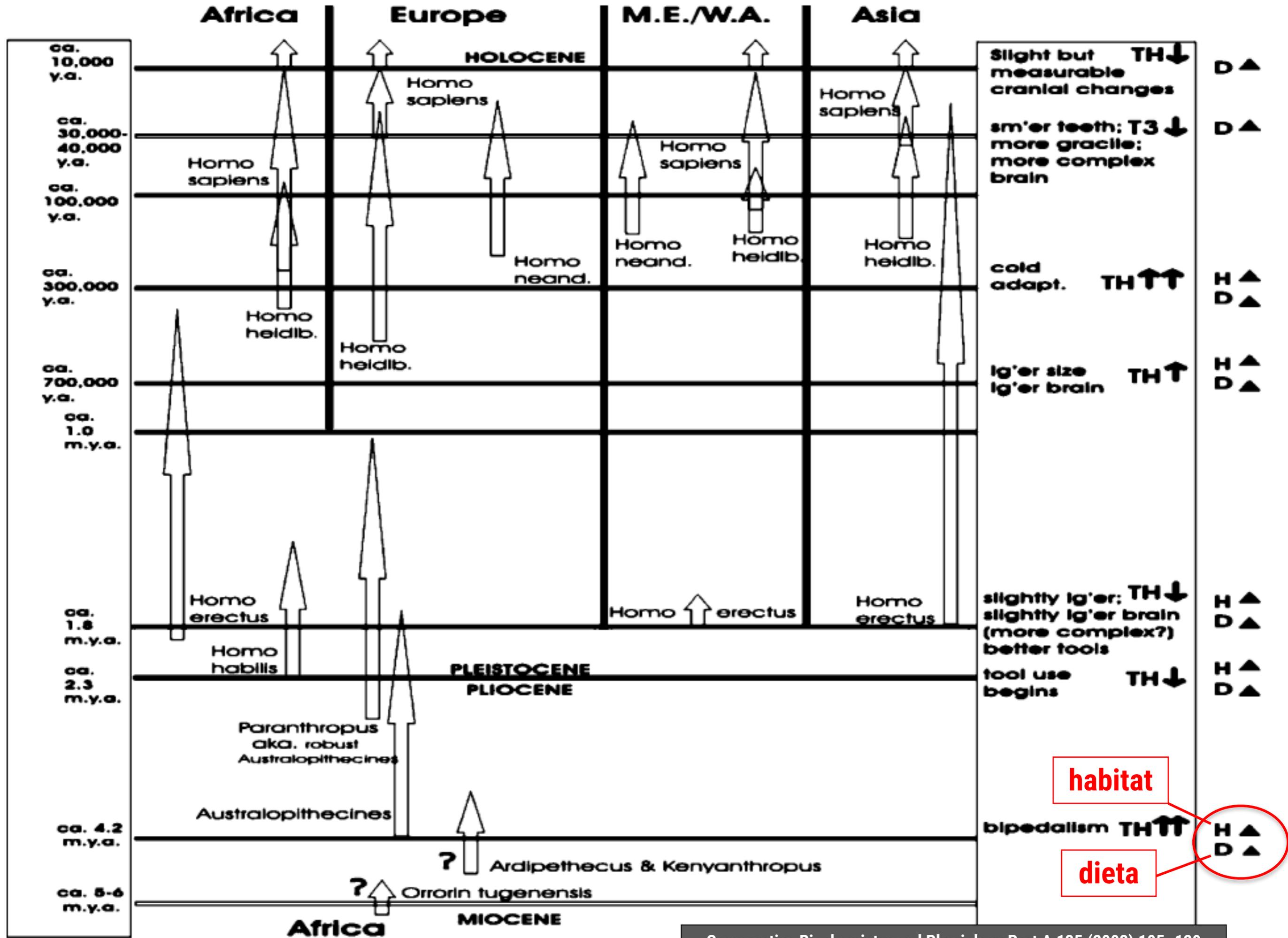
Último período glacial de la vegetación

Hace 18.000 años



Legend Last Glacial Maximum Vegetation

- | | | | | |
|---|--|---|---|--|
|  Alpine tundra |  ice sheet or other permanent ice |  Polar and alpine desert |  Temperate steppe grassland |  Tundra |
|  Broadleaved temperate evergreen fores |  Lakes and open water |  Savanna |  Tropical extreme desert |  Lakes |
|  Dry steppe |  Main Taiga |  Semi-arid temperate woodland or scrub |  Tropical grassland |  Continents |
|  Forest steppe |  Monsoon or dry forest |  Steppe-tundra |  Tropical rainforest | |
| |  Montane Mosaic |  Subalpine parkland |  Tropical semi-desert | |
| |  Montane tropical forest |  Temperate desert |  Tropical thorn scrub and scrub woodla | |
| |  Open boreal woodlands |  Temperate semi-desert |  Tropical woodland | |

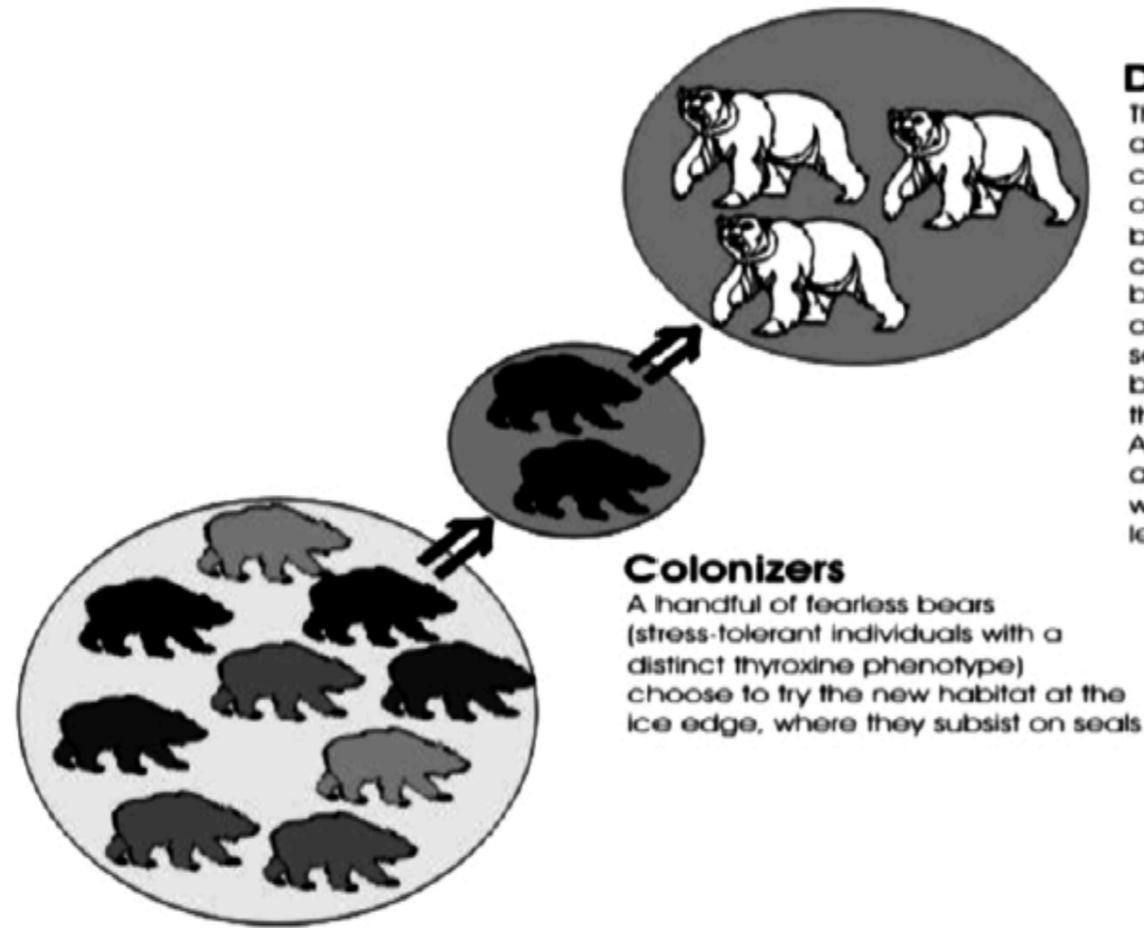


habitat

dieta

H ▲
D ▲

Model for the speciation of polar bears from brown bears



Descendants

The descendant population becomes a new species because the genes that convey excessive fearfulness (& all other co-dependant traits) are left behind. Piebaldness (white-spotting) can be a consequence of this process because thyroxine controls movement of embryonic pigment cells. Once set as a common trait, piebaldness can be quickly intensified by selection until the animals is **one big spot**. A similar phenomenon is seen in all-white Samoyed dogs, who were black & white animals less than a century ago.

Colonizers

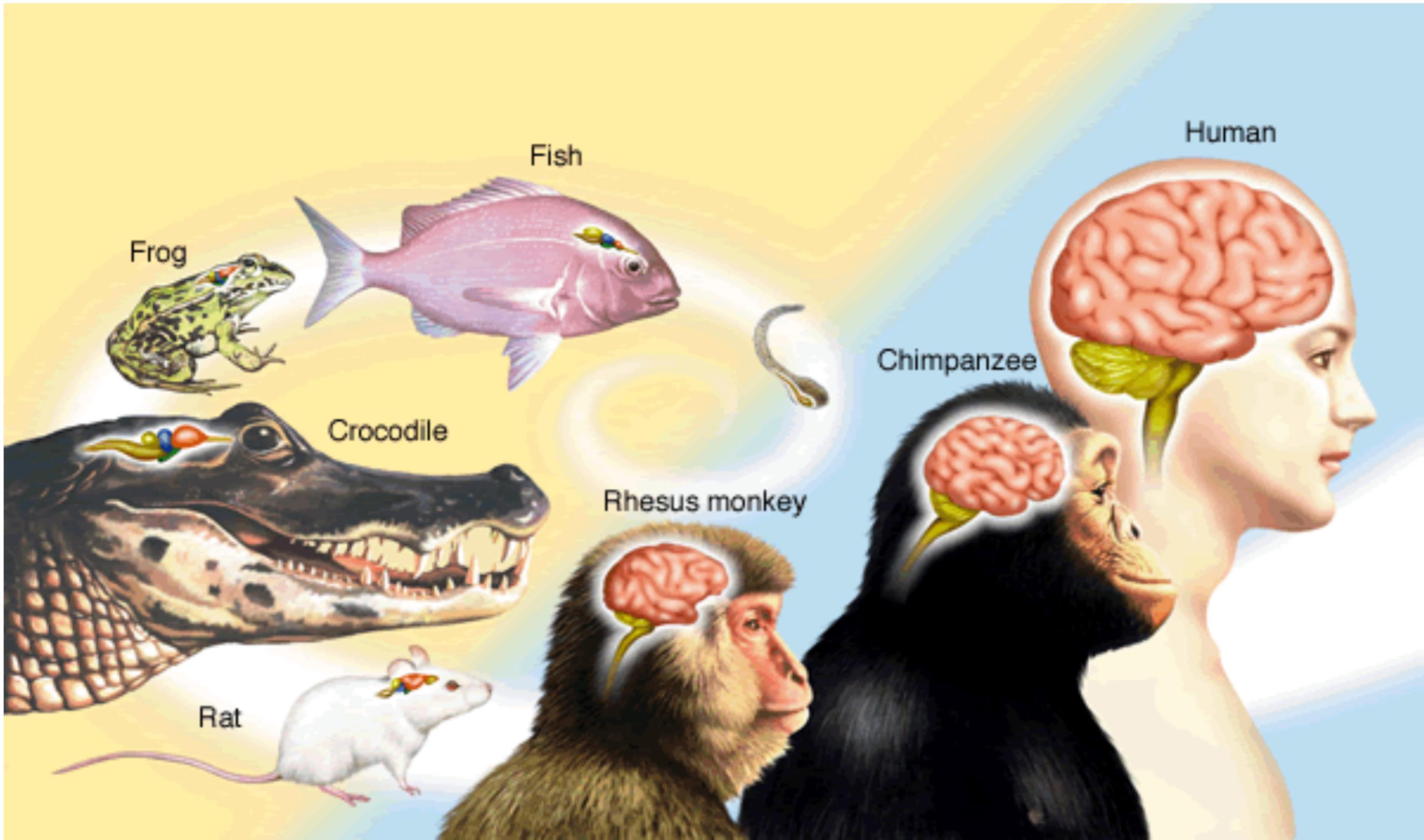
A handful of fearless bears (stress-tolerant individuals with a distinct thyroxine phenotype) choose to try the new habitat at the ice edge, where they subsist on seals

Ancestors

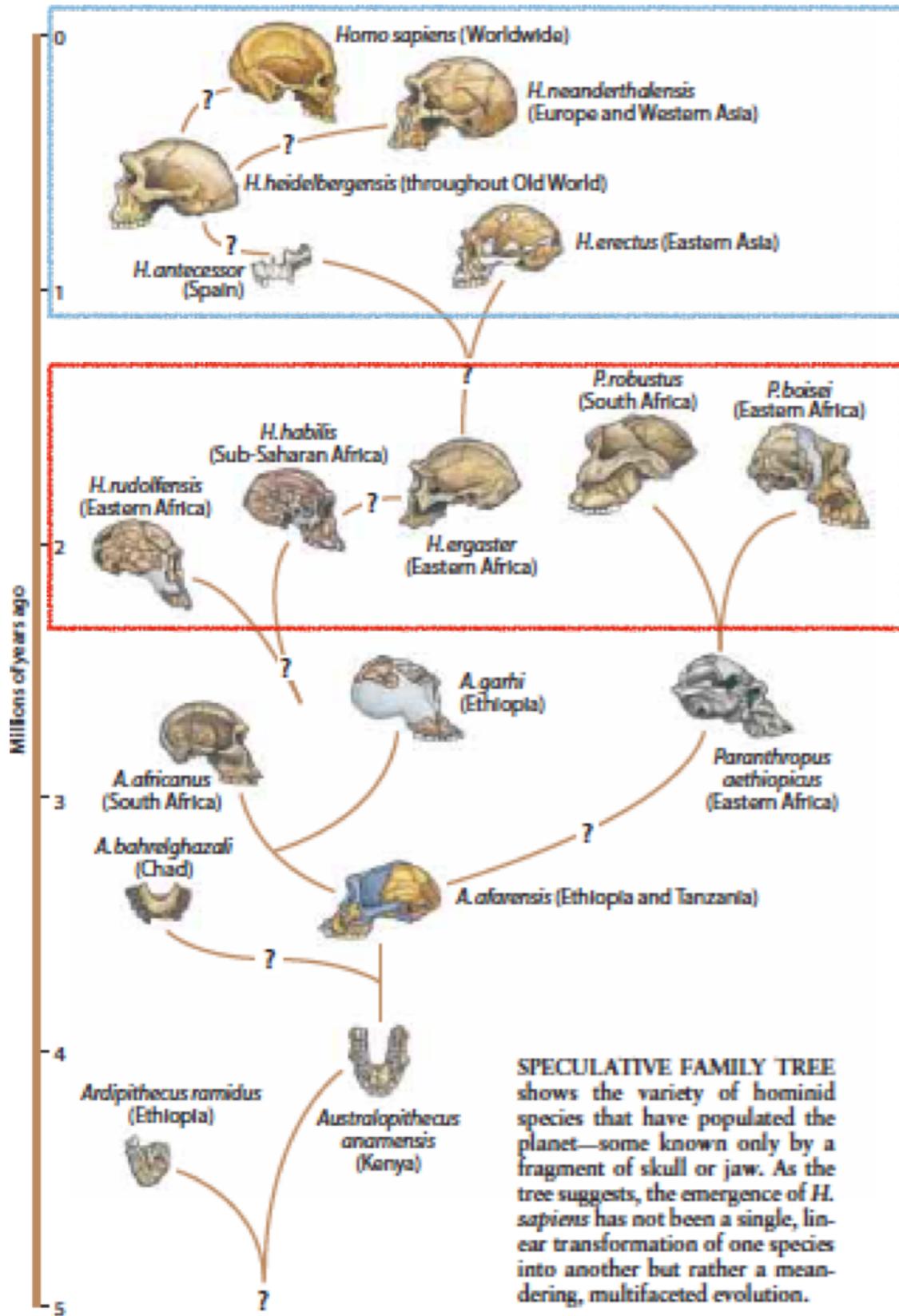
Source population on the "ABC" Islands of Alaska, where some individuals are less fearful of new situations than others (more curious, more willing to try new things - they are more tolerant of such stresses because they have a distinct thyroxine phenotype)



Evolución del cerebro humano



| Approximate duration ^a | Hominin species involved ^a | Habitat | Diet | Brain size ^a | |
|--|---|--|--|--------------------------------|--------------------------|
| | | | | Weight ^b (grams) | Relative EQ ^b |
| Phase 1: 1.5 million years (from 4.4 to 2.5 million years ago) | Australopithecines | From closed woodland forests or forests mixed with bush to woodland with small animals; shores | Fruits, nuts, small animals, and probably crustaceans | 450 | 42 |
| Phase 2: 1 million years (from 2.5 to 1.7 million years ago) | <i>H. habilis</i> | More open habitats with abundant bovid species; shores | Vegetation, small animals, scavenged carcasses of large species; shellfish and fish | 700 | 58 |
| Phase 3: 400,000 years (from 1.5 to 0.4 million years ago) | <i>H. erectus</i> to early <i>H. sapiens</i> | Savanna-type; artic steppe; tundra; mountains; shores | Raw meat from medium- and large-sized terrestrial mammals; shellfish and fish | 1100 | 76 |
| Phase 4: 30,000 years (from 100,000 years ago to present) | Early to present <i>H. sapiens</i> | Shores | Raw and/or cooked marine foods; meat from terrestrial animals | 1360 | 100 ^c |



Out of Africa

Africa

Se considera que fuimos empujados a vivir en un nuevo entorno: la costa.



Nutrientes cerebrales

Si dependiéramos de una única fuente de alimentos, solo los mariscos podrían cubrir nuestras necesidades cerebrales.

| Food group | Amount/day (g) | | Most limiting nutrient |
|------------|----------------|-----------|------------------------|
| Shellfish | 900 | 900 mcg/d | Copper |
| Eggs | 2500 | | Copper |
| Fish | 3500 | 14 mg/d | Iron |
| Pulses | 3700 | 200 mcg/d | Iodine |
| Cereals | 4800 | | Copper |
| Meat | 5000 | 55 mcg/d | Selenium |
| Nuts | 5500 | | Selenium |
| Vegetables | 8700 | 10 mg/d | Zinc |
| Fruits | 9300 | | Zinc |
| Cow's milk | 47,000 | | Zinc |

Mariscos

from intestinal cells to the rest of the body. At least three enzymes involved in neurotransmitter production require copper as a cofactor: (1) *tyrosine hydroxylase*, which acts at one of the steps converting the amino acid, *tyrosine*, to the neurotransmitter *dopamine*; (2) *dopamine-beta-hydroxylase*, which converts *dopamine* to another neurotransmitter – *norepinephrine*; and (3) *monoamine oxidase*, which inactivates the monoamine neurotransmitters – *norepinephrine*, *serotonin*, and *dopamine*. During human evolution, expanding brain size and complexity of connections between neurons increased the need for these supporting processes, several of which depend on copper, as well as antioxidant protection of the additional membrane lipids which are easily damaged by free radicals and lipid peroxidation, additional capacity for cellular energy production, and myelination for integrity of electrical signals. The function of iron and iodine in

Costa sudafricana después de una tormenta

 PNI Europe
By Dr. Leo Pruijboom



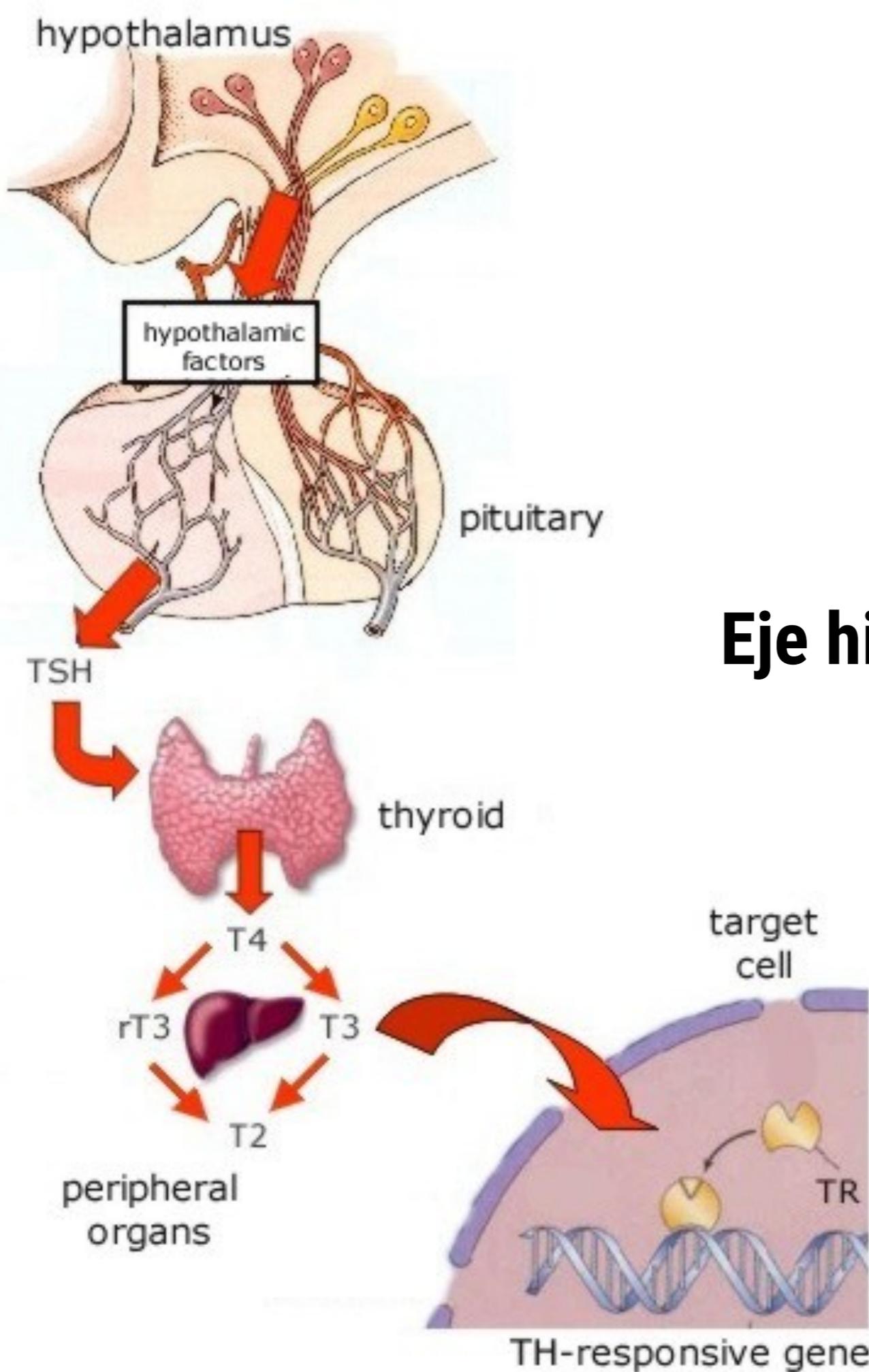
El humano es único (aunque menos de lo que nos gustaría)

- Tamaño
- Energía
- Estructura
- Funciones
- Aquí y ahora
- Allí y mañana
- Lenguaje hablado
- Religión
- Política
- Fémur largo
- Intestino corto
- Menos pelo

Pero aún más cierto

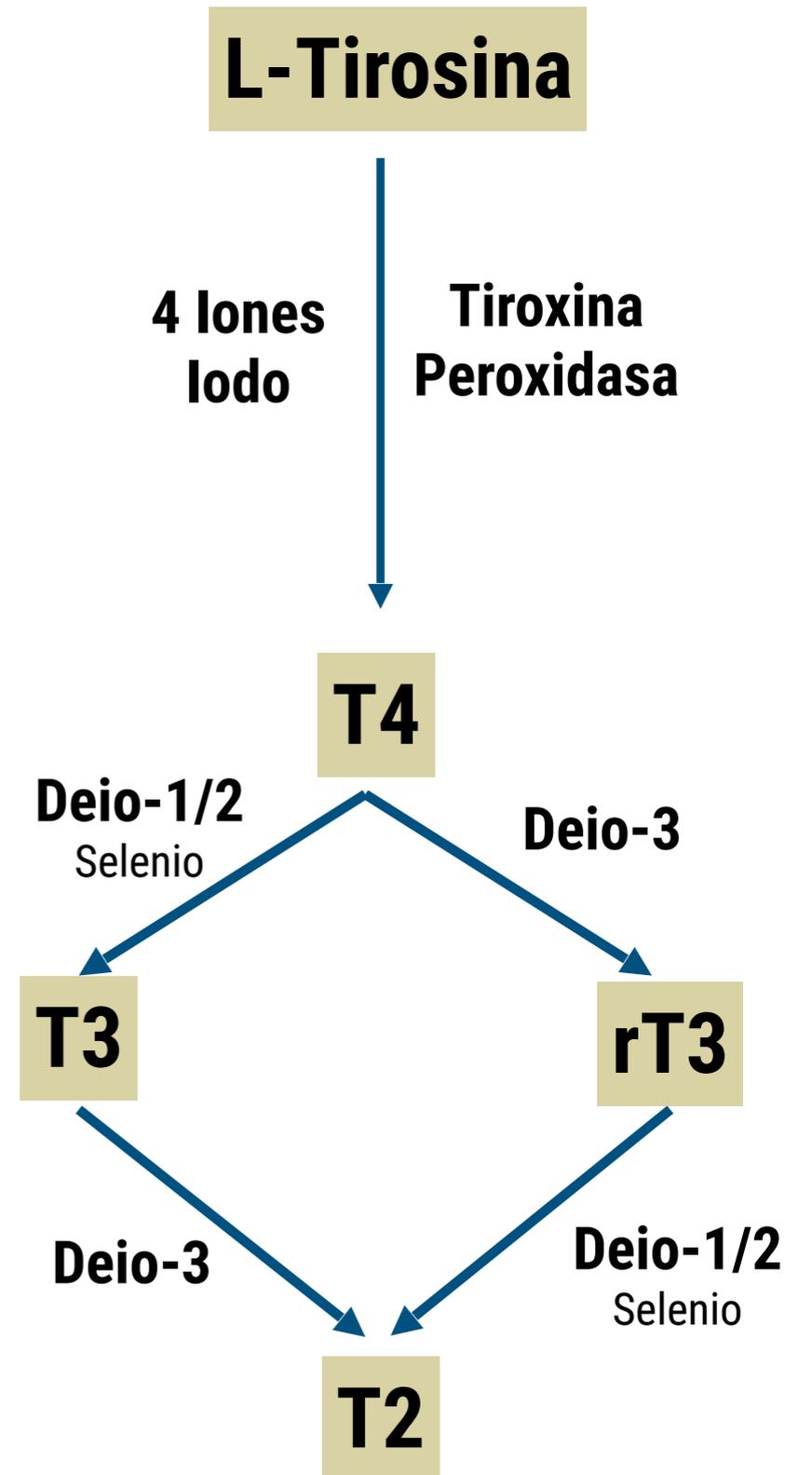
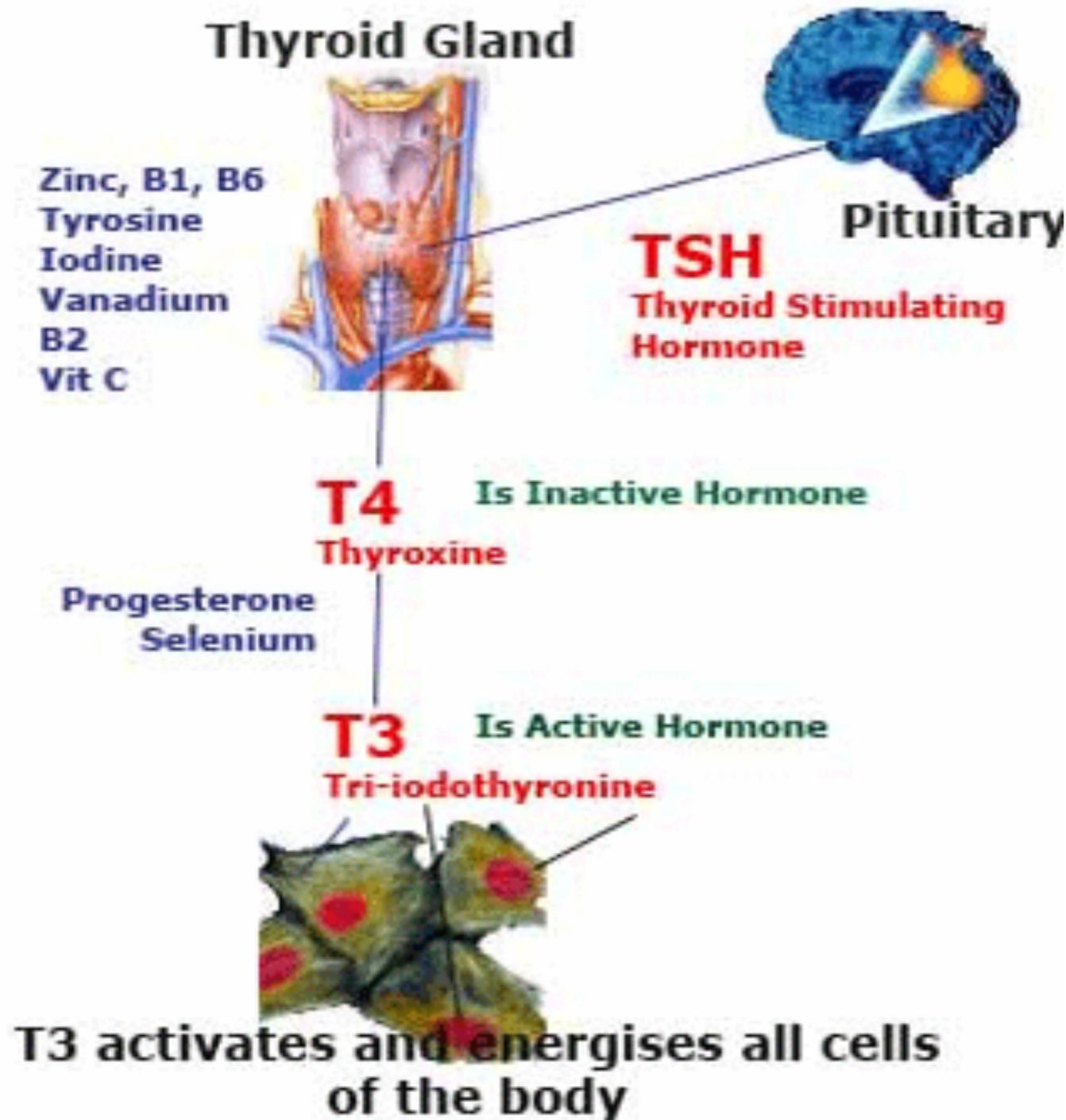
La naturaleza pulsátil del eje HPT / GT: la base de la motivación, la curiosidad, la actividad física, la función ejecutiva y muchos otros "rasgos primates y humanos"

Fisiología del eje HPT

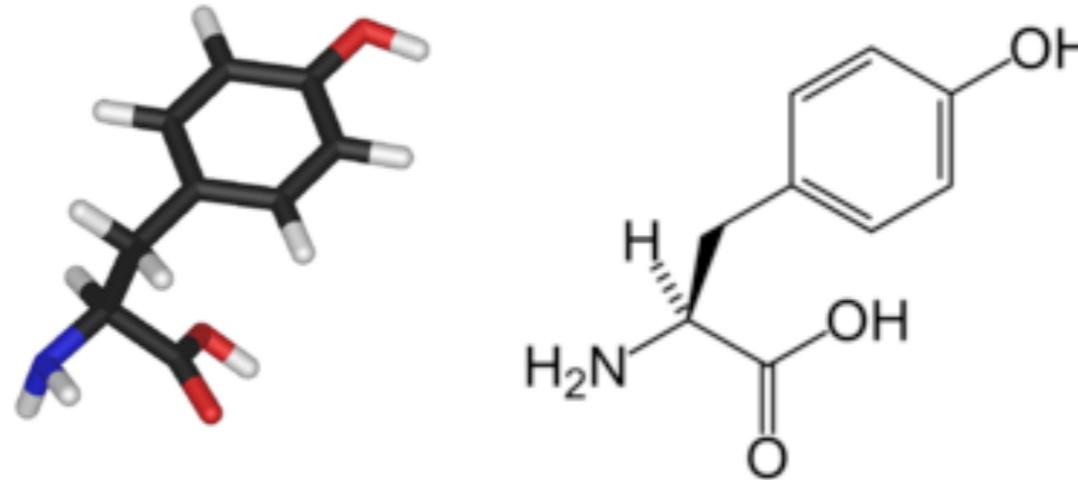


Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo

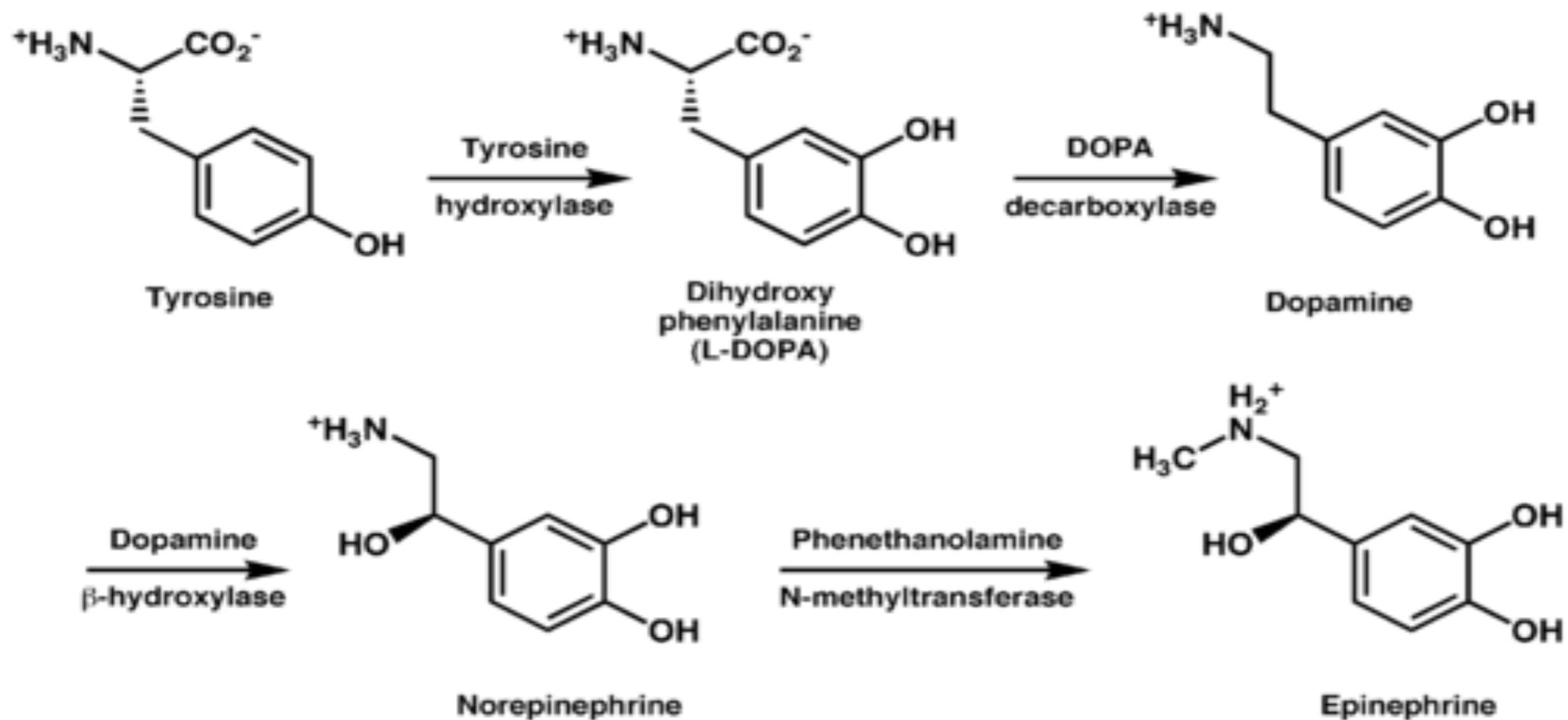
T3 activa las mitocondrias en todas las células del cuerpo humano

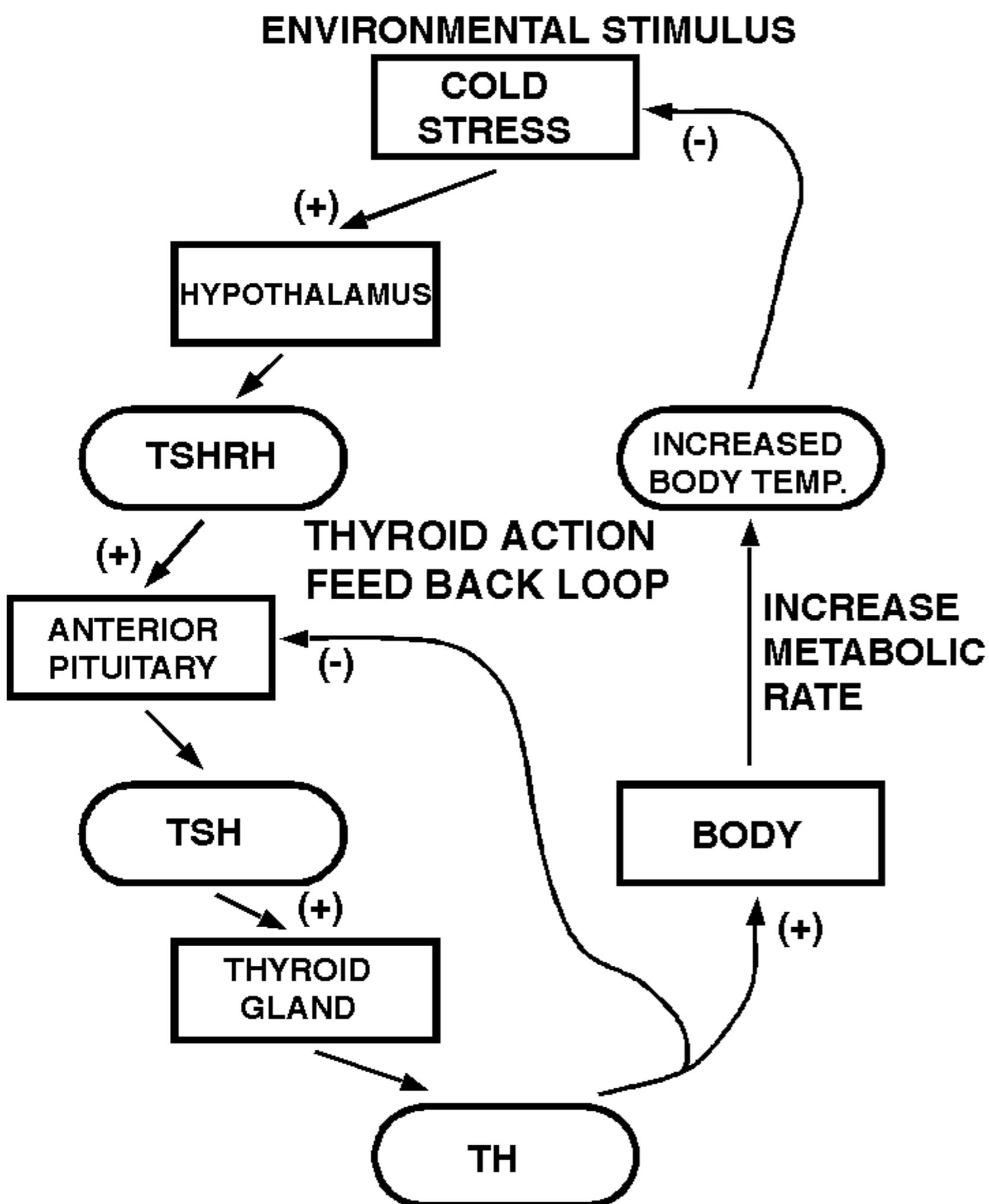


L-Tirosina



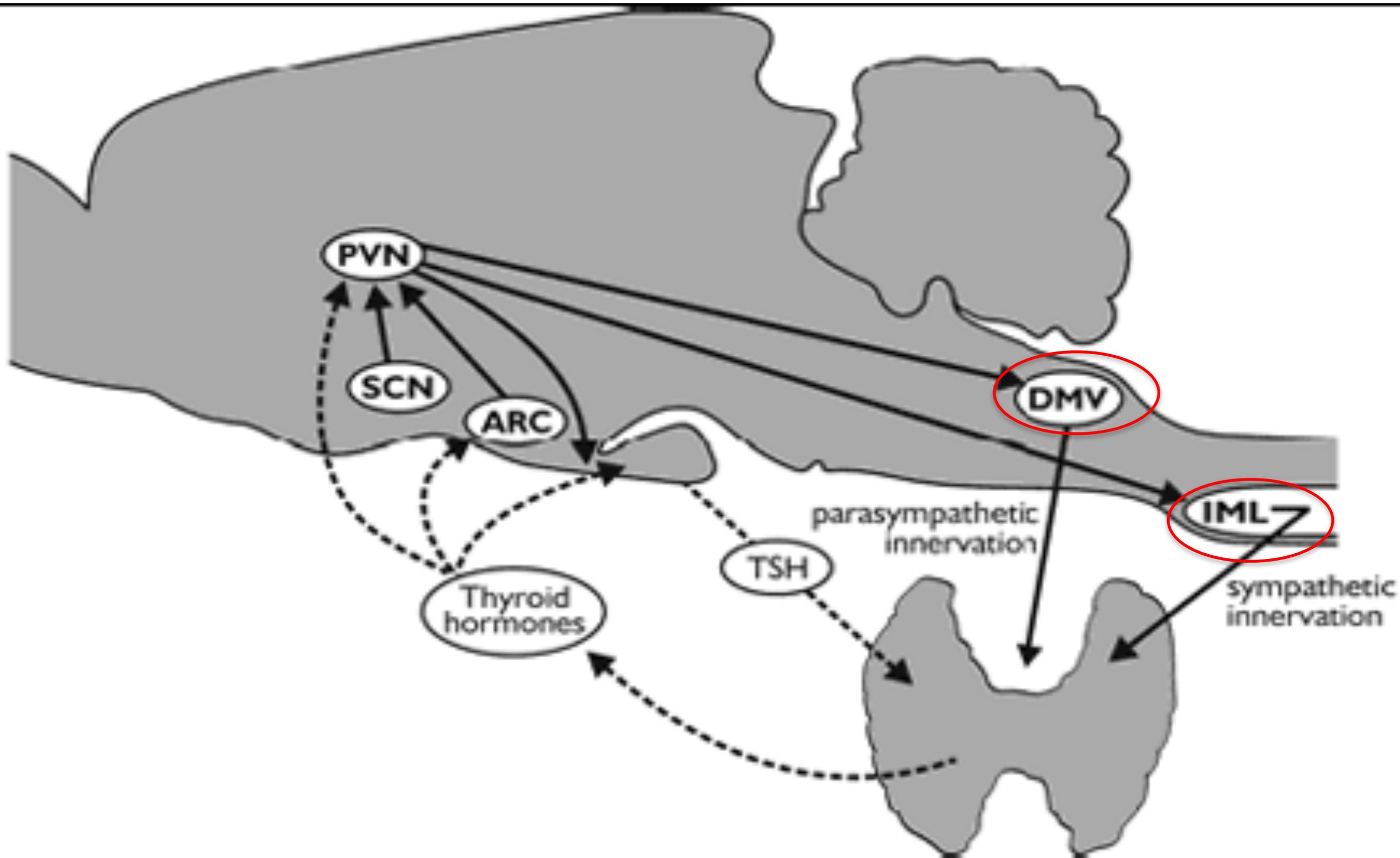
Las catecolaminas también están hechas de L-tirosina



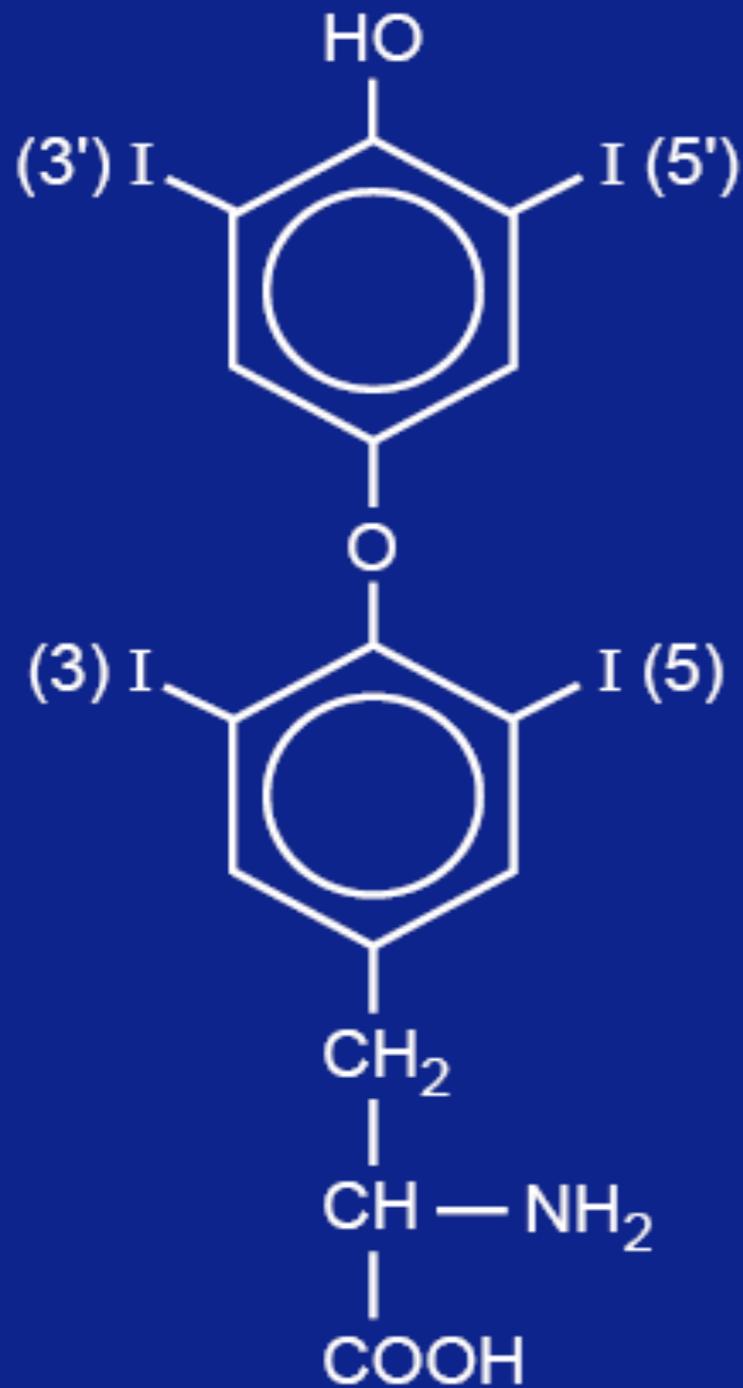


Frío - Estrés
Un ejemplo de actividad
del eje HPT

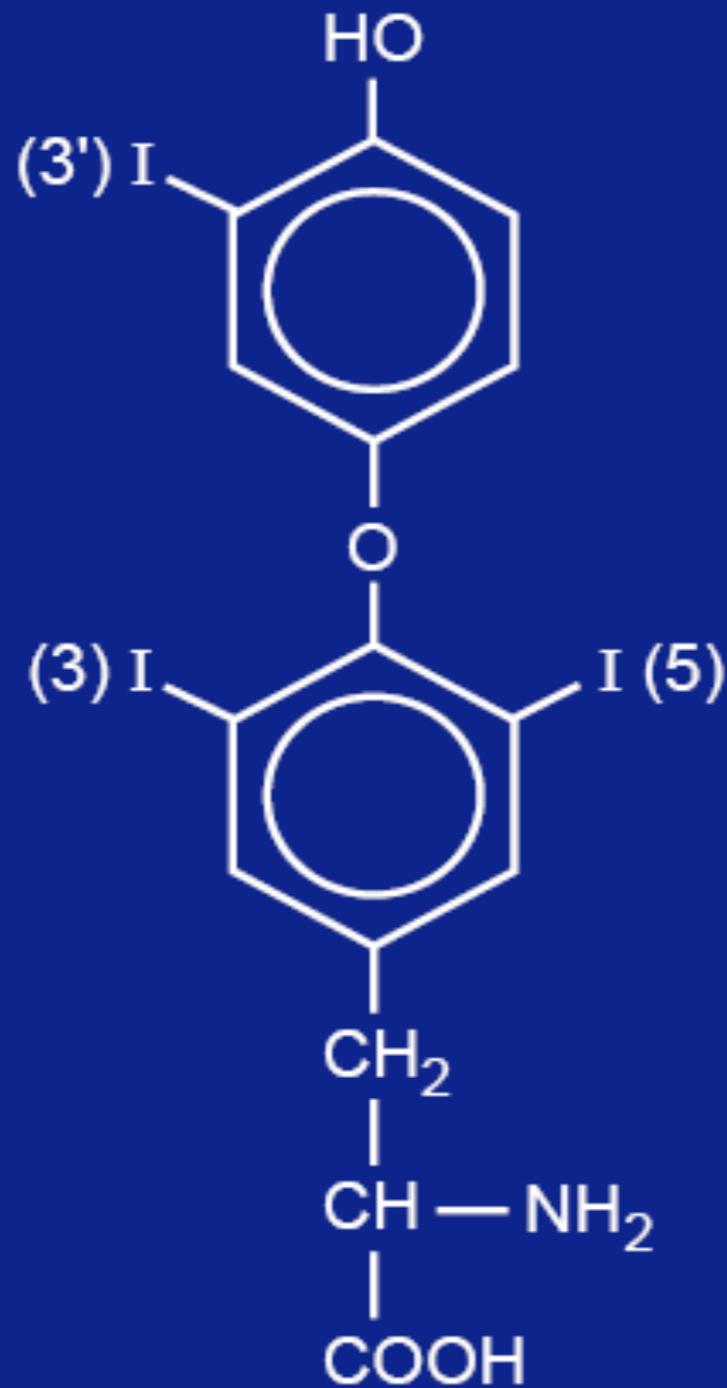
Inervación directa de la glándula tiroides



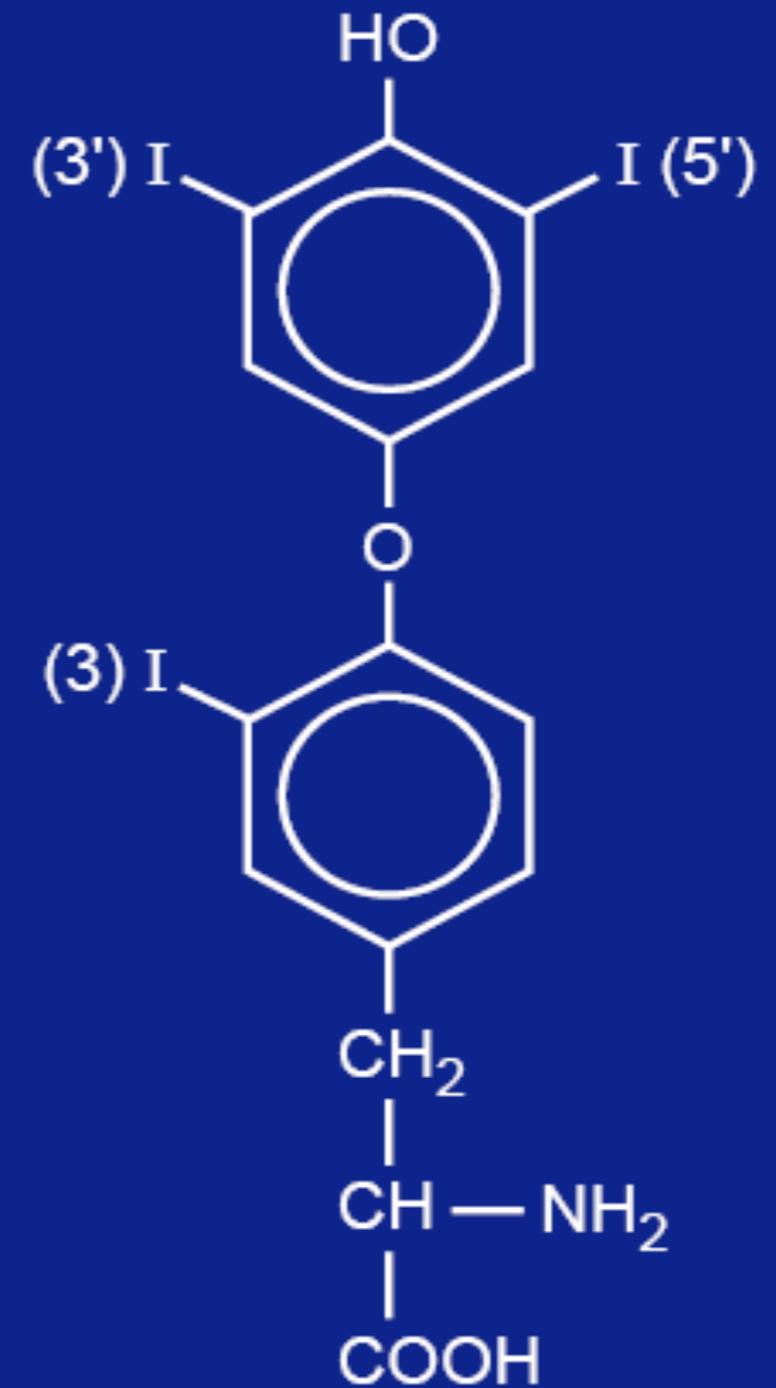
Los diferentes tipos de hormonas tiroideas



T4

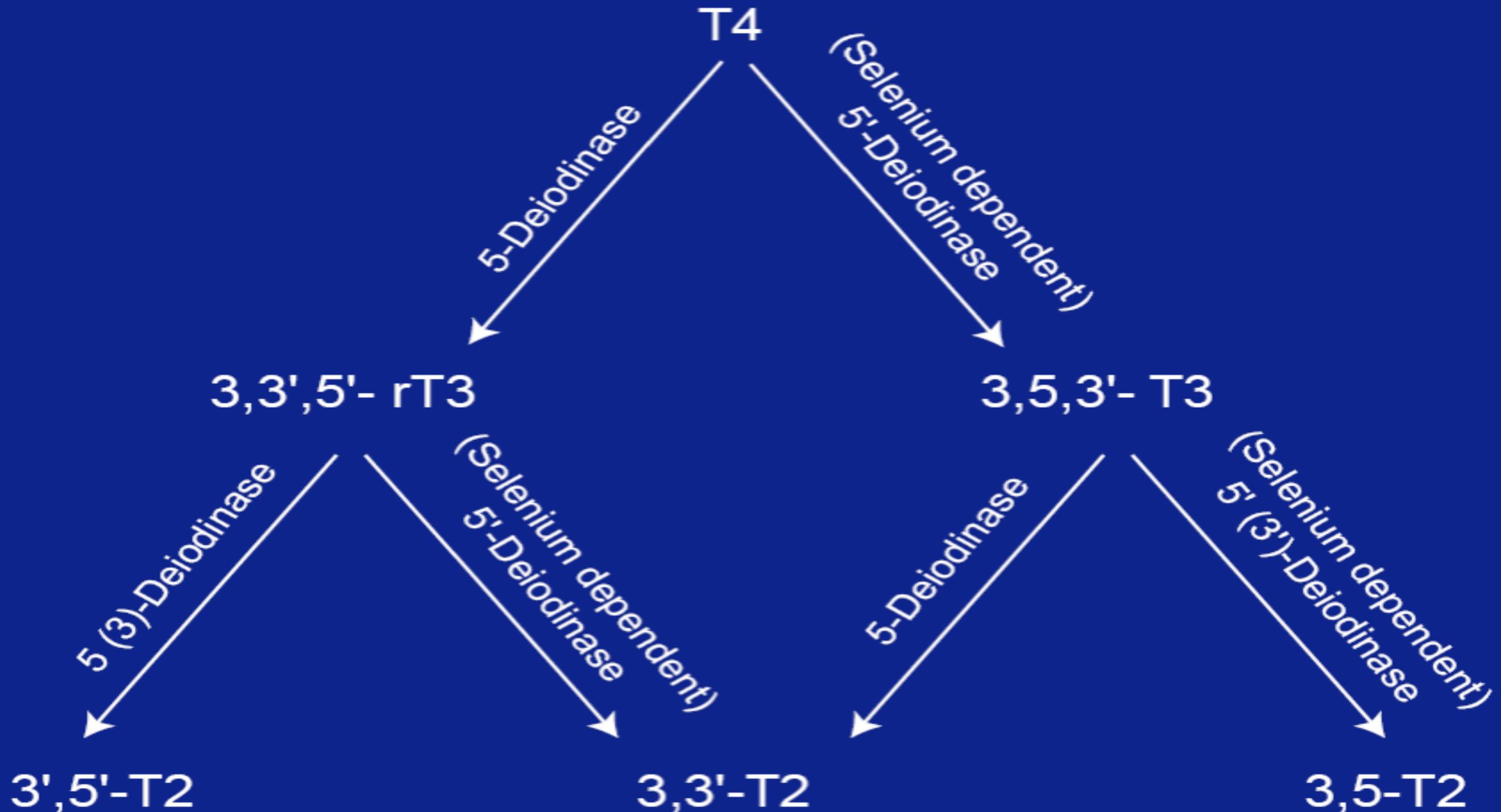


T3



rT3

Degradación y activación de las hormonas - Selenio



Supervivencia

Reproducción

Metabolismo general y celular

Mitocondrias

Crecimiento fetal y postnatal

GH-IGF

Desarrollo embrionario y programación epigenética

Respuesta al estrés

HHA
SAM

Glándula Tiroides

LH-FSH

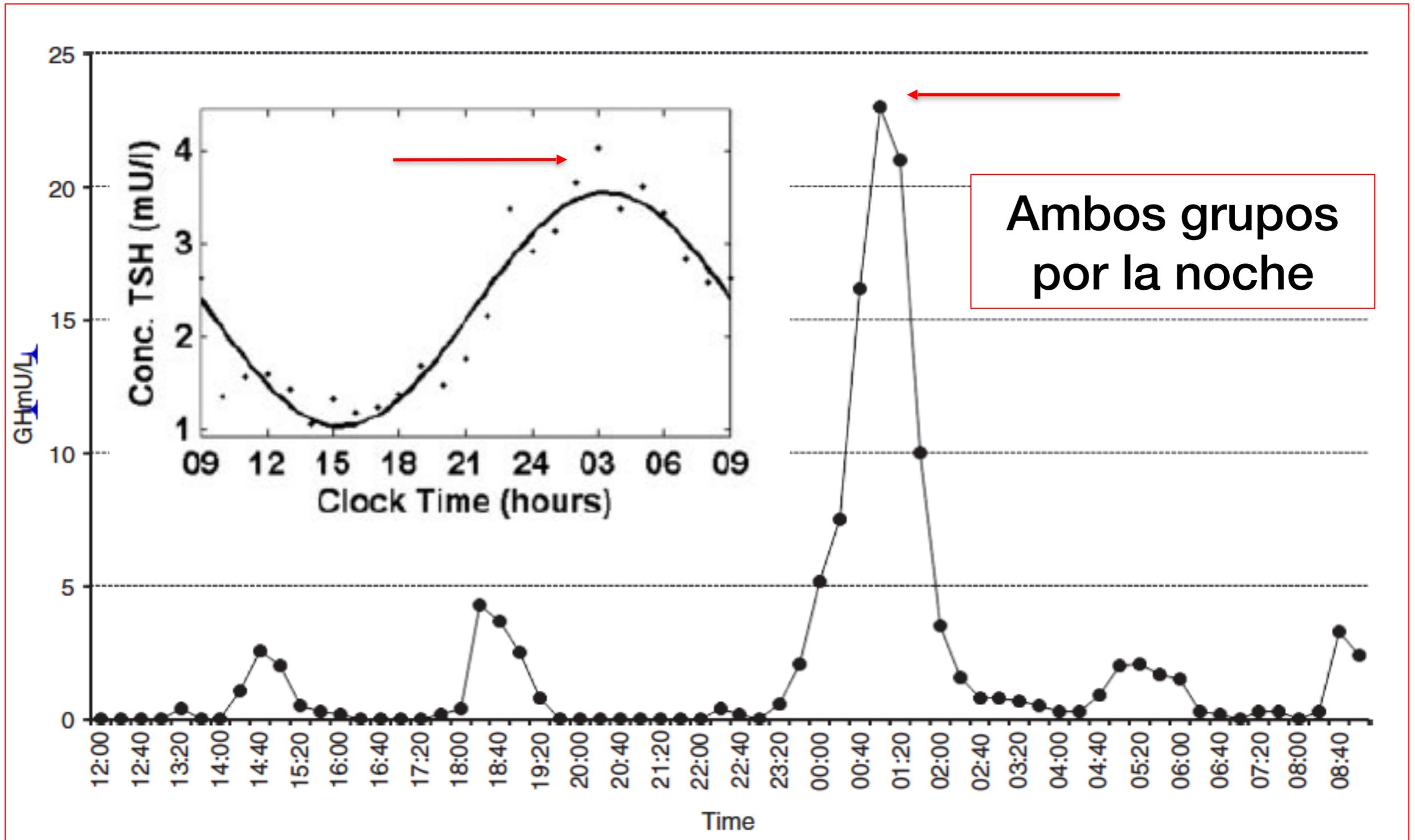
Tiempo reproductivo

MSH

Pigmento de piel y cabello

Producción y crecimiento del cabello

El eje HPS (hormona de crecimiento) –
10 pulsos / 24 horas
El eje HPT - 0.4 pulsos / hora



Se han encontrado 4 receptores diferentes para la tiroxina:

- Los receptores alfa son especialmente importantes para el desarrollo de los órganos.
- Los receptores beta son esenciales para el metabolismo y el mantenimiento de la temperatura corporal

TR- α 1: Ampliamente expresado, especialmente alta en los músculos cardíacos y esqueléticos

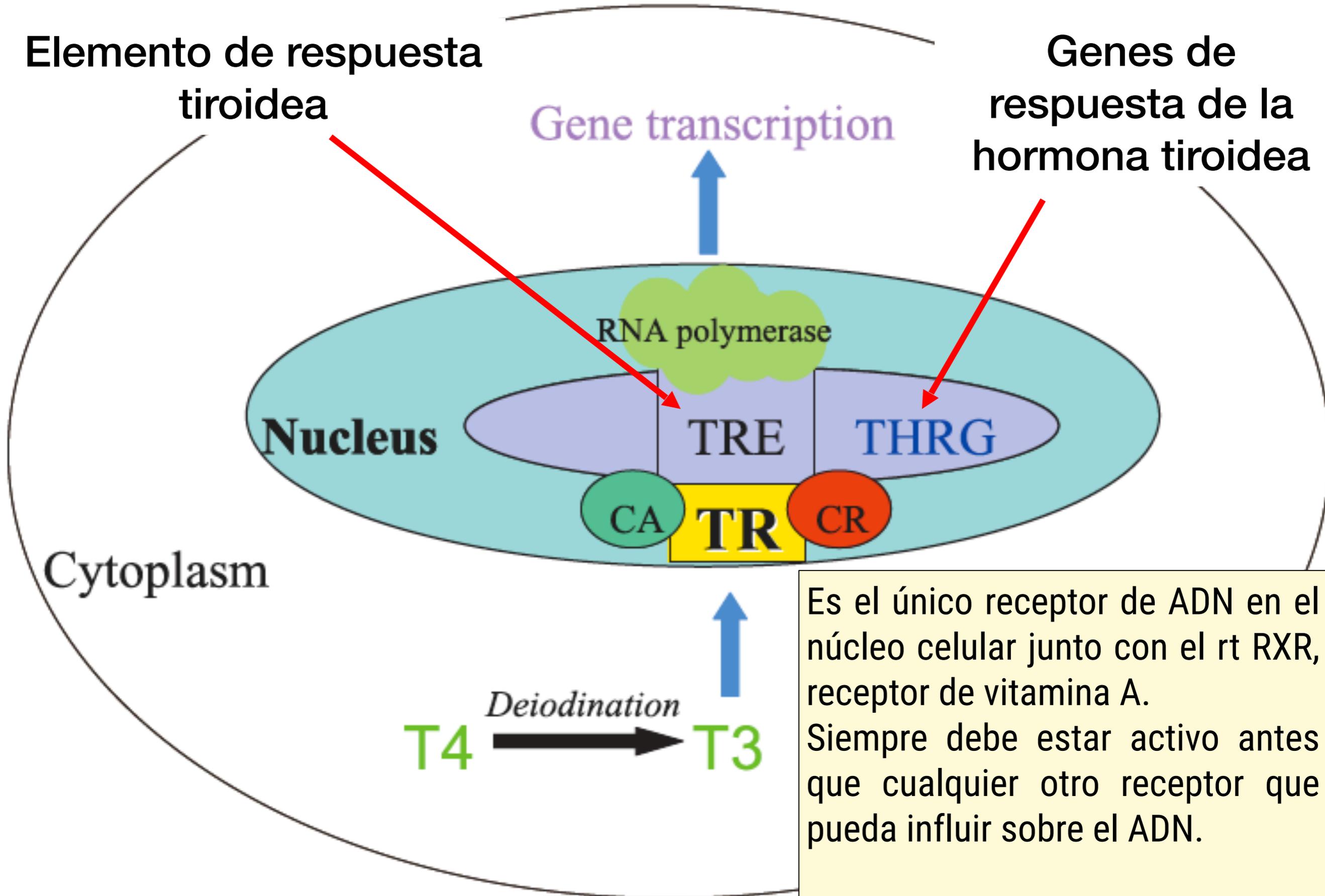
TR- α 2: Homólogo al oncogén viral c-erb-A, también ampliamente expresado pero incapaz de enlazar a la hormona

TR- β 1: Predominantemente expresado en cerebro, hígado y riñón

TR- β 2: Expresión limitada principalmente al hipotálamo y la hipófisis

Elemento de respuesta tiroidea

Genes de respuesta de la hormona tiroidea



Es el único receptor de ADN en el núcleo celular junto con el rt RXR, receptor de vitamina A. Siempre debe estar activo antes que cualquier otro receptor que pueda influir sobre el ADN.

Por lo tanto, la tiroxina se debe llamar **PERMISO EFERENTE**

Estrés agudo

Simpático

neurologicamente

Glándula tiroidea

T4

Órganos objetivo

Deio1/2

Deio3

T3

rT3

Núcleo periventricular

endocrinológico

AVP
Demanda de agua

CRH
Demanda de energía

TH - TR

Pituitaria

AVP
Demanda de agua

ACTH - Endorfinas
Demanda de energía

TH - TR

Corteza suprarrenal

Aldosterona
Demanda de agua

Cortisol
Demanda de energía

TH - TR

Órganos objetivo

La imagen total de una respuesta de estrés agudo. Observe la función de "aprobación" de T3 (TH) y el receptor de tiroxina (TR). El órgano / tejido que se usará primero utiliza el T3 existente, mientras que el T4 que llega puede mantener la actividad cuando se necesita prolongar la respuesta.

Día 3

El eje HPT

Fisiopatología:

Cuando el sistema inmune domina al eje HPT

Síntomas tiroideos: 6 aspectos

| | HIPERTIROIDISMO | HIPOTIROIDISMO |
|----------------|----------------------------------|------------------------------------|
| ACTITUD | Nerviosa Exceso de Movimiento | Lenta |
| CABEZA | Exoftalmia | Ojo hundido Mirada apagada |
| CUELLO | Bocio Dolor | A veces Bocio Inactivo No dolor |
| MANOS | Temblor | Frías y Rígidas |
| PIEL | Cálida Húmeda | Fría Seca |
| CORAZÓN | Taquicardia | Pulso tranquilo Lento |

Hipotiroidismo (también Hashimoto)

- Dificultad de concentración
- Pérdida de memoria
- Depresión post natal
- Resistencia a los antidepresivos
- Edema leve, malestar
- Depresión / tristeza o insensibilidad
- Reducción de las funciones cognitivas
- Expresión facial sin brillo
- Infertilidad
- Menstruación fuerte y frecuente
- Trastornos premenstruales agravados
- Voz ronca y algo más gruesa
- Nivel de colesterol elevado
- Presión arterial ligeramente elevada
- Flatulencias debidas a fermentación
- Disbiosis del flujo vaginal
- Párpados colgantes algo más gruesos
- Lengua y labios gruesos
- Cabeza y párpados ligeramente hinchados e inflados
- Temperatura corporal baja,
- Temperatura en la mañana inferior a= < 36.6

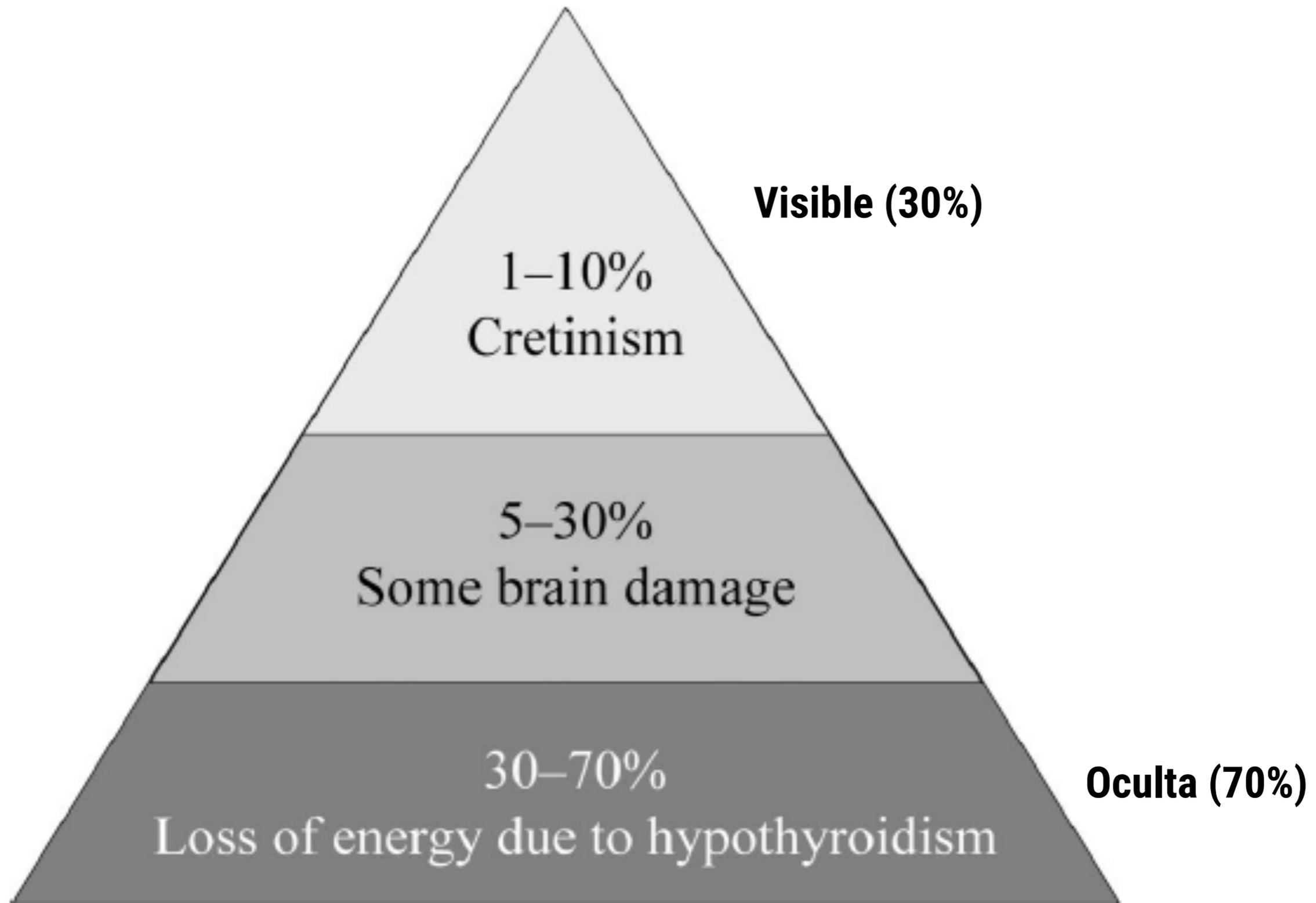
- Fatiga
- Apatía
- Intolerancia al frio
- Pérdida del apetito
- Latido cardiaco lento
- Aumento de peso
- Debilidad muscular
- Calambres musculares
- Articulaciones rígidas
- Síndrome del túnel carpiano
- Cabello seco
- Caída del cabello, también de las cejas.
- Piel seca
- Uñas frágiles
- Infecciones repetidas
- Constipación (estreñimiento),
- Depresiones
- Lentitud de entendimiento

Hipertiroidismo - Graves

- + emoción
- + nerviosismo
- + sudar rápidamente
- + palpitaciones
- + fatiga
- + intolerancia al calor
- + adelgazamiento aun con buen apetito
- + más peristalsis intestinal hasta la diarrea.
- + temblores (estremecimientos)
- + debilidad muscular
- + piel caliente, a menudo húmeda
- + piel más delgada
- + falta de aliento
- + hipo o amenorrea
- + ojos algo saltones o salidos
- + bocio
- + manos y dedos estirados y dedos extendidos: a menudo un ligero temblor.
- + temperatura matinal más alta que 36.8 C



Deficiencia de yodo visible versus oculta

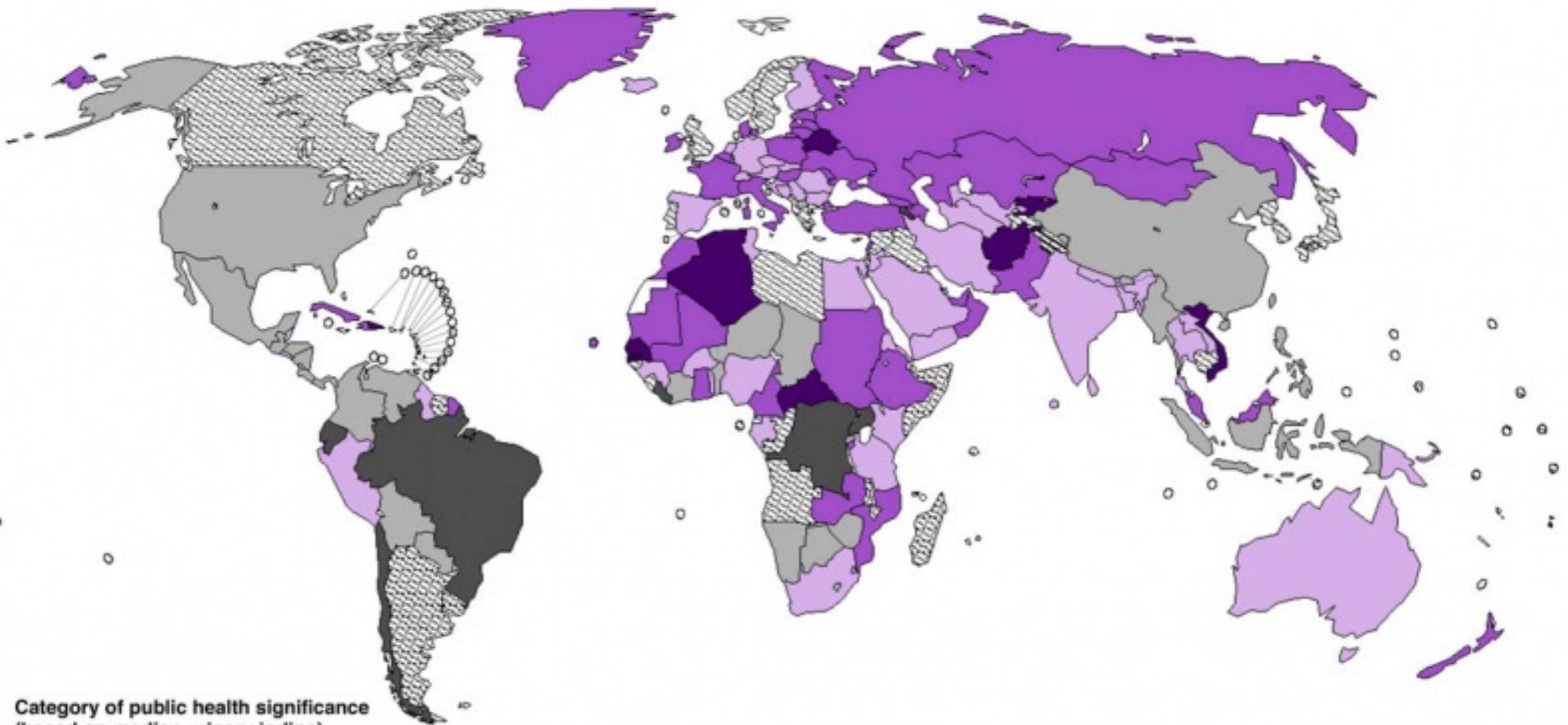


Deficiencia de yodo - un problema global

The Spectrum of Iodine Deficiency Disorders (IDD).

| | |
|--------------------|---|
| Foetus | Abortions Stillbirths Congenital anomalies Neurological cretinism: mental deficiency, deaf mutism, spastic diplegia, squint Hypothyroid cretinism: mental deficiency, dwarfism, hypothyroidism Psychomotor defects |
| Neonate | Increased perinatal mortality Neonatal hypothyroidism Retarded mental and physical development |
| Child & Adolescent | Increased infant mortality Retarded mental and physical development |
| Adult | Goitre with its implications Iodine-induced hyperthyroidism (IIH) ^a |
| All ages | Goitre Hypothyroidism Impaired mental function Increased susceptibility to nuclear radiation |

Degree of public health significance of iodine nutrition based on median urinary iodine: 1993-2006



Category of public health significance (based on median urinary iodine)

- Moderate iodine deficiency (20-49 $\mu\text{g/l}$)
- Mild iodine deficiency (50-99 $\mu\text{g/L}$)
- Optimal (100-199 $\mu\text{g/l}$)
- Risk of iodine induced hyperthyroidism (200-299 $\mu\text{g/l}$)
- Risk of adverse health consequences (>300 $\mu\text{g/l}$)
- No data

Source:

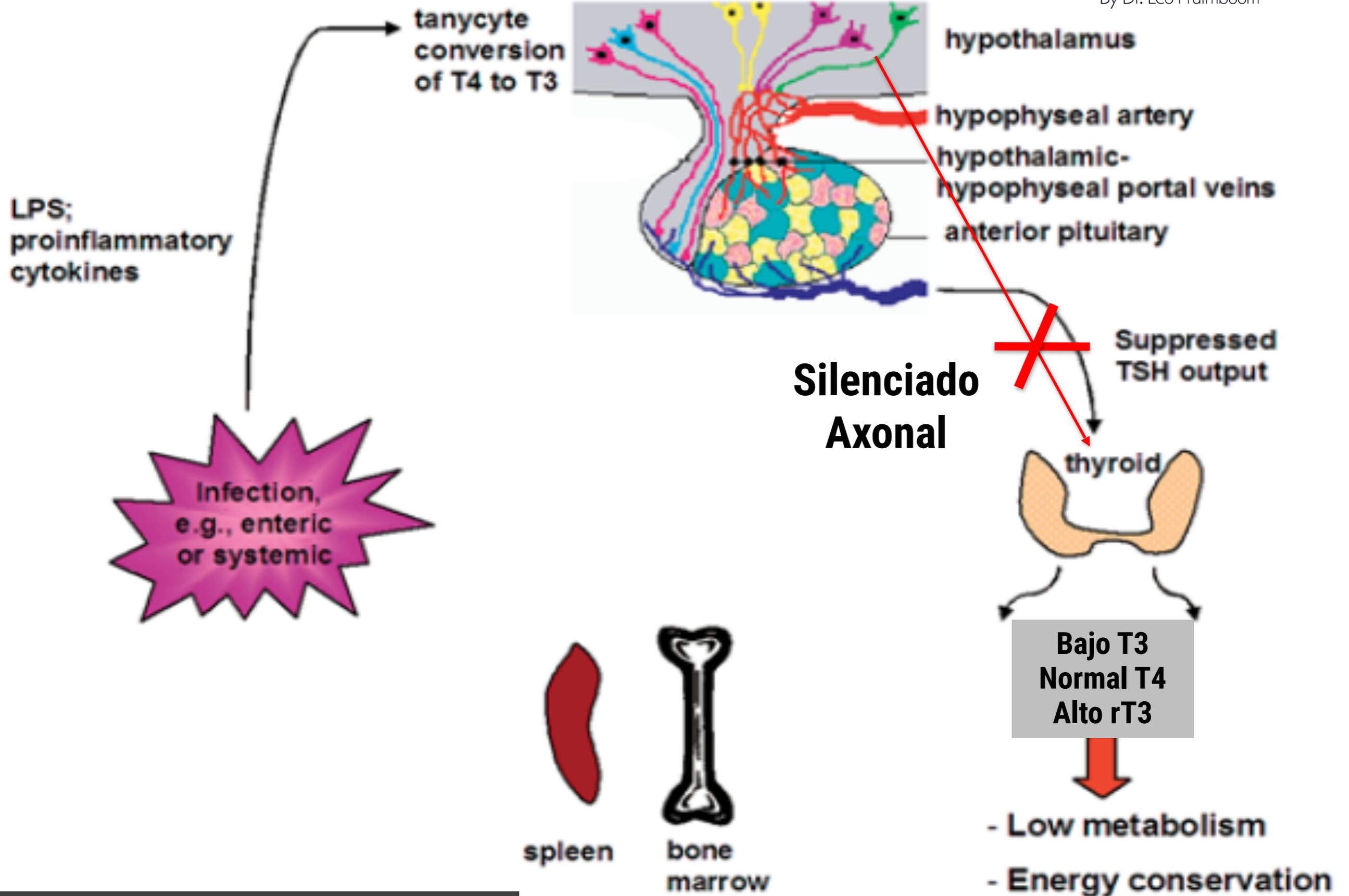
de Benoist B et al. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 1993. *Food and Nutrition Bulletin*, vol 29, no. 3, 195-202, September 2008.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.
Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2009. All rights reserved.

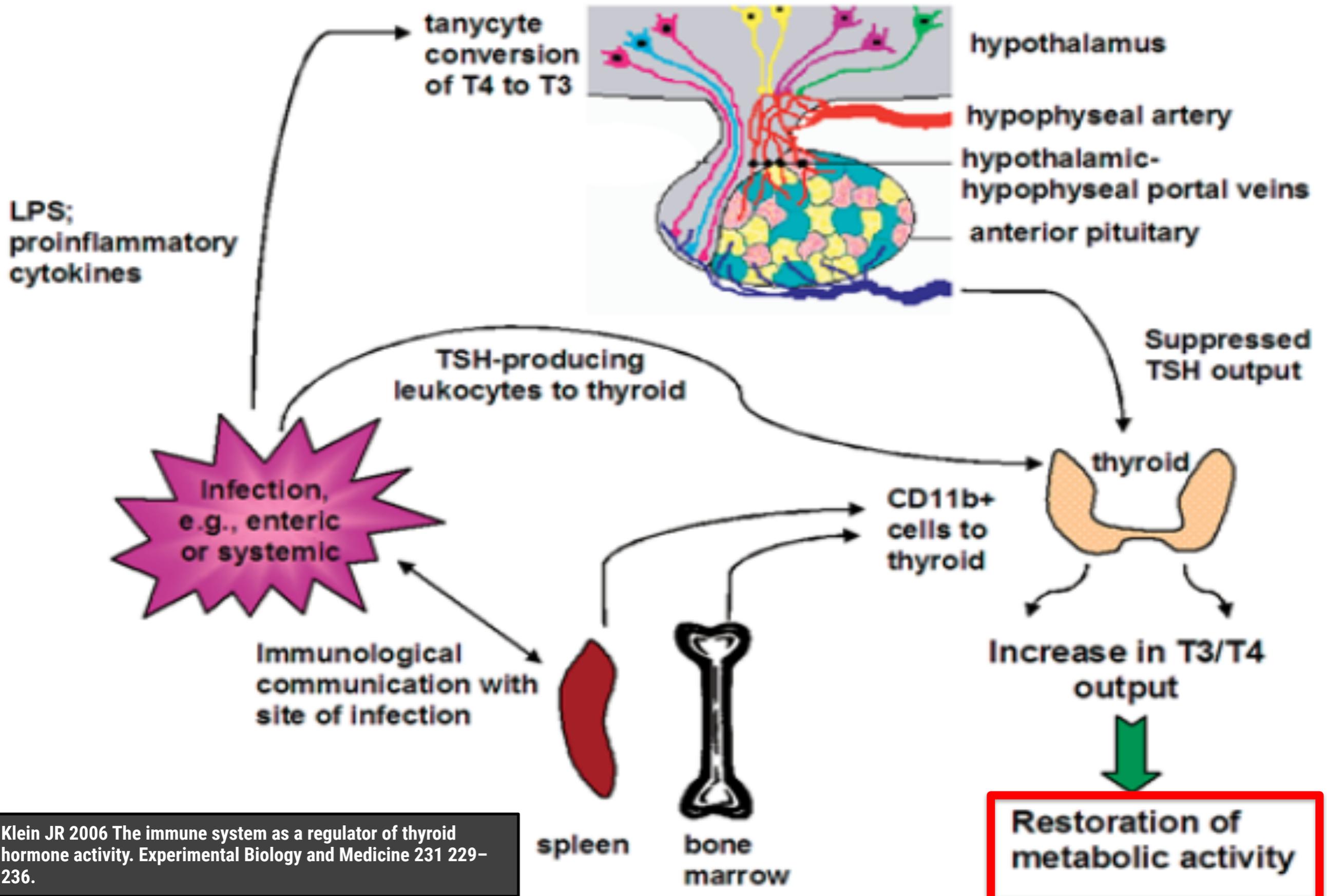
Educational Use Only

http://www.who.int/vmnis/iodine/status/summary/median_ui_2007_color.pdf

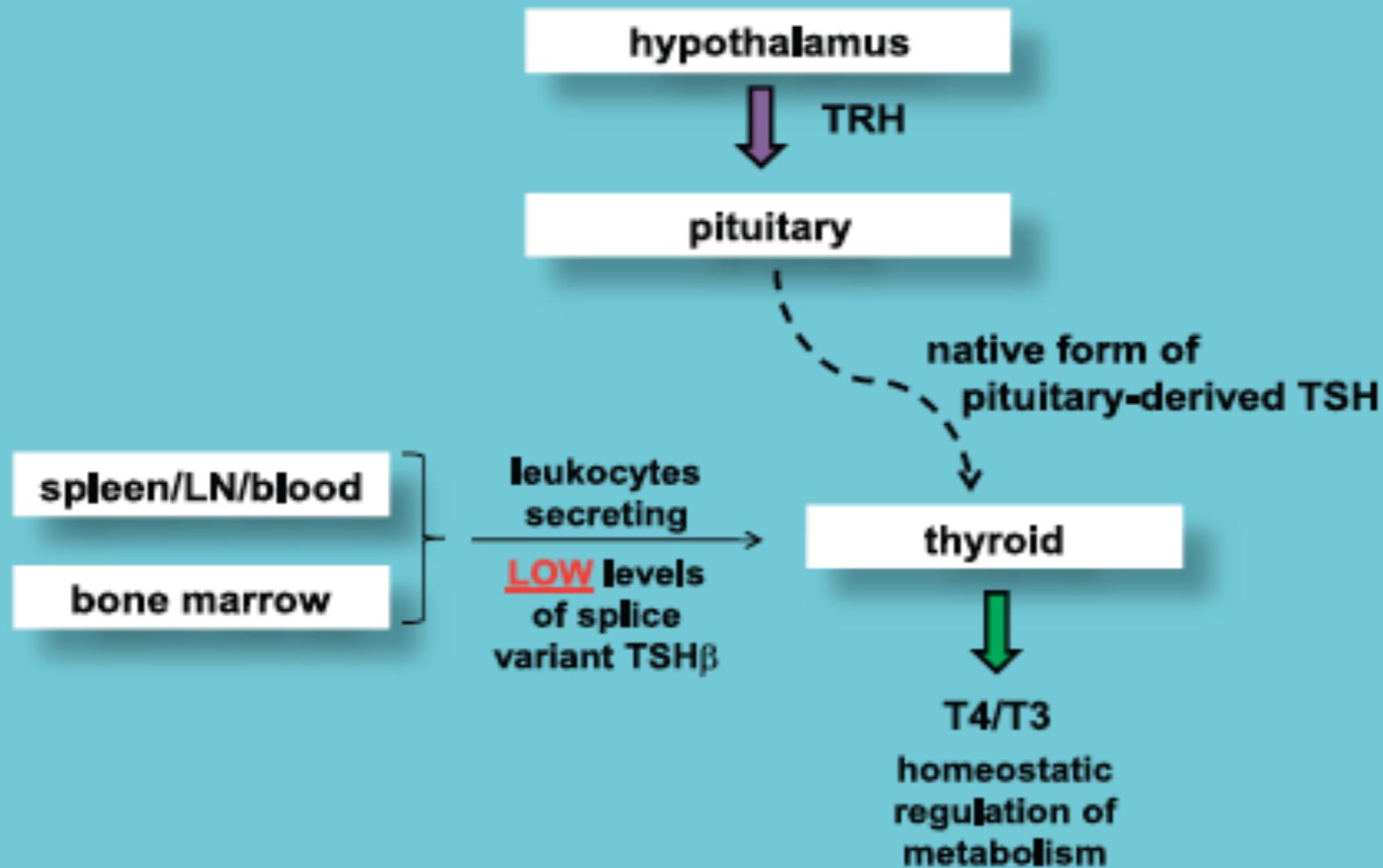
12-36 hours post-infection

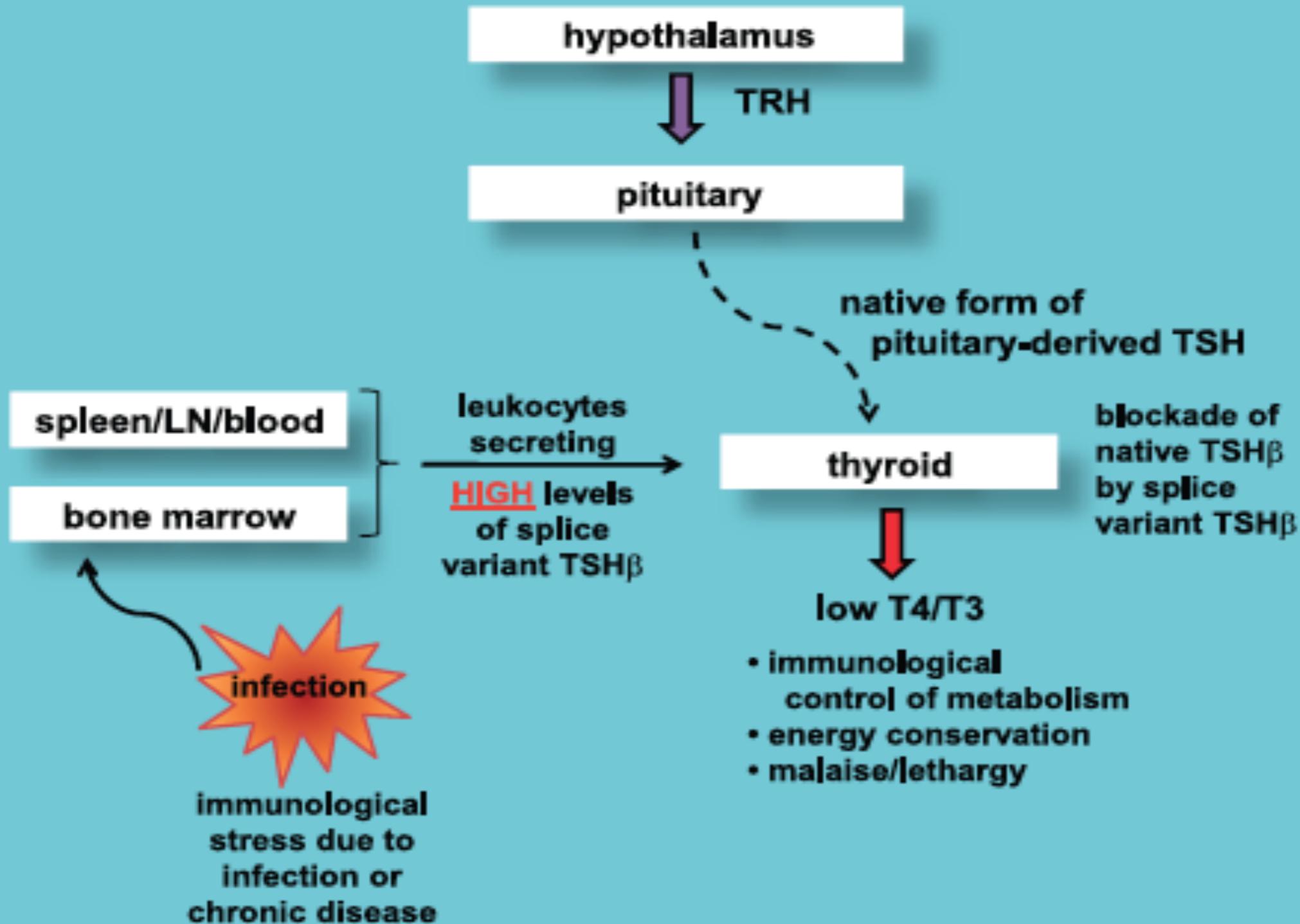


36-72 hours post-infection

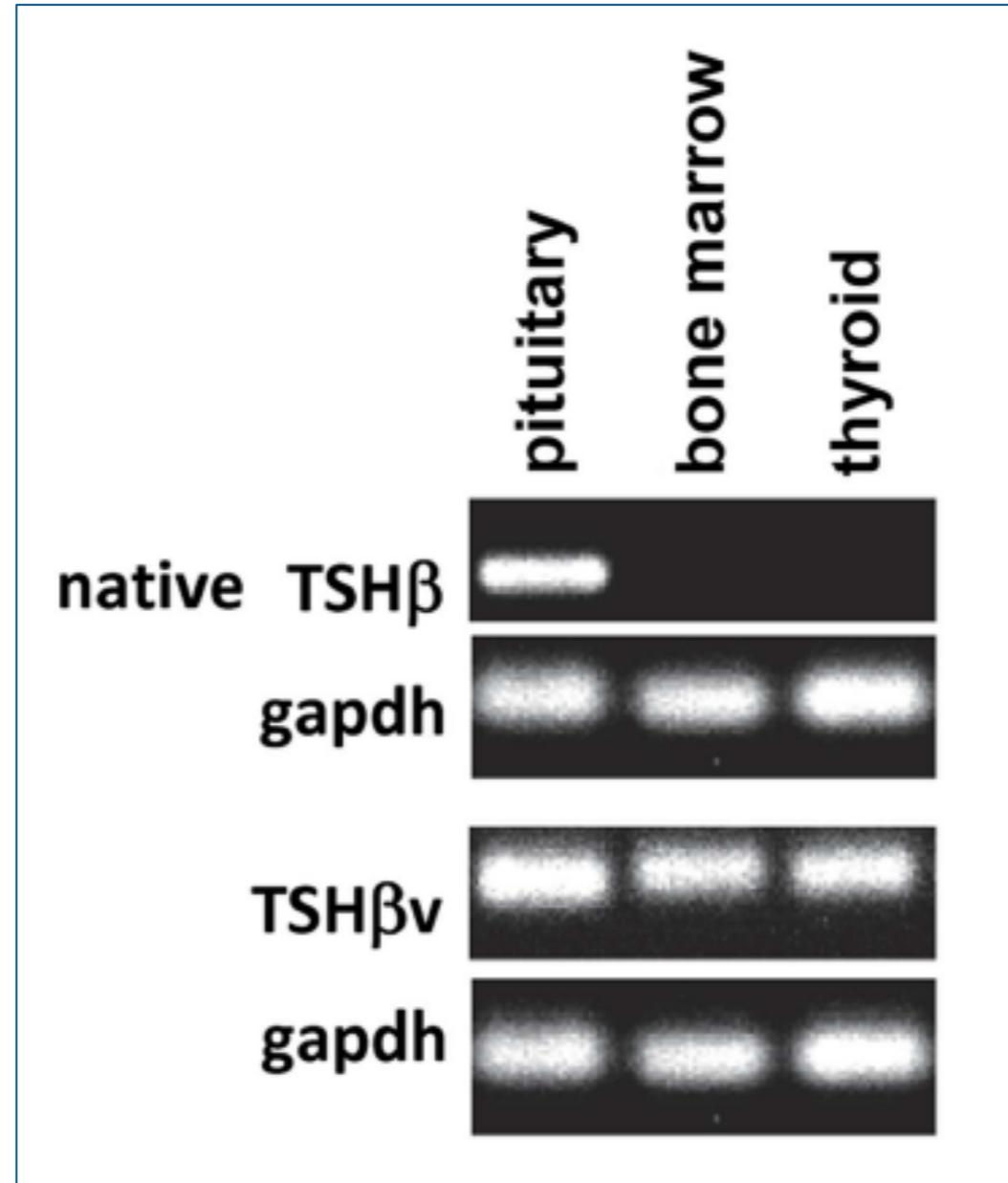
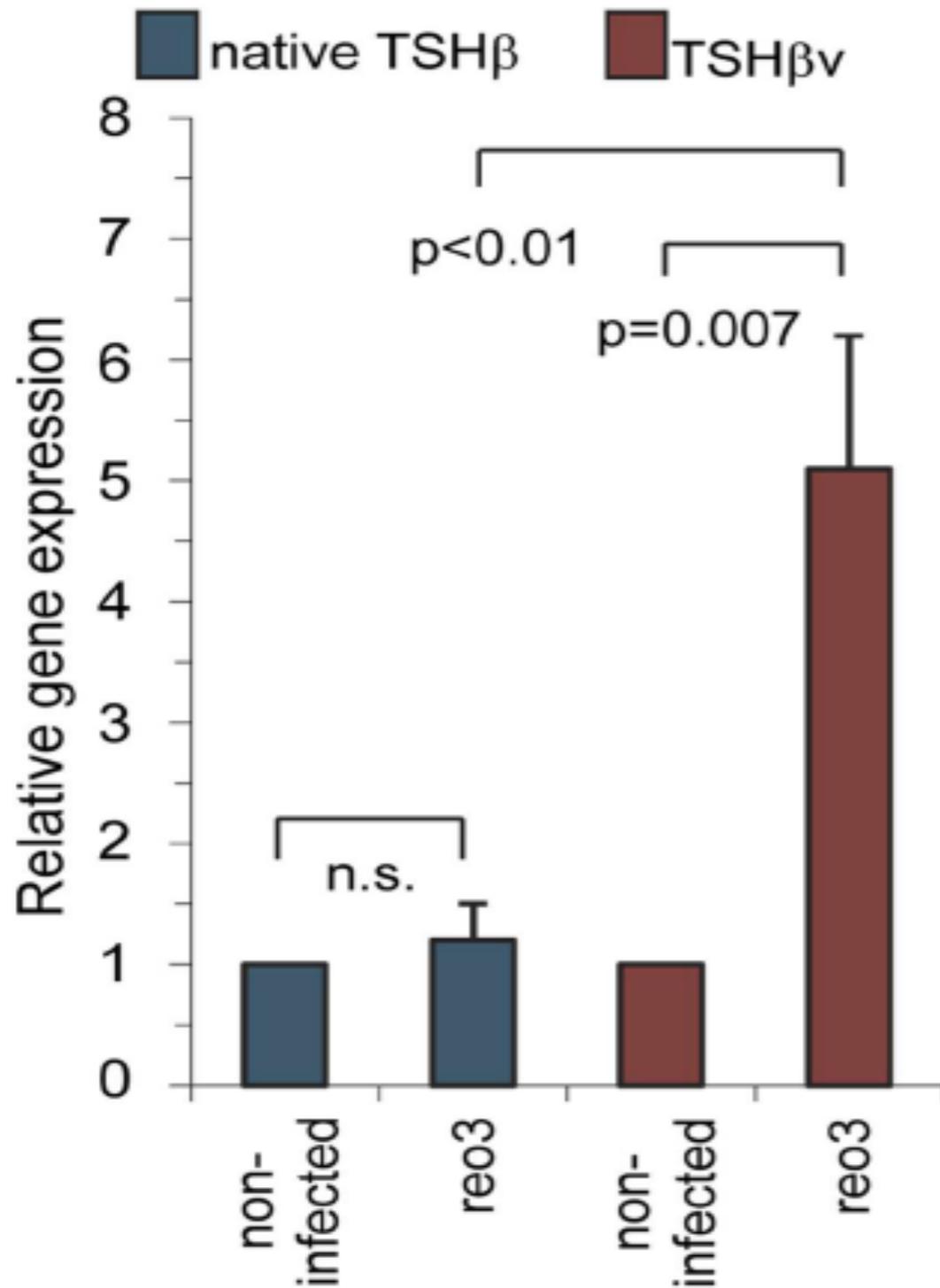


Klein JR 2006 The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. Experimental Biology and Medicine 231 229-236.





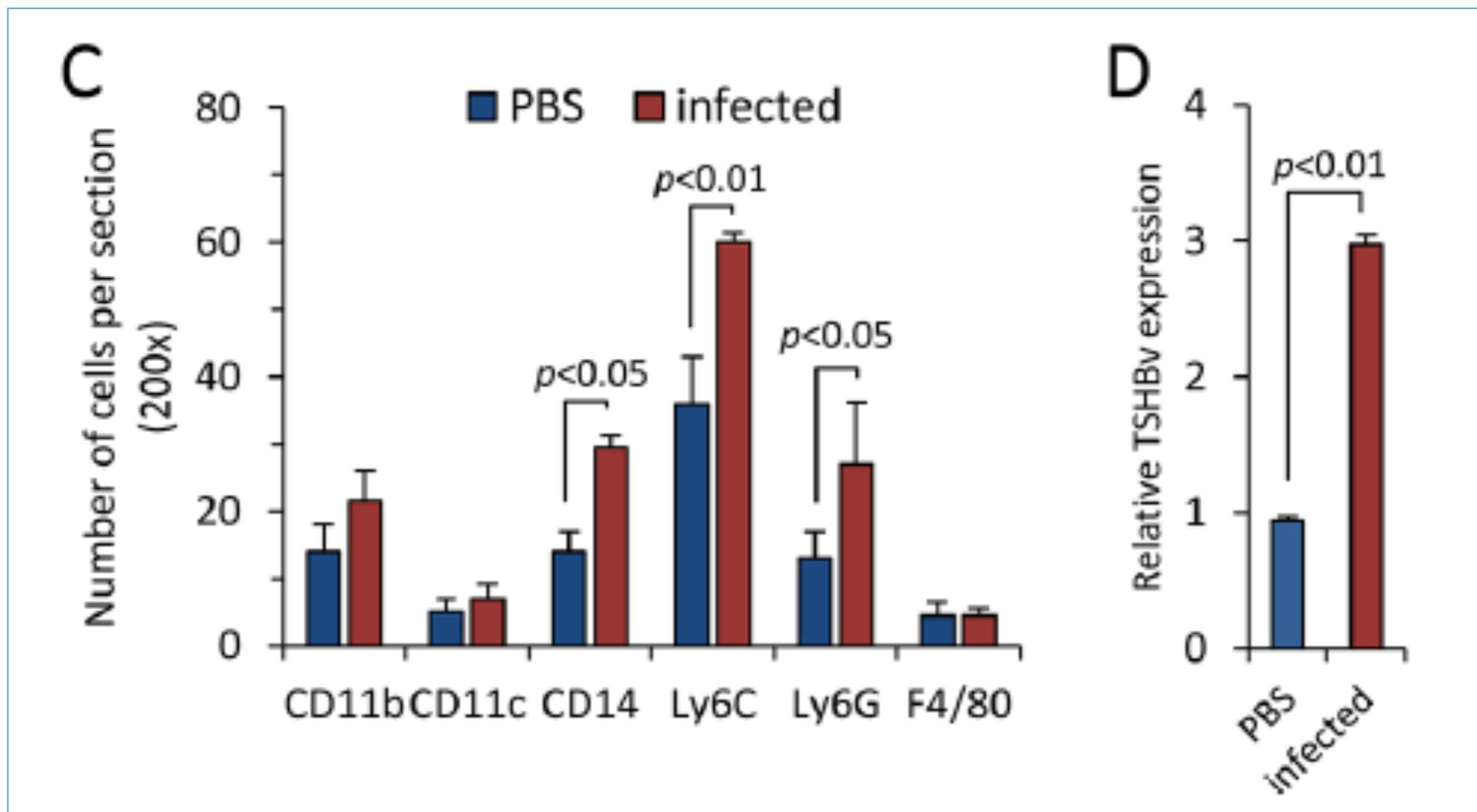
Evidencia en investigación con animales



La TSHbeta V solo es producida por células inmunes (generalmente macrófagos migratorios) si la dieta está infectada. Esta vez con un retrovirus

TSHbeta nativa = la forma conocida
 TSHbeta V = la variante funcional
 La TSHbeta V es producida por todos los órganos de la tiroides (la glándula pituitaria, la médula ósea y la tiroides)

La variante de TSHbeta que produce células inmunes activas migra en la tiroides, mientras que las células inmunes no activadas sin producción de la variante de TSHbeta no pueden



Día 3
El eje HPT
Diagnóstico y tratamiento

Hipotiroidismo, hipertiroidismo y el síndrome de la enfermedad no tiroidea

| Parámetro | Valor |
|------------|-------------------|
| TSH | 0,4-2,0 mU/L |
| T4 libre | 8,0 – 18,0 pmol/L |
| T3 libre | 3,6 – 6,5 pmol/L |
| T3 reversa | 10,0 – 24 ng/dL |

Síntomas de un hipotiroidismo

- Fatiga, somnolencia, lentitud
- Aumento de peso
- Retención de líquidos, falta de aliento
- Sensación de hinchazón
- Estreñimiento, constipación de las heces
- Testarudez
- Pérdida de cabello
- Trastornos menstruales y de la fertilidad
- Secreción del pezón
- Pérdida de la libido (menos ganas de hacer el amor).
- Rigidez muscular, calambres musculares
- Artralgia
- Hormigueo y entumecimiento por ejemplo en las manos (síndrome del túnel carpiano)
- Cambios psicológicos como la apatía, pero también psicosis o demencia.
- Se puede notar que la persona en cuestión se ve hinchada y apática, que la piel y el cabello se sienten secos y que la voz se ha vuelto más pesada.

Síntomas de un hipertiroidismo

- Palpitaciones (taquicardia).
- Pérdida de peso a pesar del aumento del apetito (pero en algunos casos aumento de peso)
- Fatiga, falta de aliento al hacer esfuerzos
- Pulso rápido, latidos rápidos, a veces irregular (aleteos)
- Crecimiento de la tiroides (bocio)
- Molestias por calor (transpiración excesiva), preferencia por el frío.
- Manos cálidas y húmedas
- Manos y dedos temblorosos
- Nerviosismo y excitación.
- Debilidad muscular (pérdida de fuerza en los músculos)
- Aumento del apetito, pero a veces disminución del apetito
- Trastornos menstruales
- Molestias intestinales, diarrea o deposiciones más frecuentes.
- Irritabilidad rápida, ansiedad, otros síntomas psicológicos.
- Quejas oculares (en la enfermedad de Graves-Basedow)

Valores de referencia de la hormona tiroidea según la edad

| Lab (Specimen) | Conventional Units | SI Units |
|---|---|---|
| T₃ (Triiodothyronine) Free (serum) ↑ | 0-6 years: 2.4 -4.2 pg/mL 7-17 years: 2.9-5.1 pg/mL > 18 years old: 2.3- 4.2 pg/mL | 3.5 - 6.5 pmol/L |
| T₃ (Triiodothyronine) Reverse (RT3) (serum) ↑ | Birth-6 days: 600 -2500 pg/mL > 7 days old: 90 -350 pg/mL | Adults: 0.11 - 0.32 ng/ml 0.04 - 0.29 nmol/L |
| T₃ (Triiodothyronine) Total (serum) ↑ | Cord blood: 14 -86 ng/dL 1-7 days: 100 -470 ng/dL 8- 364 days: 105 -245 ng/dL 1 -9 years: 94 -269 ng/dL 10-19 years: 102 -200 ng/dL > 20 years old: 80 -200 ng/dL | Adults: 0.8 - 2.0 ng/ml 0.9 - 2.8 nmol/L |
| T₄ (thyroxine) Free (serum) ↑ | 0.8 - 1.8 ng/dL | 10 - 23 pmol/L |
| T₄ (thyroxine) Total (serum) ↑ | 4.5 - 12.5 µg/dL | 58 - 161 nmol/L |

Posibilidades de interpretación sin rT3

| TSH | FREE T4 | FREE OR TOTAL T3 | PROBABLE INTERPRETATION |
|--------|----------------|------------------|--|
| High | Normal | Normal | Mild (subclinical) hypothyroidism |
| High | Low | Low or normal | Hypothyroidism |
| Low | Normal | Normal | Mild (subclinical) hyperthyroidism |
| Low | High or normal | High or normal | Hyperthyroidism |
| Low | Low or normal | Low or normal | Non-thyroidal illness; rare pituitary (secondary) hypothyroidism |
| Normal | High | High | Thyroid hormone resistance syndrome (a mutation in the thyroid hormone receptor decreases thyroid hormone function) |

La relación T3-rT3 como guía para la enfermedad no tiroidea

| | | |
|--|----------------------------------|------------------------------------|
| T3/FT3 | <input type="text" value="2.6"/> | <input type="text" value="pg/mL"/> |
| RT3 | <input type="text" value="1.4"/> | <input type="text" value="ng/mL"/> |
| <input type="button" value="Get Ratio"/> | | |
| ratio: 18.6 | | |

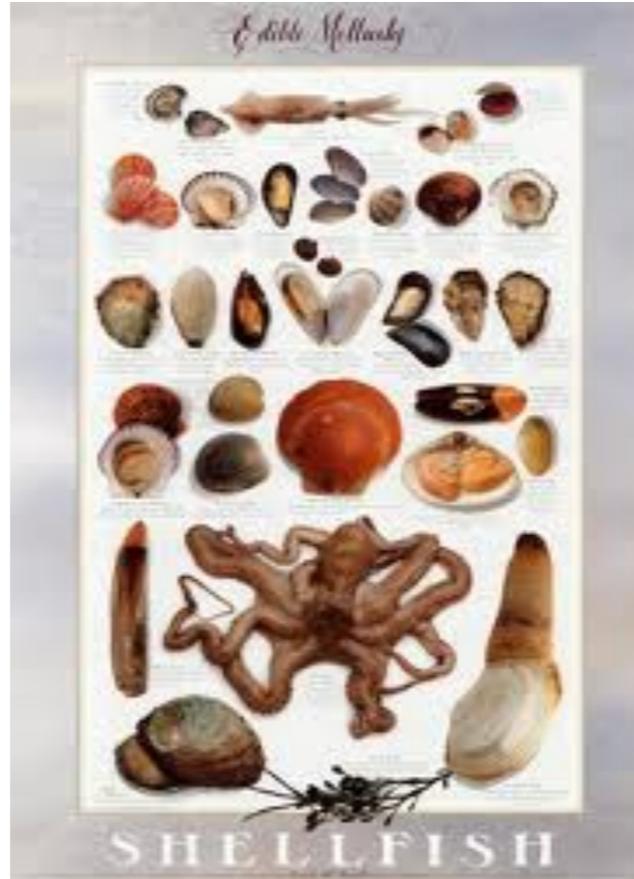
Resistencia a la hormona tiroidea

El fenotipo asociado con la RTH es extremadamente variable y las características más comunes son la presencia de bocio (95%), taquicardia (80%), comportamiento hiperquinético (72%) y trastorno emocional (65%). Otras características menos frecuentemente diagnosticadas incluyen enfermedad cardíaca (30%), problemas de aprendizaje e impedimentos del habla (ambos en el 28% de los casos), retraso en el crecimiento (19%), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (11%) y pérdida de audición en el 8% de los casos

Día 3
Aprendizaje activo
Tratamientos

Nutrientes específicos para el cerebro

- Iodo
- **Ácido docosahexaenoico**
- Ácido araquidónico
- Vitamina B3 (Niacina)
- Ácido alfa lipoico
- Selenio



Comida para el cerebro

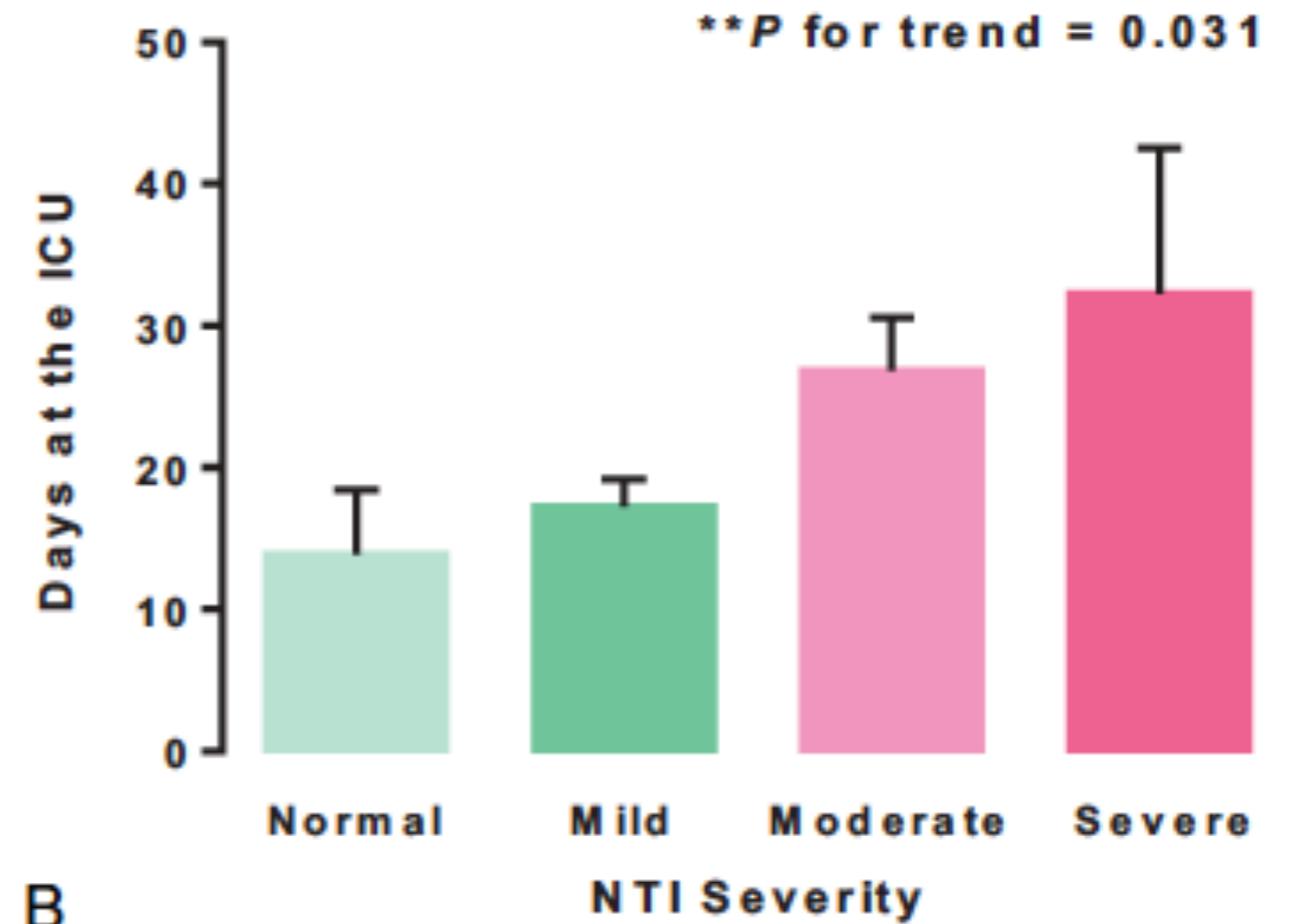
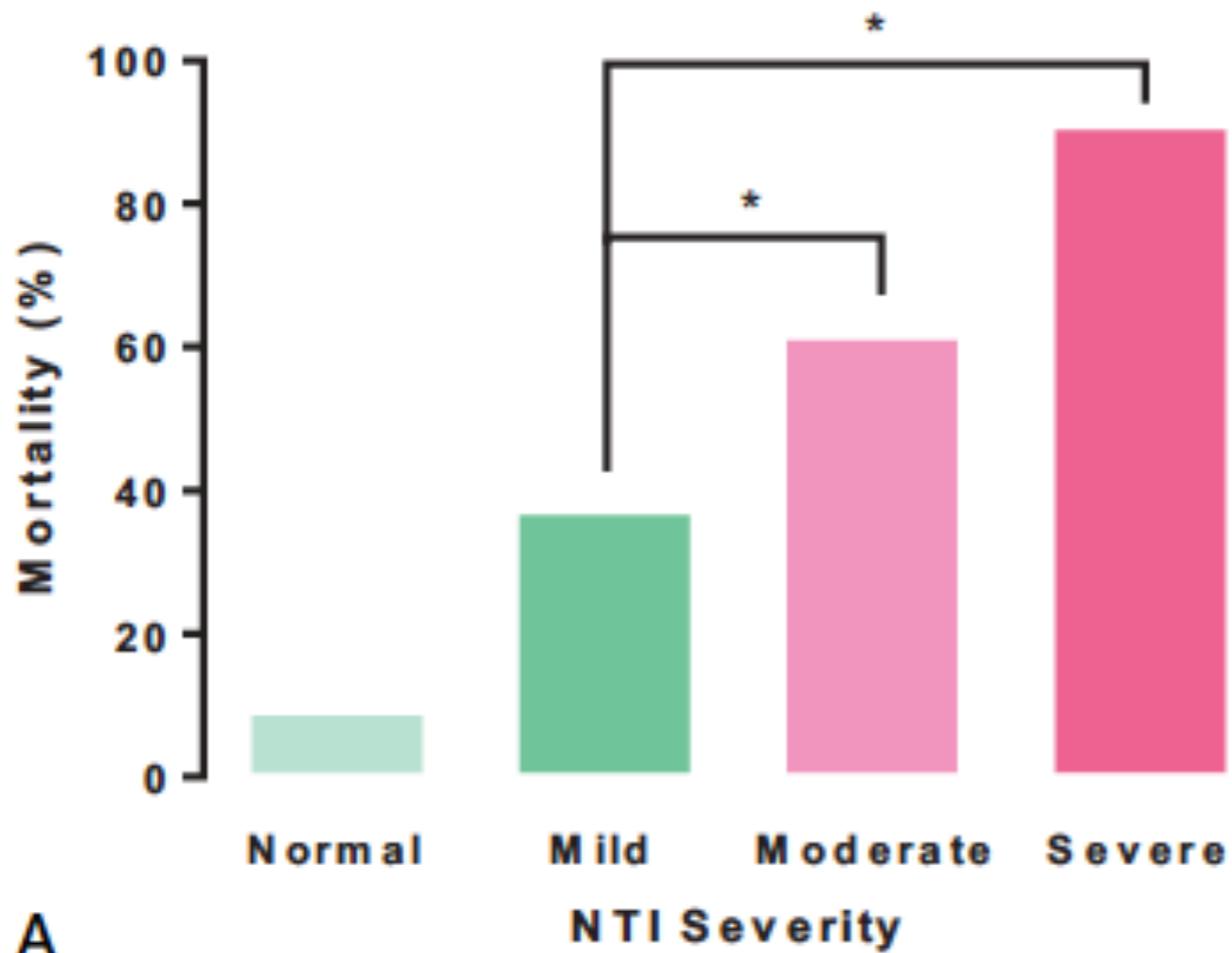
Pescado
Mariscos
Carne blanca
Frutas
Vegetales

Crawford. Fisheries for Global Welfare and Environment, 5th World Fisheries Congress 2008, pp. 57-76.

Broadhurst, C. L., Cunnane, S. C. & Crawford, M. A. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. Br J Nutr 79, 3-21 (1998).

Bourre, J. M. & Paquette, P. Seafood (wild and farmed) for the elderly: contribution to the dietary intakes of iodine, selenium, DHA and vitamins B12 and D. J Nutr Health Aging 12, 186-192 (2008).

Intervenir o no y con qué



NTIS y mortalidad por enfermedad

El supuesto anterior de que la NTIS tendría un carácter protector ya no es justificable

| Disease [†] | Patients (n) | Gender (% Female) | Age*, y | Normal, % | Mild NTI, % | Moderate NTI, % | Severe NTI, % |
|-----------------------------|-----------------|----------------------|-------------|--------------|----------------|--------------------|------------------|
| Pneumonia | 79 | 39.2 | 69.4 ± 15.0 | 5.1 | 44.3 | 40.5 | 10.1 |
| Infection of nonlung origin | 59 | 47.5 | 63.9 ± 16.1 | 5.1 | 50.8 | 39.0 | 5.1 |
| Malignancy | 18 | 44.4 | 66.8 ± 15.2 | 5.6 | 55.6 | 38.9 | 0 |
| Gastrointestinal disease | 5 | 60.0 | 76.0 ± 16.5 | 0 | 80.0 | 20.0 | 0 |
| Cardiac disease | 3 | 0.0 | 74.0 ± 12.5 | 0 | 100 | 0 | 0 |
| Renal disease | 6 | 50.0 | 76.7 ± 14.6 | 0 | 83.3 | 16.7 | 0 |
| Lung disease | 8 | 75.0 | 73.4 ± 13.1 | 0 | 62.5 | 37.5 | 0 |
| Bleeding | 9 | 33.3 | 68.0 ± 15.0 | 0 | 55.6 | 44.4 | 0 |
| CNS disease | 10 | 45.5 | 67.4 ± 15.5 | 0 | 70.0 | 30.0 | 0 |
| Transplantation | 5 | 40.0 | 56.8 ± 17.0 | 0 | 40.0 | 60.0 | 0 |
| Other [‡] | 11 | 45.5 | 64.6 ± 17.0 | 27.3 | 63.6 | 9.1 | 0 |

Crterios terapéuticos:

- Mejorar absorción de yodo y selenio
- Activar transportadores de Iodo (Sodio dependientes)
- Mejorar la funcionalidad de los receptores vía adaptógenos.
- Incrementar la disposición de Selenio, NAC y Iodo
- **Hashimoto:** Nunca suplementar con Iodo aislado, siempre unido a Selenio

INVITED REVIEW

Selenium and thyroid hormone axis in critical ill states: An overview of conflicting view points

Roland Gärtner*

Selenio y tiroxina siempre están indicados

70mcg/día

World's Healthiest Foods rich in Selenium

| | Calories | % Daily Value |
|------------------------|----------|--------------------------------|
| | | 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 |
| Calf's liver, braised | 187 | 82.6% |
| Snapper, baked/broiled | 145 | 79.4% |
| Cod, baked/broiled | 119 | 75.8% |
| Halibut, baked/broiled | 159 | 75.8% |
| Tuna, yellowfin | 158 | 75.8% |
| Salmon, chinook | 262 | 75.8% |
| Sardines | 191 | 69.3% |
| Shrimp, steamed/boiled | 112 | 64.2% |
| Crimini mushrooms, raw | 31 | 52.6% |
| Turkey | 153 | 52.0% |

Revised reference values for selenium intake



A.P. Kipp^a, D. Strohm^{b,*}, R. Brigelius-Flohé^a, L. Schomburg^c, A. Bechthold^b,
E. Leschik-Bonnet^b, H. Heseker^d, German Nutrition Society (DGE)

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 32 (2015) 195–199

Table 1

Estimated values for adequate selenium intake.

| Age | Selenium [$\mu\text{g}/\text{day}$] | |
|---------------------------------|---------------------------------------|----|
| | m | f |
| Infants | | |
| 0 to under 4 months | | 10 |
| 4 to under 12 months | | 15 |
| Children and adolescents | | |
| 1 to under 4 years | | 15 |
| 4 to under 7 years | | 20 |
| 7 to under 10 years | | 30 |
| 10 to under 13 years | | 45 |
| 13 to under 15 years | | 60 |
| 15 to under 19 years | 70 | 60 |
| Adults | | |
| 19 to under 25 years | 70 | 60 |
| 25 to under 51 years | 70 | 60 |
| 51 to under 65 years | 70 | 60 |
| 65 years and older | 70 | 60 |
| Pregnant women | | 60 |
| Lactating women | | 75 |

Fuentes naturales de selenio

Table 2: Selected Food Sources of Selenium [10]

| Food | Micrograms | |
|--|-------------------|-------------|
| | (mcg) per serving | Percent DV* |
| Brazil nuts, 1 ounce (6–8 nuts) | 544 | 777 |
| Tuna, yellowfin, cooked, dry heat, 3 ounces | 92 | 131 |
| Halibut, cooked, dry heat, 3 ounces | 47 | 67 |
| Sardines, canned in oil, drained solids with bone, 3 ounces | 45 | 64 |
| Ham, roasted, 3 ounces | 42 | 60 |
| Shrimp, canned, 3 ounces | 40 | 57 |
| Macaroni, enriched, cooked, 1 cup | 37 | 53 |
| Beef steak, bottom round, roasted, 3 ounces | 33 | 47 |
| Turkey, boneless, roasted, 3 ounces | 31 | 44 |
| Beef liver, pan fried, 3 ounces | 28 | 40 |
| Chicken, light meat, roasted, 3 ounces | 22 | 31 |
| Cottage cheese, 1% milkfat, 1 cup | 20 | 29 |
| Rice, brown, long-grain, cooked, 1 cup | 19 | 27 |
| Beef, ground, 25% fat, broiled, 3 ounces | 18 | 26 |
| Egg, hard-boiled, 1 large | 15 | 21 |
| Puffed wheat ready-to-eat cereal, fortified, 1 cup | 15 | 21 |
| Bread, whole-wheat, 1 slice | 13 | 19 |
| Baked beans, canned, plain or vegetarian, 1 cup | 13 | 19 |
| Oatmeal, regular and quick, unenriched, cooked with water, 1 cup | 13 | 19 |
| Spinach, frozen, boiled, 1 cup | 11 | 16 |

REVIEW ARTICLE

Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians

Anne Drutel*, Françoise Archambeaud* and Philippe Caront

Table 1. The principal selenoproteins and their functions in humans (according to Beckett GJ and Arthur JR)

| Selenoproteins | Proposed functions |
|--------------------------------|--|
| Glutathione peroxidases (GPXs) | |
| GPX1 | Cytosolic antioxidant, type of reserve? |
| GPX 2 | Digestive tract antioxidant |
| GPX 3 | Plasma and extracellular space antioxidant, significant thyroid expression |
| GPX 4 | Mitochondrial membrane antioxidant, structural protein of sperm, apoptosis? |
| GPX 5 | Unknown |
| GPX 6 | GPX1 homologue? |
| Thioredoxin reductase (TRs) | |
| | Sustain the oxidation-reduction systems within the body, regulates certain transcription and cell growth factors |
| TR1 | Principally cytosolic, ubiquitous |
| TR2 | Testes expression |
| TR3 | Principally mitochondrial, ubiquitous |

Deiodinases

Type 1 deiodinase (D1)

Conversion of T4 into T3 and rT3, and T3 into rT3 or T2

Localisation: liver, kidneys, thyroid gland, pituitary gland

Type 2 deiodinase (D2)

Conversion of T4 into T3, and T3 into T2

Localisation: thyroid gland, CNS, pituitary gland, skeletal and heart muscles

Type 3 deiodinase (D3)

Conversion of T4 and T3 into rT3 and T2

Localisation: gravid uterus, placenta, foetal liver, foetal and neonatal brain, skin of newborns

Other selenoproteins

Selenoprotein P

Transportation of selenium, endothelial antioxidant

Selenoprotein W

Heart and skeletal muscle antioxidant

Selenophosphate synthetase

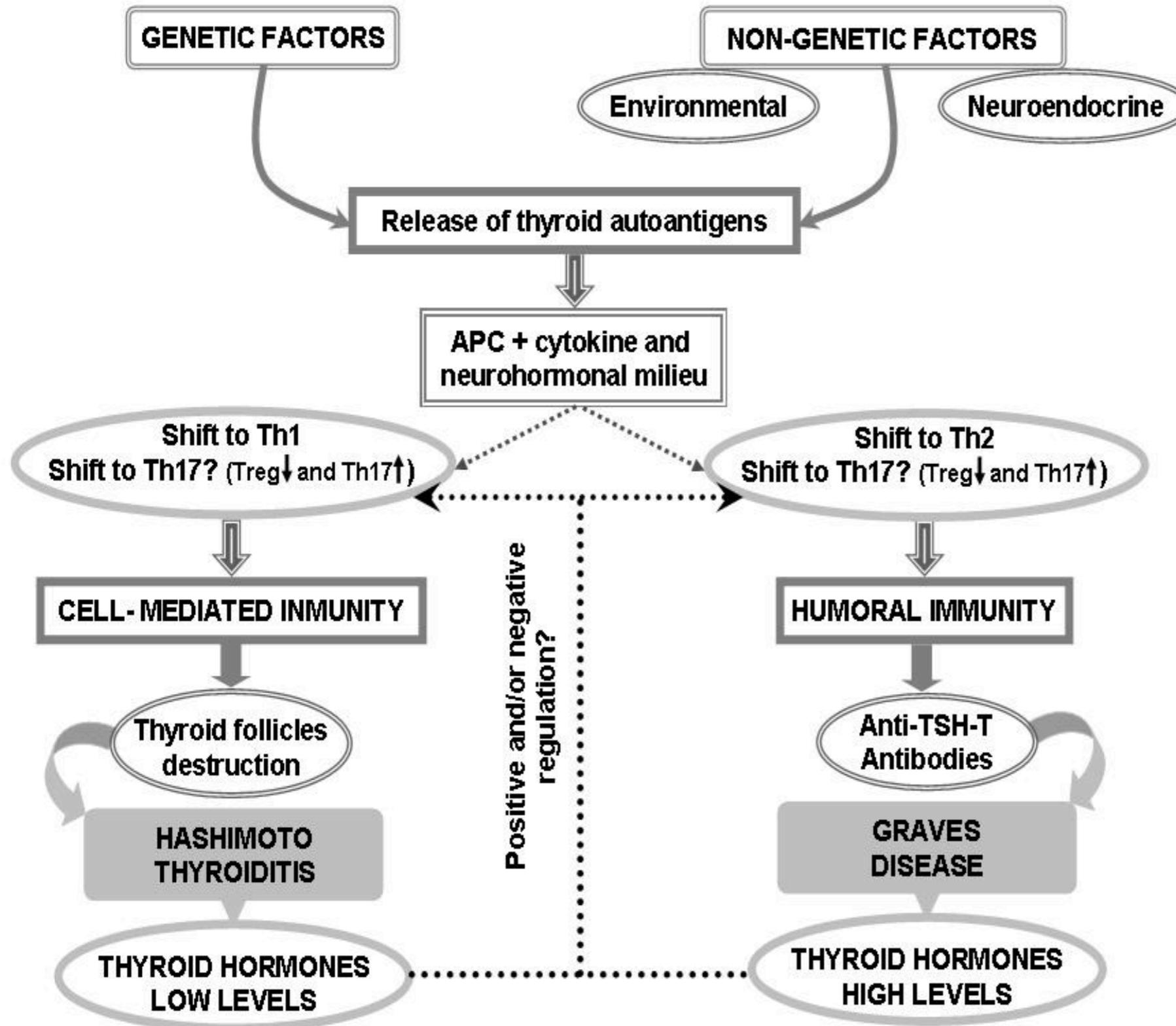
Synthesis of selenophosphate for selenoproteins

15-kDa selenoprotein

Protection against cancer?

Selenoproteins H, I, K, M, N, O, R, S, T, V

Function unknown



Selenio y anticuerpos anti-TPO

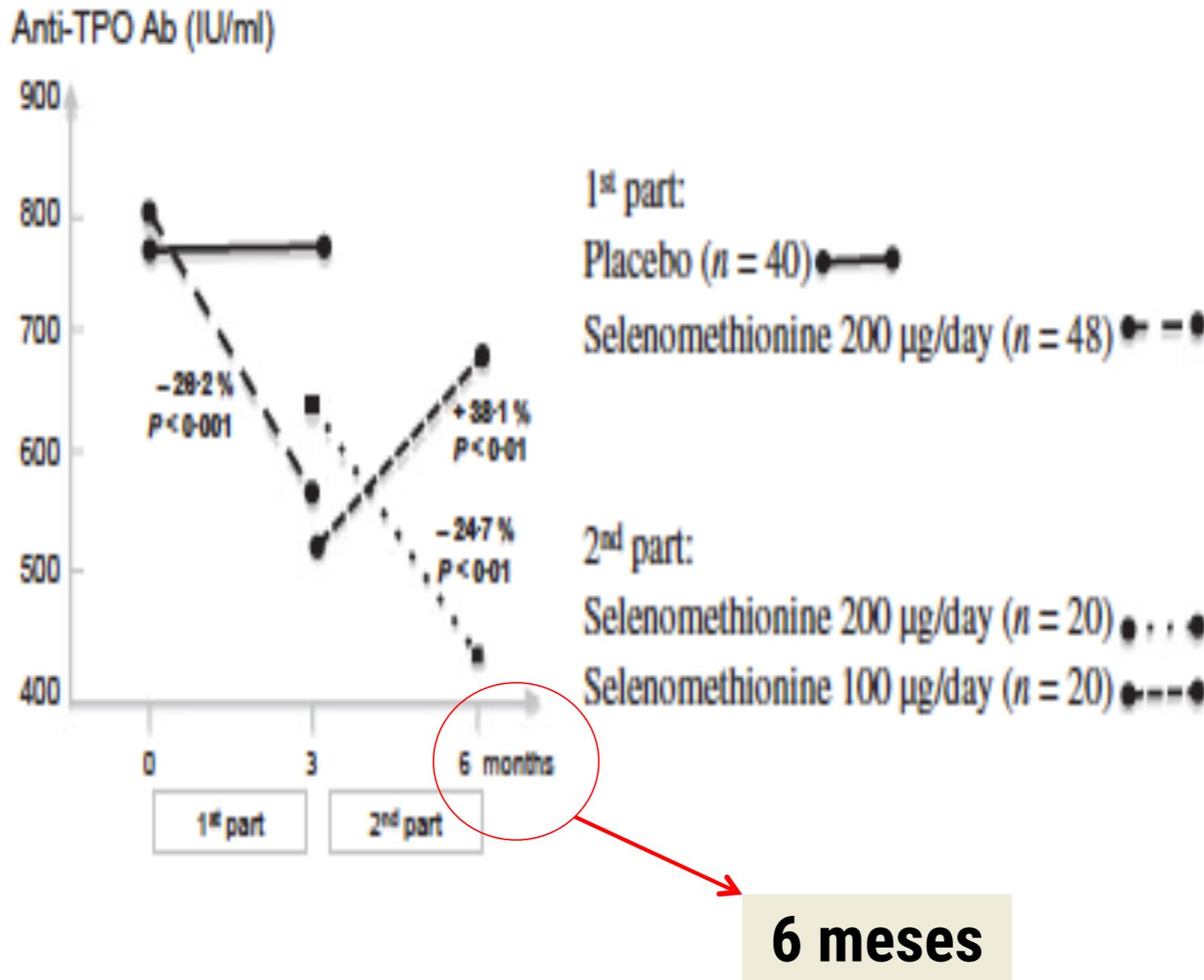
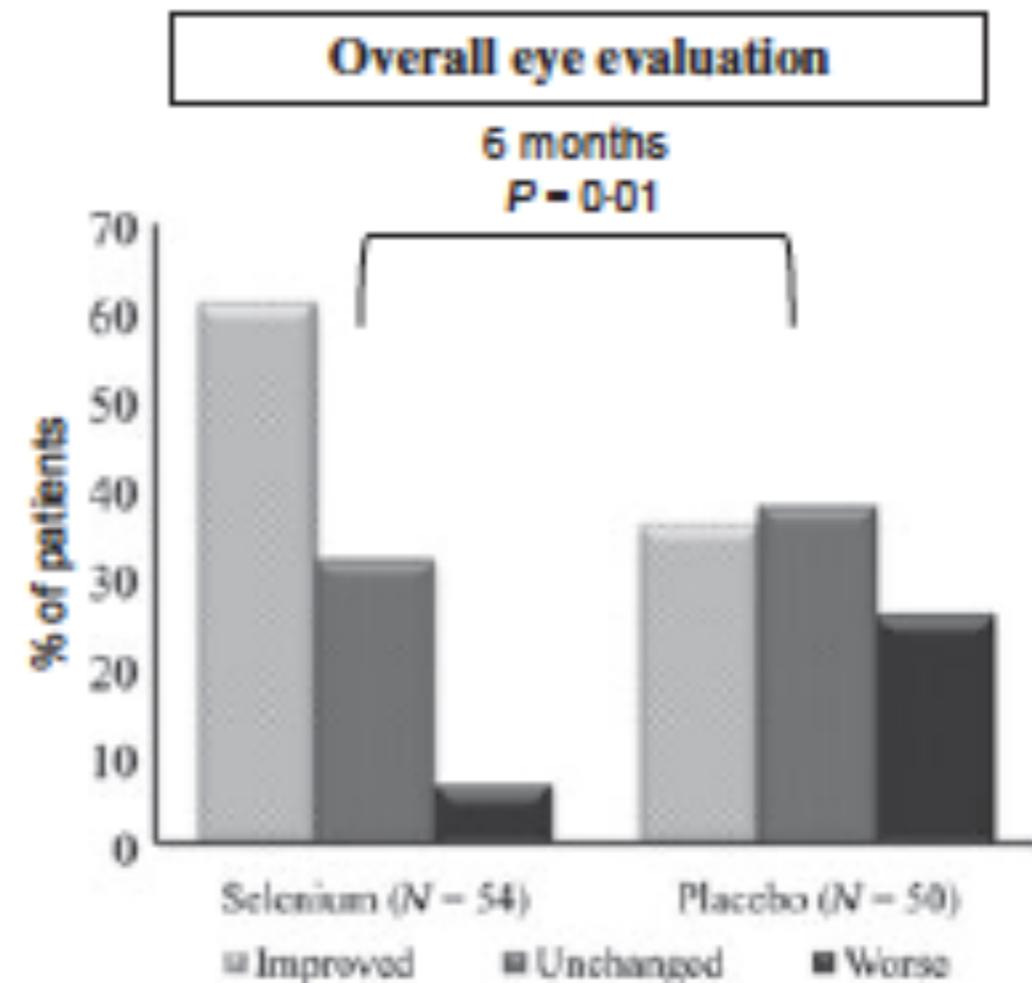


Fig. 2 Changes in anti-TPO antibody titres following selenium supplementation in patients presenting with chronic lymphocytic thyroiditis. The second part of the study, only included patients previously treated with selenium (according to Turker *et al.*).

Selenio y enfermedad de Graves

Fig. 3 Comparison of the effects of selenium (200 µg/day for 6 months) with placebo in the management of patients with mild to moderate Graves' orbitopathy (modified from Marcocci C *et al.*).



6 meses

Paciente con Hashimoto

2 años de tratamiento

- Alta variación alimenticia
- cPNI-10D
- cPNI10 S (yodo / selenio / omega 3 previamente aislados)
- 1 gramo de omega 3
- Multivitamínico/multimineral 1/día
- Sauna 3/semana - 2 semanas/mes
- Ducha fría - diaria (5/semana)
- NO mamíferos
- NO cereales, legumbres ni productos lácteos

Desarrollo 2 años de tratamiento

| | M₀ | M_f |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Peso | 92Kg | 52Kg |
| Tiroxina | 125mg | 10mg |
| TSH | 3,4 mU/L | 2,2mU/L |
| T4 libre | 9,5 pmol/l | 14,2 pmol/l |
| Ac-Anti TPO | + | - |
| Ac- Anti TGB | +++ | + |

Día 3

Estrés crónico y la neuroinflamación hipotalámica

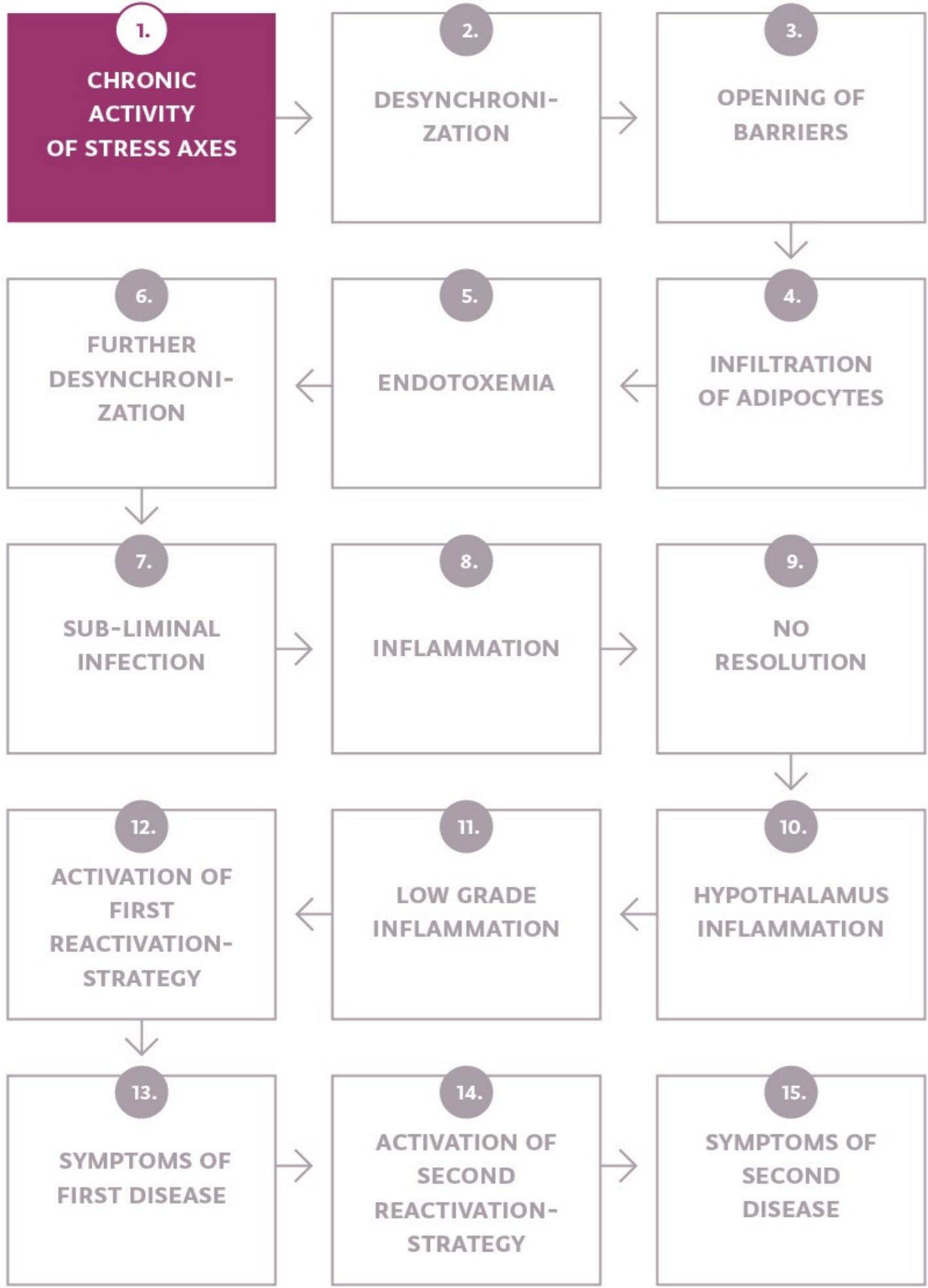
Estrés crónico: el resultado

- **Apertura de barreras**
- **Endotoxemia**
- **Inflamación**
- **Neuroinflamación**

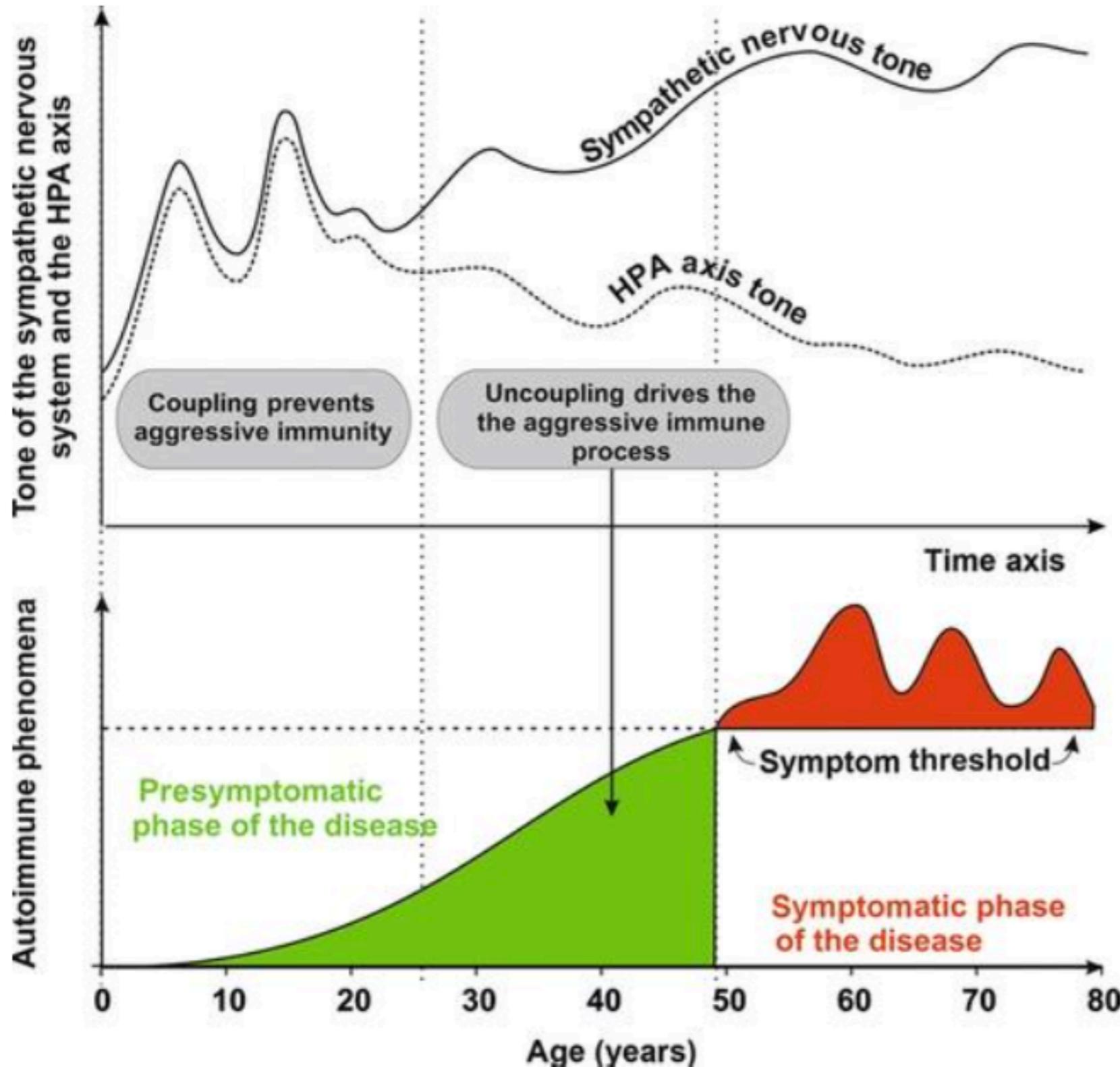
La película universal

Mecanismos de acción

1. Desincronización de ejes (simpático / HHA)
2. Inflamación de bajo grado
3. Neuroinflamación
4. Endotoxemia
5. Cronificación de la actividad de los ejes



Primero desincronización, después la patología

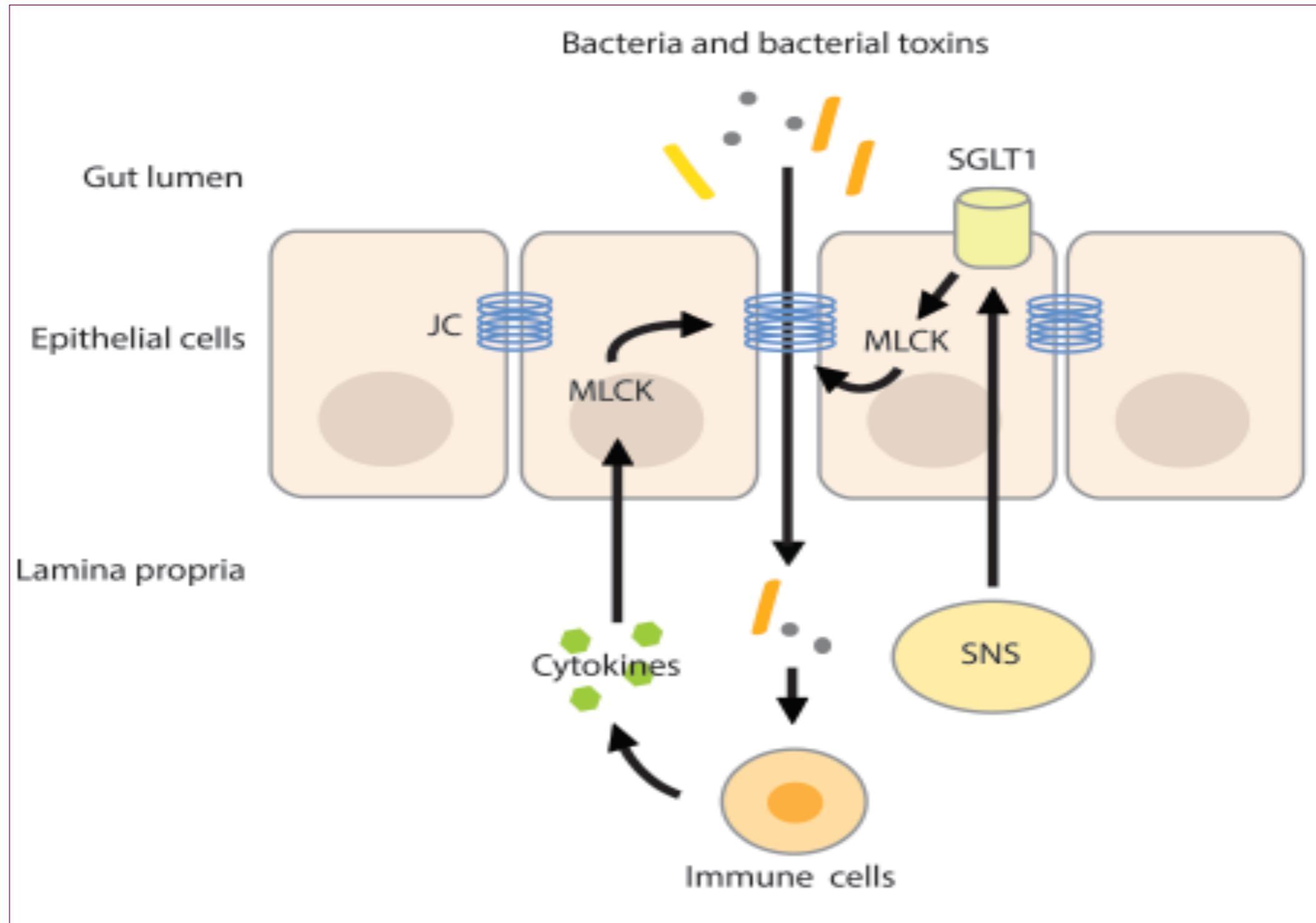


La desconexión entre ejes produce LGI

Menos testosterona -
estrógenos - aldosterona
- cortisol

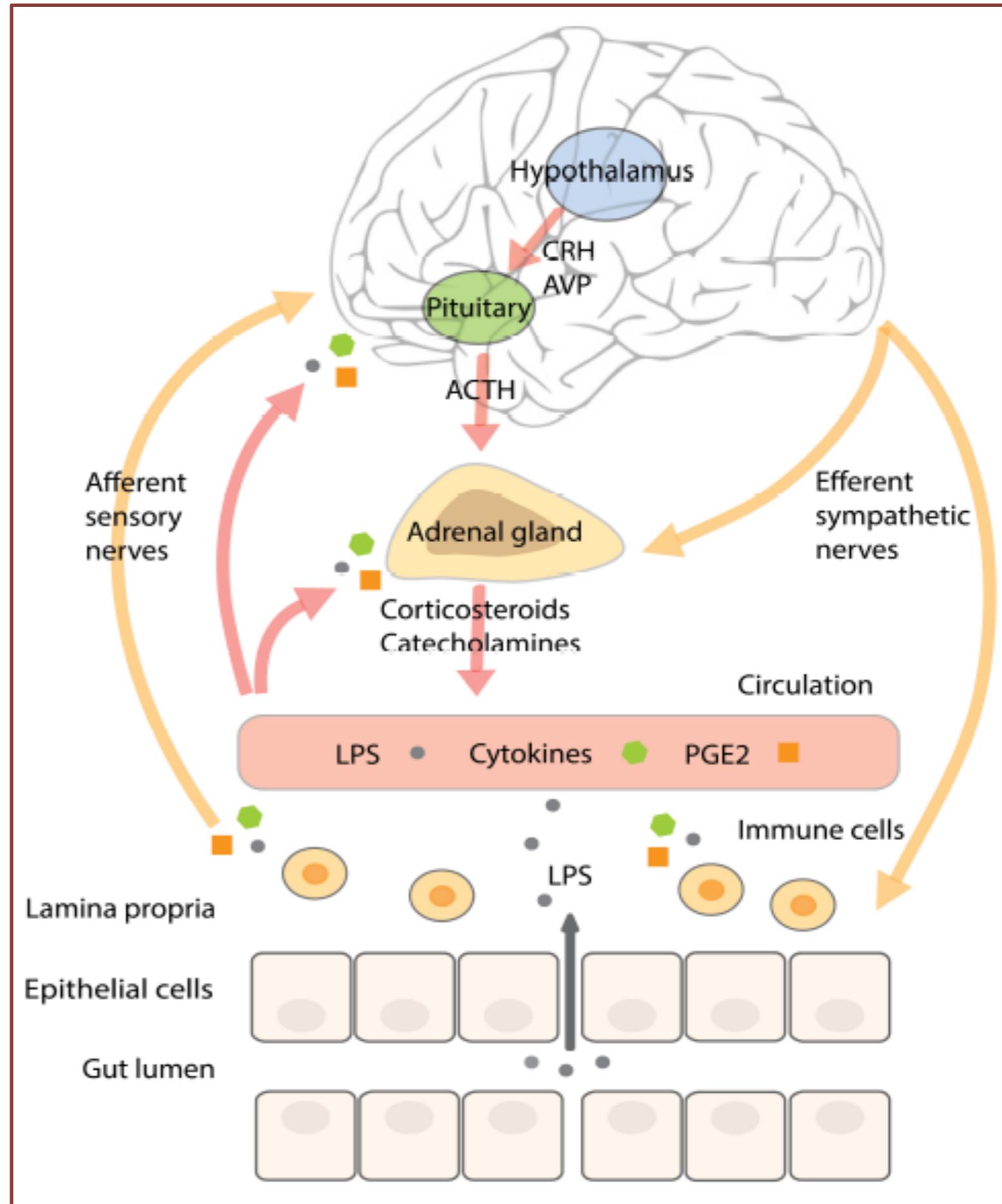
Adrenalina/Noradrenalina
ascendente

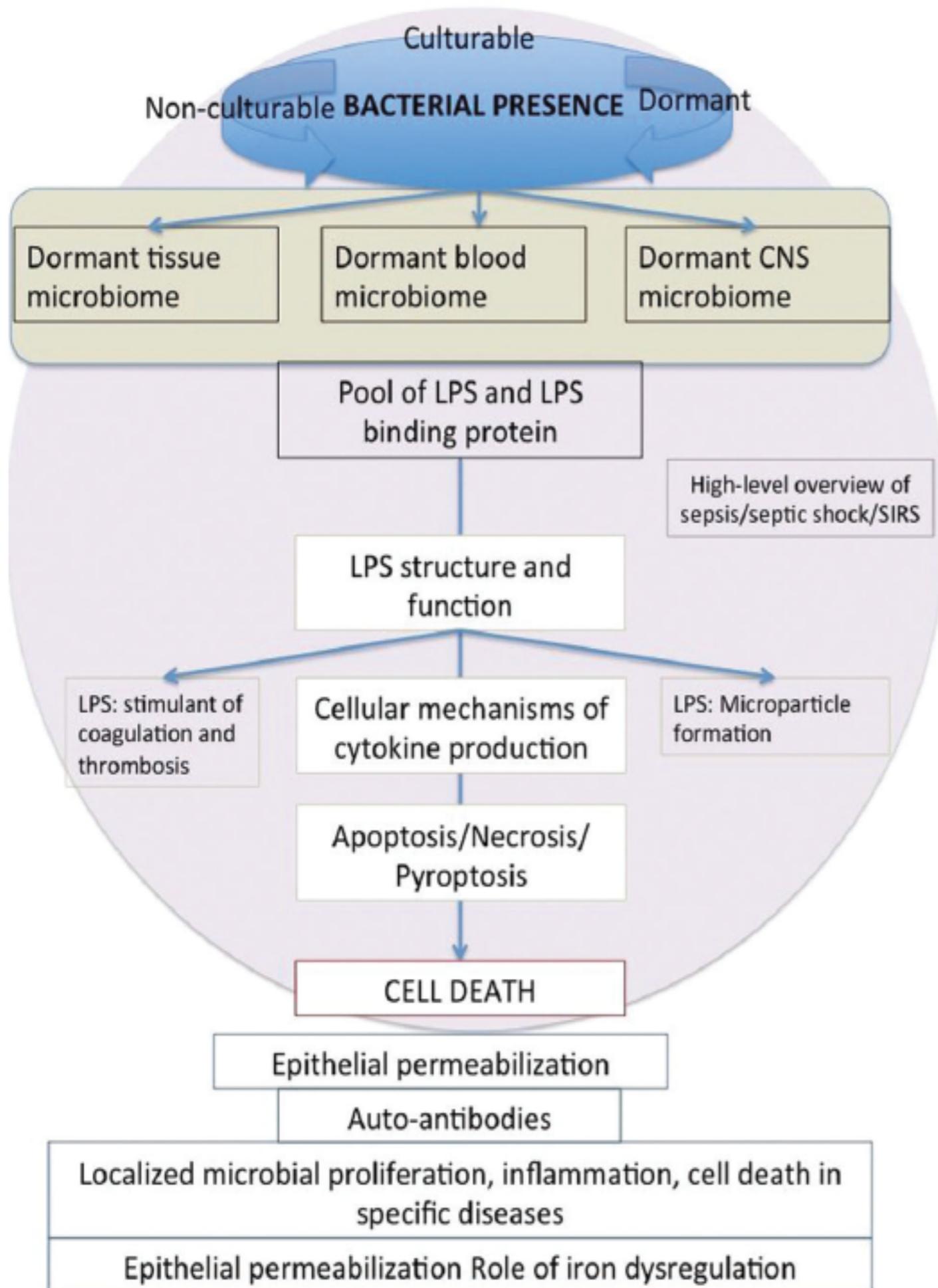
Incremento de permeabilidad y endotoxemia



Endotoxemia, Incremento de actividad grasa visceral, LGI

Apertura de larga duración de las barreras y el desarrollo de endotoxemia por translocación de toxinas y patógenos (bacterias, virus, hongos)





Bacterias, LPS y Toxinas
 Translocación de patógenos
 "latentes" que no son, o apenas son,
 inmunogénicos.
 Infiltración de patógenos en
 múltiples tejidos y órganos, creando
 un estado de infección sub-clínica en
 estos tejidos y desencadenando
 sistemáticamente una LGI

Ejemplos de infiltración bacteriana y enfermedades crónicas.

1. Herniaciones del núcleo pulposo

| | <i>P. acnes</i> | | | | | |
|----------------------|-----------------|-------|----------|-------|-------|------|
| | Positive | | Negative | | Total | |
| | Count | % | Count | % | Count | % |
| Cervical disc | | | | | | |
| C3–C4 | 0 | 0 | 2 | 8 | 2 | 8 |
| C4–C5 | 1 | 4 | 4 | 16 | 5 | 20 |
| C5–C6 | 3 | 12 | 5 | 20 | 8 | 32 |
| C6–C7 | 5 | 20 | 5 | 20 | 10 | 40 |
| Total | 9 | 36 | 16 | 64 | 25 | 100 |
| Lumbar disc | | | | | | |
| L4–L5 | 30 | 25 | 33 | 27.2 | 63 | 52.5 |
| L5–S1 | 16 | 13.33 | 41 | 34.17 | 57 | 47.5 |
| Total | 46 | 38.33 | 74 | 61.37 | 120 | 100 |

Ejemplos de infiltración bacteriana y enfermedades crónicas.

2. Aterosclerosis

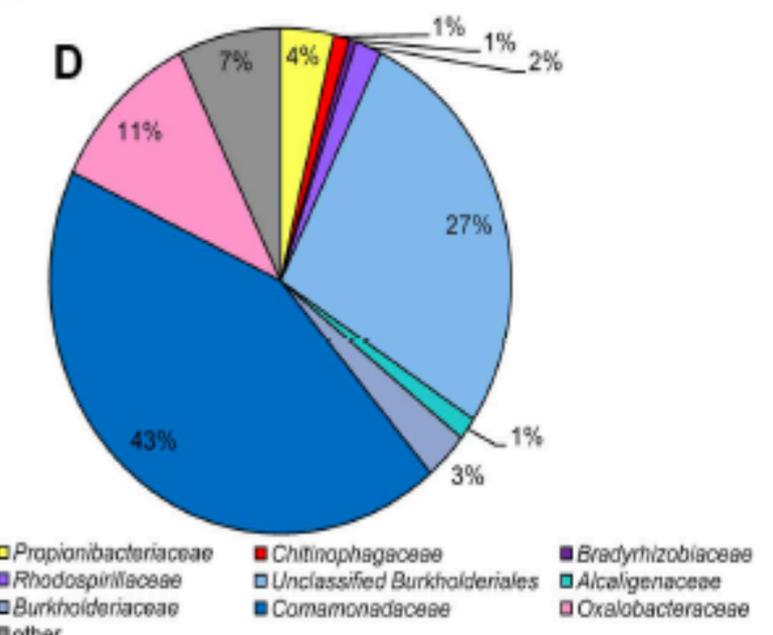
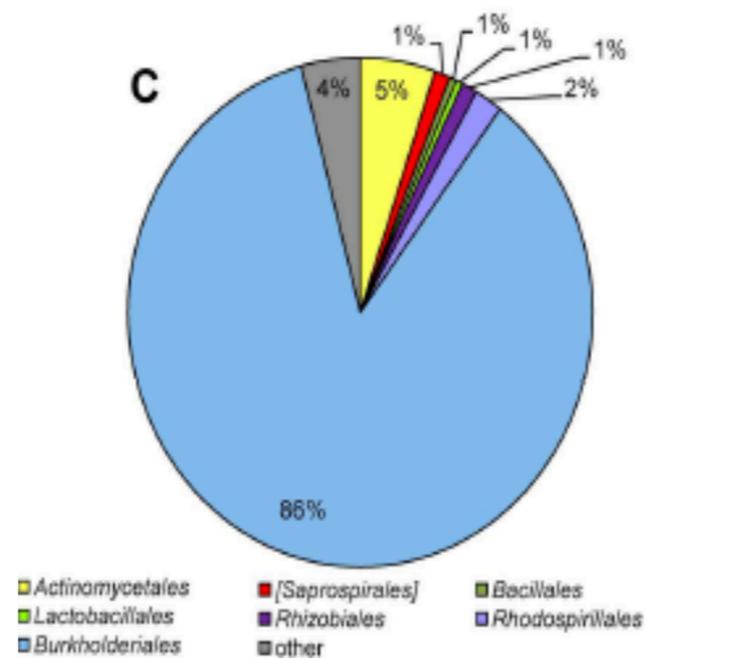
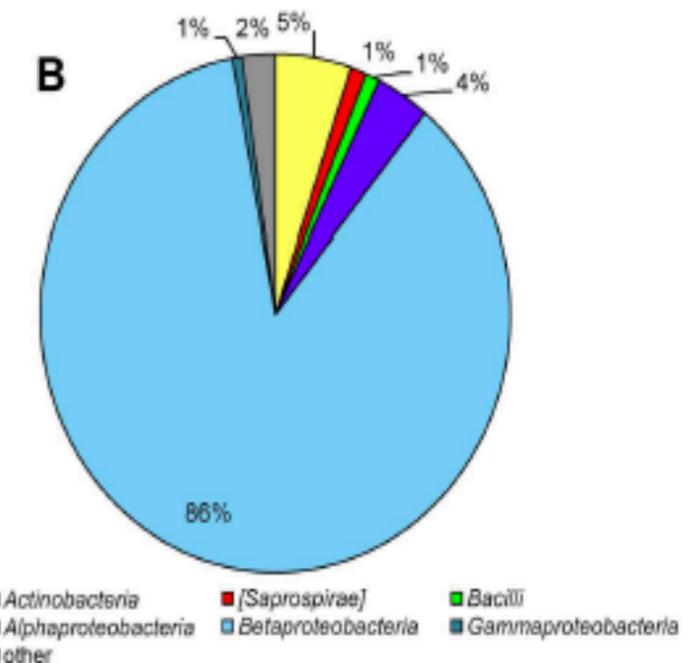
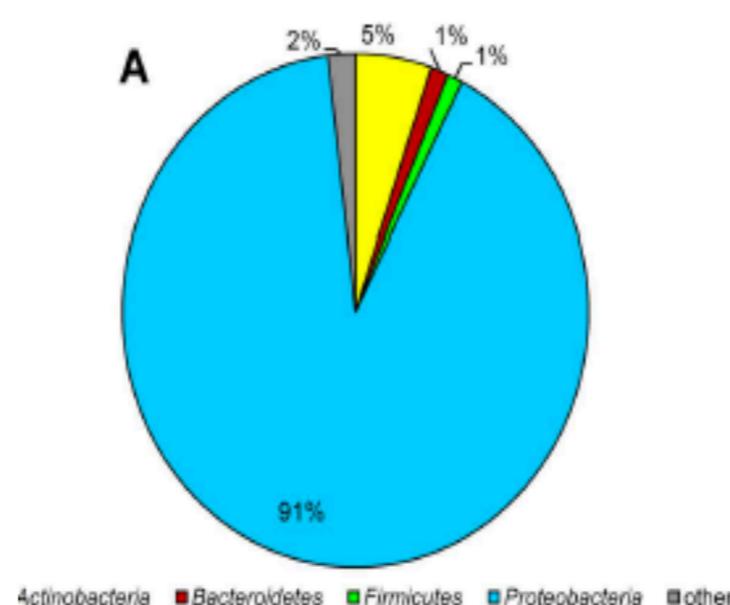
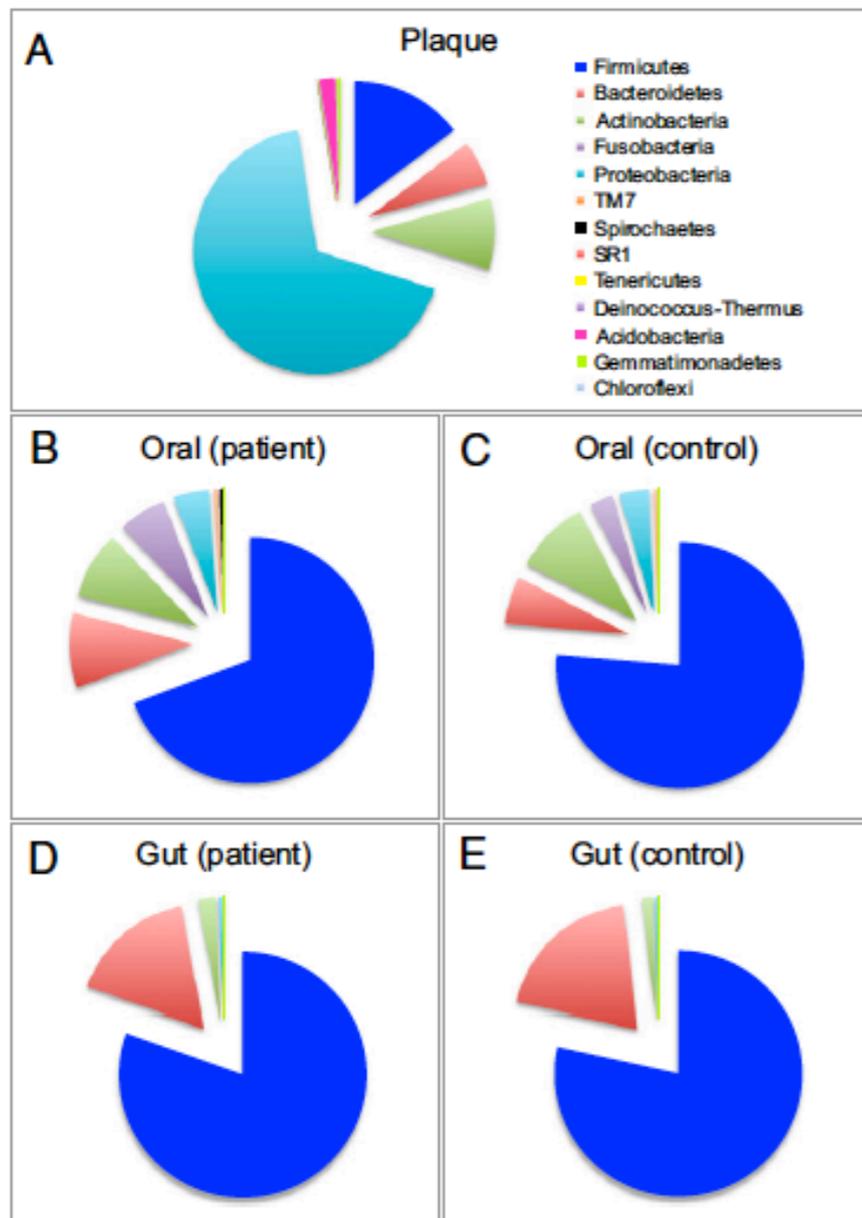


Fig. 2. Mean phylum abundances by body habitat for patients and controls. Plotted values are mean sequence abundances in each phylum for 1,700 randomly selected sequences per sample. (A) Atherosclerotic plaque; (B) oral cavity, patient; (C) oral cavity, control; (D) gut, patient; (E) gut, control.

Esto conduce con seguridad a la inflamación



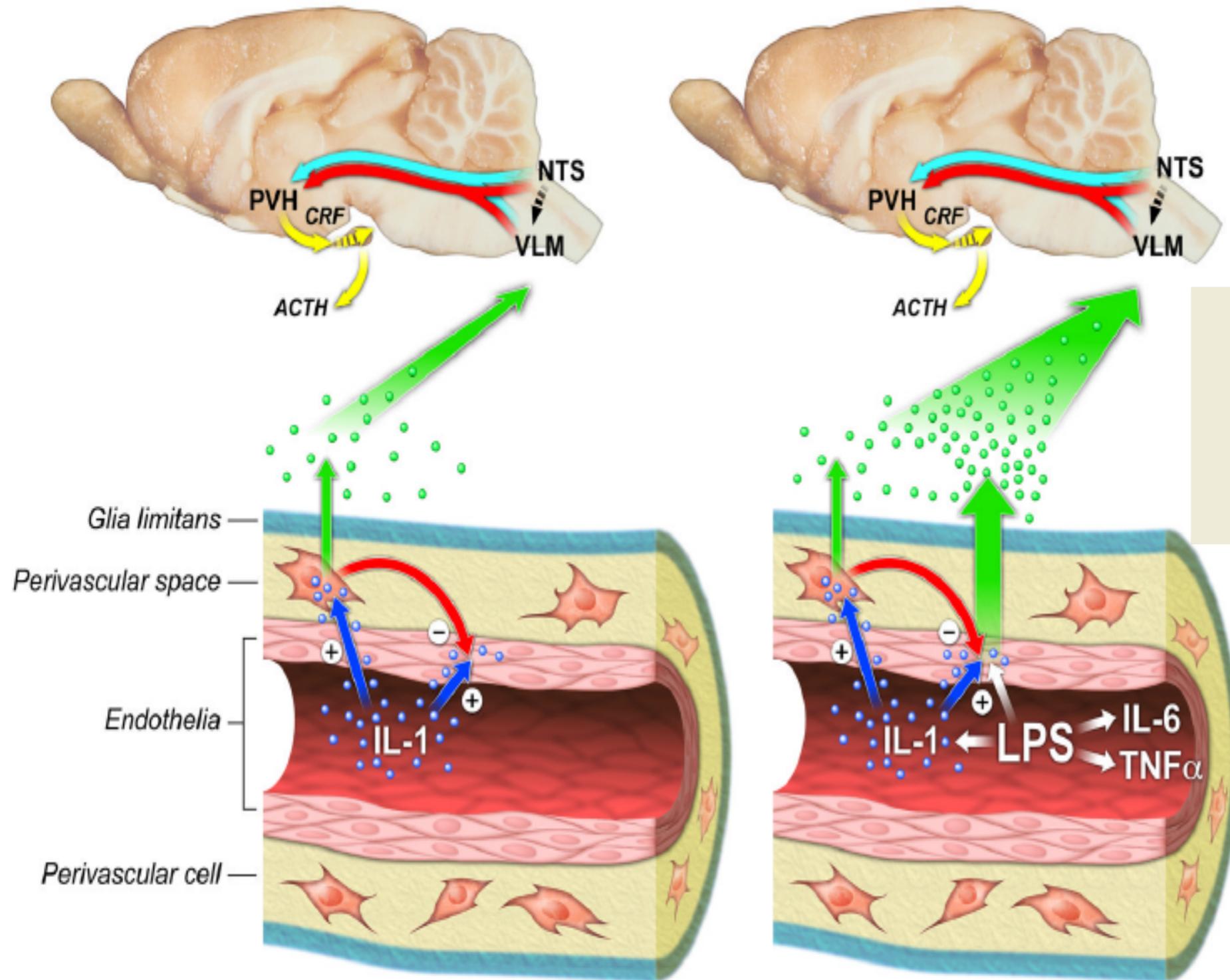
¿Por qué?

Densidad calórica e inflamación hipotalámica



Dieta alta en calorías **225 Kcal/100gr**
Dieta alta en grasas **> 40 gr/comida**
Dieta alta en fructosa **> 10%/comida**

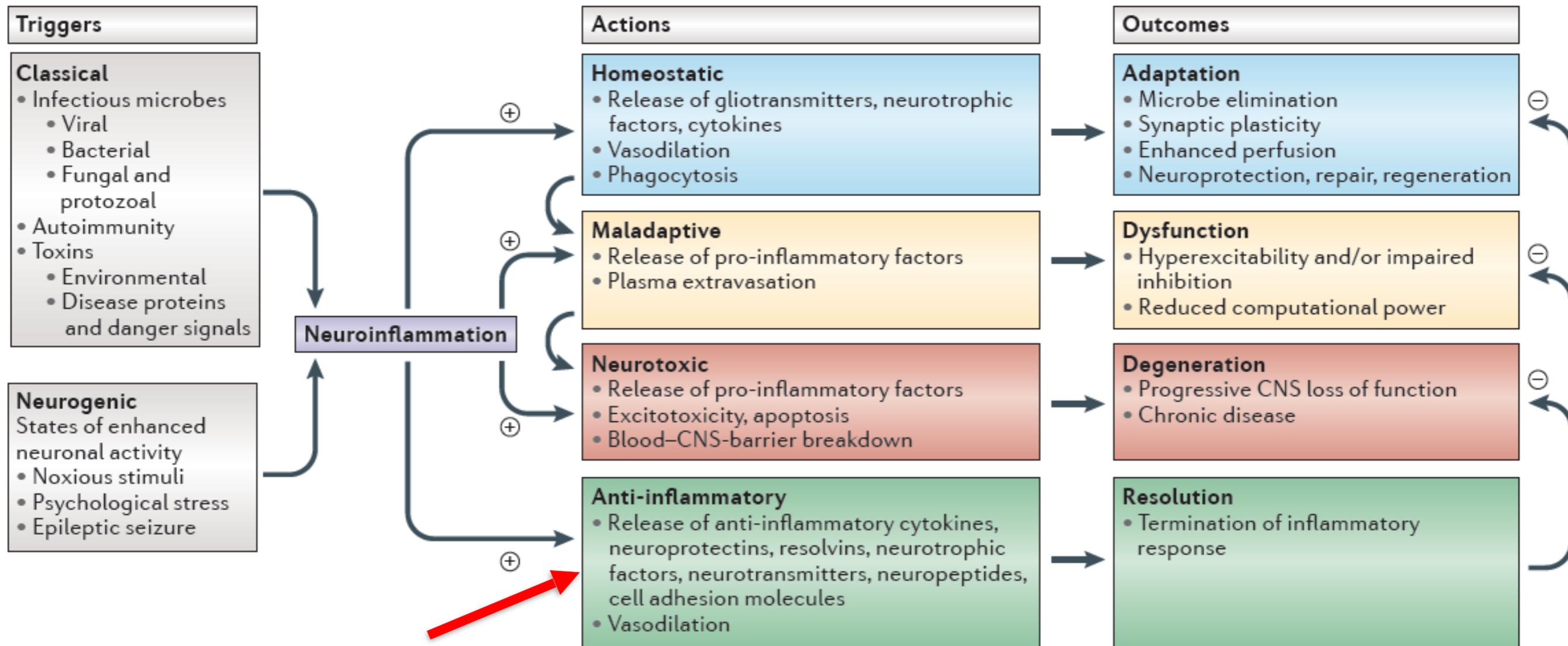
¿Cómo?



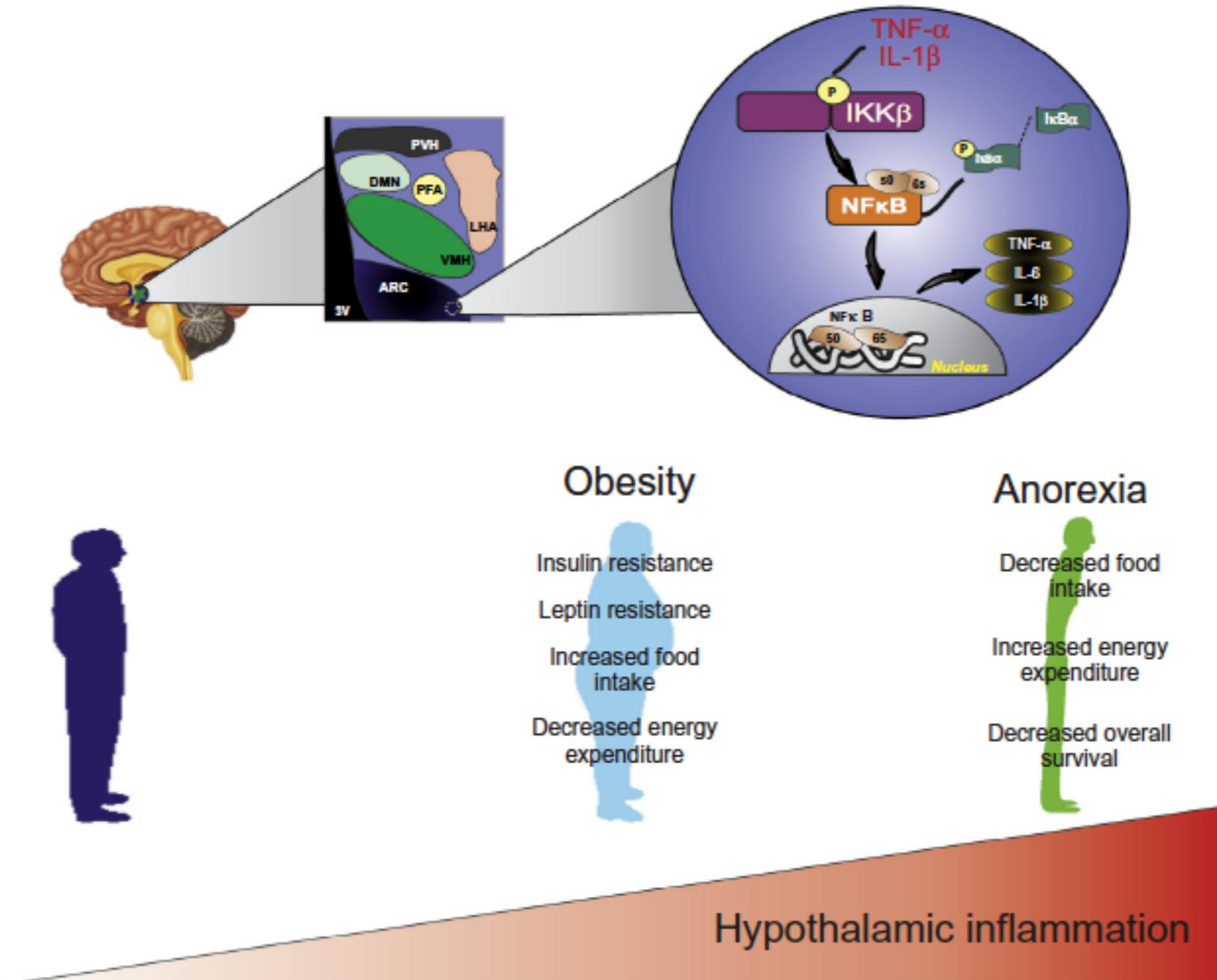
Verde:
PgE2 activa el eje HPA
ACTH + cortisol =
antiinflamatorio

IL1, LPS
Ambiente inflamatorio

La inflamación hipotalámica protege contra inflamaciones adicionales tanto en la periferia como centralmente. Dispara procesos de neurogénesis en el hipotálamo

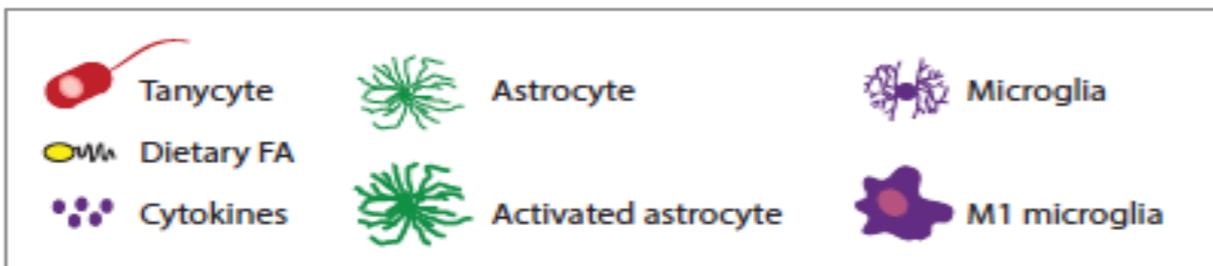
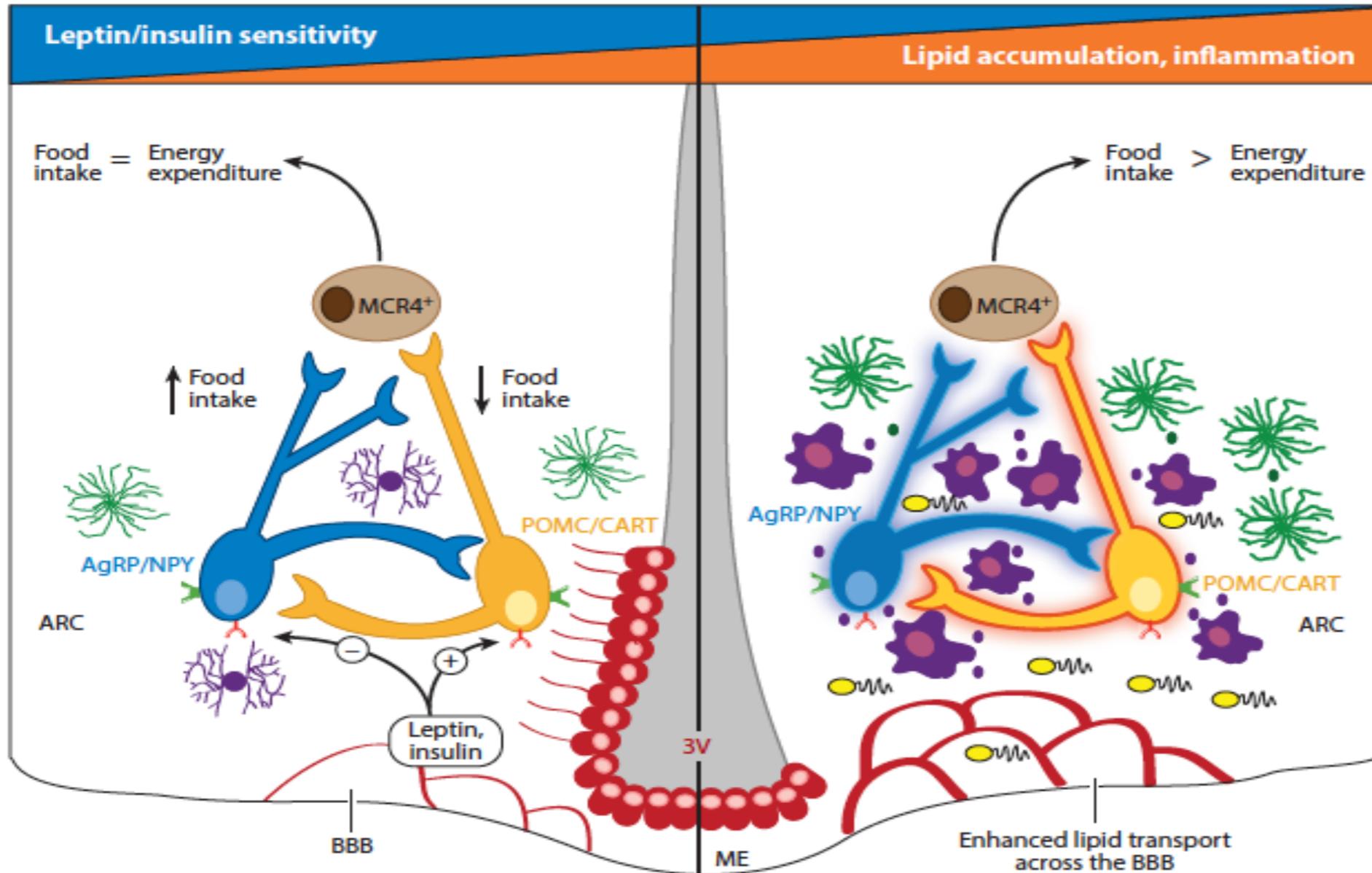


Inflamación hipotalámica prolongada, exceso de peso y anorexia

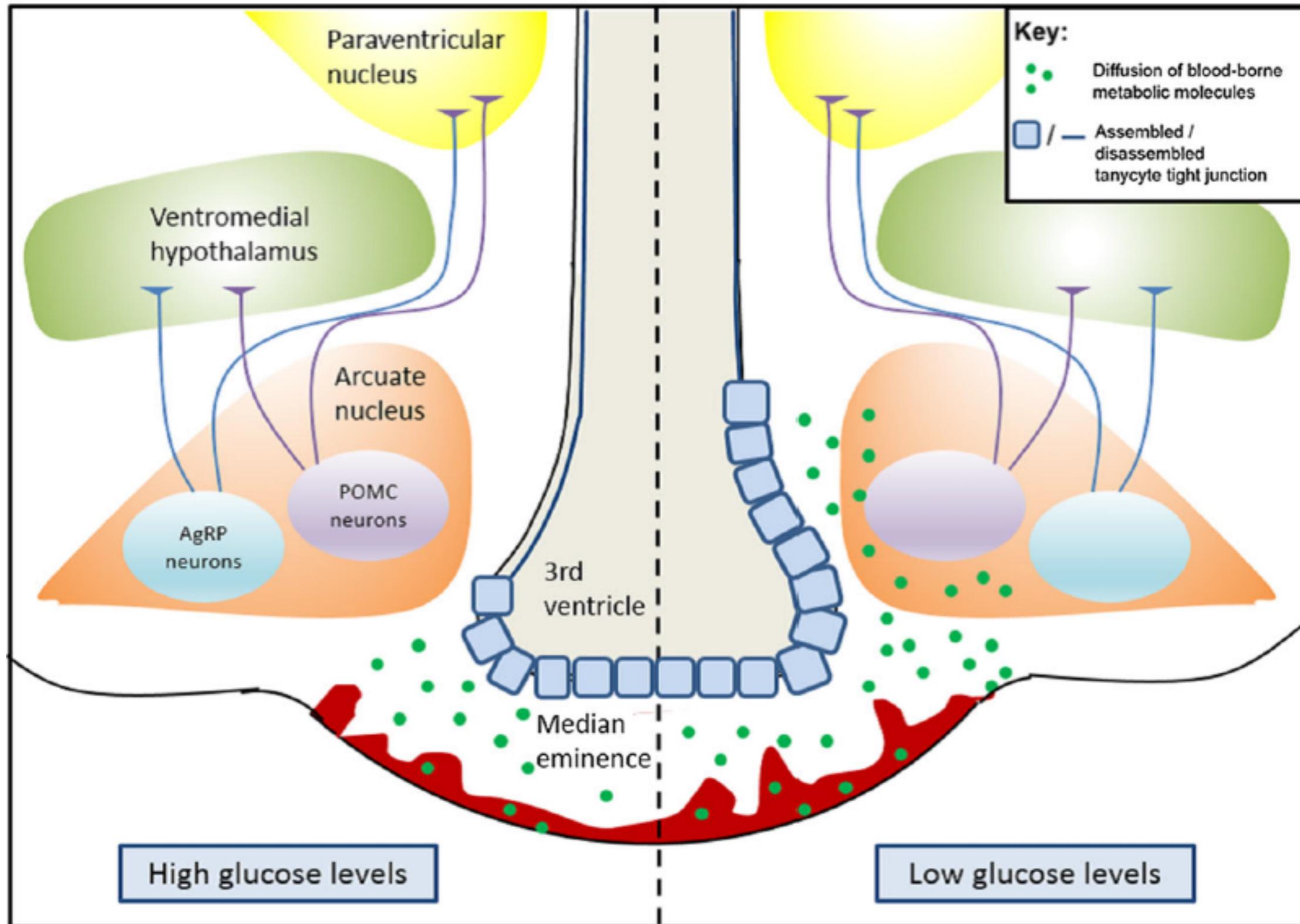


Grasa e inflamación

La inflamación conduce a la resistencia a la insulina y la leptina



Glucosa e inflamación



Fibromyalgia

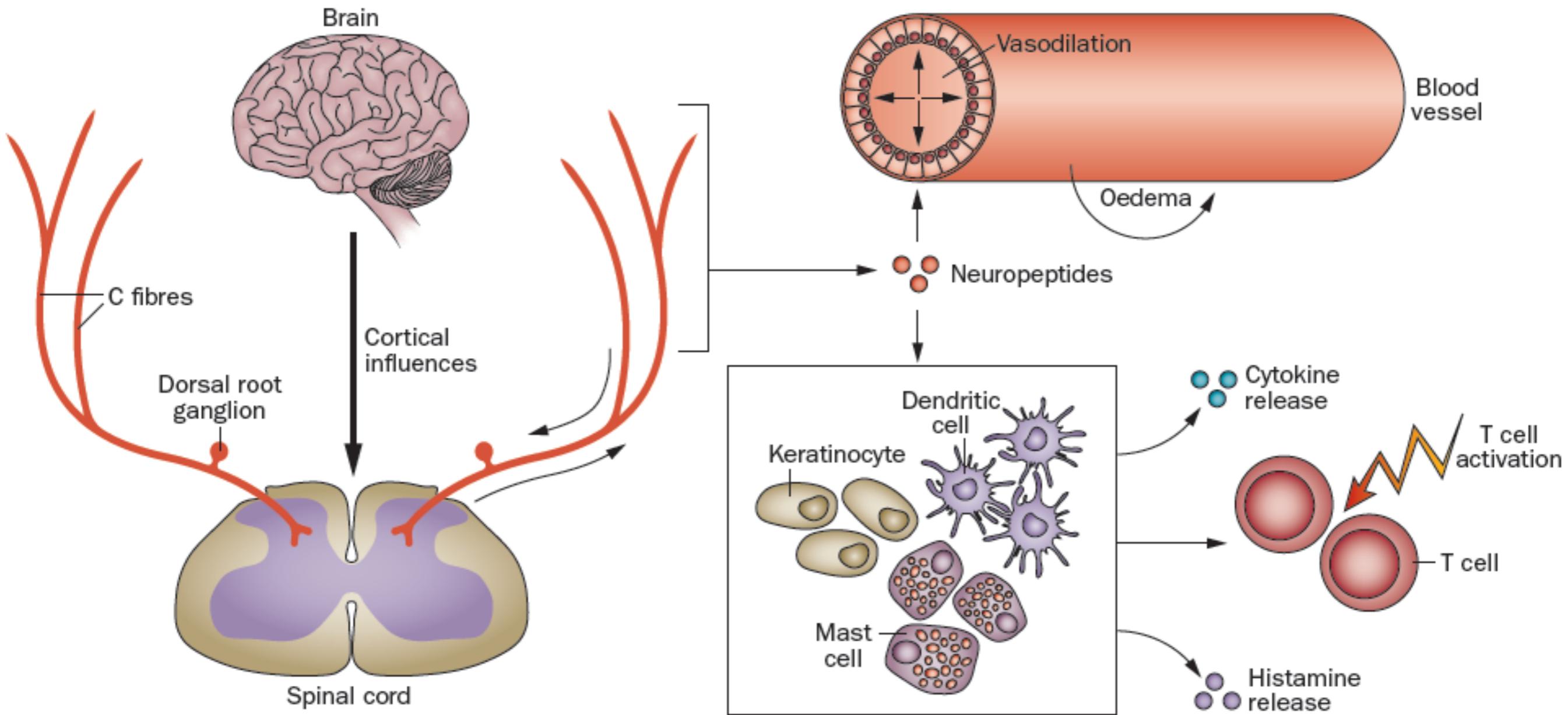


Figure 1 | Central and peripheral effects associated with release of neuropeptides by terminal C-fibres. Left panel: C-fibres transmit nociceptive input to the outer laminae of the spinal cord, where they interact with second-order neurons. These interactions are modulated by influences emanating from the brain and brain stem. Right panel: The C-fibres release neuropeptides, such as substance P, as part of an axonal reflex in peripheral tissues. These neuropeptides act on adjacent blood vessels and cells (including immune-related cells) to cause vasodilatation, oedema resulting from fluid extravasation, and activation of innate and humoral responses.

Neuroinflamación



Figure 2 | Clinical features of neurogenic inflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. **a** | Dermatographia elicited after gentle stroking of skin in a patient with fibromyalgia. **b** | Reticular skin discoloration in forearm of patient with fibromyalgia. **c** | Redness, swelling and allodynia of the left foot and ankle in a patient who developed complex regional pain syndrome after undergoing surgery for a metatarsal bone fracture.

Síntomas y medición

Table 1 | Clinical features of fibromyalgia and CRPS associated with neurogenic neuroinflammation

| Study | Feature | Neuropeptide-related mechanism |
|--|---|---|
| Chiu <i>et al.</i> (2012) ³² | Swelling | Increased vascular permeability |
| Chiu <i>et al.</i> (2012) ³² Birklein & Schmelz (2008) ³³ | Vasomotor changes, dermatographia, reticular skin discolouration, skin colour and temperature changes | Vasodilatation* and vasoconstriction [‡] |
| Birklein & Schmelz (2008) ³⁸ Herbert & Holzer (2002) ⁶² | Allodynia | Sensitization of nociceptors |
| Uceyler <i>et al.</i> (2007) ⁹⁷ | Cutaneous dysaesthesia, numbness, pins and needles sensation | Structural effects on C-fibres |
| Kramer <i>et al.</i> (2014) ⁶⁶ | Osteopenia (in CRPS) | Abnormal bone remodelling |
| Birklein & Schmelz (2008) ³³ | Increased hair or nail growth (in CRPS) | High local neuropeptide levels |

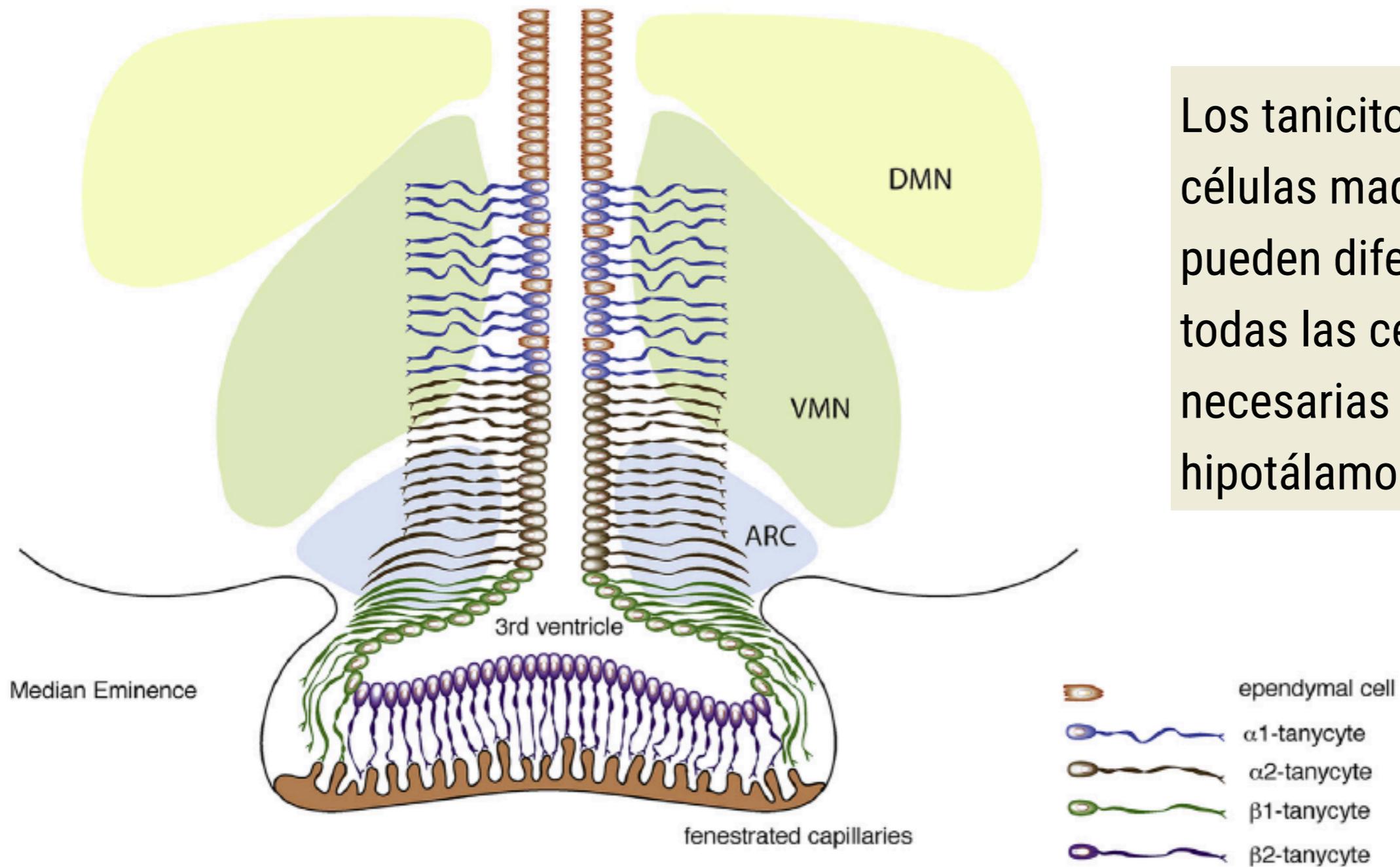
*From Chiu *et al.*³² †From Birklein & Schmelz.³³ Abbreviation: CRPS, complex regional pain syndrome.

Día 3

Solución:

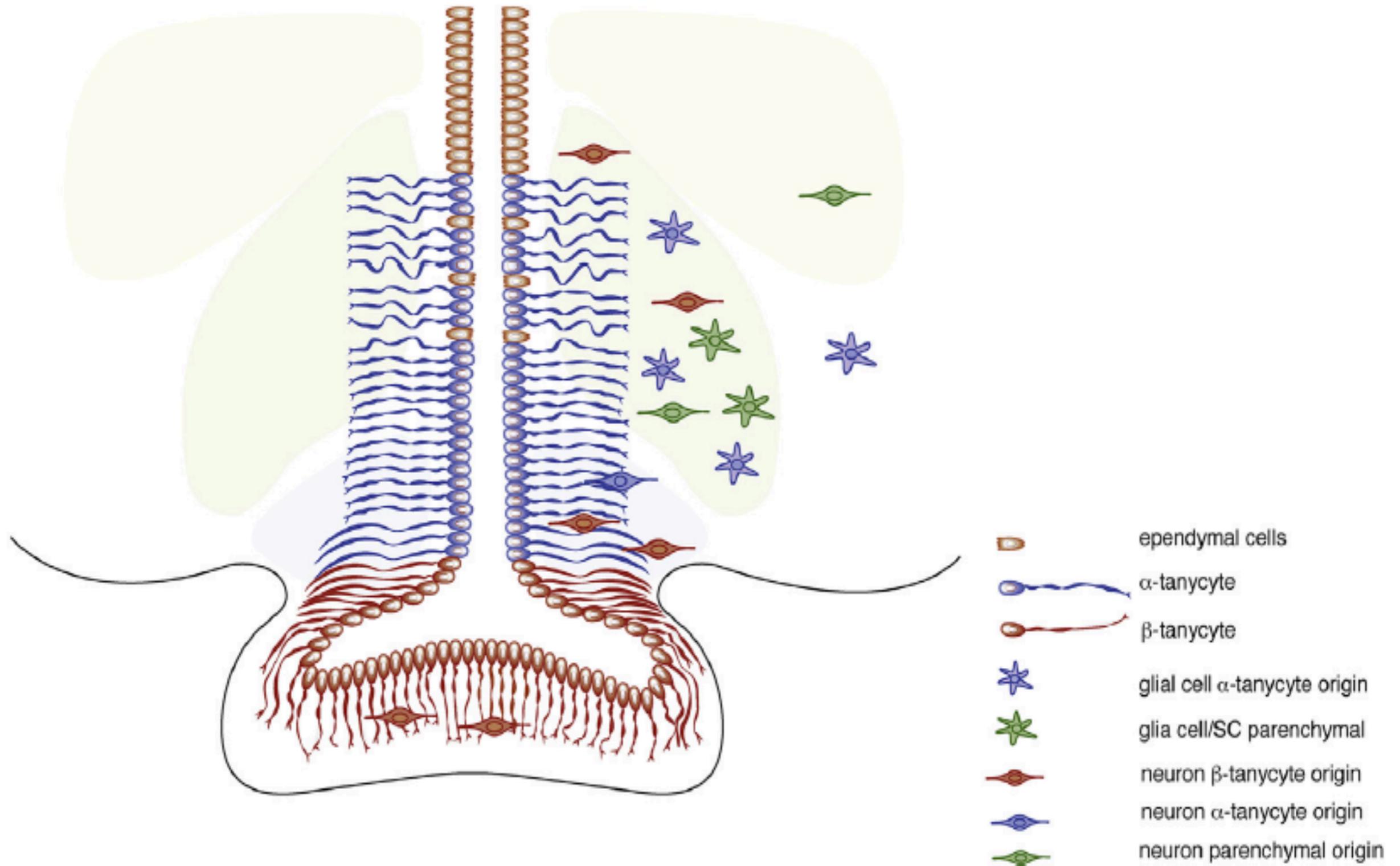
Recuperación del ritmo de los ejes de estrés

¿Todavía somos reparables?



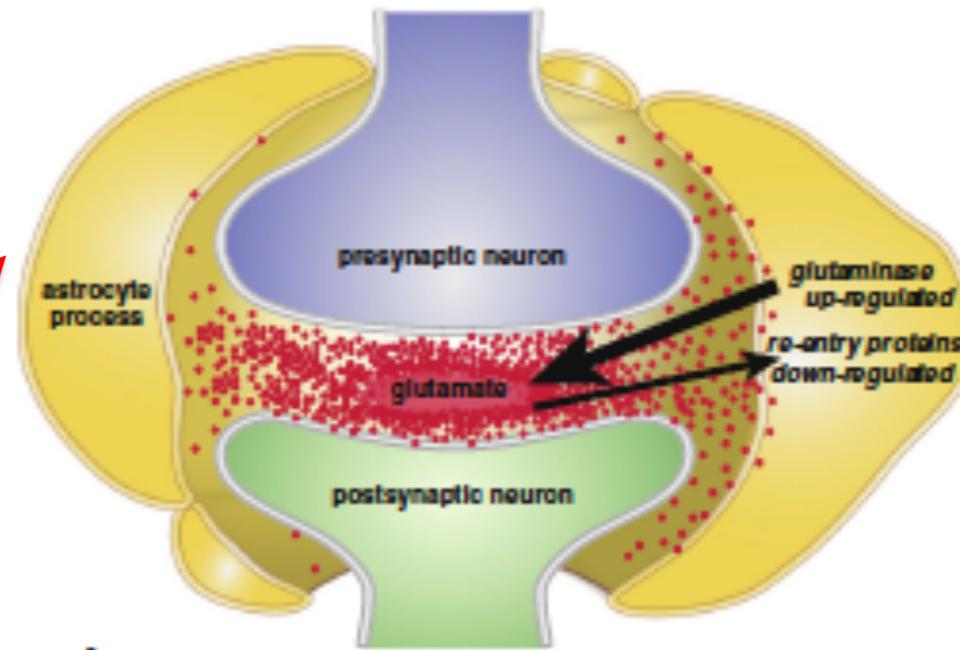
Los tanicitos son células madre que pueden diferenciarse en todas las células necesarias del hipotálamo

¿En todo?

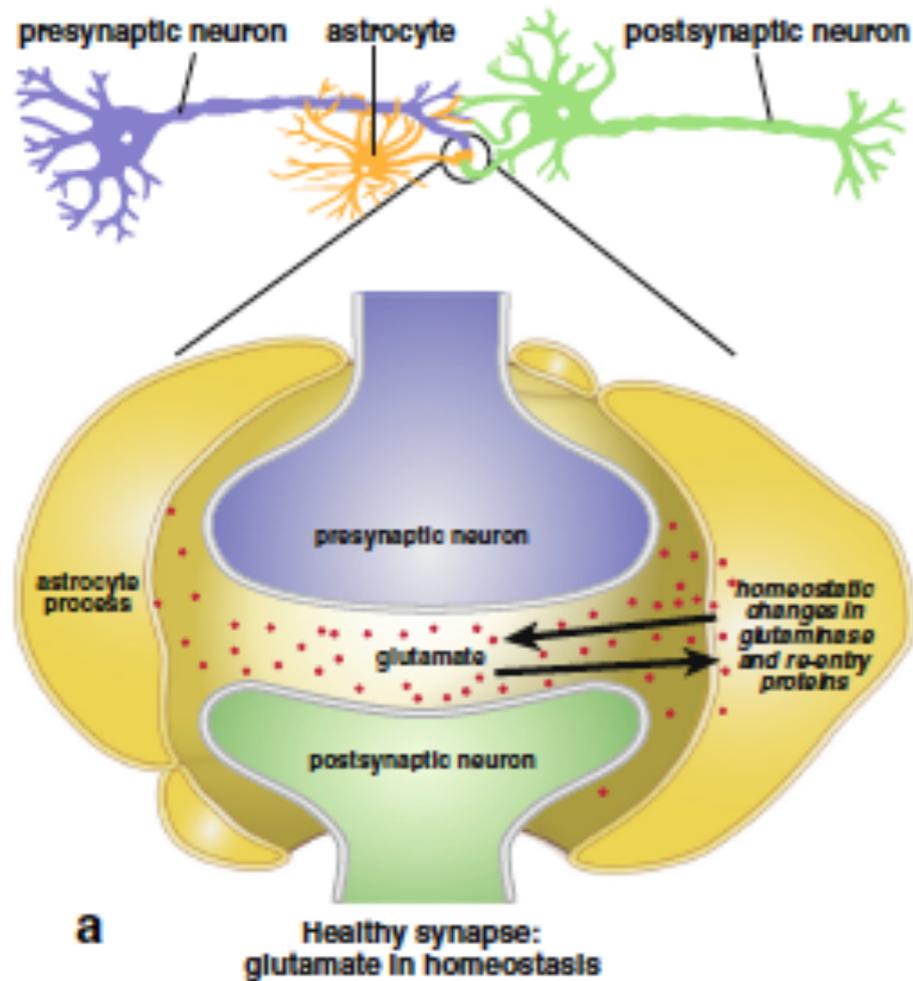


Inflamación = TNF + glutamato

Normal

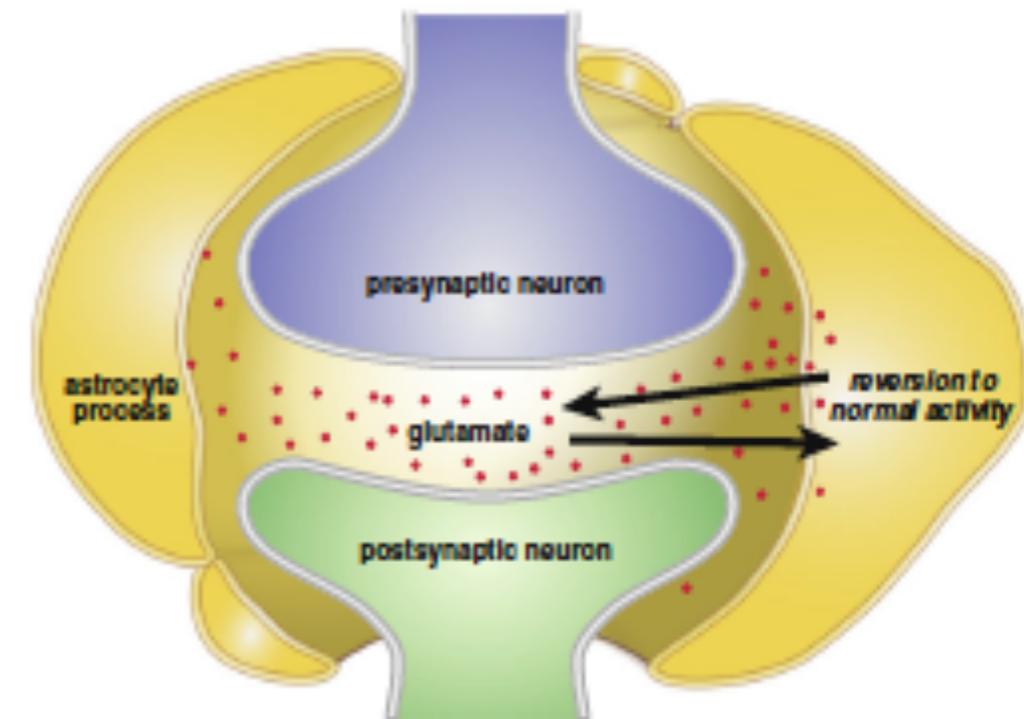


b Excess cerebral TNF: causes glutamate accumulation and excitotoxicity



a Healthy synapse: glutamate in homeostasis

Tratamiento anti-TNF



c Intracerebral anti-TNF treatment: bringing glutamate back to homeostasis

Aceite de pescado versus grupo de control

| Fatty acid | Frontal cortex | | Hippocampus | | Hypothalamus | |
|-----------------|----------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | Control | Fish oil | Control | Fish oil | Control | Fish oil |
| n-6 PUFA | | | | | | |
| C18:2,6(LA) | 6.06 ± 0.73 | 2.96 ± 0.55* | 3.28 ± 1.43 | 3.26 ± 1.41 | 5.16 ± 1.20 | 2.60 ± 1.04* |
| C20:2,6(EDA) | 0.14 ± 0.03 | 0.27 ± 0.00* | 0.14 ± 0.01 | 0.20 ± 0.02* | 0.12 ± 0.05 | 0.13 ± 0.04 |
| C20:3,6(DGLA) | 0.38 ± 0.10 | 0.72 ± 0.01* | 0.62 ± 0.02 | 0.95 ± 0.08* | 0.58 ± 0.18 | 0.69 ± 0.12 |
| C20:4,6(AA) | 11.34 ± 0.49 | 7.06 ± 1.41* | 12.13 ± 0.96 | 10.97 ± 1.08 | 8.75 ± 1.54 | 10.31 ± 0.97 |
| C22:4,6(DTA) | 1.36 ± 0.42 | 2.71 ± 0.02* | 3.47 ± 0.30 | 2.41 ± 0.12* | 2.96 ± 0.73 | 3.91 ± 0.38 |
| Total | 19.28 ± 0.53 | 13.71 ± 0.04** | 19.64 ± 0.31 | 17.80 ± 0.29* | 17.56 ± 1.47 | 17.65 ± 0.62 |
| n-3 PUFA | | | | | | |
| C18:3,3(ALA) | 0.59 ± 0.23 | 0.21 ± 0.08 | 0.23 ± 0.11 | 0.34 ± 0.25 | 0.47 ± 0.08 | 0.24 ± 0.10 |
| C22:5,3(DPA) | 0.05 ± 0.03 | 0.09 ± 0.09 | 0.16 ± 0.01 | 0.22 ± 0.02 | 0.11 ± 0.05 | 0.23 ± 0.06 |
| C22:6,3(DHA) | 15.49 ± 0.66 | 23.57 ± 0.39 ** | 18.42 ± 0.79 | 23.16 ± 1.04 | 13.53 ± 0.31 | 17.99 ± 0.23* |
| Total | 16.13 ± 2.47 | 23.87 ± 0.40* | 18.81 ± 0.69 | 23.72 ± 1.82* | 14.11 ± 0.83 | 18.46 ± 1.10* |
| SFA | 52.97 ± 3.94 | 41.57 ± 0.00* | 44.34 ± 1.64 | 39.86 ± 0.73* | 50.71 ± 4.15 | 42.86 ± 3.90 |
| MUFA | 15.89 ± 1.13 | 16.57 ± 0.37 | 18.29 ± 0.26 | 18.95 ± 1.46 | 17.59 ± 0.67 | 21.03 ± 1.27* |
| PUFA | 35.41 ± 1.95 | 37.58 ± 0.36* | 38.45 ± 1.37 | 41.52 ± 1.82 | 31.68 ± 1.46 | 38.68 ± 1.65* |
| n-6/n-3 | 1.20 ± 0.02 | 0.57 ± 0.02** | 1.04 ± 0.04 | 0.75 ± 0.02** | 1.13 ± 0.02 | 0.91 ± 0.04* |

Palmitoiletanolamida: 1200 mg de PEA al día

| Source of pain | Study Design | n° | Regimen of m.PEA or u.m.PEA | Published Studies and Proceedings | Unpublished Studies |
|---|---|-----|--|-----------------------------------|----------------------|
| Lumbosciatica | Double blind, two doses, randomized, controlled m.PEA vs placebo + NSAIDs when needed | 636 | 1st arm 300mg/day m.PEA x 21 days 2nd arm 600mg/die m.PEA x 21 days +NSAIDs when needed | Guida G et al. 2010 (42) | |
| Carpal tunnel syndrome in diabetic patients | Open controlled randomized m.PEA vs no treatment | 40 | 1200mg/day m.PEA x 60 days | Assini A et al. 2010 (68) | |
| Carpal tunnel syndrome-course pre-and post-operative | Open controlled randomized u.m.PEA vs no treatment | 50 | 1200mg /day u.m.PEA x 60 days | | Evangelista M. 2015a |
| Carpal tunnel syndrome | Double blind, randomized, controlled u.m.PEA vs placebo + NSAIDs when needed | 48 | 1200mg/day u.m.PEA x30 days + NSAIDs when needed | | Zanette G 2015b |
| Radiculopathy (331) Osteoarthritis (54) Herpes Zoster (44) Diab. Neuropaty (32) Failed back surgery (76) Oncologic (22) Other diseases (51) | Open-label | 610 | 1200mg/day u.m.PEA x 21 days followed by 600mg/day u.m.PEA x 30 days (+anticonvulsant, opitoid and rescue drugs* except 90 patients) | Gatti A et al. 2012 (69) | |
| Low back pain | Open-label | 20 | 1200mg/day u.m.PEA + Oxycodone x 30 days | Desto P. 2011 (70) | |
| Diabetic neuropathy (11) Postherpetic neuralgia (19) | Open-label | 30 | 1200mg/day u.m.PEA +Pregabalin x 45 days | Desto P. 2010 (71) | |
| Diabetic neuropathy,(23) Traumatic neuropathy (7) | Open-label | 30 | 1200mg/day u.m.PEA x 40 days | Cocito D et al. 2014 (72) | |
| Post stroke | Open controlled, randomized, u.m.PEA + Phystotherapy vs only Phystotherapy | 20 | 1200mg /day u.m.PEA x 60 days followed by 600mg/day u.m.PEA x 30 days | Parabita M et al. 2011 (73) | |
| Neuropathic pain induced by chemotherapy | Open label | 10 | 1200mg /day u.m.PEA x 60 days | | Spada S. 2015c |
| Multiple Sclerosts | Double blind, randomized, controlled u.m.PEA vs placebo | 27 | 600mg/day u.m.PEA x 365 days | Montella S et al., 2014 (74) | |
| Charcot Marie Tooth | Open label | 12 | 1200mg/day u.m.PEA x 80 days | | Putzu GA. 2015d. |

Adaptógenos sistémicos

| | | |
|-----------------|---------------|----------------------|
| Hipotálamo | CRF | Curcumina |
| Hipófisis | ACTH | Berberina |
| GSR | Cortisol | Ribes Nigrum |
| Amígdala | CRF | Curcumina |
| Nuclei Raphei | Serotonina | Hypericum, Griffonia |
| Hipocampo | GABA | Valeriana Melisse |
| Sustancia negra | Dopamina | Mucuna Pruriens |
| Locus Coeruleus | Norepinefrina | Salvia Officinalis |
| | | L-Arginina |
| | | L-Acetil-Carnitina |

Estímulos horméticos

1. Rotura del tiempo sedentario
2. Ayuno intermitente
3. Alimentación intermitente - variación nutricional
4. Frío intermitente - para nosotros y nuestra flora
5. Calor intermitente
6. Bebida intermitente
7. Hipoxia intermitente
8. Hipercapnia intermitente
9. Comida hormética intermitente



PNI Europe

By Dr. Leo Pruimboom

**Muchas Gracias
por su atención**

**PNI Europe
2020 - 2021**