

I M O

INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA ORTOMOLECULAR

Un programa diseñado para iniciar al profesional de la salud en una medicina integral y predictiva de todas las patologías.



Escuela Iberoamericana de
Medicina Orthomolecular

Rodríguez Zía, María Alejandra
Introducción a la Medicina Orthomolecular / María Alejandra Rodríguez Zía. - 1a ed.
- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: María Alejandra Rodríguez Zía, 2022.

Libro digital, PDF - (Medicina Orthomolecular por la Dra. Rodríguez Zía / María
Alejandra Rodríguez Zía; 1)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-88-7136-3

1. Medicina. 2. Terapia Orthomolecular. 3. Bioquímica. I. Título.
CDD 613.26

1.ª edición digital en Argentina: noviembre de 2022

Todos los derechos reservados

© 2022 María Alejandra Rodríguez Zía
© 2022 María Alejandra Rodríguez Zía, de todas las ediciones

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-88-7136-3

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, la transformación, el alquiler, la distribución, la difusión, la venta, la cesión, la transferencia o la entrega de toda o parte de esta obra en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopias, digitalización u otros), sin el permiso previo y por escrito del editor. Tampoco se podrán crear obras derivadas de esta obra, ni realizar cualquier acto que viole los derechos de autor de la misma. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual y está penada por las leyes 11.723 y 25.446, y los Tratados Internacionales ratificados por la República Argentina.

Hecho el depósito que previene la Ley 11.723

FUNDADORA DE EIMO

ESCUELA IBEROAMERICANA DE MEDICINA ORTHOMOLECULAR



DRA. MARÍA ALEJANDRA RODRÍGUEZ ZÍA

Médica clínica y endocrinóloga
Experta en medicina ortomolecular

Con 38 años de carrera, pude comprobar que la medicina tradicional no estudia el **origen molecular** de las enfermedades crónicas, sino que palía sus síntomas. Descubrí la medicina orthomolecular y la adopté porque es la **herramienta predictiva de todas las patologías**, estudiándolas desde sus orígenes.

Introducción a la Medicina Orthomolecular

ESCUELA IBEROAMERICANA DE
MEDICINA ORTOMOLECULAR

SOBRE ESTE MÓDULO

La medicina ortomolecular aborda la salud y la enfermedad de forma **integral y personalizada**, abarcando todos los aspectos de la vida física, mental, emocional y ambiental del ser humano, demostrando su eficacia en la prevención y recuperación de pacientes.

En este módulo el médico obtendrá las herramientas necesarias para elaborar **recetas magistrales** a partir de nutrientes.

Desde el entendimiento de la bioquímica, tanto del organismo como de los alimentos, podrá **detectar las carencias nutricionales** de sus pacientes, **suplementar** en consecuencia, e indicar **medidas terapéuticas** para dolencias ya declaradas.

CONTENIDOS

BLOQUE
1

INTRODUCCIÓN

Aportes de la medicina orthomolecular -
Identidad de la medicina orthomolecular -
Historia de medicina orthomolecular -
Caminos de la energía

Pág. 1

BLOQUE
2

OXIDACIÓN, INFLAMACIÓN Y RESOLUCIÓN

Bioquímica de la oxidación celular -
Oxidación de los lípidos, proteínas y HLB -
Inflamación - Resoleómica

Pág. 8

BLOQUE
3

AMINAS VITALES. VITAMINA C, ESCORBUTO SUBCLÍNICO

Vitaminas - Vitamina C - Tocoferoles - Vitaminas
no antioxidantes - Vitamina B - Complejo B no
energizante - Vitamina D y Vitamina K

Pág. 34

BLOQUE
4

UTILIDAD DE CADA AMINOÁCIDO

Aminoácidos - Triptófano

Pág. 72

BLOQUE
5

MINERALES Y SUS SECRETOS

Minerales: Conociendo sus secretos - Cobre y
manganeso: Antioxidantes - Selenio
antioxidante - Fósforo: ATP - Fe: Doble Filo

Pág. 98

MEDICINA ORTOMOLECULAR

INTRODUCCIÓN

La medicina orthomolecular antecede varios años y es la precursora de la medicina antienvjecimiento.

El doble premio Nobel, Linus Pauling, fue quien acuñó la palabra ortomolecular por primera vez. Este doctor en química, había estudiado los procesos de oxidación de la célula y a partir de allí es que se avanzó en el

conocimiento de los procesos que pudieran enlentecer la oxidación celular para poder tener mayor tiempo y calidad en sus funciones.

Estos conceptos fueron tan revolucionarios que, con el paso de los años, se convirtieron en la base para una verdadera prevención de muchas enfermedades y por lo tanto de un aumento del tiempo de vida.



APORTES DE LA MEDICINA ORTHOMOLECULAR

A LA MEDICINA TRADICIONAL

La Medicina Orthomolecular (M.O.) es bioquímica médica aplicada a la clínica. Desde sus orígenes aportó los conocimientos, hoy totalmente aceptados, sobre:

- Stress oxidativo
- Sistema antioxidante endógeno y exógeno(4)
- Lipoproteína A(5)
- Homocisteína, molécula relacionada con la desnutrición(6)
- Efectos antiinflamatorios de los ácidos grasos omega 3 (7)
- Funciones preventivas del Selenio, Vit. E, Vit. C, Zinc y Mn(8).
- Acciones preventivas de las isoflavonas.(9)
- Marcadores de osteoporosis: piridinium, deoxipiridinium.(10)
- Acciones preventivas de la Vit. E, para la enfermedad de Alzheimer, de la enfermedad cardiovascular y cerebro vascular.

IDENTIDAD DE LA MEDICINA ORTHOMOLECULAR

El estudio exhaustivo de la bioquímica del paciente desde la medicina convencional, profundizado por la medición de minerales y vitaminas. Los productos de oxidación de las grasas, proteínas e incluso del ADN. El sistema antioxidante endógeno. La capacidad antioxidante total, los neurotransmisores, por todas las vías que la tecnología nos pueda aportar.

Las terapias que la M.O. aportan a la prevención de enfermedades, la longevidad y ayuda a tratamientos de la medicina convencional en base a sustancias propias del cuerpo y/o de los alimentos para equilibrar la bioquímica que estudió en forma totalmente personalizada.

No hay dos personas iguales, ni hay dos momentos iguales en la vida de una persona, por lo que la práctica seria de la M.O. debe ser personalizada.

HISTORIA DE MEDICINA ORTHOMOLECULAR

EN ARGENTINA



Desde hace más de 20 años, hubieron profesionales que intentaron difundir las bases de esta medicina con grandes trabas, por lo que solo se lograron realizar 4 congresos a partir del año 2007, con gran aumento del interés de la población médica.

La difusión de la M.O. en la Argentina tuvo un puntapié inicial confundiéndola con la medicina estética.

La población general desde los medios fue confundida y, hasta el día de hoy considera que la M.O. puede ayudarla a estar y verse más joven.

Por otro lado, los médicos, que desde hace años practican la medicina estética y cirugía plástica, fueron demandados por pacientes que acudían a centros de estas especialidades buscando los tratamientos propios de la M.O.

Inicialmente los profesionales expertos en estética no tenían la formación clínica y bioquímica para el ejercicio de la M.O.

Por esta razón urge la necesidad de la formación básica en bioquímica aplicada a la clínica, para que se corrija el rumbo que tomó la M.O. en Argentina.

Para la aplicación de la M.O. es necesario tener experiencia en clínica médica, como base para la indicación de estas terapéuticas.

CAMINOS DE LA ENERGÍA

Las plantas tienen la capacidad de tomar el CO₂ del aire, unirlos con el agua y, utilizando la energía solar, formar glucosa y eliminar 6 moles de O₂ por cada mol de glucosa. Esta es una reacción endergónica o de ahorro de energía.

Los animales herbívoros comen las plantas y pueden extraer de la celulosa, la glucosa, el ser humano debe de consumirla desde las carnes o vegetales que le aporten almidones.

Cuando la glucosa ingresa al cuerpo se produce una reacción exergónica, o sea con salida de energía, en la cual cada molécula de glucosa produce 6 moléculas de CO₂ y 6 moléculas de agua. El CO₂ se expira y el agua se utilizará en los procesos fisiológicos o se eliminará a través de la orina, el sudor y la respiración. En esta reacción se eliminó la misma cantidad de energía, por molécula de glucosa que la que se utilizó en la formación de la glucosa en las plantas.

Si la energía que se produce en la degradación de la glucosa se liberara de golpe en la célula, se produciría un calor que es incompatible con la vida. Por esta razón en los seres vivos las oxidaciones o sea la salida de electrones y de energía se producen en etapas de liberación lenta, comandada por deshidrogenasas para que la energía sea captada por las células y los electrones sean aceptados (reducción) en forma creciente. Por esta razón en la naturaleza existe la cadena respiratoria, en la cual al final de ella es utilizado el oxígeno que respiramos, formándose agua.

En la matriz mitocondrial se dan 2 mecanismos oxidativos que son el Ciclo de Krebs(17), en el cual se queman la molécula de glucosa generando protones, y la -oxidación(18), en la cual se queman los ácidos grasos.

En la membrana interna de la mitocondria se encuentra la estructura enzimática de la cadena respiratoria, la estructura enzimática de la síntesis de ATP (fosforilación oxidativa)(19) y las enzimas que producirán la apoptosis mitocondrial.

Uno de los componentes de la cadena respiratoria es la coenzima Q10 o Ubiquinona, esta es una molécula liposoluble que se puede mover a lo largo de la membrana interna de la mitocondria y conduce los electrones reduciéndose y oxidándose constantemente (tomando y dejando electrones).

Los citocromos son hemoproteínas que están adheridas a la parte externa de la membrana interna mitocondrial, cerca de las cardiolipinas (fosfolípidos exclusivos de la mitocondria). Tienen menos movilidad que la coenzima Q10. Hay 5 tipos diferentes que se ordenan por su potencial de reducción y espectro de absorción de luz, de menor a mayor.

Los citocromos ordenados según su capacidad de unirse a los electrones (reducción) son: Cit. b566 – b562 – c1 – ca – ca3

El citocromo b y c tienen un grupo hemo igual al de la hemoglobina, y con la coenzima Q forman el complejo Ubiquinona-citocromo c reductasa, que pasa los electrones del citocromo b al citocromo c.

Los cuatro complejos de la cadena respiratoria ocupan todo el espesor de la membrana interna mitocondrial y son inmóviles.

El complejo I recibe e- del NADH procedente del Ciclo de Krebs y se los entrega a la coenzima Q.

El complejo II recibe los e- del NADH igual que el complejo I. El complejo III entrega e- de la coenzima Q al citocromo C.

El complejo IV cataliza la reducción del O₂ a agua. Esta es la enzima citocromo oxidasa que es regulada por el ON y que puede ser inhibida por cianuro y monóxido de carbono.

El traslado de e- es un proceso exergónico. En cada paso se libera energía, esta energía se utilizará en la transferencia de fósforos inorgánicos al ADP, produciéndose ATP y agua en una reacción endergónica o de ahorro de energía.

En la cadena respiratoria hay 3 lugares en los que se genera la energía, por cada par de e- cedidos por el NADH se producen 2,5 moléculas de ATP, y por cada par de e- cedidos por un FADH se produce 1,5 moléculas de ATP.

La cadena respiratoria bombea H⁺ al exterior de la matriz, por cada e- que se transloca, se libera 1 protón y crea un gradiente electroquímico. Los H⁺ no pueden atravesar la capa interna de la membrana, por lo cual para entrar nuevamente a la matriz mitocondrial lo deben hacer contra el gradiente electroquímico usando la maquinaria F₀F₁ de la Fosforilación oxidativa y al regresar a la matriz proveen la energía que se utilizará en esta estructura para unir ADP + P = ATP.

Los protones van al lado citosólico de la mitocondria y deben volver a entrar, el gradiente electroquímico que se produce por tener más protones fuera de la mitocondria disminuye el PH, lo cual también ayuda a que reingresen.

Se denomina complejo Q a la cadena de transporte de protones y electrones que, la coenzima Q10 debe realizar desde el complejo 1 hasta el complejo 4 donde, a su vez los e- son transportados por los citocromos b-c-a, el citocromo c es móvil y es el que realiza el último paso de los e- a la enzima Citocromo Oxidasa, Es esta enzima la que los une al O₂.

De esta manera verdaderamente respiramos.

El ejercicio es lo que asegura que las mitocondrias puedan accionar y utilizar el O₂ que llega desde la ventilación.

Las Fosforilación oxidativa ocurre en la capa interna de la mitocondria. Consiste en una gran estructura fundamentalmente proteica y es la llamada ATPasa y ATP sintetasa, dado que cumple las 2 funciones: la de degradar el ATP y también la de sintetizarlo.

La fracción F₀ está instalada en la membrana interna y fijada allí y la fracción F₁ se encuentra dentro de la matriz mitocondrial. La fracción F₁ tiene varias subunidades importantes: 3, 3 y 1 , y otras denominadas Y.

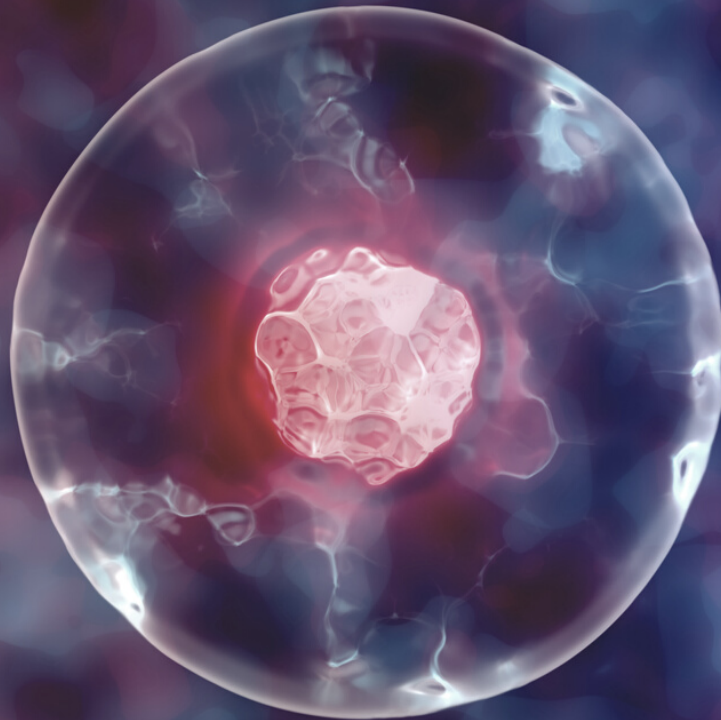
La fracción F₀ consta de las subunidades: a, b y c. Las subunidad c llegan a ser 10 por cada ATPasa, esto es porque cumple funciones de canales de protones transmembrana (un canal por cada protón).

La F₁ funcionando sola, aislada, degrada al ATP en 2 porciones ADP-P.

La unidad F₀-F₁ funciona como una verdadera sintetasa, es una máquina rotatoria en donde los protones que entran a través de las subunidades c le dan la energía para que el anillo formado por las subunidades c gire y en cada uno de los giros, se produce una unión de un ADP a un P. Consideremos que cada vuelta de la fracción F₀ produce 2,5 moléculas de ATP cada 2 electrones transportados por la cadena.

Para la síntesis de ATP, el P que entra a la matriz lo hace en forma inversa a la salida de un OH por lo cual, la mitocondria así se deshace de los OH. Sabemos que el intercambio de H se realiza gracias al transportador NAD, este NAD es dependiente de la provisión de vitamina B3. Hay un NAD mitocondrial y otro en el Citosol dado que, la membrana interna de la mitocondria no permite el pasaje de los NAD. El NAD mitocondrial capta los H que entran a través de la Fosforilación oxidativa y se recicla, recibiendo los protones que llegan desde el ciclo de Krebs, transformándose en NADH y nuevamente entregando el protón hacia el exterior de la matriz.

Toda esta maquinaria llega a producir entre 40 a 100 kg de ATP por día, en un cuerpo humano promedio de 70 kg sano, en reposo. Estas moléculas de ATP salen de la mitocondria para cumplir funciones de todo tipo en la célula y vuelve a entrar como ADP para ser re-sintetizado en esta maquinaria. En una palabra la energía se recicla.



BLOQUE

2

OXIDACIÓN, INFLAMACIÓN Y RESOLUCIÓN

Bioquímica de la oxidación celular -
Oxidación de los lípidos, proteínas
y HLB - Inflamación - Resoleómica

¿QUÉ ES UN RADICAL LIBRE?

Es un átomo con un número impar de electrones en la última órbita, y sin coincidencia numérica entre protones y electrones. Por ser muy inestable tiene una vida media extremadamente corta, lo cual hace muy difícil su medición. Si un radical libre se oxida significa que pierde electrones y se reduce, por ganar electrones. Estas son reacciones redox de alta velocidad y constantes.

La molécula de oxígeno tiene 16 electrones, cuando gana un electrón (17 electrones) se transforma en un radical llamado superóxido. Esto es lo que ocurre cuando una manzana se expone al aire, se oxida y se pone marrón. Si le agregamos jugo de limón conserva su color blanco, esto es porque, a nivel atómico, la vitamina C consigue producir la acción antioxidante sobre la producción de superóxido.

Fisiológicamente, cuando respiramos, el 98% del oxígeno que ingresa cumplirá su misión en la última parte de la cadena respiratoria, produciendo la generación de agua, pero el 2 al 5 % generará radicales libres.

O sea que la citocromo oxidasa no unirá el e- al $\frac{1}{2} O_2$ y se formará el primer RL, que es el superóxido.

Una dosis de 2 a 5 % de RL es necesaria para mecanismos fisiológicos de oxidación, a saber:

Formación mitocondrial:

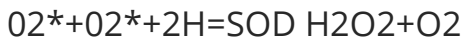
- Cadena respiratoria mitocondrial
- Fagocitosis
- Citocromo P450(23)
- Xantino oxidasa(24)
- Metabolismo del ácido araquidónico(25)

Formación extramitocondrial:

- Óxido nítrico(26)
- Isquemia y reperfusión(27)
- Explosión respiratoria
- Inflamación
- NAD y NADH
- FAD y FADH
- Oxidasas(32)
- Disociación de la Hb (2-3 DPG)

Sistema antioxidante endógeno

La primera enzima que va a actuar fisiológicamente es la superóxido dismutasa. A nivel mitocondrial existe la SOD dependiente del manganeso y, a nivel citoplasmático, la SOD dependiente de Zn y Cu. Esta enzima toma un electrón del superóxido y se lo entrega a un hidrógeno neutralizando los radicales libres y produciendo dos moléculas llamadas peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y O₂.



El peróxido de hidrógeno normalmente producido es tomado por dos enzimas, la glutatión peroxidasa y la catalasa, estas desdoblan el H₂O₂ y lo transforman en H₂O y O₂.

Todo esto es el normal funcionamiento de una célula sana.

Clasificación del sistema de defensa antioxidante

La célula desde su origen tiene un sistema para mantener en equilibrio los ROS, los antioxidantes son:

a) Enzimáticos

- Superóxido dismutasa (SOD)
- Catalasa
- Glutatión peroxidasa

b) No enzimáticas

b.1 .Hidrosolubles

- Vit.C
- Flavonoides

b.2 .Liposolubles

- Vit.E
- Coenzima Q10
- Carotenos

La primera enzima que combatirá el primer RL es la SOD, esta enzima está en el citoplasma y mitocondria. La SOD citoplasmática depende del Zinc y del Cobre y la SOD mitocondrial depende del manganeso, esta última es el 66% de la SOD que contiene la célula.

La SOD va a producir la transformación del radical superóxido en un ROS que es el H_2O_2 .

Luego la catalasa, una enzima que contiene Hierro, muy abundante en los peroxisomas y su función es transformar el H_2O_2 en agua y oxígeno.

La enzima GLUTATIÓN PEROXIDASA es la más importante en el sistema antioxidante endógeno y se considera que es la que sostiene el equilibrio redox de la célula.

Esta formada por glicina, glutamina, y N- Acetyl – Cisteína (glutati6n) y depende del Selenio.

Adem6s la glutati6n peroxidasa es mantenida en actividad constante gracias a otra enzima llamada glutati6n reductasa que, mantiene el glutati6n reducido para que pueda volver a actuar. La glutati6n reductasa depende de Rivo flavina o Vit B2.

El sistema de glutati6n peroxidasa/ reductasa es fundamental para impedir la oxidaci6n de los l6pidos, este sistema se encuentra en las mitocondrias y en los peroxisomas.

La concentraci6n de glutati6n en el organismo var6a seg6n los tejidos. La m6xima concentraci6n la encontramos en el cristalino, dado que es un tejido que est6 constantemente sometido a la foto radiaci6n, le sigue el h6gado, que es el principal 6rgano que sintetiza el glutati6n, luego el ri6n y el m6sculo. La m6nima concentraci6n la encontramos en el plasma en forma de glutati6n libre y en forma de glutati6n unido a prote6nas, por ello su medici6n en sangre no tiene gran validez.

Actualmente en EEUU lograron una sustancia que aumenta hasta 300 veces la s6ntesis de glutati6n. Lograron unir la ribosa con la N-acetyl ciste6na y de esta manera mejorar la llegada de la ciste6na al citoplasma, esta mol6cula se denomina riboce6na. La dosis recomendada de riboce6na es de 500 mg por d6a (consultar a www.max.com).

Antioxidante no enzimático

El principal antioxidante no enzimático hidrosoluble es la Vit. C, los seres humanos solo la pueden adquirir por la alimentación, dado que no hay síntesis endógena. Entra al organismo como ácido, quedando como radical ascorbilo y se elimina por la orina, como ácido dehidroascórbico.

Como antioxidante la Vit. C no pasa las membranas lipídicas pero reacciona en forma directa con los radicales libres que se encuentran en el espacio extracelular. A pesar de no pasar las membranas bilipídicas regenera la Vit. E oxidada que se encuentra en el espacio lipídico pero que, expone una parte de su molécula para que llegue la acción de la Vit. C.

El radical ascorbilo en la orina es indicador de stress oxidativo porque significa la mayor oxidación de la Vit. C.

El principal antioxidante liposoluble enzimático es la Vit. E.

La Vit. E proviene de la dieta, ingresa con los quilomicrones y forma parte de las lipoproteínas HDL y LDL. Hay 4 moléculas de Vit. E por cada molécula de LDL. Hay 4 especies químicas de Vit. E el alfa, beta, gamma y delta tocoferol.

La acción fundamental de la Vit. E es interrumpir la cadena de propagación en la oxidación lipídica (bomba atómica).

También a nivel de la piel puede atrapar al oxígeno singulete.

A través de su acción antioxidante estabiliza la membrana y aumenta su fluidez.

Una de las limitaciones de la Vit. E es que rápidamente se oxida. Por esta razón es fundamental conocer que necesita de la acción antioxidante conjunta de la Vit. C para no transformarse en tóxica.

Si un paciente toma Vit. E sola por largo tiempo tendrá mayor aterosclerosis e hígado graso.

Otro de los antioxidantes que puede mantener reducida a la Vit. E es el ácido lipoico y la coenzima Q10.

Coenzima Q10

La ubiquinona se encuentra en todas las mitocondrias (66%) y en el citoplasma (33%), transmite los electrones en la cadena respiratoria por lo que, es fundamental para la generación posterior de ATP en la fosforilación oxidativa. Puede restituir a la Vit. E oxidada.

Carotenos

La única función de β -caroteno y del licopeno como antioxidantes es la reacción física con el oxígeno singulete en la piel.

Proteínas útiles como antioxidantes

Hay proteínas que pueden ayudar al sistema antioxidante dado que atrapan los minerales en estado iónico como el Hierro Férrico y el Cobre, moléculas que aceleran el stress oxidativo. Estas proteínas son: la transferrina que transporta el Hierro, la Ferritina que lo deposita y Ceruloplasmina que se une al Cobre en estado iónico.

Flavonoides

Proceden del reino vegetal y hay más de 5000 especies. Todos atrapan radicales libres y quelan metales.

Su acción antioxidante es de menor intensidad que la Vit. C y Vit. E pero de mayor duración. Por ejemplo Quercetina, Isoflavona, Antocianinas.

¿Qué es el estrés oxidativo?

Situación en la cual se pierde el equilibrio entre la generación de radicales libres y su neutralización por el sistema antioxidante endógeno, ya sea por el aumento en la velocidad de producción de los ROS (especies reactivas de O₂ y de nitrógeno), por la disminución de los niveles de antioxidantes o, por la combinación de ambas situaciones.

La disminución de antioxidantes frecuentemente es por carencia nutricionales (selenio, cisteína, manganeso, zinc, cobre), otra causa es el aumento del consumo de antioxidantes por intoxicación de metales pesados, y otra razón son las enfermedades infecciosas e inflamatorias que también consumen los antioxidantes endógenos.

Hay casos de carencias genéticas como el síndrome de Down (trisomía del par 21) que tiene una carencia en la expresión de la SOD mitocondrial, lo cual explica la menor expectativa de vida de estos pacientes.

El exceso en la producción de radicales libres puede ser producido por: luz solar (O₂ singlete, radiación, O₂ hiperbárico y exposición directa a toxinas). Los radicales libres más importantes a combatir son el OH, los lipoperóxidos, el O₂ singlete, el peróxido de nitrógeno, el ozono y el ácido hipocloroso).

Cuando la acción de la SOD, catalasa y glutatión peroxidasa es superada ya no se puede neutralizar el exceso de producción de H₂O₂, y es allí donde comienza:

La reacción de Fenton: **H₂O₂ + Fe (2) + OH + OH* (RL)**

Esta reacción nos muestra cómo el hierro, abundante en la sangre, en estado iónico y ferroso, desdobra el ROS (H₂O₂) en 2 OH. Las moléculas de OH no son neutralizadas por ningún antioxidante endógeno, sólo pueden ser neutralizadas por antioxidantes exógenos, a saber:

- Vitamina C
- Resveratrol
- DMSO
- Pycnogenol
- Manitol

Es un problema si nuestra dieta no contiene, como mínimo, vitamina C.

Los niveles fisiológicos de producción de H₂O₂ son de 10 mM/h, cuando llega a niveles superiores de 10 hay señales de stress oxidativo y se pone todo el sistema antioxidante en actividad.

Cuando los niveles de H₂O₂ llegan a 1000 mM/h hay citotoxicidad, el radical OH difundirá rápidamente por la membrana plasmática y producirá una reacción en cadena oxidando los fosfolípidos, llevando al aumento de la permeabilidad con entrada de calcio y sodio, produciendo daño mitocondrial, en las proteínas y en el ADN.

La reacción de Fenton se complementa con la reacción de Haber Weis:

O₂* + Fe (3) = O₂ + Fe (2) + H₂O₂ = Fe (2) + OH + OH* (RL)

En donde vemos que el superóxido eterniza la producción de H₂O₂ reaccionando directamente con el Fe y produciendo una molécula de O₂ más una molécula de H₂O₂.

El O₂ singlete es otro ROS, no considerado radical libre dado que no tiene un número diferente entre protones y neutrones, pero es un átomo muy inestable debido a que tiene alterado su spin.

Normalmente los electrones de la última órbita del O₂ giran en sentidos opuestos, así mantiene su estabilidad, pero en el caso del O₂ singlete la activación de la luz ultravioleta le produce un cambio en el giro de estos electrones haciendo que el movimiento sea para el mismo lado. Esto lo transforma en una molécula inestable y apta para ceder en forma rápida un electrón y comenzar una reacción redox. A nivel de la piel la reacción más dañina será la peroxidación de lípidos, dando como resultado la lipofucsina, que son depósitos de la oxidación de los lípidos bajo la piel (manchas café con leche).

El nutriente que puede evitar la acción dañina del O₂ singlete es el β -caroteno y el licopeno contenidos en los vegetales de color (zanahoria, tomate, etc.)

Antioxidantes nutricionales:

- Mn
- Zn
- Cu
- Se
- Vitamina E
- Vitamina C
- Bioflavonoides
- NAC
- Coenzima Q10
- NADH
- Ribosa
- Resveratrol (polifenoles)

Por ejemplo, normalmente la LDL contiene 4 moléculas de vitamina E, esta funciona como un antioxidante del colesterol, pero al ser una molécula liposoluble se oxida rápidamente y queda depositada, para ello requiere el rescate constante de otro antioxidante que sea hidrosoluble y que pueda excretarse ya oxidado como la vitamina C. La carencia de vitamina C llevará a tener un LDL oxidado que será el origen del proceso inflamatorio de la aterosclerosis.

La glutatión peroxidasa también rescata a la vitamina E y la naturaleza ha creado la forma de que al quedar esta enzima oxidada, exista otra que la reduzca, llamada glutatión reductasa, pero esta también es dependiente de la vitamina B2 o riboflavina de la dieta.

Es decir que el sistema redox innato, a saber: SOD, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa; es dependiente, como mínimo, de un nutriente que es la vitamina B2, además de selenio y N-ACETIL-CISTEÍNA

Oxidación de los lípidos

Los Lípidos son el sustrato más fácil de agredir por el radical OH dado que un radical OH puede destruir toda una membrana plasmática si no estuviera protegida.

La primera etapa es cuando el OH quita un átomo de hidrógeno a la cadena de carbonos del ácido graso. El lugar elegido por el OH es el hidrógeno más cercano a la doble ligadura dado que allí existe una baja energía para hacer la disociación más fácil.

Luego se produce la fase de propagación dado que la molécula quedó con una disparidad entre electrones y protones, o sea, quedó siendo un lipoperóxido que inmediatamente reaccionan entre ellos y desencadenan masivamente la reacción de Fenton y Haber Weis utilizando metales que catalizan estas reacciones como el hierro, luego se llega a la etapa de terminación, ya sea por una neutralización de los radicales entre sí o por ser neutralizados por antioxidantes.

Hay muchos productos químicos que quedan como resultado de la oxidación de las grasas, el que se puede medir en orina y nos da una idea del nivel de esta oxidación es el MDA (Malondialhdeido), otro producto son los Isoprostanos (investigación).

El ON es un radical que también puede reaccionar de manera muy parecida al OH generando una reacción en cadena.

La oxidación de los lípidos poliinsaturados es un proceso destructivo irreversible que conviene detener antes de que se genere. Abarca todas las células, por lo que está relacionado al envejecimiento y a la mayor parte de las enfermedades.

En la membrana plasmática la oxidación de los lípidos producirá, en primera instancia, la pérdida de su fluidez, por lo cual será muy difícil que se produzcan los intercambios de nutrientes, la activación de los receptores, la respuesta a las hormonas (insulino resistencia).

El endurecimiento de la membrana plasmática está relacionado con la ingesta mayor de ácidos grasos Omega 6, lo que generará un desbalance en el sustrato para las enzimas proinflamatorias. También la membrana endurecida y con insulinoresistencia tendrá dificultades con los PPAR, que no podrán ejercer su acción de reducir los ácidos grasos de cadena larga a cadenas cortas y, por lo tanto estos, no podrán ser generadores de energía a nivel mitocondrial. Esto llevará a la acumulación de ácidos grasos de cadena larga dentro de la célula sin poder ser utilizados.

El ejemplo clínico de estos procesos es el hígado graso, la transformación del músculo en grasa y la misma aterosclerosis. Hay varias maneras de medir el MDA, el más utilizado es el TBARS (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico), es un método de medición por espectroscopía. Otra forma de medirlo es el H.P.L.C.

Otro producto indirecto de oxidación de los ácidos grasos es el glutatión reducido que estará disminuido por haber sido más consumido.

Otra forma de medir la oxidación de las grasas es la quimioluminiscencia. Se basa en la emisión de fotones producida en la etapa de terminación de la oxidación de los lípidos. Concretamente mide la luz (fotones) que salen de un cuerpo vivo dando el grado de peroxidación lipídica (in vivo). También se puede realizar la quimioluminiscencia in vitro, técnica más simple y no invasiva de una muestra.

Oxidación de proteínas

La oxidación de las proteínas también ocurre por radiación, O₂ singlete, radicales endógenos iniciados por otros procesos y son catalizadas por metales.

Se asocia a todas las enfermedades inflamatorias y degenerativas (diabetes, aterosclerosis, neurodegenerativas, etc.) y al envejecimiento.

Cuando una proteína se oxida se altera su función y favorece el turn over. Se puede fragmentar, entrecruzar o perder el plegamiento.

Las acciones clínicas que son producto de la oxidación de las proteínas son:

- Activación de la enzima (colagenasa)
- Pérdida de su función (fibrinógeno)
- Pérdida de su actividad inhibitoria de proteasas (alpha 1 antitripsina)
- Agregación de las proteínas (amiloide, LDL, IgG)
- Susceptibilidad a la proteólisis aumentada
- Susceptibilidad a la proteólisis disminuida
- Uptake celular anormal (LDL)
- Transcripción genética modificada
- Inmunogenicidad aumentada

Oxidación del ADN

Los oxidantes pueden reaccionar con las bases nitrogenadas o los azúcares del ADN. La guanina es la base nitrogenada más sensible al ataque oxidativo. Se conocen más de 20 bases nitrogenadas oxidadas diferentes, algunas de ellas pueden ser mutagénicas.

El daño producido en el azúcar puede causar la ruptura de la cadena. Las zonas ricas en electrones son los sitios preferidos para el ataque.

La oxidación del ADN se mide actualmente por la 8-oxo-deoxiguanosina dado que la guanina es la base más sensible al ataque oxidativo.

Óxido nítrico

El óxido nítrico es un radical libre que funciona como relajante del músculo liso, se forma a partir de la arginina dando como resultado óxido nítrico y citrulina. También funciona como neurotransmisor.

Como radical libre tiene una vida muy corta y rápidamente es oxidado por el superóxido dando como resultado el peróxido nitroso, otro radical libre muy agresivo y con funciones opuestas al ON (vasoconstrictor).

La enzima que produce el óxido nítrico es la óxido nítrico sintetasa, hay tres tipos de NOS: La NOS neuronal (tipo 1), la NOS endotelial (tipo 3) y la NOS inducible (tipo 2).

La NOS tipo 1 y 3 son activadas por el calcio a través del receptor Calmodulina. Estas enzimas generan ON por tiempos cortos y en bajo flujo. Estas enzimas son inhibidas por el ON.

La NOS tipo 2 solamente se activa por citoquinas generando un alto flujo de ON que a su vez estimula más a la enzima (shock séptico).

El ON también produce la inhibición de la catalasa y de la citocromo oxidasa, lo que conlleva a un efecto oxidativo mayor.

En 1994, dos grupos de investigadores en Londres y Cambridge describieron la inhibición de la citocromo oxidasa con bajas concentraciones de ON, por lo que postularon su papel de regulador fisiológico de la respiración mitocondrial.

Por todo lo explicado es fundamental mantener niveles óptimos de antioxidantes en sangre (vitamina C) dado que el oxígeno constantemente reaccionará con el ON generando peróxido nitroso, por lo que hoy conocemos al stress nitrosativo con nitración de los grupos tioles (sh-) y formación de nitrosaminas.

El stress nitrosativo y el stress oxidativo producen el déficit de antioxidantes endógenos y exógenos.

Isquemia y reperfusión

Hay dos tipos de lesión isquémica, reversible e irreversible.

La lesión isquémica-hipóxica produce la disminución de la actividad de la bomba sodio/potasio, esto altera todas las funciones de la célula disminuyendo la síntesis proteica y alterando su metabolismo. La isquemia y perfusión ocurre en todos los tejidos y depende de la circulación.

En el primer paso, al faltar el oxígeno y los nutrientes a la célula, se comienza a gastar el ATP que produce la fosforilación oxidativa y se genera una cascada de eventos en los que, por cada ATP se va a formar un ADP, un AMP, una molécula de inosina, una de adenosina y ésta, por la xantina deshidrogenasa, pasará a hipoxantina y ésta, por la xantina oxidasa (inhibida por alopurinol), se convertirá en una molécula de ácido úrico (acción antioxidante del ácido úrico). Cada molécula de ATP que se desintegra libera 5 fósforos en esta cadena de eventos y, con ello energía. En ese proceso se producen RL, si el proceso continúa siendo isquémico se llega a la necrosis (infarto).

Cuando la isquemia es solucionada, sin llegar a la necrosis, ya sea porque la arteria no estaba totalmente obstruida (angina inestable) o porque la isquemia se produjo por un aumento de demanda de O₂ (ejercicio), o por circulación extracorpórea, entonces se llega al proceso de reperfusión.

La reperfusión genera una entrada masiva de oxígeno que producirá una excesiva cantidad de superóxido, y el caudal de AO endógenos y exógenos se saturará y se producirán mayores cantidades de OH.

En los trasplantes cardiacos, durante los primeros 30 minutos de la reperfusión se pueden producir 100 veces más radicales libres que en todo el proceso isquémico, por eso en las soluciones cardioplégicas se usan antioxidantes, pero lo ideal es antioxidar antes de la cirugía a un paciente, si no, se producirán microinfartos, no mensurables que llevarán a la insuficiencia cardíaca y a la pérdida de la memoria, con disminución de la capacidad cognitiva en grandes porcentajes a los 5 años de la cirugía.

Una experiencia realizada por el Dr. Efraín Olzewer con ratones, produciendo una isquemia en una pata y tratándolos previamente con DMSO y EDTA, dieron como resultado una disminución de la necrosis en un 70% en relación al grupo control.

El proceso de isquemia y reperfusión puede ocurrir en el cartílago o en cualquier otro tejido. Como ejemplo de esto, vemos en la artrosis un mecanismo de isquemia y reperfusión constante sobre el cartílago. Todo proceso isquémico desencadena un proceso inflamatorio por la liberación de radicales libres, por esta razón el tratamiento de la artrosis requiere antioxidantes y antiinflamatorios, además de glucosamina.

Cuando la lesión se hace irreversible los pasos son: la tumefacción mitocondrial, lisosomal, liberación de enzimas, alteraciones nucleares, anomalías citoesqueléticas y degradación de las membranas.

La explosión respiratoria se produce en los leucocitos y macrófagos. El origen es el stress oxidativo con aumento de superóxido y activación de mieloperoxidasas que cierran el circuito de oxidación, por esta razón el stress oxidativo perpetúa la inflamación.

La producción de radicales libres ocurre en los peroxisomas y mitocondrias de estas células activadas por citoquinas, que a su vez se liberan por desencadenantes inflamatorios, (infecciones, radiaciones, toxinas endógenas)

Stress oxidativo en patologías humanas

En la Argentina, el Dr. Boveris, decano de la facultad de bioquímica, fue una autoridad mundial en stress oxidativo, presentando más de 170 trabajos en su investigación. Su equipo, presidido por la Dra. Susana Llessuy, participó en trabajos de investigación del stress oxidativo en patologías humanas.

En uno de ellos se descubrió que la retinopatía del prematuro afectaba al 11% de los recién nacidos con peso inferior a 1500 gr, y de ellos el 25% concluían en ceguera.

Esto se debía a la exposición del ojo al oxígeno, juntamente con la radiación ultravioleta aplicada a los recién nacidos. Con esta combinación aumentaba la acción de las especies reactivas del oxígeno destruyendo las células de la retina periférica, estimulando la neovascularización, proliferación fibrosa y llegando al desprendimiento de retina.

Hoy sabemos que con la suplementación de alfatocoferol disminuye el riesgo de retinopatías en estos casos por disminuir la peroxidación lipídica.

Por la misma razón la degeneración macular, que tiene relación con la edad, puede ser prevenida en individuos adultos. En esta patología existe la atrofia del epitelio pigmentario retinal, especialmente en el centro con la muerte de conos y bastones, y acumulación de lipofucsina, teniendo el mismo tratamiento con antioxidantes (con vitaminas E y C) que en el prematuro.

HLB (Test de Heitan, LeGarde e Bradford)

En 1979 en el laboratorio de American Biologist Institute, California, EEUU, nace este test que en los últimos 30 años ha ayudado a tener una medición indirecta del daño producido por los radicales libres.

El uso de la microscopía óptica es un recurso que colabora para ver la evolución en el tratamiento con antioxidantes con los pacientes.

Es un método práctico y rápido, fácil de interpretar, no invasivo y económico.

Ideal para realizar en el consultorio. No da diagnóstico de ninguna patología, si es muy valorado como una evaluación funcional del estado redox del paciente y de su capacidad antioxidante.

Se debe combinar con otras evaluaciones del stress oxidativo, a saber: medición de MDA, SOD, catalasa, glutathion peroxidasa, zinc, selenio, manganeso, cobre, vit c, vit e, hierro.

El examen se divide en una parte in vivo, que da una imagen cualitativa de la formación del coágulo. Allí se pueden valorar la actividad de los macrófagos, leucocitos, capacidad fagocitaria y estado de la membrana plasmática de los glóbulos rojos.

Respuesta al peróxido de hidrógeno, dado que este es un oxidante y ante la falta de vitamina E, la membrana de los glóbulos rojos se tornará espigada, incluso pudiendo producirse la hemólisis.

En otro portaobjetos se colocan gotas de sangre, 5 o más, lo más delgadas posibles sin ningún otro agregado, se esperan más de 3' para su coagulación y se realiza la lectura con campo claro, allí se podrán ver distintos porcentajes de imágenes blancas que dará una relación directa con el porcentaje de stress oxidativo por la falta de activación del factor XIII. También hay correlación entre los grados de este test y el aumento del MDA. Se ha encontrado una correlación directa en tre la HbA1 (hiperglucemia crónica) con el HLB.

La matriz extracelular está formada por colágeno, elastina, ácido hialurónico, Condroitin sulfato, fibronectina, fibrinógeno y factor XIII.

Clasificación del test HLB:

- Grado I: SO Normal, 0 a 10%
- Grado II: SO Leve, 10 a 20%
- Grado III: SO Moderado, 20 a 30%
- Grado IV: SO Grave, 30 a 40%
- Grado V: SO muy grave, > de 40%

La fisiopatología que explica este test se basa en que los radicales libres aumentados accionan sobre la matriz en diferentes puntos, a saber: activando enzimas que la destruyen como la colagenasa, elastasa, hialuronidasa y la condroitinasa.

La fibronectina también es alterada por los radicales libres y el fibrinógeno, que normalmente forma monómeros de fibrina y estabiliza el coágulo, es modificado por los radicales libres alterando los monómeros de fibrina, tornando el coágulo más débil y soluble.

El punto más aceptado, sobre el cual los radicales libres están actuando, sería en la inactivación del factor XIII o factor estabilizador de la fibrina. El factor XIII une dos moléculas de fibrina a través de la fusión peptídica de glutamina y lisina. El radical OH inactiva esta fusión.

Metabolismo de ácidos grasos

Las grasas forman parte de los triglicéridos, estos pueden ser saturados porque la cadena de ácidos grasos está saturada de hidrógenos, poliinsaturados porque hay más de una doble ligadura y monoinsaturados por contener una sola doble ligadura.

Es fundamental saber que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácido linolénico) y omega 6 (ácido linoleico) son esenciales, es decir, no pueden ser sintetizados por nuestro cuerpo y solo son adquiridos por medio de la alimentación.

La razón de esto es que el cuerpo no puede introducir una doble ligadura antes del C 9, contando desde el grupo metilo, el ácido oleico es el omega 9 y este puede ser sintetizado en el cuerpo a partir del AG saturado esteárico, pero los omega 3 y 6, o sea el ácido linolénico y el linoleico no y, deben de ser ingeridos.

Se denomina omega 3, 6 o 9 para referirnos al lugar donde se encuentra la doble ligadura, en una cadena de 20 carbonos (eicosa) el ácido graso omega 3 tendrá una sola doble ligadura en el tercer carbono comenzando desde el grupo metilo,(ese carbono se lo llama omega).

La membrana plasmática de las células esta formada por fosfolípidos, la fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y la fosfatidilcolina, estos FL, son TG en los cuales el glicerol posee 2 AG y 1 fosfato.

Los ácidos grasos saturados, le dan rigidez y mantienen la distancia entre las 2 capas de la membrana, en su mayoría es el esteárico, que se coloca en el carbono 1 del glicerol y en la posición 2 del glicerol se ubican los omega 3 y 6 que son los esenciales, ya sean primarios (los que comemos) AL y ALN o secundarios, que se sintetizan desde los primarios o sea el AA, EPA, DHA, DGLA y GLA.

Las grasas saturadas son ingeridas a través de las carnes de vaca, de cerdo y en menor medida de aves, por la leche y el aceite de coco. Este tipo de grasas en exceso aumentan la rigidez de la membrana celular y alteran la función de la -6-desaturasa. Mucho mas la alteran las grasas hidrogenadas por la industria, cosa que hacen para evitar que se pongan rancias.

Fuentes de ácidos grasos omega 3 y omega 6:

- Animales: salmón, sardinas, truchas, arenques, anchoas. Son sintetizados a partir del plancton y las algas. Predomina el omega 3.
- Vegetales: semillas de lino, de soja, de chía, de zapallo, nueces, almendras, inca inchi. Predomina el omega 3.
- Fuentes de omega 6: frutos secos, semillas de primula y de borraja, carnes y leche materna.

Composición en ácidos grasos de fuentes vegetales y animales (expresados como porcentaje de la cantidad total).

FUENTE	Ácidos grasos (%) INSATURADOS			
	Saturados	Oleico	Linoleico (Omega 6)	Linolénico (Omega 3)
Cártamo	9,5	16,0	74,1	0,5
Soja	16,0	22,0	54,0	8,0
Palma	51,0	39,0	9,5	0,5
Maní	17,0	54,0	29,0	0,1
Canola	6,0	58,0	26,0	10,0
Pepa de uva	16,0	20,0	63,0	1,0
Oliva	18,0	70,0	11,2	0,8
Algodón	28,5	18,1	53,0	<0,4
Lino	10,0	19,0	22,0	49,0
Palta	17,0	69,2	23,0	0,8
Maíz	16,0	31,0	52,0	1,0
Coco	92,4	5,8	1,8	---
Grasa de vacuno	60,0	42,0	1,0	7,0
Mantequilla	65,0	31,0	2,2	1,8
Salmón	35,0	30,0	5,0	30,0
Sardina del Atlántico	28,0	33,5	3,5	35,0
Yema de huevo	33,0	2,3	18,0	46,7
Leche de vaca	60,0	32,0	5,3	1,6
Hígado de vaca	52,0	17,0	20,0	6,5

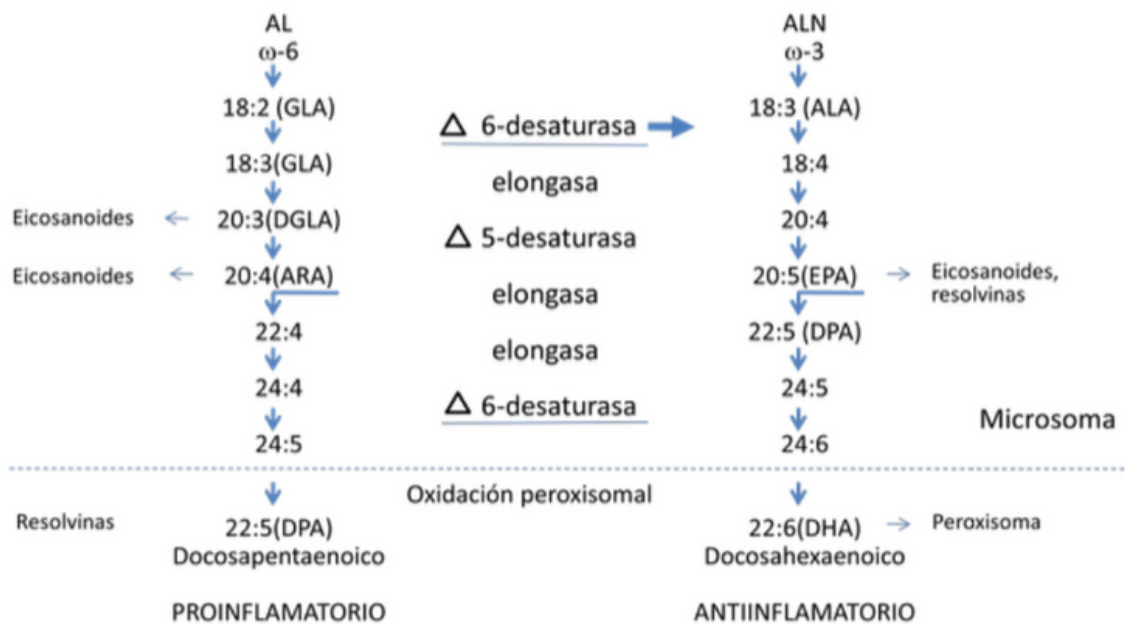
Como vemos en la figura el lino y la yema de huevo, el salmón, la sardina son los que contienen mayor porcentaje de omega 3. El cártamo, la soja y las semillas de uva, las que contienen más omega 6. La carne y la leche de vaca mayor de AG saturados.

El 60% del peso seco del cerebro son ácidos grasos, el ácido araquidónico (sintetizado a partir del omega 6) y el docosahexaenoico (sintetizado a partir del omega 3), mantienen la arquitectura de las membranas neuronales. Durante el embarazo la placenta aporta grandes cantidades de estos dos ácidos grasos que nunca se interconvierten.

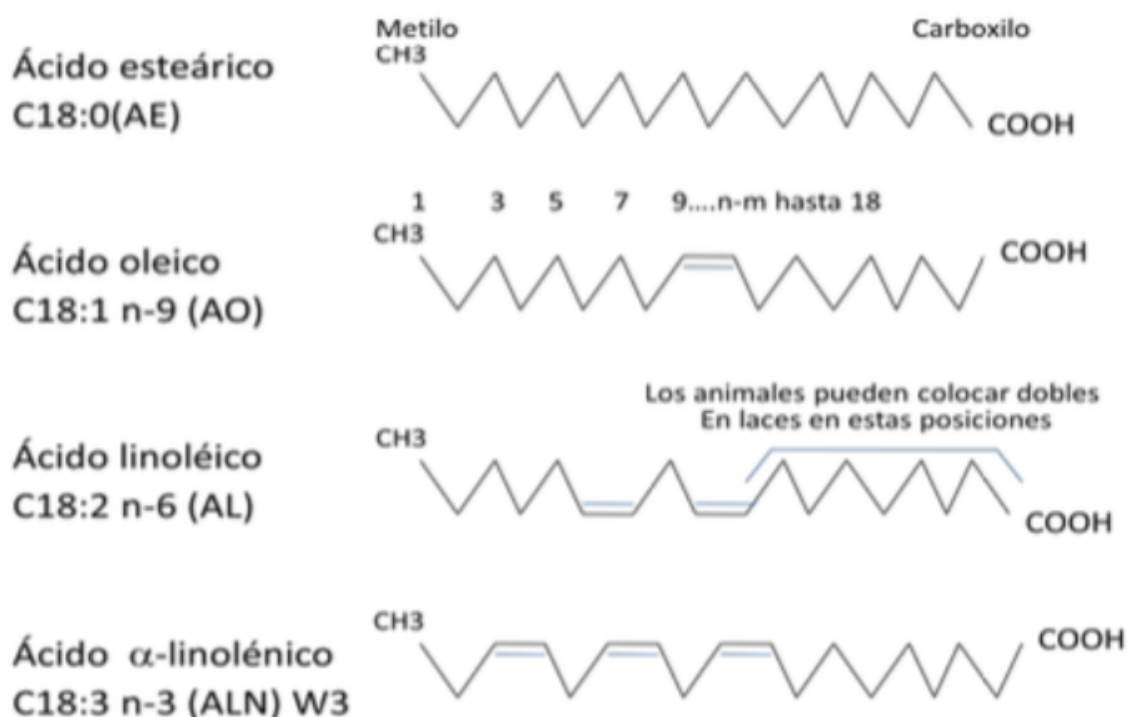
En la membrana conviven todos los FL, pero será un juego entre la dieta, el estado hormonal, el ejercicio, el SNS y parasimpático de cada ser humano, como se comportaran y que pasos seguirán estos FL para enfermar o mantener saludable a la membrana de la célula.

Un concepto fundamental es que aunque comamos los mejores omega 3 siempre deben estar asociados a antioxidantes, a saber: selenio, vitamina C y E y -caroteno, para evitar la oxidación lipídica.

No son interconvertibles



Elongacion



Como vemos en la figura, el ácido linoleico (omega 6), tiene 18 carbonos y dos doble ligaduras y es transformado por enzimas -6-desaturasa y elongasas a ácido araquidónico que tiene 20 átomos de carbono y cuatro dobles ligaduras.

Estos procesos químicos se desarrollan en la fracción microsomal del citoplasma. Los peces comen el omega 6 y omega 3 del plancton y las algas y, luego lo "elongan", según sus necesidades, que son muy diferentes a los mamíferos.

A diferencia de los peces las plantas contienen omega 3 y 6 sin elongar, por lo que, cuando ingerimos lino, soja, chía, semillas de zapallo, inca inchi, entran al cuerpo de esta manera, y es el cuerpo el que va a producir la elongación del ácido graso según sus necesidades.

El 95% de los ácidos grasos omega 6 y 3 son oxidados en la mitocondria hepática produciendo ATP.

Un pequeño porcentaje producirá el ácido araquidónico necesario para las membranas plasmáticas de las células (cerebro y retina). El ácido graso docosahexaenoico (DHA), que procede del omega 3, se deposita en el tejido adiposo para ser utilizado en la estructura de las membranas plasmáticas y, dado que tenemos depósitos de él, su carencia en la dieta se manifiesta en forma tardía.

El problema de los hábitos alimentarios consiste en comer demasiado omega 6 alterando la relación óptima que es 2 a 1. En la prehistoria era 1 a 1, en el siglo XIX eran 4 a 1 y en la actualidad es de 20 a 1.

Esta pérdida de la buena relación omega 6 – omega 3 (comemos mucha carne, poco pescado, pocas semillas) produce un desvío en la enzima -6-desaturasa.

A pesar de que esta enzima tiene mayor afinidad para metabolizar el omega 3, si comemos 10 veces más cantidad de omega 6 que de omega 3, se satura la capacidad en metabolizar el omega 6 y, por lo tanto, habrá carencias del DHA y, excesos de DPA, con los subsiguientes efectos adversos .

La afinidad de la -6-desaturasa por el omega 9 (ácido oleico) es muy baja y por ello no llega a aumentar el AA.

La -6-desaturasa es regulada por la insulina, esto es fundamental dado que en la dieta actual también hay excesos de hidratos de carbono, lo que conduce a aumentos de la insulina y esto, a su vez, produce deterioros de la -6-desaturasa.

Los virus y los ácidos grasos trans también alteran esta enzima, y el envejecimiento también la deteriora. Todo conduce a un aumento de la producción de AA y una disminución de DHA.

Los ácidos grasos trans son ácidos grasos insaturados y monoinsaturados que artificialmente se le cambia la isomería óptica del doble enlace de CIS a TRANS, y con este proceso la grasa cambia de sólida a blanda.

Para entender mejor Cis es cuando el primer H y el ultimo H están del mismo lado de la doble ligadura y trans cuando están en lados opuestos.

Esto ocurre con las margarinas, las frituras, las planificaciones comerciales y los helados. Estas moléculas trans casi no existen en la naturaleza y al ser artificiales no son reconocidas por la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, por lo que no siguen las rutas fisiológicas, depositándose en las membranas y alterando todas las funciones.

Lo mejor es comer grasas naturales de animales criados orgánicamente, dado que en su grasa también se almacenan los pesticidas en los criados no orgánicamente, y semillas, para evitar las desinformaciones de los productos elaborados y etiquetados, respecto de los trans o los porcentajes de grasas hidrogenadas.

Ácido linoleico conjugado con CLA

Es un omega 6 conjugado por la flora intestinal de los rumiantes alimentados a pastoreo. En menor medida puede ser obtenido desde el aceite de primera presión de semillas de girasol.

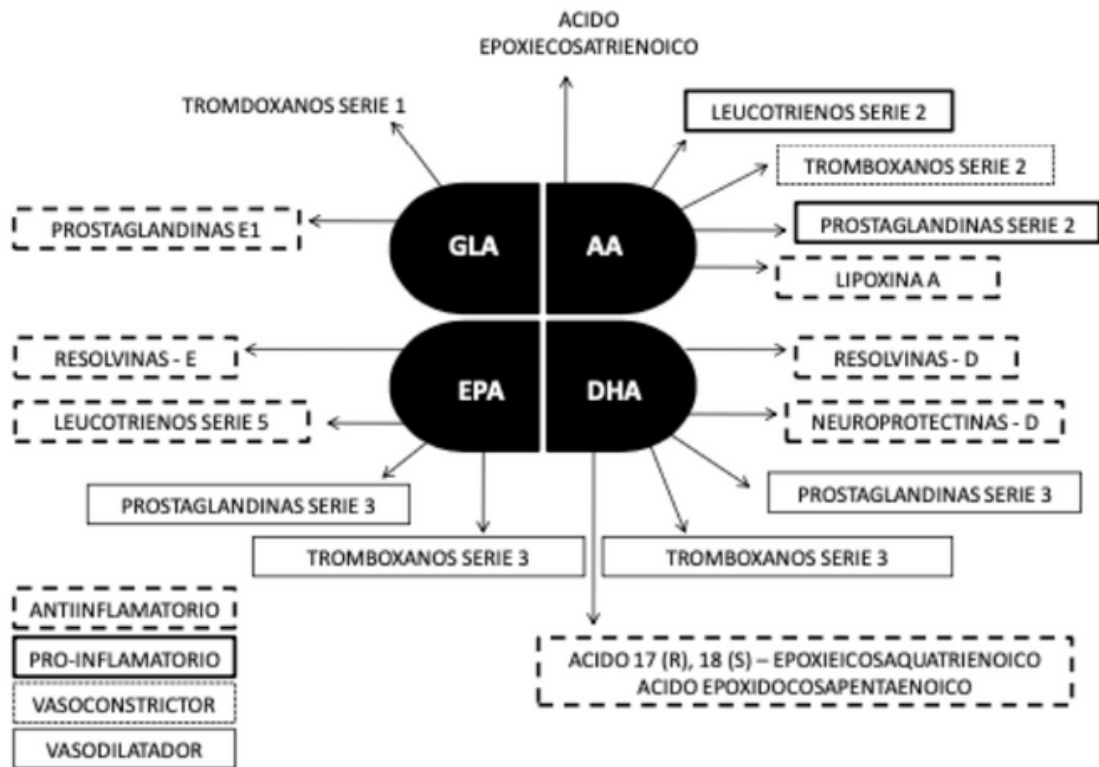
Preserva la isomería CIS de los ácidos grasos y mantiene sus propiedades biológicas.

El CLA puede reducir el colesterol, aumentar la fluidez de la sangre y puede ser convertido en GLA por la -6-desaturasa.

Es muy importante su acción en la activación de los peroxisomas por aumentar los PPAR, por esta acción reduce el tamaño de los adipocitos, mejorando su eficacia durante el ejercicio. De esta manera se indica en la sarcopenia.

Por mejorar la fluidez de las membranas aumenta la sensibilidad de los receptores a la insulina.

Inflamación



* Esquema por Henry Okigami

Si en la membrana plasmática hay más proporción de AL y AA, la célula tendrá un estado proinflamatorio generando PgE2 y LT4 y, si hay más EPA, GLA, DGLA y DHA será un estado antiinflamatorio. Pero esto no es absoluto, dado que el AA también puede dar, en menor medida lipoxinas antiinflamatorias.

Como vemos en el cuadro (imagen) el DGLA da origen a PgE1, el DHA, resolvinas y protectinas D, que son antiinflamatorias. El EPA deriva en PgE3 y LT serie 5 con leve acción inflamatoria, y a resolvinas E que son antiinflamatorias.

Recordando que todo esto surge de la activación de la fosfolipasa A2 que saca los AL y ALN de la membrana y, según el estado hormonal, oxidativo, aeróbico o anaeróbico, serán atacados por la COX1 y 2 o por las LOX 5 y 12. Por ejemplo, el estradiol desvía la síntesis para EPA y DHA, a partir de ALA (por esto las mujeres premenopáusicas son menos propensas a la aterosclerosis).

La concentración de DHA en la membrana depende de su betaoxidación mitocondrial y peroxisomal, dirigida por varios factores como: el estado de la ingesta, sobrealimentación o desnutrición, ejercicio o sedentarismo.

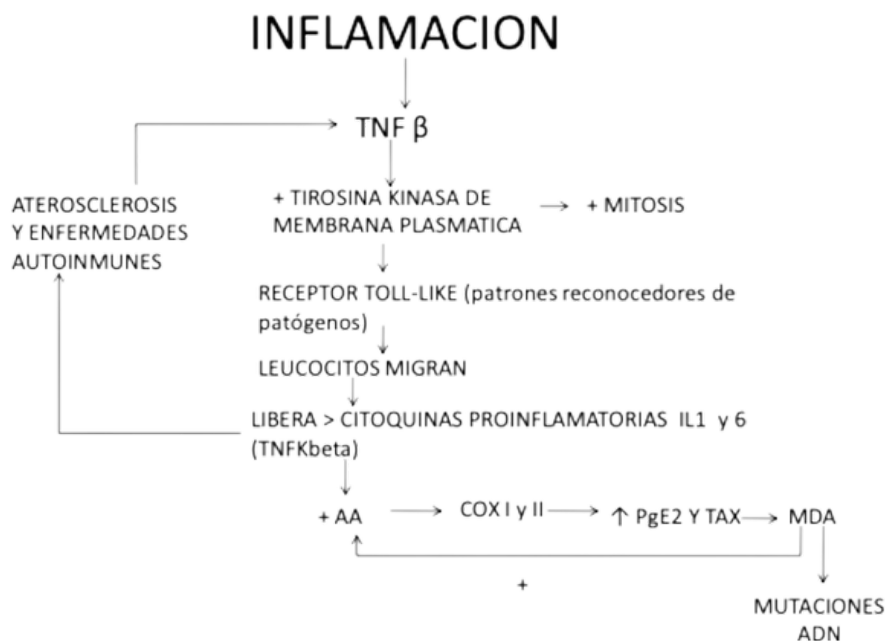
Sabemos que los pasos de la inflamación son la migración leucocitaria por la agresión del cuerpo ante elementos extraños (toxinas, infecciones, metales pesados, hiperglucemia, radicales libres).

Los leucocitos son activados y sintetizan leucotrienos y prostaglandinas. En todo este proceso se produce la explosión respiratoria en macrófagos y leucocitos, con liberación aumentada de radicales libres, lo que perpetúa la inflamación y la lesión tisular.

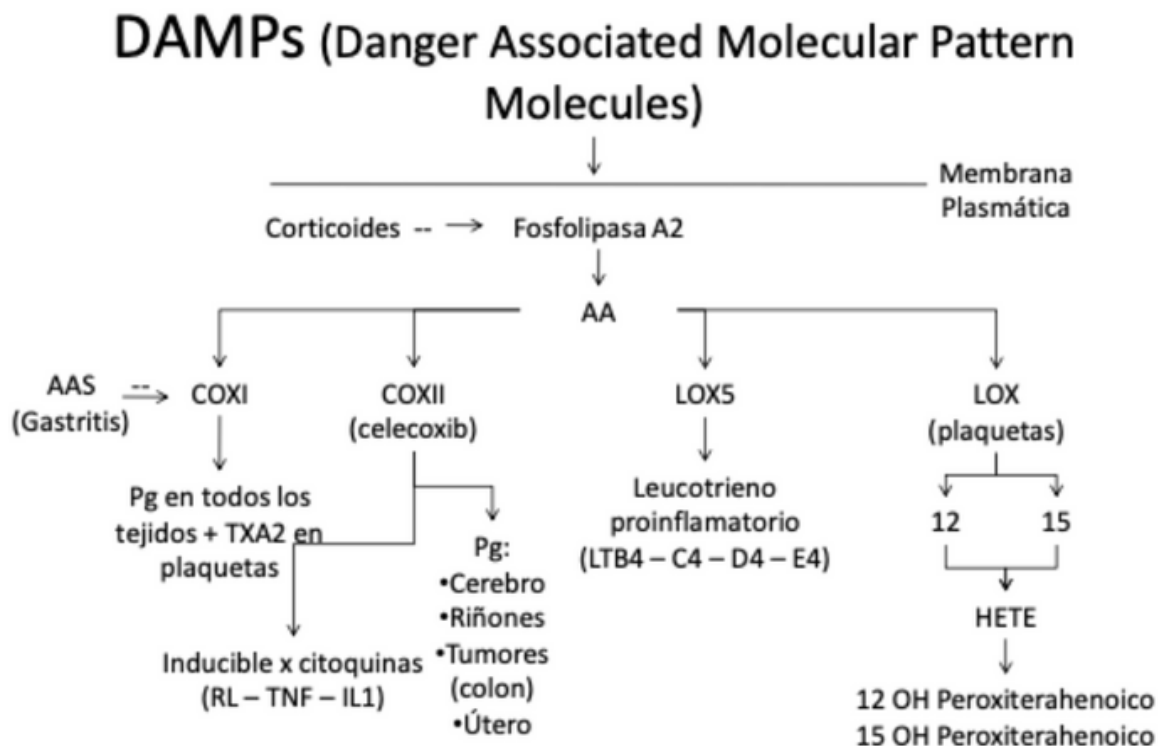
Este proceso complejo es un círculo vicioso en el cual se asocia la tendencia a la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y tromboxanos por el desequilibrio entre omega 6 y omega 3, la presencia de insulina como desestabilizante de la 6 desaturasa y la activación de macrófagos y glóbulos blancos por diferentes toxinas endógenas o exógenas.

Una vez activado el sistema inmunológico es liberado el TNFk esta molécula es un importante activador de la enzima tirosinaquinasa.

Esta es una enzima que activa las casacadas proliferativas (oncogénesis) y, a través de receptores toll-like (reconocedores de patógenos) eterniza la migración de leucocitos con liberación de TNFK y citoquinas proinflamatorias (IL1- IL6) que estimularán la degradación del AA hacia PgE2 y TAX generando inflamación, oxidación lipídica, aumento de MDA y este último cierra el circuito activando también al AA.



Estos mecanismos fisiopatológicos nos demuestran la relación íntima que puede haber entre la producción de radicales libres, la inflamación, la autoinmunidad y la proliferación mitótica.



A la luz de los nuevos conocimientos la iniciación de la cascada proinflamatoria es producida por los llamados DAMPs (Danger Associated molecular pattern molecules). Estas son moléculas no patogénicas o sea, son endotoxinas, a diferencia de los PAMPs (Pathogen Associated Molecular Pattern Molecules). Los DAMPs estimulan la fosfolipasa A2 desencadenando la cascada proinflamatoria y, colaborando con la oncogénesis.

Lista de DAMPs:

- HMGB1 (High mobility group box 1), proteína ligada al ADN, principal mediador del shock endotóxico.
- Acciones del HMGB1: estimula la transcripción genética para IL6-1-8, TNF (marcador oncogénico), receptores IgF1 y células dendríticas.
- Los receptores del HMGB1 son los RAGES (Receptor Advancement Glycosylation Especies) y TLR2 y 4.
- El HMGB1 es estimulado por el TNFk
- ATP extracelular
- Ácido Úrico

- Eparin sulfato
- ADN extracelular
- Adenosina extracelular
- Adrenalina
- Bradiquinina
- Trombina

Deducimos que los malos hábitos dietarios solos o acompañados por otros agentes nocivos pueden generar enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, cerebrovasculares, hasta llegar al cáncer.

También hay una relación íntima entre el stress y los mecanismos proinflamatorios, dado que se han encontrado receptores a citoquinas proinflamatorias en el hipotálamo estimulando la liberación de CRH. Cualquier estímulo de CRH generará la cascada de ACTH y aumento de cortisol.

Prostaglandinas en tejidos

- Endotelio: PgE2, PgF2a, Pgl (Relajación, Paracrina)
- Plaquetas:
 - o TxA2 Agregación
 - o Pgl2 Agregación
- Pulmones
 - o PgE2yPgl2: relajación bronquial
 - o PgF2a: contracción junto con LT
- Riñón: PgE2 y Pgl2 aumento del flujo renal
- Estómago: PgE2 y Pgl2 protege la mucosa (por COx1)
- Útero:
 - o PgE2 y PgF2 a contracción en parto y acto sexual o Pgl2 relaja luego del parto y acto sexual.

EPA & sistema cardiovascular

Razones por las cuales el EPA tiene acciones antiinflamatorias y protectoras del sistema cardiovascular:

- Reduce LDL colesterol, aumenta el HDL
- Reduce los niveles de triglicéridos
- Antiagregante plaquetario
- Disminuye la viscosidad sanguínea
- Mejora el transporte de los Glut4
- Modula los PPAR alfa y gama.
- Disminuye la insulina y aumenta la adiponectina.
- Disminuye el riesgo del IAM
- Regula la síntesis de AA controlando la COX I y II, con 1 mg de EPA se inhiben 10 mg de AA y se regulan las interleucinas, el TNF α y el M-TOR (Mammalian target of rapamicina, vías reguladoras del estado redox y de proliferación celular, entre ellos la IgF1).
- Regula las reacciones inmunológicas para todas las inmunopatías y el cáncer
- Preserva las cardiolipinas (fosfolípidos exclusivos de la membrana interna mitocondrial relacionadas con la función del complejo 4 y 5 de la cadena respiratoria)
- Estimula los leucotrienos de la serie 5, antiinflamatorios (LTB₅, C₅, D₅ y E₅)
- Dosis según SIP: conservar relación AA/EPA:1
- Omega 3/6.
- Siempre asociar un antioxidante según la bioquímica del paciente.

Bibliografía

www.pubmed.com | www.lef.org | www.vitasearch.com | Equilibrio bioquímico (Henry Okigami) | Tratado de Medicina Orthomolecular (Efrain Olszewer) | Química Biológica (Antonio Blanco) | Microscopia óptica como método de medida de RL, HLB (Efrain Olszewer y Carlos Jaldin) | Terapia natural del cáncer (Ernesto Prieto).



BLOQUE

3

AMINAS VITALES. VITAMINA C, ESCORBUTO SUBCLÍNICO

Vitaminas - Vitamina C - Tocoferoles - Vitaminas
no antioxidantes - Vitamina B - Complejo B no
energizante - Vitamina D y Vitamina K

Consideraciones generales

La palabra vitaminas significa aminas vitales. Son esenciales para la vida y el cuerpo no las puede sintetizar, por lo que deben entrar al mismo por los alimentos.

Por ejemplo, algunas de las vitaminas B son sintetizadas en el intestino por bacterias simbióticas, por lo que es necesario considerar la buena función de la flora intestinal.

Las dosis diarias recomendadas (DR) son las cantidades mínimas diarias para conservar la salud en una persona sana, con stress moderado y dieta adecuada.

La industrialización de los alimentos ha generado una carencia de la mayoría de las vitaminas, como la vitamina C en el 100 % de los casos, la vitamina D, cuya carencia hoy es epidémica, la vitamina B6, B9 y B12 que es muy frecuente de ver en poblaciones desnutridas, por lo cual las dosis hasta ahora recomendadas han quedado insuficientes, además se han conocido muchos usos de las vitaminas con funciones terapéuticas innegables, por lo que las dosis cambian drásticamente.

Un ejemplo de esto es, la DR de la vitamina C que es de 60 mg, esta dosis es normalmente contenida en una naranja recién cultivada, el problema es que esa dosis no llega a la población en las ciudades porque se pierde en el traslado de 2 a 3 días hasta que el fruto es comercializado, por lo cual su suplementación es necesaria. Además la acción antioxidante de la vitamina C es óptima en dosis mayores de 250 mg.

Otro ejemplo es la vitamina B3 o nicotinamida, la DR es de 20mg para impedir la pelagra pero, las necesidades del sistema nervioso central para la síntesis de serotonina están en el orden de 100 mg y hoy tenemos una epidemia de déficit de serotonina.

La vitamina E tiene una DR de 10 mg, pero para cumplir funciones antioxidantes para la artrosis o el Alzheimer las dosis superan los 250 mg.

Otra razón de carencias de vitaminas es la cocción excesiva de los alimentos, dado que todos se desnaturalizan por acción del calor. Por esto es ideal la cocción al vapor de las verduras en forma parcial y comer la mayor parte en forma cruda.

Es importante diferenciar las vitaminas sintéticas, con mucha menor acción que las vitaminas naturales.

Por ejemplo la vitamina E, tiene 8 isómeros tocoferol y tocotrienol. La más potente y natural es la -tocoferol, pero farmacéuticamente se vende el tocoferol.

Las vitaminas se dividen en liposolubles, a saber: A, D, E y K; y las hidrosolubles: complejo B y vitamina C.

Las vitaminas hidrosolubles son inactivadas por el calor, por lo que no están presentes en los alimentos calientes; las vitaminas liposolubles tienen mayor estabilidad a las altas temperaturas hasta los 100° C.

Las vitaminas tienen diferentes lugares de absorción, a saber: en el estómago se puede absorber la vitamina B3, la A y la E, en el duodeno la B3, B6, C, A, D y E. En el yeyuno se absorbe la vitamina B1, B2, B6, B9, A, D, E y K. En el íleon se absorbe la B1, B6, B9, B12 y A, D, E, K. En el intestino grueso, especialmente se absorbe la vitamina K y la B12 por acción de la flora bacteriana.

Las liposolubles luego circulan hacia el hígado unidas a los quilomicrones, son transportadas por el sistema linfático hasta los órganos blanco.

Las hidrosolubles se unen a la albúmina o inmunoglobulinas para ser transportadas a los tejidos. Las liposolubles se depositan en el hígado, tejido adiposo y sistema nervioso, donde pueden estar más de un año, en cambio las hidrosolubles se depositan en pequeñas cantidades y con una vida media muy corta.

Las liposolubles se excretan el 95% por vía biliar y el 5% por vía renal. Las hidrosolubles secretan el 99% por vía renal.

Vitamina A

La vitamina A es de origen vegetal e ingresa en el cuerpo de los animales mamíferos como caroteno, recién en el cuerpo, es transformado en vitamina A.

Las fuentes alimentarias de vitamina A son:

- Hígado de vaca y bacalao
- Cangrejo
- Yema de huevo
- Manteca
- Leche
- Queso
- Aceites de soja

Carotenoides:

- Caroteno
- Luteína
- Licopeno
- Criptoxantina
- Zeaxantina

Metabolismo

El -caroteno es ingerido con las comidas y en el enterocito es convertido en retinal cuya función es muy parecida a la función de las hormonas esteroideas. Para su absorción se necesita vitamina E y Zinc.

El retinal será transportado junto con las lipoproteínas y depositado en el hígado para luego ser utilizado según necesidad.

Las funciones más importantes son:

- Mantener la función de la visión nocturna
- La diferenciación celular y la proliferación celular de todos los epitelios y también de las células óseas (estimulación de la mitosis)
- Mantener la integridad del sistema inmune
- Mantener la integridad de la espermatogénesis, la placenta y embriogénesis (Proliferación celular)

- Inhibe la proliferación de células cancerígenas
- Aumenta la diferenciación y apoptosis de células somáticas (efecto pleiotrópico de la Telomerasa)
- Modula los L-Treg
- Aumenta el factor de crecimiento y transformación
- Interviene en la síntesis de hormonas sexuales y tiroideas

Es controvertida la acción de vitamina A en el cáncer de pulmón. Últimos trabajos del Pub-Med muestran que puede ser quimiopreventivo por disminuir Bcl2, por otro lado, aumenta el factor de crecimiento endotelial, por lo que hay evidencias de que unida a genisteína esto se puede corregir.

Vitamina A y Cáncer de Pulmón

Abstract: The effects of all-trans retinoic acid (ATRA) on cancer are complex. ATRA has anti-cancer effects as it promotes cancer cell differentiation. However, ATRA also up-regulates expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer cells, which leads to angiogenesis and can, thus, facilitate cancer growth. Genistein, a crucial non-nutrient component in soybean, exhibits anti-cancer effects by inhibiting protein tyrosine kinase that is involved in up-regulation of VEGF. We hypothesized that genistein, applied simultaneously with ATRA, would counter its undesired angiogenic effects and, thus, enhance the anti-cancer effects of ATRA. The purpose of this study was to document potential synergistic effects of genistein and ATRA in A549 lung adenocarcinoma cells. We further explored the role of genistein on countering the ATRA-induced VEGF expression. We demonstrate that genistein enhances the ATRA-induced growth inhibition of A549 cells by promoting apoptosis. Further, the combined use of ATRA and genistein leads to cancer cell arrest in G0/G1 and G2/M cell cycle phases. Finally, expression of VEGF (both mRNA and protein) was diminished in A549 cells exposed to both ATRA and genistein. In conclusion, our results demonstrate that genistein effectively enhances anti-cancer effects of ATRA, particularly, by countering the ATRA-induced up-regulation of VEGF. Our study provides an experimental basis for combined use of ATRA and genistein in the treatment of lung cancer.

Cell Biochem Biophys. 2012 Jan;62(1):177-84. Anti-tumor effects of all-trans retinoic acid are enhanced by genistein.

Zhou RJ, Yang XQ, Wang D, Zhou Q, Xia L, Li MX, Zeng LL, Wang G, Yang ZZ. Source Department of Emergency, Xinqiao Hospital, Chongqing, China.

Abstract: The aim of the present study was to synthesize a series of retinamide derivatives using all-trans retinoic acid (ATRA) as raw material and observe their effects on the differentiation and apoptosis of human lung adenocarcinoma A549 cells.

Four new synthesized ATRA retinamide derivatives were structurally confirmed by spectral analysis, including (1)H- NMR, (13)C-NMR, and MS.

The results showed that the new ATRA retinamide derivatives significantly decreased the carcinoembryonic antigen secretion of A549 cells, significantly decreased the proliferation of A549 cells in a dose- and time-dependent manner, and promoted the apoptosis of A549 cells compared with ATRA.

The Western blot assay indicated that the expression of Bcl-2 was decreased more in A549 cells treated with N-(3- trifluoromethylphenyl) retinamide than that in A549 cells treated with ATRA.

The results also showed that the effects of N-(3-trifluoromethyl-phenyl) retinamide on differentiation and apoptosis were the strongest among the newly synthesized ATRA retinamide derivatives. Our results suggested that the effects of novel ATRA retinamide derivatives on increasing the differentiation, decreasing the proliferation, and promoting the apoptosis of A549 cells were greater than those of ATRA. The apoptosis of A549 cells induced by N-(3-trifluoromethylphenyl) retinamide may be related to downregulating the expression of Bcl-2.

Yakugaku Zasshi. 2011;131(10):1465-72. Effects of novel -alltrans retinoic acid retinamide derivatives on the proliferation and apoptosis of human lung adenocarcinoma cell line A549 cells.

Gui SY, Chen FH, Zhou Q, Wang Y. Source Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Anhui, P.R. China.

Abstract: Chemoprevention is regarded as one of the most promising and realistic approaches in the prevention of cancer. All-trans retinoic acid (ATRA) is an active metabolite of vitamin A under the family retinoids, derived by irreversible oxidation of retinol (vitamin A), the parent compound for all natural retinoids.

The aim of the present study is to divulge the chemopreventive and chemoprotective nature of ATRA during benzo(a)pyrene (B(a)P) induced lung cancer development in BALB/c mice. Administration of B(a)P (50 mg/kg body weight) to mice resulted in increased lipid peroxides (LPO), lipid hydroperoxides (LOOH) and nitric oxide (NO) with concomitant decrease in the levels of tissue anti-oxidants like superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), reduced glutathione (GSH) and vitamin C. ATRA supplementation (0.585 mg/kg body weight) attenuated all these alterations, which indicates the anti-cancer effect that was further confirmed by histopathological analysis. Overall, the above data show that the anti-cancer effect of ATRA is more pronounced when used as an chemopreventive agent against B(a)P-induced lung carcinogenesis

Immunopharmacol Immunotoxicol. 2012 Apr;34(2):317-25. Epub 2011 Nov 8. Chemoprotective effect of all-trans retinoic acid (ATRA) on oxidative stress and lung metastasis induced by benzo(a)pyrene.

Ramya D, Siddikuzzaman, Manjamalai A, Berlin Grace VM. Source Department of Biotechnology, Karunya University , Karunya Nagar, Coimbatore , India.

En los lugares de acción, como los linfocitos, la retina, el epitelio respiratorio o la piel es sintetizado el ácido retinoico a nivel citoplasmático y este es transportado como una verdadera hormona esteroidea al núcleo, en donde actuará sobre la síntesis del ADN y ARN.

Es muy diferente ingerir -caroteno a ingerir vitamina A pura, dado que la conversión de retina a ácido retinoico (vitamina A) no puede ser inversa y la que verdaderamente actúa, es la vitamina A.

Ni el retinal, ni el ácido retinoico pueden atravesar la placenta por lo cual el recién nacido no tiene reservas de vitamina A, la adquiere por el calostro, que este tiene 10 veces más que la leche de vaca.

Deficiencias

Las deficiencias de la vitamina A se manifiesta por xeroftalmía, ceguera nocturna, ulceraciones y lesiones de córnea, queratomalacia, piel áspera y seca en brazos y muslos, pérdida del apetito, anemias, petequias, predisposición a las infecciones (porque estimula LT) y queratinización de las células del epitelio respiratorio y urinario.

Toxicidad

La toxicidad de la vitamina A puede darse al consumir grandes cantidades de la misma, no de β -caroteno, dado que el cuerpo recibe el β -caroteno y transforma a ácido retinoico lo que necesita. Las dosis de 25000 ui de vitamina A se pueden dar hasta un máximo de 30 días con indicaciones precisas, a saber: cirugía plástica, para mejorar la reepitelización, úlceras varicosas o arteriales con el mismo fin, e infecciones pulmonares o respiratorias a repetición que indican una deficiencia inmunitaria.

El β -caroteno no produce intoxicación, su principal acción es la neutralización del oxígeno singlete, especie reactiva de oxígeno que se transforma en radical libre y es responsable del envejecimiento cutáneo, manchas seniles y cánceres de piel, la mayoría de los protectores solares contienen caroteno, pero es mucho mejor ingerirlo y aportarlo por vía oral.

En caso de toxicidad por vitamina A los síntomas pueden ser:

- Cefaleas
- Vómitos
- Diplopía
- Alopecia
- Cabellos secos Disminución de peso Erupciones cutáneas Anorexia
- Dolores óseos Hepatomegalia Hipertensión arterial Edemas
- Hipertensión endocraneana

La dosis diaria en un adulto de vitamina A es de 5000 ui

La dosis diaria de β -caroteno como antioxidante es de hasta 30mg por día

El retinal también es convertido a Retinil Fosfato, y este tiene acción en la formación de Glicosaminoglicanos por lo cual también es importante su acción en el crecimiento óseo.

Los carotenoides en la naturaleza se encuentran en grandes cantidades, hay más de 600 tipos diferentes. Vamos a estudiar especialmente el Licopeno, la Luteína y la Zeaxantina.

El Licopeno es un pigmento contenido principalmente en la sandía y en menor medida en el tomate cocido, es difícil alcanzar por alimentación una dosis óptima, por lo que sería necesaria su suplementación.

La acción del Licopeno, al igual que el β -caroteno es inactivar el oxígeno singulete, pero además es muy efectivo antioxidante de los lipoperóxidos, por lo que se ha utilizado en la prevención del cáncer de próstata, en la hiperplasia prostática benigna y en el cáncer de próstata. La razón de esto es inhibir la oxidación del estradiol en las posiciones 4 y 16 dado que el 4-16 OH estradiol produce el cáncer de próstata mas agresivo, mucho más que el dependiente de testosterona. Esto ocurre porque la aromatasa, enzima que se encuentra en el tejido adiposo, puede cambiar la testosterona a estradiol y hacer crecer un cáncer de próstata dependiente de la hormona femenina, obviamente hay que modular la aromatasa.

La Luteína y la Zeaxantina son 2 carotenoides muy utilizados en oftalmología.

Las dosis son Luteína = 3 a 10 mg y Zeaxantina = 1 a 10 mg.

Sus indicaciones principales son la degeneración macular seca y proliferativa, y la retinitis pigmentaria en su estadio inicial.

Nuevas formas de uso de la vitamina A

Supplement: International Research Conference on Food, Nutrition, and Cancer.

New Aspects in Vitamin A Metabolism: the Role of Retinyl Esters as Systemic and Local Sources for Retinol in Mucous Epithelia¹
Hans K. Biesalski² and Donatus Nohr.

Department of Biological Chemistry and Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, FRG ²To whom correspondence should be addressed.

Vitamin A and its active metabolites are important for growth and differentiation of a variety of cells, mainly in mucosa-associated epithelia, where they exhibit a wide spectrum of activities.

Vitamin A, stored as retinyl esters (REs), is delivered from liver stores into the bloodstream as retinol bound to retinol binding protein. This process is regulated homeostatically, ending up in a more or less constant plasma retinol level.

In situations of a high vitamin A demand (e.g., inflammation, diseases, prenatal period), this supply can be insufficient because of delayed production of retinol binding protein, leading to local deficiencies and impairment of structure and function in the respective tissues.

This delay may be overcome by cellular RE stores. Several cell types, including buccal mucosa cells, can take up RE.

Retinyl palmitate is taken up when it is applied topically to either metaplastically mutated rat vaginal epithelium (as a gel) or to human meta- and dysplastic bronchial epithelia (via inhalation) that have a vitamin A deficiency.

In rats and humans, the modified epithelia can be normalized, at least in part. In conclusion, topically applied retinyl esters may be a promising therapy for local retinol deficiencies and may reverse the morphological alterations of the epithelium in tissues that are vitamin A deficient.

Vitamina E

Hay 8 isómeros diferentes de vitamina E y tocoferol y tocotrienol.

Las fuentes en la alimentación de vitamina E natural son: el girasol, aceite de oliva, germen de trigo, granos integrales, huevo, hojas verdes, zanahoria, tomate, banana, salmón, batata, palta.

El tocoferol es el menos efectivo, es sintético y es más barato, lamentablemente es el más usado por los farmacéuticos. Tanto es así que cuando se indican 400 ui, hay farmacéuticos que colocan el doble de la dosis. El tocoferol es natural y es el más activo y potente en su acción, también es el menos disponible.

Esta forma se encuentra en la alimentación. En las comidas hay una relación 4:1 - tocoferol.

Controversias sobre la vitamina E

La forma sintética del tocoferol tomada en forma única, en dosis altas y por largo tiempo se transforma en pro-oxidante, con lo cual va a hacer todas las reacciones inversas a las esperadas, generará aterosclerosis, hígado graso y puede empeorar cualquier patología. Puede presentarse sangrados espontáneos por inhibición de la adhesividad plaquetaria.

Los trabajos científicos que la han criticado injustamente, son hechos a partir de la forma sintética de la vitamina E y, sin las precauciones de la antioxidación necesarias de la misma con vitamina C, ácido Lipoico, Coenzima Q10 o quercetina.

Es preciso saber que tomar la vitamina E sintética puede competir con la vitamina E natural de la alimentación y disminuirla entre un 30 a un 50% su absorción.

Funciones de la vitamina E

La función mas importante de la vitamina E es modular la inflamación celular por disminución de el MDA (malondialdheido), producto final de la oxidación de los lípidos. Al disminuir el MDA se impide la oxidación constante del ácido araquidónico (AA) y de esta manera, se frena la producción de prostaglandinas pro-inflamatoria y tromboxanos. También es antiagregante plaquetario.

Al ser la vitamina E liposoluble se encuentra en las lipoproteínas como la LDL, esta tiene 4 moléculas de vitamina E por cada LDL.

¿Cómo sabemos que tenemos una LDL oxidada?

Midiendo la relación APO B- APO A, lo normal es 0,6 si es mayor significa que la vitamina E de la LDL esta oxidada por lo cual, generara aterosclerosis, en estos casos no está indicado dar mas vitamina E, lo que se debe hacer, es dar antioxidantes de la misma como: vitamina C, selenio, NAC y/o vitamina B2 (cofactores de la Glutation Peroxidasa y reductasa), ácido lipoico o Coenzima Q10.

Por lo dicho, las indicaciones de la vitamina E serán la protección del endotelio vascular y principalmente la neuroprotección, dado que el cerebro es el órgano que mayor cantidad de ácidos grasos contiene.

La deficiencia de vitamina E es muy rara dado que se deposita y se oxida pero, en casos de desnutrición o de enfermedades graves con alto consumo de antioxidantes, pudiera dar como síntoma de deficiencia la hemólisis por peroxidación lipídica de la membrana de los glóbulos rojos, dolores musculares, alteraciones del epitelio seminífero afectando la espermatogénesis, esteatosis hepática, disfunción endotelial y neuroenvejecimiento.

También existe la intoxicación por vitamina E, es mas frecuente de lo que se cree dado que el boom de las vitaminas y su venta libre, ha ocasionado que las personas se auto mediquen y la tomen sola por largos períodos y en altas dosis. Esto genera sobre todo hígado graso con evolución a la cirrosis. En forma aguda puede dar micro hemorragias, náuseas y cefaleas.

Indicaciones y dosis

Demencia senil, enfermedad de Parkinson 400ui/día Protección neuronal 80-120 ui/día

Vasculopatías periféricas 400 ui/día. Relación apoB/apoA > 0.6 es índice de LDL oxidado.

Antiagregantes plaquetarios menos de 200 ui/día (potencializa los anticoagulantes)

Protección cardiovascular 90 ui/día

Vía endovenosa: neuropatías y cáncer con deficiencias graves, 1 ampolla = 150 iu/10 ml, 1 vez por semana en 100 SF.

Vitamina C - Historia

Los primeros casos de escorbuto se observaron en el siglo XIV.

En 1497 Vasco Dagama, en un viaje perdió 100 tripulantes por escorbuto.

En 1577 un galeón español fue encontrado con toda la tripulación muerta.

En 1740 George Anzon perdió la 3era parte de la tripulación por escorbuto.

En 1536 el francés Jacques Contier tuvo 25 muertos, los restantes enfermos bebieron té hecho de hojas del árbol de la vida de los orientales (50mg de vitamina C).

En el siglo XVI, Sir John Hawrins, descubrió la diferencia entre la alimentación con productos secos y la ingestión de verduras y cítricos frescos. En 1747, el Dr. James Lind realizó una experiencia con 12 pacientes graves, dándoles a tomar jugo de cítricos, jugo de manzanas y agua de mar mezcladas como remedio. En 1768, James Cook comprobó que la alimentación con frutas y verduras evitaba el escorbuto.

Por todos estos hechos, la milicia británica ordenó una ración diaria de jugo fresco de lima, de esta manera el escorbuto fue erradicado de la marina británica.

Fisiología

El ácido ascórbico es hidrosoluble, termolábil, se mantiene congelado, se inactiva por la luz y es altamente sensible a la oxidación, especialmente en presencia de cobre y hierro.

Tiene el mismo número de carbonos que la glucosa. El principal problema es que el ser humano carece de la enzima que la sintetiza, llamada: L glucono--lactona oxidasa.

El recién nacido no tiene vitamina C en su cuerpo, lo adquirirá de la leche materna, si la madre la consume, desde allí en adelante su provisión será exclusivamente alimentaria.

Todos los animales sintetizan vitamina C menos los murciélagos, los conejillos de indias y el hombre.

Los mamíferos salvajes no sufren de aterosclerosis y de cáncer, una de las razones es que producen 14 gr por día de vitamina C y su síntesis puede aumentar según las necesidades.

Fuentes alimentarias

- Acerola
- Brócoli
- Coliflor
- Mamón
- Naranja
- Limón
- Melón
- Tomate

- Pimienta roja
- Espinaca
- Cebolla
- Rabanito
- Verduras de hojas verdes

La absorción de vitamina C es en la parte proximal del intestino delgado y por transporte activo.

Su absorción es totalmente individual, según el estado del epitelio intestinal. Fisiológicamente se describe una absorción promedio de 3gr por día.

Su almacenamiento es muy pobre, solamente en la glándula suprarrenal, la hipófisis, el hígado, el cerebro, el páncreas y el bazo. La reserva corporal de vitamina C no superaría los 1500mg.

En estados de reposo, el metabolismo basal utilizaría el 3 al 4 % de vitamina C, pero su consumo aumenta enormemente según la actividad física y/o el stress. La actividad física intensa puede aumentar el consumo en un 70% y el stress un 90%.

Una vez utilizada, los riñones pueden reabsorberla por un proceso activo y saturable, teniendo un techo de 120 mg %. La excreción es fundamentalmente renal y, en el 50%, se excreta intacta como ácido ascórbico, y el resto como ácido Deshidroascórbico.

Son muy escasas las formas de 2-3 diceto-L-gluconato ascórbico y oxalatos. No es verdad que produzca cálculos de oxalato, dado que esta excreción es muy baja como para producirlos. La vitamina C acidifica la orina y por ello puede mejorar las infecciones urinarias.

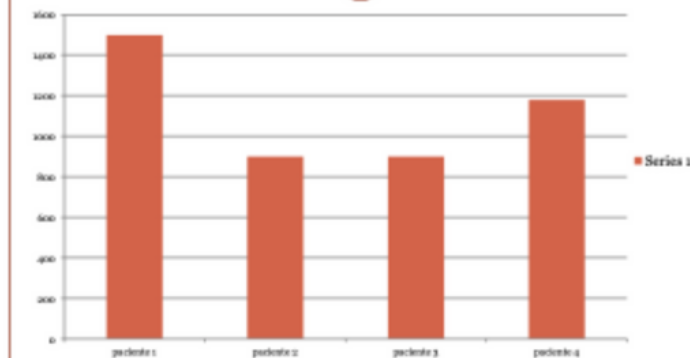
La vida media está descripta como de 6 hs pero es muy individual y hay caso en que puede llegar a 12 hs.

Asimilación de mega dosis de ácido ascórbico

Ernesto Prieto Gratacós

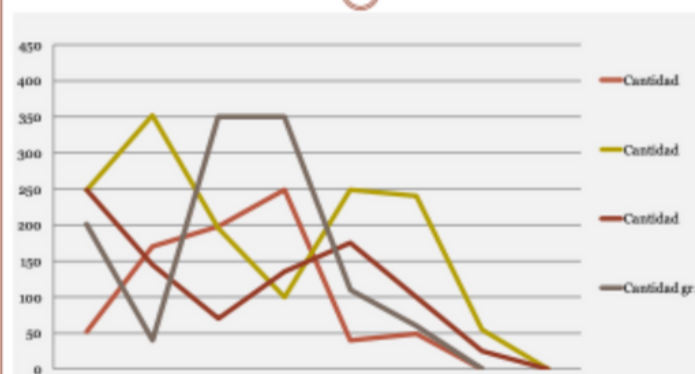
- La Vitamina C no respeta el umbral renal
- Se le dio 5 gr por vía oral a individuos sanos y se midió el volumen urinario de 24hs, la concentración de ácido ascórbico en orina por intervalos con tiras reactivas C-Strip y la cantidad total excretada en 24hs.
- Resultados: La excreción total fue de 30% de la ingesta, es decir que el resto de vitamina C quedó en el cuerpo... ¿Dónde?
- Suponemos que en los tejidos que más la consumen, como el cristalino, glóbulos blancos, glándulas e hígado
- Conclusión: el cuerpo necesita más de la DRD y no tiene un umbral de reabsorción.

Excreción de 5 gr de vitamina C en 24hs



Dr. María Alejandra Rodríguez Zia

Excreción urinaria por micción individual



Dr. María Alejandra Rodríguez Zia

Funciones

Las principales funciones van a ser las de óxido-reducción, la de transformar la lisina y prolina en procolágeno (el elemento fundamental para todos los tejidos de sostén: huesos, capilares, partes blandas, dermis, cicatrización) y la de estimular el quimiotactismo de todo el sistema inmunológico.

También participa en la síntesis de cortisol, tirosina, noradrenalina, oxitocina, CCK y convierte el folato en tetrahidrofolato (evita la producción de homocisteína).

Como antioxidante es fundamental en todo el espacio intersticial dado que no puede pasar la membrana plasmática. Mantiene antioxidada a la vitamina E (LDLox) y potencia el efecto de la Telomerasa del fibroblasto.

Funciones inmunológicas:

- Proliferación de LT y LB
- Estimula LT-killer
- Aumenta la producción de Interferón , anticuerpos y complemento
- Incrementa la fagocitosis
- Aumenta la IgG, IgA e IgM.
- Induce la producción de H₂O₂ (antiviral y antibacteriano)
- Neutraliza la acción de la histamina
- Tiene efecto mucolítico
- Aumenta la producción de ON (explosión respiratoria)
- Inhibe la neuraminidasa (enzima de gérmenes)

Funciones anticancerígenas:

- Inhibe la hialuronidasa
- Estimula la síntesis de colágeno
- Estimula la inmunidad
- A dosis altas aumenta la producción de H₂O₂ que la célula cancerígena no puede neutralizar.

Escorbuto

El escorbuto es una patología supuestamente erradicada. Sus manifestaciones eran petequias, equimosis, anemia, queratinización folicular, edemas, pérdidas dentales, insuficiencia renal, pulmonar y muerte.

En la actualidad consideramos que hay una carencia subclínica y que las alteraciones se evidencian a nivel de los estados redox, sin llegar a ver la falta en la síntesis del colágeno.

Es uno de los antioxidantes más seguros, como síntoma por sobredosificación puede dar diarrea y es totalmente individual la dosis que cada paciente necesita.

En la literatura está descrito que la vitamina C podría causar cálculos renales y gota, pero esto ha sido descartado, a la luz de la experiencia en su administración y del estudio de su bioquímica.

La dosis diaria recomendada es de 60mg/día. Nosotros sabemos que esta dosis es totalmente deficiente.

A nivel subclínico la vitamina C es fundamental en mantener el óxido nítrico funcionando como relajante vascular (su principal acción). La carencia subclínica de vitamina C genera constantemente peróxido nitroso que junto al superóxido pueden destruir toda la membrana plasmática. Por ejemplo, en la arteriosclerosis esta carencia ocasiona que la LDLox se una a la lisina del colágeno del endotelio. Este colágeno es alterado de entrada por la carencia de la vitamina C y por el stress oxidativo se activa la colagenasa, que originará mayor ruptura del colágeno. Sumado a ese daño, el peróxido nitroso continuará el trabajo oxidativo, explicando por qué la carencia subclínica de vitamina C está en el origen mismo de la arteriosclerosis.

La teoría de Linus Pauling y Matias Rath sería que el aumento de la Lpa es una corrección evolutiva por la carencia de vitamina C y como prevención de la aterosclerosis indican vitamina C 8 a 20 gr, prolina 0.5 a 3 gr y Lisina 3 a 6 gr.

Indicaciones

Dadas las 3 funciones básicas de la vitamina C (síntesis de colágeno, inmunidad, óxido reducción) es que tenemos innumerables patologías para su indicación.

- Colagenopatías: síntesis de colágeno tipo 1 (hueso-dientes) y colágeno tipo 4 (piel)
- Escorbuto subclínico
- Osteoporosis
- Inmunodepresión: estimula la migración y fagocitosis de los macrófagos y LT, estimula la producción de anticuerpos, la activación del complemento y de interferón.
- Cáncer
- Aterosclerosis
- Hipertensión arterial: por aumentar la vida del óxido nítrico

Complejo B

Vitamina B1 o Tiamina

Sus fuentes son la cáscara del arroz integral, granos en general, frutos de mar, peces, coliflor, espinaca y huevos.

Su deficiencia se notó dado que en Asia la ingesta de arroz es muy alta y al consumir arroz refinado comenzó la carencia. En occidente su carencia se asoció a los excesos de alcohol, pacientes en diálisis y pacientes con nutrición parenteral, es decir, una población escasa.

Creemos que su deficiencia es mayor dado que se inactiva al cocinar los alimentos y el cloro del agua corriente también la inactiva. El alcohol disminuye la absorción y el almacenamiento celular, al igual que el azúcar refinado, el café y el té negro.

La Tiamina es convertida a Tiamina pirofosfato, que es un cofactor de la enzima piruvato DH, esta vitamina es fundamental en la producción de ATP porque está catalizando la primera reacción del metabolismo de los hidratos y las grasas.

También es cofactor en la síntesis de NADH y ácidos grasos, y en la síntesis de la ribosa.

Su función fisiológica será fundamental en el crecimiento y la reproducción, mantener la vitalidad de piel y del cabello.

Participa en la síntesis de la colina, por lo cual es muy importante en el déficit de memoria y el tono muscular en general.

El músculo cardíaco, el músculo liso y el esquelético se debilitan por su carencia, pudiendo dar insuficiencia cardíaca, debilidad muscular, constipación, disturbios neurológicos importantes desde la ansiedad, depresión y pérdida de la memoria (síndrome de Wernicke Korsakoff).

La deficiencia total de Tiamina produce una enfermedad poco vista, salvo casos de desnutrición extrema: la enfermedad beri-beri (no puedo, no puedo) la tipo 1 (wet-húmeda) donde predominan los síntomas cardiovasculares: edema de pulmón; y la tipo 2 (dry- seca) en la cual predominan síntomas neurológicos. Todas las vitaminas hidrosolubles se eliminan con facilidad.

Es extremadamente raro tener una intoxicación, pero están descritas algunas que revierten al dejar de tomar la vitamina.

Se describe una intoxicación de Tiamina con dosis de 400mg/día, y los síntomas son: hipertiroidismo, cefalea, irritabilidad, náuseas, temblores, insomnio, hemorragia digestiva.

Indicaciones y dosis

Síndrome de fatiga crónica: 50-100 mg/día

Sedentarismo: hasta 50 mg/día

Coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca hasta 100mg/día

Polineuropatía alcohólica 100 mg/día

Alcohólicos 100 mg/día

Preventivo 50 mg/día

Repelente de mosquitos 50 mg/día (se desconoce su mecanismo)

Vitamina B2 o riboflavina

La vitamina B2 es catalizadora de la síntesis de FAD y FMN, fundamentales en la síntesis de ATP, inhibe la oxidación de las grasas por ser catalizador de la glutatión reductasa, por lo cual si falta esta vitamina no se puede reducir la glutatión peroxidasa.

Las indicaciones más importantes por su acción son la preservación de las funciones cerebrales y el tratamiento de cualquiera de sus patologías, al igual que participa en la generación de energía, por lo que se indica en todo paciente con fatiga crónica.

Las dosis son de 50 a 100 mg

Vitamina B3 o niacina o nicotinamida o PP (Prevención de pelagra = piel áspera)

La niacina ingresa a nuestro cuerpo a través de peces, frutos de mar, aves, hígado y riñón de vaca, carnes, huevos, maní, germen de trigo, semillas de girasol, soja y frutas. Todas fuentes del aminoácido Triptófano.

El triptófano generará la niacina. Se utilizan 60 mg de Triptófano para formar 1mg de B3.

Si se indica L-Triptófano en dosis de 500´ mg a 3 gr por día, se debe asociar en la fórmula la niacina, porque de lo contrario este aminoácido se utilizará en la síntesis de B3.

Otro punto importante es que la flora intestinal será fundamental en la absorción del L-Triptófano y si la flora es disfuncional, lo que llamamos disbiosis (endémico), el L-triptófano no se podrá absorber y las bacterias anaeróbicas lo metabolizan a 3 indol acético, este se absorbe y se elimina por la orina, lo que nos da, en la orina el diagnóstico de disbiosis, además el 3 indol acético, no puede ser transformado en el hígado a 5 oh triptófano, por lo que nunca generará niacina ni tampoco serotonina.

Esta es una de las razones por la que la endemia de la disbiosis (mala alimentación) lleva a la endemia de serotonina baja.

La niacina es básica en la síntesis de NAD y NADP, recordando que estas moléculas son esenciales en el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa se la relaciona con el Síndrome de Fatiga crónica.

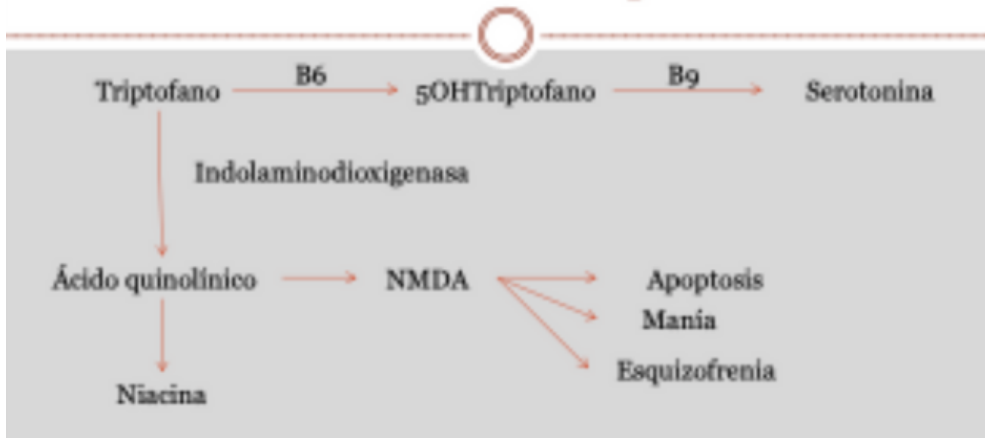
El Dr. Hoffer fue un pionero en el tratamiento de la esquizofrenia con niacina como inhibidor de la dopamina. También se usa la niacina como hipolipemiente en la regulación de la Lpa.

Nicotinamida

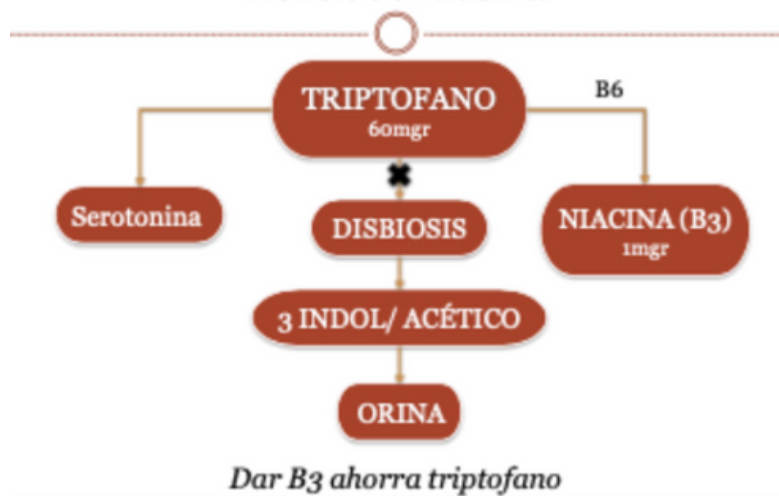


- Hoffer fue un pionero en descubrir su uso en la Esquizofrenia, como inhibidor de la Dopamina (como la Risperidona)

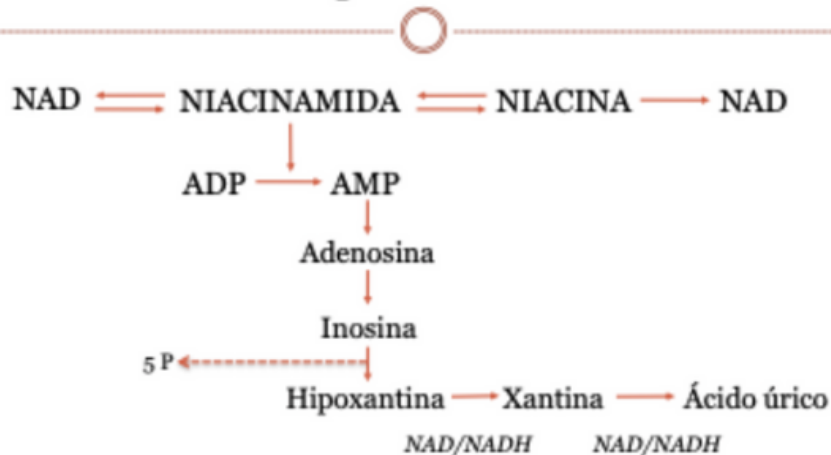
Nicotinamida en la esquizofrenia



Déficit de Niacina



Ciclo de la piridin-dinucleótido



El déficit extremo de la B3 se define como la enfermedad de las 4D: diarrea, demencia, dermatitis, death (muerte).

También produce alteración de los epitelios internos con glositis, estomatitis, vaginitis y, a nivel del SNC puede dar apatías, insomnio, confusión mental y anorexia.

Las dosis a utilizar dependerán de su indicación, en promedio de 50 a 100 mg. Produce rash cutáneo con picazón en rostro y cuello, esto se puede prevenir con una dosis de 100 mg de AAS.

Indicaciones y dosis

- Depresión 5mg/día,
- Esquizofrenia, síndrome bipolar de 500 a 2000 mg/día
- Dislipidemias 800 a 1200 mg/día

Vitamina B5 o ácido pantoténico (pantos = “en todas partes”)

El ácido pantoténico no es bien absorbido, por esa razón se indica como pantotenato de calcio, dado que como sal se absorbe mejor, en dosis de 100 a 500 mg/día.

Su nombre significa “en todas partes” dado que es fundamental en la síntesis de la coenzima A, y sabemos que participará en la producción de energía de todas las células.

Fuentes naturales: carnes y vísceras de vaca y de cerdo, huevo, leche, arvejas, maní, levadura, batata, repollo.

A nivel terapéutico el ácido Pantoténico participará en la síntesis de hormonas esteroideas, principalmente el cortisol, por lo que siempre debemos pensar en indicarlo en casos de stress, dado que aumentará su consumo.

Otro lugar de alto consumo de la vitamina B5 es el folículo piloso.

Hay una relación directa entre el stress y la caída de cabello.

En la clínica es frecuente ver debilitamiento de cabello cuando las personas pasan por situaciones en donde su cortisol aumenta por stress o por síndrome de Cushing.

Al aumentar la demanda de vitamina B5 en la suprarrenal será deficiente a nivel del folículo piloso. Por otro lado, en situaciones de stress, aumenta la adrenalina produciendo vasoconstricción, lo cual empeora la irrigación capilar.

Uno de los tratamientos que se indican en situaciones de stress es el ácido Pantoténico junto con el ácido glicirrónico (regaliz). Este ácido prolonga la vida media del cortisol por disminuir su degradación producida por la 5-reductasa hepática, que degrada el cortisol.

Es interesante saber que el ácido Pantoténico es el principal ingrediente de la jalea real (12mg/kg) y que aumenta el 20% la sobrevivencia en los animales de experimentación (Ernesto Prieto Gratacós).

En caso de desnutrición, la carencia de ácido Pantoténico será evidente por la disminución del metabolismo en general (ciclo de Krebs, biosíntesis de ácidos grasos, oxidación, síntesis de colesterol, etc.)

Vitamina B6 o piridoxina

Deriva de la piridina, es inactiva como piridoxina, por lo que se debe transformar en el hígado el piridoxal fosfato, depende del magnesio y la vitamina B2.

Sus fuentes son las levaduras, las carnes, los lácteos, salmón, hígado, huevos, lentejas y germen de trigo; pero en mayor medida es sintetizada por las bacterias intestinales.

Funciones

Transforma el Triptófano en niacina, es una coenzima de las amino-transferasas, por eso se interconvierten constantemente de piridoxal a piridoxamina.

También es coenzima de las descarboxilasas, por esta razón una de sus funciones es favorecer la síntesis de GABA a partir del ácido glutámico, por ser cofactor de la glutámico de carboxilasa. Si damos ácido glutámico con vitamina B6, estamos favoreciendo la síntesis de GABA, en detrimento de la síntesis de glutamato.

Las carencias de vitamina B6 pueden generar convulsiones, irritabilidad, depresión y cambios de la personalidad.

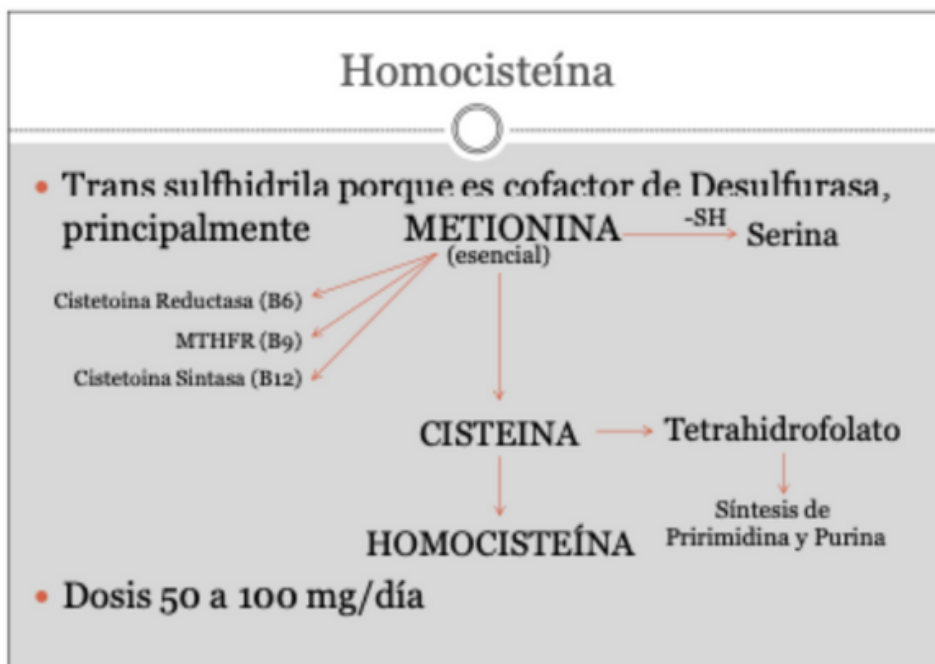
También interviene en la síntesis de dopamina y serotonina, a partir de la L-tirosina y del L- Triptofano.

Además es cofactor en la conversión de ácido linoleico en Pg.

Una de las funciones más importantes de la vitamina B6 es ser cofactor de la cisteína reductasa, una desulfurosa.

Esta enzima es muy importante en el pasaje de metionina a cisteína.

Recordando que la metionina es un AA esencial y que se transforma en aminoácidos no esenciales, como la serina y la cisteína.



La importancia de la vitamina B6 es que su carencia, junto con la carencia de la B9 (cofactor de la MTHFR) y la carencia de B12 (cistationinas intasa), puede originar el aumento de homocisteína. La homocisteína es una molécula que favorece la lipoperoxidación endotelial y genera aterosclerosis como enfermedad endémica. Por esta razón también favorece la demencia senil.

Otro de los efectos adversos de la homocisteína son los abortos espontáneos, las malformaciones congénitas (labio leporino, hendidura palatina, enfermedad del tubo neural) y está íntimamente relacionada con la oncogénesis por producir la metilación y demetilación de la desoxiribosa.

En la generación de homocisteína estaría implicada la sobredosificación de ácido fólico que se hace a todas las mujeres antes del embarazo.

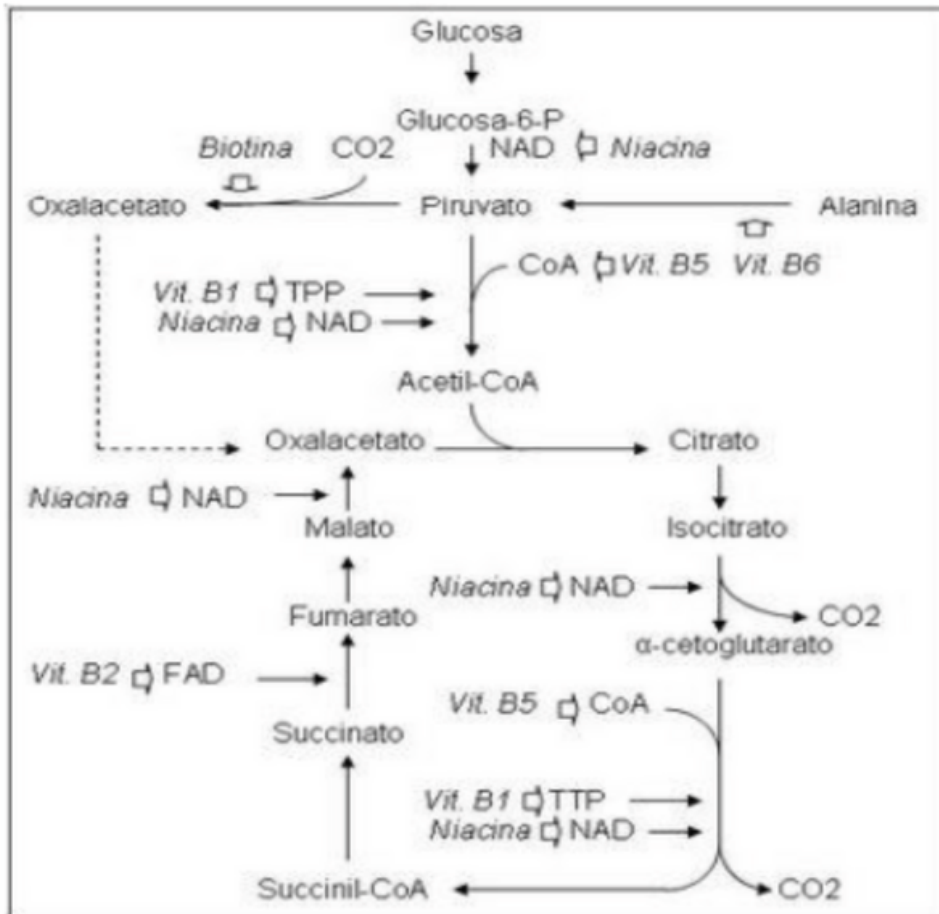
La razón de esto es que el ácido fólico se absorbe como máximo 1 mg y compite con el factor intrínseco de la vitamina B12. Por sobredosis de B9, hay carencia de B12 que también me generaría el aumento de homocisteína en este caso, iatrogénico.

Indicaciones y dosis

- Antidepresivo: 10 a 100 mg/día
- Hiperhomocisteinemia: 10 a 150 mg/día
- Migrañas: 50 a 300 mg/día
- Diabetes: 150 mg/día
- TPM: 50 a 300 mg
- Síndrome de Ansiedad Generalizada: 10 a 100 mg/día

Vitamina B7 o biotina

Fuentes: hígado, riñón, granos integrales, legumbres, verduras. Es sintetizada por la flora bacteriana en su mayor parte (300 mcg/día).



Sus funciones son la transferencia de CO₂, carboxilación y descarboxilación. De esta manera, es esencial para la síntesis extramitocondrial de ácidos grasos, transferencia de CO₂ a la acetil CoA, el metabolismo de los hidratos, para transferir el CO₂ del piruvato al oxalato.

Participa en la síntesis del glucógeno y la degradación de los aminoácidos, como cofactor de piruvato carboxilasa, Propionil-CoA carboxilasa. También participa en la síntesis de ácidos nucleicos

Por estas acciones es importante en el metabolismo de células de alto turn-over como el pelo y las uñas. Por esto es más usada en dermatología. La proteína llamada avidina de la clara del huevo la transporta y reduce su absorción.

Deficiencias de la biotina: alopecias, alteraciones de la memoria, depresión, mialgias, laxitud muscular, somnolencias, náuseas, anorexia, hipocolesterolemia.

Indicaciones y dosis

La DR es hasta 100 mcg/día Neuropatía diabética 400 mcg/día Dermatitis seborreica 300 mcg/día Caída del cabello 100 mcg/día

Inositol

Fuentes: carnes, lácteos, nueces, legumbres, levadura y cereales integrales.

Forma parte de las membranas plasmáticas como fosfatidilinositol y se libera por la acción de la fosfolipasa C. Es un segundo mensajero que aumenta el calcio intracelular para la contracción de la miofibrilla o la apoptosis.

Usos terapéuticos del inositol

El inositol puede inhibir la sustancia P. Este polipéptido es un mediador del dolor a través de las fibras propioceptivas, desdoblado el GTP a GDP y GMP y hace entrar el calcio al sarcómero produciendo dolor.

La acción analgésica del inositol es por vía endovenosa, dado que su absorción por vía oral es muy escasa. Se utiliza en fibromialgias, poli y mononeuropatías en dosis de 1gr.

También se utiliza en forma sublingual unida a la B12 y en forma oral unida a la vitamina B3 en dosis de 100 a 1000 mg.

Ácido para-aminobenzoico (PABA)

El PABA es precursor del ácido fólico. PABA mas ácido Glutámico mas 2 amino 4O H3 metilpteridina = ácido fólico.

También está presente en cereales integrales, levadura e hígado. Es sintetizado por la flora bacteriana, por lo que su carencia se relaciona con la disbiosis. No es esencial por lo que no se considera una vitamina.

Posee las mismas acciones del ácido fólico.

La Procaína se desdobra en PABA y DEAE (dietilaminoetanol), que genera Ach, con acciones sobre la memoria y la fuerza muscular.

Dosis: 1 a 10 mg
Vitamina B9 (folia = ácido fólico)

Interviene en la síntesis de ADN.

Previene la hiperhomocisteinemia por lo cual previene la aterosclerosis, los abortos espontáneos, las malformaciones congénitas (tubo neural, hendidura palatina o labio leporino)

La homocisteína es oncogénica dado que transmetila la desoxirribosa (ADN) y la ribosa (ARN).

La homocisteína es un factor de riesgo cardíaco por producir lipoperoxidación endotelial y por la misma razón se relaciona directamente con la demencia. En la insuficiencia renal crónica se encuentra el 100% de homocisteína elevada y únicamente se revierte por medio de la diálisis.

La dosis para normalizar la homocisteína es de 400 mcg de ácido fólico, la vitamina B9 es cofactor de la enzima MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa), que produce el paso de metionina a cisteína, quedando un subproducto llamado tetrahidrofolato, que actuará en la síntesis de Pirimidinas y purinas.

También sintetiza Timina por metilación de la Pirimidina y cataliza el paso de 5O HTP a serotonina.

La vida media del ácido fólico es muy corta, por esa razón no es muy útil medirla en plasma, lo ideal sería medirla dentro del glóbulo rojo.

Las carencias de ácido fólico producen:

- Anemia megaloblástica (por su importancia en la síntesis de ADN) • Dermatitis
- Hiperhomocisteinemia, con sus consecuencias.

El metotrexato mata la célula cancerígena por impedir la acción del ácido fólico, por lo cual produce anemia y podría ser oncogénico por aumento de la homocisteína.

No es aconsejable dar sistemáticamente altas dosis (5mg) de ácido fólico a todas las mujeres antes y durante el embarazo dado que, puede competir con la absorción de la vitamina B12 en el íleon y generar anemia megaloblástica e hiperhomocisteinemia por la misma razón. Tanto la carencia de vitamina B6, B9 y B12 producen hiperhomocisteinemia.

Ácido Pangámico o B15

Fuentes: semillas de sésamo, girasol, zapallo, levadura, cereales integrales.

Funciones de transmetilación, es el dimetilamino etanol gluconico

Estimula la respiración celular a nivel de la citocromo oxidasa (IV)

Indicación: Síndrome de Fatiga Crónica y post ejercicio

Dosis: 50 a 250 mg/día

Vitamina B12 o factor extrínseco

La cobalamina es una forma natural de la vitamina B12. La vitamina purificada tiene un grupo ciano (CN) unido a un átomo de cobalto, si a esto se agrega un OH se obtiene la hidroxicobalamina. O sea que la cianocobalamina y la hidroxicobalamina son productos purificados de la vitamina natural. Esta vitamina soporta temperaturas de hasta 100° C.

Fuentes:

Flora bacteriana del colon (no se absorbe) e hígado, carnes, pescados, huevos, y lácteos, o sea en productos animales y no se encuentra en los vegetales.

La vitamina B12 es extraída de los alimentos por el ácido clorhídrico del estómago.

En el duodeno, se une al factor intrínseco y el complejo B12-FI es absorbido en el íleon. Allí se libera la cobalamina, pasa a la sangre y se une a la transcobalamina 2 que la fija depositándola en el hígado como reserva.

Su déficit más común es en personas vegetarianas, en gastritis clorhídrica o pacientes con gastrectomía.

Los síntomas más importantes son la anemia con aclorhidria. Se denomina anemia perniciosa al grave cuadro que presenta: anemia, aclorhidria, degeneración de los cordones posteriores e hiperhomocisteinemia.

Es muy frecuente producir un déficit iatrogénico de vitamina B12 por el uso crónico de antiácidos dado que la aclorhidria producirá el déficit del factor intrínseco lo que llevará al aumento de la homocisteína.

Su tratamiento consiste en dar cloruro de betaína (ac. Dimetil amino acético, metil derivado de la glicina) de 25 a 200 mg para modular el ácido clorhídrico, vitamina B6 en dosis de 30 a 60 mg (piridoxina o fosfato de piridoxal en dosis de 3 a 5 mg), vitamina B9 en dosis de 400 mcg, vitamina B12 en dosis de 1mg.

SAME

El S-adenosilmetionina es un subproducto del ácido fólico. Es un excelente transportador de grupos metilo con múltiples acciones, a saber: transmetilaciones en el ADN, ARN, proteínas y lípidos.

Produce cisteína cortando el ciclo de la homocisteína, por lo que su carencia también se relaciona con la hiperhomocisteinemia.

Su uso terapéutico está muy restringido por ser muy caro y su función se reemplaza fácilmente con N-acetilcisteína, vitamina B 6, 9 y 12.

Vitamina B17, LAETRILE o Amigdalina.

Esta es una vitamina sintética (LAETRILE), formada por glucosa, benzaldehído y cianuro.

Sólo se comercializa en México en su forma natural, está contenida en el carozo de damasco y en las almendras. Produce cianohemoglobina.

Se indica en casos de cáncer dado que produce la muerte de las células cancerígenas sin dañar, aparentemente, las células no cancerígenas, porque estas contienen una enzima llamada rodanasa que impide la formación de la cianohemoglobina.

Ha sido prohibida en EEUU porque se considera peligrosa a dosis altas.

Vitamina K

Esta vitamina liposoluble se ha conocido desde siempre por su función procoagulante.

Hay 4 tipos: la K1 de origen vegetal llamada Filoquinona, la K2 llamada Konaquinona estas dos son liposolubles y la vitamina K3 llamada Menadiona que es hidrosoluble y la K4, menadiona esterificada.

Fuentes alimentarias de vitamina K: Brócoli, lechuga, tomate, queso, hígado, carnes, lácteos.

La función menos conocida de la vitamina K es favorecer la matriz ósea dado que facilita la unión del calcio al ácido Glutámico de la Osteocalcina.

La Osteocalcina es una proteína fundamental de la matriz ósea sintetizada por el fibroblasto.

Uno de sus aminoácidos, al cual debe unirse al calcio, presenta solo un e- para que se unan las de cargas positivas del calcio. La vitamina K aporta un electrón al ácido Glutámico transformándolo en ácido Carboxiglutámico, al catalizar esta reacción posibilita la unión firme del calcio. Esto es una forma más fisiológica de fijar el calcio.

Los Bifosfonatos, como el Alendronato, también tienen esta función pero hacen una versión patológica de la Osteocalcina, son no degradables y se han visto fracturas patológicas por el uso de los mismos.

La vitamina K se deposita como toda vitamina liposoluble, puede disminuir el efecto de los anticoagulantes dicumarínicos. Podemos pensar en deficiencias de vitamina K en síndromes de malaabsorción, desnutrición grave, enfermedades hemorrágicas del recién nacido, hematurias inexplicables, epitaxis inexplicables y todo tipo de hemorragias sin razón conocida. Puede haber intoxicaciones por vitamina K dado que se deposita pudiendo dar hiperbilirrubinemia por enfermedad hepática.

Indicaciones y dosis

Prevención de la osteoporosis 0.75mg/día

Tratamiento de la osteoporosis 2 mg/día asociado a Vitamina D2, Pantotenato de calcio, Boro, Estroncio, calcio, etc.

Inyectable: en procesos degenerativos y crónicos hasta 1 mg a 5 mg/dosis.

Vitamina D

La vitamina D fue conocida desde siempre por su acción intestinal, necesaria para la absorción del calcio. Las indicaciones para la cual se la usaba eran la osteoporosis y sus deficiencias en los casos de insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

En la actualidad se han comprobado muchas otras acciones, fueron descubiertas a partir de la deficiencia endémica de esta vitamina por carencia de sol en los países nórdicos o, por excesivo uso de protectores solares y a raíz de estos se han hecho miles de trabajos científicos.

Importancia actual de la vitamina D

- Modula el sistema inmune a través de la síntesis de linfoquinas, y de la diferenciación de la progenie mieloide.
- Actúa sobre la diferenciación de las células de la dermis y del músculo.
- Tiene actividad antioncogénica.
- Modula el desarrollo neuronal
- Aumenta la secreción de insulina.
- Regula el 3% del genoma humano. Metabolismo de la vitamina D

Sus fuentes principales son: yema de huevo, leche, hígado de vaca y pescados como el salmón, atún, sardina y bacalao.

La vitamina D₂ es el ergocalciferol, de origen vegetal y la vitamina D de origen animal es la D₃ llamada colecalciferol o 7 dehidrocolesterol. La más activa es la D₃.

Una vez que ingreso al organismo es necesario que la luz ultravioleta, de 300 nm de longitud de onda de la luz solar, active la vitamina D por ruptura de su anillo ciclopentanoperhidrofenantreno (fotólisis).

Para que la vitamina D sea absorbida la flora intestinal debe de estar bien, dado que en caso de disbiosis puede estar alterada su absorción. El mayor lugar de absorción son los 2 tercios últimos del Íleon. Luego de absorbida, se unen a la proteína fijadora (globulina) llamada DPB. Unida a esta proteína, circula hacia la piel en donde será activada y continuará en la sangre hasta llegar a los órganos blancos a saber:

Hígado (depósito), Tejido adiposo (depósito), Músculo, Glándula mamaria, Timo, Cerebro, riñón, Hueso y Paratiroides.

En el hígado, la vitamina D es transformada en 25 OH vitamina D₃, por una enzima que se encuentra en la mitocondria y en el REL llamada 25O H₁asa, dependiente de Cit P450 y NADPH. La 25O H vit D₃ unida a DBP, viaja hacia el riñón y, en las mitocondrias de el TCP y TCD es transformada en 1,25 di OHD₃ o Calcitriol. Ésta es la forma mas activa de la vitamina D con una vida media de 6 hs.

En el riñón se encuentra la enzima mas importante que produce el Calcitriol, llamada 25OHD₃ 1 OH₁asa que depende de el Cit P450 y NADPH. Ésta enzima es muy importante porque es el punto de regulación de todo el metabolismo del calcio y del fósforo.

Esta enzima puede ser inhibida por el calcitriol y el fósforo y estimulada por la PTH y por la hipocalcemia. Es decir que cuando falta calcio, sube la PTH y activa a esta enzima para tener calcitriol y absorber el calcio. Si estamos teniendo exceso de calcio ocurre exactamente lo contrario.

La vitamina D es conjugada con ácido glucurónico y entra en el circuito enterohepático, excretándose en pocas cantidades por las heces. Hay que considerar que los productos de degradación (oxidación) son activos, a saber 1, 24, 25 OH D3.

La vitamina D actúa como una verdadera hormona esteroidea de tal manera que, tiene un receptor llamado VDR, que es un factor de transcripción que se une al ácido retinoico X, para formar el complejo VDR/RX + 1,25 diOH D3 y formar el complejo VDRES, estos son elementos que responden a la D3. Este complejo modula la transcripción de más de 50 genes específicos en los sitios de acción, principalmente: timo, hueso, riñón, intestino, paratiroides, músculo, glándula mamaria, cerebro, hígado y tejido adiposo.

El complejo VDRES, en el duodeno tiene un efecto no genómico, produciendo la absorción rápida del calcio por gradiente electroquímico. Hay una absorción lenta del calcio quelado (unido) a la calbindina citoplasmática. Esta enzima utiliza la bomba CA/ATPasa.

En el intestino delgado más distal y en el íleon, aumenta la absorción del fósforo por transporte activo.

Es importante recalcar que la calbindina es una proteína fijadora del calcio en la mucosa intestinal, y su transcripción es modulada por el calcio plasmático. Si la calbindina no estuviera, el calcio entraría rápidamente en forma libre matando el enterocito. La hipocalcemia aumenta la calbindina y la bomba CA/ATPasa intestinal.

En el riñón actúa la 25OHD3 y la 1,25 di OH D3, estimulando la reabsorción del calcio en el TCP y TCD, al igual que la PTH. La PTH es inhibida por la 1,25 di OH D3.

En el hueso la 1,25diOH D3 actúa uniendo el calcio a la proteína GLA (residuos de g- carboxiglutamato) de la matriz ósea, teniendo como cofactor a la vitamina K.

Las acciones nucleares de la vitamina D como factor de transcripción son claramente antioncogénicas, por esa razón se insiste hoy en aumentar las dosis de vitamina D, porque producen: la inhibición de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis, estimulando la diferenciación celular y la apoptosis.

Niveles séricos bajos de vitaminas D3 se encontraron en cáncer de mama, próstata, ovario, colon y pulmón. Los investigadores creen que una dosis de 3000 a 4000 ui/día podría dar un nivel sérico cercano a 60 a 80 pg/ml con capacidad preventiva.

La actividad antioncogénica está siendo estudiada y se encontró que inhibe la expresión del gen myc (pro-oncogen) que induce la proliferación celular) además, inhibe el Bcl/2, oncogene que inhibe la apoptosis mitocondrial, por lo cual la vitamina D estaría induciendo la cascada de las caspasas desde el apoptosoma, por la vía mitocondrial. También activa los receptores de muerte, a saber: TNF y P53.

Las causas por las cuales la población mundial tiene niveles bajos de vitamina D son principalmente por falta de exposición a la luz solar, pero también se da en la población negra, porque la melanina inhibe la síntesis de 25O H vitamina D.

La edad es otro factor donde se da una disminución en la absorción de la vitamina D igual que en todas las causas de síndrome de malabsorción. Hay que pensar que los excesos de depósito de vitamina D en grasa e hígado, como ocurre en el síndrome metabólico, disminuye su biodisponibilidad, pudiendo tener menores niveles séricos. Y como siempre las causas mas conocidas son las hepatopatías y nefropatías.

Los requerimientos diarios de vitamina D son los que alcanzan una dosis en plasma mínima de 30 a 80 ng/ml, como para inhibir la PTH y mantener la calcemia normal. En oncología ya se piden dosis de 90 ng/ml para sus acciones antioncogénicas.

La intoxicación por vitamina D es muy rara pero puede causar:

- Disminución de apetito
- Náuseas
- Sed
- Hipercalcemia
- Hiperfosfatemia
- Calcificaciones en riñón y pulmón

La vitamina D interactúa con drogas que debemos conocer, a saber: difenilhidantoina, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, todas estas aumentan el metabolismo de la vitamina D y la pueden disminuir.

La colestiramina y el orlistat, pueden inhibir la absorción de la vitamina D El ketoconazol inhibe directamente la 1 hidroxilasa.

Las manifestaciones clínicas de la carencia de vitamina D son el raquitismo en la infancia y la osteomalacia en el adulto. Para tener esto la disminución debe ser menor a 10 g/ml. Estos cuadros habitualmente no los vemos pero si existe una hipovitaminosis subclínica, que no se expone a mayor riesgo de cánceres, de enfermedades autoinmunes, dado que regula la inmunidad, hipertensión, debilidad muscular y osteoporosis.

Se ha demostrado que la vitamina D inhibe la expresión del gen de la renina, por lo que tiene efectos directos sobre el sistema circulatorio, y es renoprotectora. Trabajos realizados en Finlandia, una población endémica con vitamina D baja, se vio que los recién nacidos padecían, un menor porcentaje de diabetes tipo 1, si las madres eran medicadas con vitamina D, apoyando el hecho que la vitamina D produce una inmunomodulación y puede prevenir las enfermedades autoinmunes.

A nivel muscular la vitamina D actúa sobre su receptor, por lo tanto aumenta la fuerza de la contracción y se vio en poblaciones endémicas, falta de fuerza muscular. Esto sería por un mecanismo genómico, estimulando la proliferación y diferenciación de los mioblastos y por un mecanismo no genómico, por la apertura directa de los canales de calcio, regulados además por la calcemia, la PTH y la calcitonina.

Presentación de Casos Clínicos Caso Clínico No 1

Paciente de 75 años con osteoporosis con colapso de L3, L4, L5, usando corset, con dolor crónico e insomnio.

Peso= 43 kilos. Altura= 1.55 TA= 110/60

Recibió alendronato 70 mg. Por semana y suspendió por hepatitis toxica.

Recibió Forteo (teriparatida) sin mejoras ni del dolor ni de la densitometría

Comenzó tratamiento con calcitonina 200 ui/día, calcitriol, calcio quelado, vit K, gel de progesterona 200 mg.

Presentó remisión del dolor y mejoró la DSM.

Caso Clínico No 2

Paciente de 49 años, 70 kg., 1,70 m, IMC: 24,2 DBT tipo II, insulino requiriente, tabaquista (40 cig/ día), dislipidemia, disfunción eréctil y polineuropatía de miembros inferiores.

Tensión arterial 110/70
Actividad física 1 hs. de caminata por día.
Hábitos alimentarios muy buenos.
Stress laboral muy importante
Padre diabético con vasculopatía periférica.
Laboratorio de ingreso

Caso clínico No 3

Paciente de 60 años de sexo masculino
Motivo de consulta: Cefaleas, Ansiedad, insomnio, cansancio matinal, dolores articulares.

Antecedentes: 60 días antes de la consulta tuvo un accidente isquémico transitorio con una presión arterial de 240.
Aplastamiento de vértebra cervical
Fumador de 50 cigarrillos por día, ex alcohólico
Medicación: Valsartán / hidroclorotiazida
Eco Doppler presenta múltiples placas ateromatosas en carótida interna derechas e izquierdas.

Laboratorio
PCRu 7,59
Vitamina C 0,28 (6-20)
Vitamina E 0,7 (5-20)
Zinc 148
Mn 0,78
Lpa < 6
Selenio < 35 (50-150)
Vitamina D 11,6
Serotonina sérica 39 (50-200)

Caso Clínico No 4

Paciente de 52 años de sexo masculino

Consulta por dolor hipogástrico, dispepsia

Antecedentes: colon irritable, tabaquista 40 cigarrillos por día, sedentario, peso 80kg. , disminuyó 7 kg de peso.

Examen físico: TA: 160/100, latido aórtico prominente

Laboratorio: Hto 51; Hb 17.8; Gl blancos 12700; F. alc 365 (280); BI 1,19;

Colesterol 193; HDL 31; LDL 124; TG 189; Vit. C 1; Vit E 100; Vit D 22;

Homocisteína 15,6; insulina 17; Lpa 19; Ferritina 600; Se 28; Zn 100; Mn 1;

Dejó de fumar en 15 días con: parches de nicotina, bupropión 150 mg/día, diazepam 10 mg/día

Ecografía Abdominal

Esteatosis hepática, dilatación aneurismática de aorta 7,5 x 6,4 x 5,5 cm con trombo intramural excéntrico en sector superior que disminuye la luz de 1.9 a 1.7 cm

Se colocó prótesis aorto bifemoral

Después de la cirugía buena evolución

A los 10 meses laboratorio: Hto 46; Hb 14; Tg 1100; Glucemia 250; HbA1 9;

Colesterol 210; HDL 32; LDL 168; PCRu 11;

Caso Clínico No 5

Paciente de 62 años del sexo femenino

Motivo de consulta: dolores musculares generalizados incapacitantes, cansancio matinal, ansiedad, compulsión por hidratos de carbono, hipersomnía, constipada, hipertensa.

Medicación: olmesarntán 20 mg/día, venlafaxina 37 mg/día

Laboratorio: PCRu 2,4; colesterol 237; HDL 83; LDL 139; TG 73; LPA 22,

Serotonina < 20 (250); Se 48 (60-150); bcross laps 496 (); cortisol salival m 0,45 (0,29-0,69); glucosa 82; insulina B 6.9, insulina post desayuno 29.6

Caso Clínico N ° 6

Paciente de 66 años de sexo masculino.

Motivo de consulta: cansancio generalizado sin depresión desde hace más de 3 meses, abandonó la actividad física.

Hipertensión, hipercolesterolemia, toma rosuvastatina 10 mg/día

Antecedentes: cirugía de columna lumbar por traumatismos.

Eco Doppler, ateromatosis en carótidas y subclavias, obstrucción de tibial anterior derecha e izquierda.

Laboratorio

Caso clínico N ° 7

Paciente de 59 años

Antecedentes familiares de hipertensión (padre fallecido por ACV y madre por enfermedad de Parkinson).

Consulta por artrosis cervical

Tiene antecedentes personales de depresión hace 5 años tratados con paroxetina por dos años.

Actualmente toma complejo B, tiamina 15 mg, riboflavina 15 mg, piridoxina 10 mg, B12 0,01 mg, vitamina C 500 mg, vitamina H (biotina) 0.15 mg, vitamina B3 50 mg, vitamina B5 (pantotenato) 25 mg, magnesio 100 mg, calcio 100 mg
Actividad física: aeróbico intensa, 8 hs por semana.

Laboratorio (datos positivos)

Caso Clínico N° 8

Paciente de 46 años con bocio, de 80 gr, multinodular, Hipertiroidea, medicada con MMI 30 mg/día, cortisol salival de 1.8ng/ml (0,69)

Ciclos regulares, perdió 2 embarazos, toma éxtasis varias veces al año. Vit C baja, Selenio bajo, T4 y T3 altas con TSH 0,1 (baja)

Delgada, maníaca, actividad física extenuante, insomne, con apetito aumentado.

Caso Clínico No 9

Paciente de 59 años, sexo masculino, IMC: 29, cintura 110cm, TA: 140/100. Golfista. Camina 3 km por día, come frutas y verduras, pero es adicto a los dulces, de noche. Insomnio, solo duerme con alprazolam 0,5mg.

Consulta por fatiga crónica, pérdida de memoria, depresión y aumento de peso.

Antecedentes familiares: padre DBT I, madre con Alzheimer.

Laboratorio

Colesterol: 175mg% HDL: 30

LDL: 130

Glucosa: 116

TG: 119, tomando Rosuvastatina.

CPK alta, por lo que bajó la Rosuvastatina de 10 a 5mg. Insulina basal: 11ui

Aminoácidos

BLOQUE

4

UTILIDAD DE CADA AMINOÁCIDO

Aminoácidos - Triptófano

Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo carboxilo y un grupo amino. En la naturaleza los seres humanos tenemos en total 20 aminoácidos. En el hígado se produce el 80% de los aminoácidos, y el 20% deben venir desde la dieta. Los aminoácidos esenciales son aportados por la dieta y los no esenciales son sintetizados para diferentes necesidades.

Todos contienen iguales cantidades de carbono, hidrógeno y oxígeno que los carbohidratos y las grasas, pero estas moléculas además contienen nitrógeno en un 16%. El nitrógeno va a producir lo que llamamos el balance nitrogenado positivo en las fases de crecimiento, en la fase de embarazo y cuando nos alimentamos. El balance nitrogenado negativo es todo caso de catabolismo muscular, o sea, lo que denominamos sarcopenia. Esto lo vemos en ayunos, dietas pobres en aminoácidos, envejecimiento, enfermedades crónicas y sobreentrenamiento.

La unión química entre aminoácidos son uniones peptídicas que van a producir diferentes tipos de proteínas. Los aminoácidos se dividen en levógiros, que son los biológicamente activos y además mejor absorbidos, y dextrógiros que se encuentran solamente en las bacterias y no cumplen funciones en el organismo. Una excepción son los aminoácidos fenilalanina y metionina, que tienen la forma isomérica dextrógira y levógira, o sea, llamados D-L-fenilalanina y D-L-metionina.

Una vez que los aminoácidos han ingresado en el organismo pueden ser desnaturalizados por ruptura proteica, transaminados por transferencia de su grupo amino, participar en síntesis endógena reguladas por el ADN, como modelo en síntesis de ARN mensajero y en síntesis de proteína, también pueden ser desaminados de tal manera que abandonan el grupo amino y queda la formación de un grupo ceto-ácido.

Es muy importante recordar los aminoácidos que son esenciales, los cuales no podemos omitir en nuestra dieta porque tendríamos importantes carencias, estos son 9: la valina-leucina e isoleucina, la fenilalanina y metionina, la treonina, lisina, triptófano e histidina.

Los aminoácidos no esenciales, que pueden ser sintetizados en nuestro cuerpo, son la arginina, alanina, prolina, serina, cisteína, asparagina, glutamina, la tirosina y ácido aspártico.

Hay sustancias denominadas aminoácidos no proteicos porque no forman parte de uniones peptídicas, son derivados de otros aminoácidos, es decir que se incorporan a las proteínas, por ejemplo, la prolina, pasando a ser hidroxiprolina. Algunos aminoácidos no proteicos pueden ser utilizados como neurotransmisores, a saber, el caso de la taurina.

Es bueno saber que los aminoácidos se deben administrar en ayunas o lejos de las comidas, como dijimos en su forma levógiara, que son activos, y con una dosis promedio variable desde 250mg a 1000mg por dosis hasta 3 veces por día.

Químicamente los aminoácidos se pueden dividir en aromáticos, como son los casos de la fenilalanina, la tirosina y el triptófano, los aminoácidos que contienen azufre en sus moléculas, que son la cisteína y la metionina.

Estos últimos se pueden convertir y pasar a ser aminoácidos no esenciales, como la cisteína que procede de la metionina, estos son interconvertibles. Del mismo modo la arginina puede pasar a ser la Ornitina y citrulina.

Hay un aminoácido que se forma a partir de la unión de 2 de ellos, a saber, la cistina es un aminoácido que se sintetiza a partir de la unión de los grupos sulfuros de dos cisteínas. Hay aminoácidos dicarboxílicos, o sea con dos grupos carboxilos, a saber, el ácido aspártico y el ácido glutámico que luego, cuando adquieren otro grupo amino, pasan a ser asparagina y glutamina.

Los aminoácidos también tienen propiedades ácido base, esto le da a una misma molécula la característica de tener un grupo ácido y un grupo básico por lo cual tiene propiedades eléctricas particulares.

El grupo carboxilo se comporta como ácido o dador de protones y el grupo amino acepta los protones y actúa como básico.

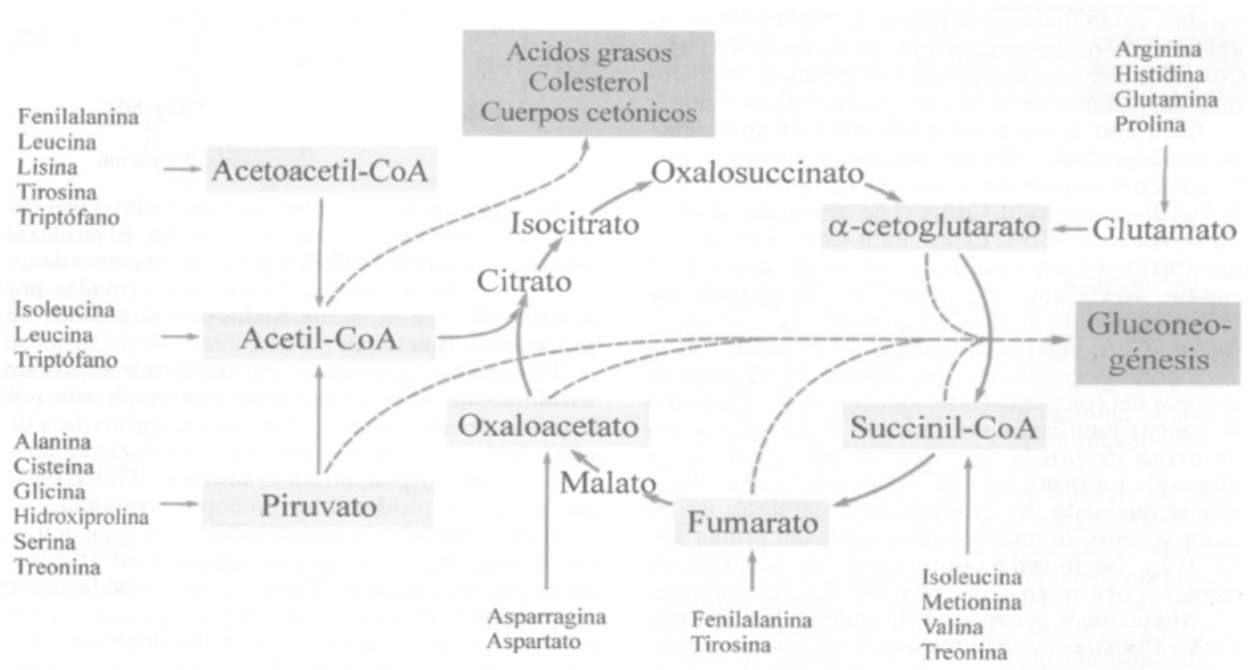
Metabolismo de los AA

Una vez que los aminoácidos han entrado al organismo pueden seguir distintas rutas metabólicas según las necesidades del organismo y de cada tejido.

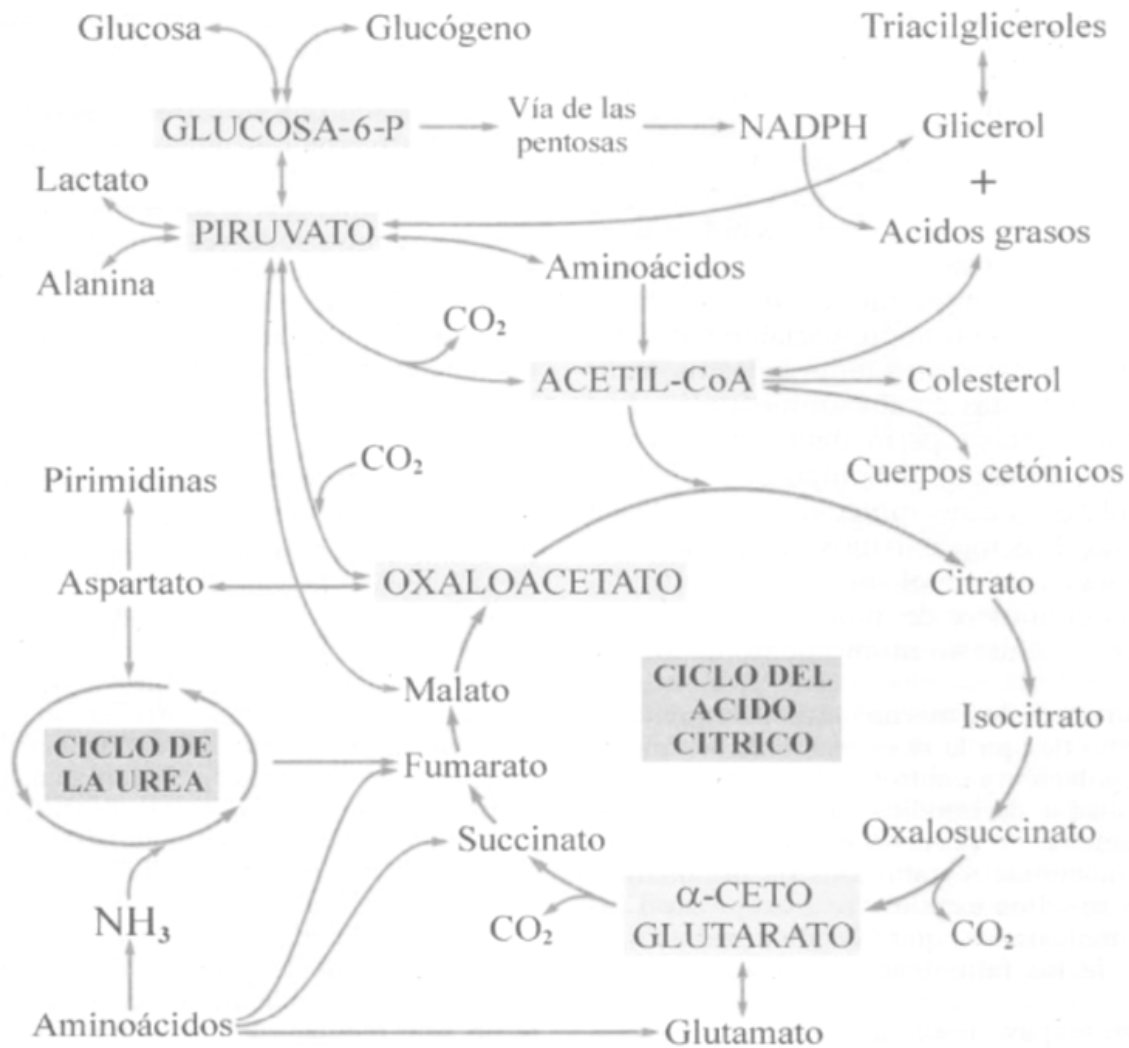
Las proteínas cuando son incorporadas en forma compleja van a ser digeridas por la pepsina gástrica, luego la tripsina y quimiotripsina pancreáticas, y luego llegarán al enterocito ya como péptidos, dipéptidos hasta ser degradados por las peptidasas en aminoácidos y como tal ser absorbidos por el enterocito.

Desde allí podrán ir al hígado y continuar su camino según las necesidades de energía, las funciones enzimáticas o también la estructura, produciendo síntesis proteica para los diferentes tejidos.

Pueden ayudar y colaborar en funciones hormonales, en la síntesis y producción de colina, de creatina, de purinas, pirimidinas, melanina, melatonina, glutatión, hemoglobina, o pueden llegar a producir energía, entrar en el ciclo de Krebs y llegar a producir la molécula de su excreción, que es la urea.



* Del libro "Química Biológica" de Antonio Blanco



* Del libro "Química Biológica" de Antonio Blanco

Para producir energía los aminoácidos deben ingresar en el ciclo de Krebs transformándose primero en glucosa, a través de la Gluconeogénesis y luego transformarse en aceto acetil CoA y piruvato. Desde allí entran al ciclo de Krebs por distintas vías.

Es interesante que el destino de los aminoácidos puede variar según la molécula de su origen, la fenilalanina, la leucina, lisina, tirosina y el triptófano pueden ingresar como aceto acetil CoA, la isoleucina-leucina y triptófano como acetil CoA, a nivel de piruvato puede entrar la alanina, cisteína, lisina, hidroxiprolina, serina y treonina, el glutamato, entra al ciclo de Krebs por el cetoglutarato y la arginina, histidina, glutamina y prolina se transformarán en glutamato.

A nivel del oxalacetato puede entrar la asparagina y el Aspartato, a nivel del Fumarato la fenilalanina y la tirosina y a nivel de la Succinil CoA, la isoleucina, metionina, valina y treonina. Es interesante como núcleo del ciclo de Krebs, el cetoglutarato mitocondrial.

El ciclo de Krebs es un ciclo que ocurre en la matriz de la mitocondria, pero una vez que se produce el cetoglutarato, este sale al citoplasma y se une a un grupo amino y allí puede transformarse en aminoácidos como: glutamato y glutamina, citrulina, arginina y prolina.

El ciclo de la urea va a proceder como metabolito final de la excreción de los aminoácidos para lo cual, los aminoácidos pasaron por la interconversión del cetoglutarato, que puede entrar o salir de la matriz mitocondrial y, como dijimos se puede intercambiar con los aminoácidos Aspartato, arginina, citrulina, Ornitina (en el ciclo citrulina-Ornitina- arginina) y también el Aspartato se puede transformar en asparagina, por otro lado el glutamato se puede transformar en glutamina y también desde allí pasar al ciclo de la arginina-Ornitina- citrulina.

Otra de las funciones a nivel hepático, que tienen los aminoácidos, es la desintoxicación. Esta función la cumple sobre todo la glicina y la glutatión, y se pueden llamar funciones de glutación y de glicinación o de conjugación con glicina.

Además están las funciones de sulfatación, acetilación y metilación, que son funciones de desintoxicación hepática.

También en el hígado se realiza la síntesis de muchas proteínas y enzimas como la tripsina, que es hecha en el hígado, y también factores de crecimiento y factores inmunológicos. Por lo tanto, las funciones biológicas de los aminoácidos, son: formar estructuras celulares, producir y regular las hormonas, sintetizar los receptores, las enzimas, los anticuerpos, producir la glucosa por la vía de la neoglucogénesis, en caso de ayuno y diabetes, y permitir que vitaminas y minerales sean mejor absorbidos y asimilados, dado que los minerales quelados, unidos a aminoácidos, son mucho mejor absorbidos.

Las funciones orthomoleculares de los aminoácidos las podríamos denominar como antioxidantes, prooxidantes, producción de Homocisteína, función quelante, la de desintoxicación hepática, precursores de neuropéptidos y neurotransmisores y función endotelial. Además tienen funciones inmunoestimulantes y de metilación.

N-acetyl-cisteina

La función antioxidante principal la cumple la N-acetil-cisteína, que junto con el selenio, la glicina y el ácido glutámico formarán la glutathion peroxidasa y también, la glutathion reductasa. Estas dos enzimas van a ser fundamentales en el sistema redox de la célula, la glutathion reductasa recordemos que depende de la vitamina B2 o riboflavina.

El glutathion es así sintetizado en un 90% en el citoplasma y en un 10% en la matriz mitocondrial. El glutathion es, entonces, el tripéptido que utilizó varias enzimas a través de las cuales pudo unir la glicina, la glutamina y la N-acetil-cisteína, con ayuda de ADP, y gasto de energía.

Serina

El aminoácido que cumple una función como neuropéptido, de los más importantes es la serina.

Esta puede atravesar la barrera hematoencefálica a través de un gradiente electroquímico positivo y, allí recién tiene la función de convertirse en colina y luego, por acetilación, en acetil colina. La colina no puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que debe ser sintetizada una vez en el sistema nervioso central.

La fosfatidilserina es la forma disponible de absorción de la serina, por esta razón la serina se indica en todas las alteraciones cognitivas por stress, en dosis de 250 mg cada 12 hs. En casos de demencia se puede asociar a otros cognitivos como el piracetam, que tiene una vida media corta, por lo cual se dan cada 6 hs, en dosis de 80mg y que aumenta la producción de ATP. También se puede asociar a la huperzina A derivada de un fitoterápico, la Hupercina serrata, que es inhibidor de la acetilcolinesterasa y antagonista de los receptores del glutamato, llamados N-metil-D-aspartato, de esta manera también la huperzina puede proteger a la neurona de los excesos de glutamato.

La dosis de huperzina van desde 200 a 400 mcg.

También el magnesio bloquea la acción del glutamato sobre los receptores del N-metil-D- aspartato, dado que inhibe el flujo del calcio, por lo que se asocia en os casos de querer un efecto inhibidor.

La Fosfatidilcolina puede aumentar la biodisponibilidad de la colina pero, no logra atravesar la barrera hematoencefálica, por lo cual actúa a nivel periférico. La acetil-L-carnitina aumenta la energía neuronal por otorgar un grupo acetilo a la coenzima A y entrar rápidamente al C de Krebs y luego actuar como L-carnitina y ser carrier de los ácidos grasos. Por esto se la indica en el cuadro de demencia o alteración en el aprendizaje junto con la fosfatidilserina.

Taurina

La taurina es un ácido orgánico que posee un grupo sulfonato y se encuentra en forma natural en el cuerpo y en los alimentos, principalmente en los de origen animal. En la literatura científica muchas veces se le clasifica como aminoácido pero, dado que no tiene un grupo carboxilo unido al carbono que los caracteriza, no se puede denominar como tal.

La forma de asegurarse una ingesta adecuada de taurina es por medio de tener una dieta rica en proteínas de origen animal o suplementarse si fuera una dieta deficiente.

Las dosis recomendadas para la suplementación son de 1500 mg divididos en 3 dosis de 500 lejos de las comidas.

La taurina junto con la glutamina son precursores del GABA, principal neurotransmisor depresor del sistema nervioso central, también la taurina tiene una función fundamental sobre la actividad inmunológica, estimulando la fagocitosis de los neutrófilos, y también estimula la producción de enzimas pancreáticas.

Glutamina

El origen de la glutamina está en la Transaminación del -cetoglutarato, generado en el ciclo de Krebs para formar glutamato, un aminoácido que es un neurotransmisor y componente de estructuras, además es precursor de la glutamina, citrulina, Ornitina, arginina y prolina.

La glutamina, un aminoácido que forma parte de la síntesis del GABA junto con la glicina y la taurina, produce energía en las células gastrointestinales y puede repitelizar el tubo digestivo.

La glutamina es también el principal aminoácido en la síntesis proteica en el músculo esquelético. Ya dijimos que sintetiza el glutatión, junto con la N-acetilcisteína y la glicina, es precursor en la proliferación de células inmunológicas y aumenta la inmunoglobulina A.

Las indicaciones, tanto por ser precursora del GABA y del glutamato, son el síndrome de fatiga crónica, el stress y la sarcopenia, dado que va a formar parte de la síntesis de músculo esquelético.

Por ser el principal aminoácido en la síntesis del epitelio del tubo digestivo se indica en los casos de hiperpermeabilidad intestinal, que ocurre por envejecimiento, drogas o mala alimentación.

También se indica en casos de inmunodepresión, dado que favorece la proliferación de las células inmunológicas, y en caso de alergias respiratorias, por aumentar la inmunoglobulina A.

El sistema MALT es conocido como el sistema de tejido linfoide asociado a las mucosas. Se denomina NALT al sistema de tejido linfoide asociado a las narinas, BALT al tejido linfoide asociado a la mucosa de los bronquios, GALT al asociado a las glándulas mamarias, salivales y del tubo digestivo y SALT al tejido linfoide asociado a la piel, o sea, no mucosas.

Todos estos sistemas pueden estar estimulados por la glutamina.

Cuando analizamos las diferencias entre las moléculas del ácido -amino butírico y del glutamato se nota que hay una semejanza increíble. La diferencia entre estas dos moléculas es la presencia de un carboxilo en el glutamato.

Nuestro cuerpo produce GABA a partir del glutamato decarboxilando la molécula, teniendo como cofactor esencial al fosfato de piridoxal, que es producido a partir de la piridoxina.

Es interesante que el equilibrio entre los dos afecte el comportamiento, porque el GABA es un neurotransmisor inhibitorio y el glutamato es excitatorio. El glutamato es un neurotransmisor con actividad limitada por cofactores, la glicina, la serina, el zinc son cofactores para la actividad del glutamato sobre el receptor NMDA. Sus interacciones aumentan o disminuyen la intensidad del efecto, lo que puede modular el comportamiento.

Muchos se preguntan si los receptores pueden cambiar el comportamiento, pues bien, el glutamato es el ejemplo más interesante. Su metabolismo es altamente dependiente del ácido fólico y de la vitamina B 12.

Metionina

La metionina es un aminoácido esencial que producirá la síntesis de cisteína y también de taurina. Por sí mismo es un desintoxicante de metales pesados porque puede actuar como quelante, pero esto lo hace sobre todo en su transformación a cisteína, dado que esta entrará en el citoplasma y podrá unirse a los metales pesados, incluidos los minerales como el calcio, y sacarlos del citoplasma para que luego, en una quelación con EDTA sean extraídos por vía urinaria.

La metionina es interconvertible con la cisteína, al igual que otros aminoácidos como la arginina, que es interconvertible con la Ornitina y la citrulina.

En el metabolismo de la metionina sabemos que puede producirse aumentos en la Homocisteína porque dependen, en la remetilación de ellas, de la vitamina B6, 9 y 12, también de betaína como transmetilador.

Las enzimas que van a estar en la síntesis y transformación de la metionina en cisteína son las que son dependientes de la B6, 9 y 12. La cisteína es la que luego se puede transformar en taurina, también la cisteína puede entrar al ciclo de Krebs transformándose en cetoglutarato.

Fenilalanina

La fenilalanina y la tirosina, nos darán las catecolaminas, dopamina, noradrenalina y adrenalina, y también las hormonas tiroideas y la melanina. La fenilalanina es un aminoácido esencial, y se transforma en tirosina y, al transformarse en dopamina y norepinefrina, mejorará el estado general y podrá ser un excelente modulador del humor, en depresiones dopaminérgicas. También participa en la memoria y en las alteraciones del aprendizaje.

Por otro lado, la fenilalanina es precursora de la CCK, que es una molécula que será liberada desde el páncreas, cuando hay una alimentación rica en grasas, y su función es la de estimular la contracción de la vesícula y cerrar el esfínter pilórico. Por otro lado, la CCK, lo que produce es una estimulación del centro de la saciedad. Por esta vía la fenilalanina está también inhibiendo el apetito, además de ser una estimuladora de adrenalina y de endorfinas.

La unión de fenilalanina con la N-acetil-carnitina, que tiene buena disponibilidad para entrar al sistema nervioso central, produce un aumento de las endorfinas.

Triptófano

Otro aminoácido esencial es el triptófano, que en su síntesis hacia la serotonina será transformado en el 5 HidroxiTriptófano. En la industria contamos con 5OHTP para poder acelerar la producción de serotonina.

La serotonina es un neurotransmisor que va a influenciar el humor, el apetito y, por otro lado, al transformarse en melatonina, regulará el sueño.

Además es un neuroprotector porque al aumentar la serotonina, disminuye la acción del glutamato.

La serotonina está presente en altas concentraciones en las plaquetas, en el tracto gastro- intestinal y, en cantidades más pequeñas, en el cerebro y la retina.

Luego de la liberación de las neuronas serotoninérgicas, la serotonina es recapturada por un mecanismo activo. El camino del triptófano hasta llegar a ser serotonina es un camino arduo.

Se inicia con la ingestión del triptófano en la dieta, normalmente presente en proteínas de origen animal.

El triptófano es absorbido y se une a la albúmina que lo transporta y acumula en la sangre. Este triptófano debe atravesar luego la barrera hematoencefálica y ahí comienza un problema, el triptófano por el mismo, no pasa solo la BHE sino que es ayudado en su transporte por otros aminoácidos como la valina, la isoleucina, la leucina, la fenilalanina y la tirosina.

Cuando llega al sistema nervioso central será hidroxilado, incorporará un grupo hidroxilo en la posición 5, formando el 5 HidroxiTriptófano, esa reacción usa hierro y ácido fólico como Cofactores, que también deben ser ingeridos, pues son esenciales.

Una vez formado el 5HTP será hidroxilado para formar la 5 hidroxitriptamina, que es otro nombre de la serotonina, en esta reacción depende de piridoxina, ósea, una vitamina esencial.

El calcio es un mineral importante para la migración y liberación de las vesículas de los neurotransmisores, por eso hay que tenerlo en cuenta cuando pensamos en generar una nueva red de neuroquímica que esta deficiente. En resumen para equilibrar la serotonina se requiere del triptófano, ácido fólico, hierro, piridoxina y calcio.

La vía metabólica de la síntesis de la serotonina, continua con una metilación que sintetiza melatonina, cuando la luz deja de estimular la retina.

Es muy frecuente que el triptófano no pueda ser absorbido por problemas de disbiosis, en este caso las bacterias patógenas lo metabolizan a 3i ndolacetico. Esta molécula puede ser absorbida por el intestino y se excreta por la orina, en forma inalterada , pero nunca puede ser precursora de serotonina. Por esta razón la disbiosis cursa con disminución de serotonina y puede ser una causa de depresión serotoninérgica.

El triptófano normalmente para poder ser transformado en 5 hidrotriptófano, por la enzima triptofano hidroxilasa que depende del ácido fólico (tetrahidrobiopterina). Y luego el 5 hidroxitriptófano es transformado en serotonina por una descarboxilasa, que depende de la vitamina b6 y del hierro. Por otro lado, el 5 hidroxitriptófano puede seguir una segunda vía hacia una sustancia llamada quinurenina. Y a su vez se transforma en ácido quinurénico que actúa sobre los receptores del glutamato o n-metil de Aspartato (NMDA).

La quinurenina, se transforma en hidroxiquinurenina, que tiene acciones de apoptosis neuronal, por lo cual es tóxica y puede producir un cuadro de demencia.

La enzima clave y limitante, que va a transformar el 5 hidroxitriptófano en quinurenina es la indolamina 2, 3 dioxigenasa.

Esta enzima puede ser estimulada por:

Antígenos procedentes de una enfermedad autoinmune, por un proceso de inflamación silenciosa, como el síndrome metabólico, una hiperpermeabilidad intestinal, que deje entrar moléculas extrañas al organismo e, incluso células cancerígenas y sustancias producidas desde ellas, que van a estimularla y podrá seguir el camino citotóxico, con déficit de la producción de serotonina. Por lo tanto, todas las enfermedades que sean estimulantes de esta enzima, van a tener como acompañante una depresión serotoninérgica.

Por otro lado, es muy importante recordar que esta enzima es inhibida por la niacina.

Es allí que el doctor Hoffer descubre que, alta dosis de niacina, pueden proteger a la neurona del desvío del triptófano hacia la quinurenina. Y de esa manera evitar la apoptosis neuronal, y antes de ello, la sobreestimulación de los receptores de NMDA, que son receptores del glutamato. Estos receptores son hiperestimulados en casos de esquizofrenia y de manía, por lo cual, la niacina en altas dosis, ha tenido muy buenos resultados en estas patologías a través de la inhibición de la vía de la quinurenina a nivel cortical.

En isquemias cerebrales agudas, hay trabajos que muestran el desvío del triptófano hacia la quinurenina, por la enzima indolamina dioxigenasa. O sea, que en un ACV agudo isquémico también se genera un desvío de estas enzimas y de esta vía del triptófano. Por lo cual, también tendría una indicación en estos casos, la niacina.

A nivel inmunológico, la enzima reguladora indolamina dioxigenasa estaría siendo modificada por muchas moléculas desencadenadas por células de la inmunidad. A saber: el Interferón alfa y beta, el Interferón gama, el factor de necrosis tumoral alfa, la Interleucina 1, 2, 4, 13, el factor de crecimiento y transformador beta.

Los procesos inflamatorios como el HIV, el cáncer o la artritis reumatoidea, todos llevan a un aumento del catabolismo del triptófano llevándolo hacia la síntesis del ácido quinolínico.

Tal vez, porque durante este proceso la demanda NAD y NADH esté aumentado y el cuerpo demanda este NAD a partir del triptófano, por lo cual lleva a una disminución de la serotonina.

El NAD va a ser más demandado por el aumento del stress oxidativo en todos los procesos inflamatorios crónicos.

La niacina que se genera tiene actividad anti apoptótica, inhibiendo el camino del ácido quinolínico, que es la vía de la apoptosis neuronal. En una palabra, hay una fase dicotómica entre la producción exacerbada de niacina, que trata de inhibir la apoptosis que produce el otro camino metabólico del triptófano.

La inflamación ¿causaría depresión?, el cáncer ¿causaría depresión? La respuesta es clara, lo puede hacer.

Las vías metabólicas son por demás seductoras en este proceso de reacción en cascada del metabolismo del triptófano, vía indolamina dioxigenasa. Hay un control interesante poco mirado en los tratamientos actuales, que podría reforzarse con niacina pudiendo inhibir con ella a la actividad de la indolamina dioxigenasa, compensando el gasto metabólico aumentando y preservando las reservas del triptófano, para que sigan el camino de la serotonina y melatonina, disminuyendo las repercusiones psiquiátricas del cáncer o inflamaciones crónicas.

Los efectos de deficiencia de serotonina, son insomnio, por déficit de melatonina, compulsión por los hidratos de carbono, manías, obesidad, síndrome de pánicos, e incluso TPM.

El triptófano para que sea precursor de serotonina, tenemos que acompañarlo con nicotinamida.

Si tuviéramos acceso al 5 hidroxitriptófano, es mucho mejor, dado que su acción va a ser mas directa y lo podemos dar por vía sublingual, en dosis de 25 hasta 100 mg cada 12 hs y también, en forma endovenosa, teniendo prevenciones si el paciente está tomando inhibidores de recaptación de la serotonina, en dosis desde los 5 mg hasta 20 mg, dependiendo de la clínica y de los niveles de serotonina plasmática.

Para lograr una síntesis óptima de la serotonina tenemos que acompañarlo con vitamina b6, en dosis de 50 mg, vitamina b9 en dosis de 400 microgramos y también de la vitamina b3 o niacina, en dosis de unos 100 mg.

La teanina es un AA que no es propio del organismo, sino derivado del té verde, que puede ser asociado con el tratamiento de síndrome de pánico, síndrome de ansiedad generalizada y compulsiones, porque colabora en la liberación de vesículas de GABA y muchas veces ayuda en los cuadros de déficit de serotonina.

La síntesis de glutamato depende del ácido Glutámico. Si bien el glutamato es un neurotransmisor excitatorio, la enzima carboxilasa lo desvía hacia la síntesis de GABA, usando la vitamina B6 como cofactor.

Por otro lado la nivelación del glutamato es importante porque puede llegar a producir apoptosis neuronal.

El omega 3, especialmente el docosahexanoico o DHA, inhibe la acción del glutamato, por modular las entradas del calcio (mecanismo excitatorio). Recordando que el omega 3 va a formar parte de las membranas plasmáticas como principal fosfolípido del sistema nervioso central.

La acción del glutamato depende de la glicina, serina y zinc, sobre los receptores de NMDA. Por lo tanto, toda la asociación de minerales, vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos, están aquí implicados.

Repaso de precursores:

La lisina es precursora de la carnitina, la arginina es precursora de la creatina, además del óxido nítrico; la histidina es precursora de la histamina y recordemos que la cisteína es precursora de la taurina. El Aspartato es precursor de las pirimidinas y purinas, y el triptófano es precursor de la serotonina y del ácido nicotínico.

Arginina

Otro aminoácido esencial muy importante es la arginina.

La arginina va a tener una función fundamental a nivel del endotelio, dado que es la precursora del óxido nítrico. El ciclo de la arginina es interconvertible con Ornitina y con citrulina. En el cambio de arginina a citrulina es, en donde se produce el óxido nítrico porque está participando allí también la óxido nítrico sintetasa.

En la formación del óxido nítrico, justamente la arginina se une al oxígeno y por medio de la reducción del NADPH reducido, se transforma en NADP oxidado, quedando la l-citrulina y el óxido nítrico.

Tenemos 3 tipos de óxido nítrico sintetasa. La tipo 1 es la oxido nítrico neuronal, que es la que estaría interviniendo el sistema CART.

La tipo 3, es la óxido nítrico sintetasa endotelial, que es la que está interviniendo en todos los procesos de vasodilatación, a nivel cardiaco para la hipertensión arterial, a nivel pulmonar para la hipertensión pulmonar y para las arteriopatías periféricas.

La óxido nítrico sintetasa endotelial se activa por el calcio; el cual se une a los receptores de la Calmodulina activada y genera bajos flujos de ON, en tiempos cortos.

Esto es muy importante porque en este caso el óxido nítrico es inhibidor de la propia enzima. De tal manera que es un sistema auto regulado.

La NOSe es inhibida por la glutamina y la Lisina y es estimulada por e glutamato. Las grasas saturadas y el omega 3 la disminuyen, el resveratrol y los fitoestrógenos la aumentan.

NOSe

Aumentan	Inhiben
<ul style="list-style-type: none">• Glutamato• Fitoestrogeno• Resveratrol• Ejercicio• ADP	<ul style="list-style-type: none">• Glutamina• Lisina• Grasas saturadas• Omega 3

A diferencia de la óxido nítrico sintetasa tipo 2 o inducible, esta enzima va a producir óxido nítrico a partir de la arginina, en grandes cantidades y sin ninguna autorregulación. Esto lo va a hacer en momentos de enfermedades inflamatorias agudas, por estímulos directos de la citoquinas.

Por lo cual hay una generación de flujo alto e indiscriminado de oxido nítrico que puede llevar al shock, como es el caso del shock séptico y también del shock tóxico.

Otra función muy importante de la arginina es la síntesis del colágeno, junto con la lisina, la prolina y la vitamina C.

La arginina también puede entrar al ciclo de KREBS como alfacetoglutarato y puede directamente entrar en el ciclo de producción de energía por desaminación y por lo tanto, de la neoglucogénesis.

Es importante recordar que la arginina también produce la estimulación directa de la secreción de STH. Aunque es utilizada para las pruebas de estímulo de STH, en el caso de déficit en pediatría, siempre es utilizado en forma endovenosa, aplicándose prácticamente 0,5 mg/kg de peso, en general 20 a 30g, y se mide la STH y la IgF1 somato medina Calos 30, 60 y 90 minutos.

Es inútil querer estimular la hormona de crecimiento por vía oral porque, dar una cantidad de arginina de 30g, produce diarrea y ningún tipo de estímulo directo de la hormona de crecimiento, aunque se venda como tal.

Otra función importante de la arginina, es que al producir óxido nítrico, este puede estimular el sistema CART.

El sistema CART es un sistema de receptores a la cocaína. Estos receptores que existen normalmente, son aquellos que son estimulados por las anfetaminas. Por lo tanto, en pacientes dependientes de anfetaminas puede ser usada la arginina junto con la vitamina C, en la producción de óxido nítrico para hacer una disminución progresiva de las anfetaminas, porque estamos estimulando el sistema CART.

Por otro lado, se modula la dopamina con L-tirosina y DL-fenilalanina, porque son pacientes que desde ya tienen una hiperproducción de dopamina y de adrenalina. Esto se puede asociar con drogas como el bupropión en 50 mg, que es una droga que va a producir un aumento artificial de dopamina y de serotonina, y al mismo tiempo, se puede asociar un fitoterápico como la mucúma, en dosis de 500 mg dos veces por día, dado que es un fitoterápico que puede producir aumento de la dopamina.

La arginina estimula la síntesis proteica en los fibroblastos y en los enterocitos. Es lógico imaginar que el mismo nutriente que aumenta la perfusión, por promover la síntesis de ON, también promueva la síntesis proteica.

En la piel, la arginina puede aumentar y producir un triple efecto estimulando la síntesis de colágeno a partir del fibroblasto y, al mismo tiempo es el sustrato en la producción de óxido nítrico, y en tercer lugar, es fuente de prolina, un aminoácido crucial para la síntesis de colágeno, proteína altamente concentrada en la piel.

Además, la síntesis proteica del fibroblasto está asociada a la cicatrización. La arginina y la prolina han sido usadas en los tratamientos de heridas acelerando la cicatrización.

Volviendo al óxido nítrico, algunos polifenoles presentes en los alimentos pueden estimular la óxido nítrico sintetasa endotelial, como parte de su efecto en la prevención de la enfermedad cardiaca. Este camino metabólico demanda hierro, ácido fólico, niacina y arginina. Todos estos pasos metabólicos son limitados por enzimas y coenzimas. Todo este camino se puede llevar solo si hay armonía en la concentración de todos los ingredientes.

Uno de los elementos de la dieta, como los polifenoles, el resveratrol, es estimulante de la óxido nítrico sintetasa endotelial.

Indicaciones de la Arginina:

Las vasculopatías periféricas, el accidente cerebro vascular isquémico, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, la impotencia, entre otras.

Las dosis son de 500 a 1000 mg cada 8 hs, antes de las comidas y acompañados de vitamina C, en una relación de 1 a 3 en relación a la dosis de arginina, y de magnesio quelado que se puede dar junto con la vitamina C después de las comidas.

Paradoja de la Arginina

Hoy se conoce como paradoja de la Arginina el hecho que este aa suba la presión arterial, esto ocurriría por la presencia patológica de un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) denominado dimetil arginina(ADMA) y monometil arginina(NMMA) asimétricas que compiten con la Arginina de la dieta.

Lo que ocurre es que la ADMA aumenta en los casos de hipercolesterolemia, aterosclerosis, hipertensión arterial, insuficiencia renal e inflamación.

La ADMA es sintetizada por una enzima llamada Arginina metil transferasa que, metila residuos de Arginina nucleares.

La Arginina y la ADMA son muy semejantes y ocupan los mismos lugares de la NOSe, normalmente hay concentraciones muy bajas de ADMA pero el LDL oxidado y homocisteína la aumentan por inhibir su hidrólisis (inhiben la enzima dimetil arginina-dimetil-amino-hidrolasa (DDAH)) .

La LDL oxidada también aumenta una proteína, la Kaveolina 1 que inhibe la NOSe.

Hasta ahora se sabe que los pacientes con homocisteína elevada, con LDL oxidada y con procesos inflamatorios (Obesidad por ejemplo) padecen de una disminución de óxido nítrico por aumento de la ADMA, en estos casos es bueno indicar citrulina para evita la posibilidad de un aumento de ADMA dada la alteración de su metabolismo.

En los casos de inflamación hay una disminución del óxido nítrico primero por su oxidación y pasaje a peróxido nitroso y segundo porque las citoquinas estimulan la arginasa.

En pacientes normales se puede continuar la suplementación con Arginina pero siempre corroborar el estrés oxidativo y la homocisteína.

Hoy se considera la ADMA como marcador de riesgo de aterosclerosis en pacientes con nefropatías.

Citrulina

Como vimos es un aminoácido derivado de la arginina y, como produce una acción de disminución del nitrógeno, al ceder la arginina, una molécula para formar óxido nítrico y citrulina, así colabora con la disminución del organismo del amonio. Además por sí misma, puede promover la formación de energía, produciendo alfa cetoglutarato y entrando al ciclo de KREBS. Estimula también el sistema inmunológico.

Ornitina

La Ornitina también es un aminoácido secundario que junto con la lisina y la arginina tiene un estímulo importante sobre la hormona de crecimiento y también produce una desintoxicación del amonio y regeneración del hepatocito.

Es precursor de citrulina, prolina y también de ácido Glutámico.

Lisina

La lisina participa en el crecimiento y desarrollo de todos los tejidos, por lo tanto es importante tanto en el embarazo como en la infancia. También aumenta la del calcio.

Esta descripta su indicación en los interperiodos del herpes porque disminuye las recidivas y mejora todo el periodo evolutivo del herpes. No está indicado en el momento del brote.

Se recomienda dar junto con vitamina C y bioflavonoides.

Nunca se da junto con la arginina dado que es antagonista a nivel intestinal en su absorción.

Ácido aspártico

El ácido aspártico es un AA no esencial, que sale y entra al C. de Krebs por el oxalacetato.

Se puede transformar en asparagina, desintoxicando de NH₃ y puede bajar los AGES, por su capacidad de interactuar con H⁺.

Es un aminoácido que puede aumentar el rendimiento físico por lo tanto se da en el entrenamiento físico y en el tratamiento coadyuvante del síndrome de fatiga crónica.

Es mas frecuente encontrarlo dentro de las proteínas de origen vegetal (espárragos).

Histidina

La histidina es un aminoácido destinado al crecimiento y reparación de los tejidos.

Mantiene la vaina de mielina, la producción en medula osea de glóbulos blancos y rojos y junto con la vitamina b6 y b3, se transforma en histamina.

Glicina

Un aminoácido poco estudiado pero muy útil es la glicina. Es importante saber que la glicina puede retardar la degeneración muscular porque aumenta la producción de creatina. Además es importante en la síntesis ácidos nucleicos y ácidos biliares.

Puede colaborar como quelante intracelular y además puede tener acciones por si misma de neurotransmisor, en forma directa e indirecta, a través de la síntesis de GABA.

Es uno de los tres aminoácidos que sintetiza el glutatión.

Las dosis son de 500mg cada 8horas y siempre lejos de las comidas.

Treonina

Es un AA esencial para la síntesis de colágeno, elastina, colágeno y músculo. Junto con la glutamina interviene en la regeneración del epitelio del aparato digestivo y en la síntesis de la IgG.

Cistina

La cistina es un dímero de dos cisteínas unidas a través de un puente disulfuro. Es el aminoácido más importante del folículo piloso, por lo cual se indica en la alopecia por stress, por anemia ferropénica, o hipotiroidismo. Para esto se asocia a sílice, a biotina y ácido Pantoténico o pantotenato de calcio.

Dosis de 500mg cada 8 hs. lejos de las comidas.

Alanina

La alanina es un importante aminoácido que colabora con los mecanismos de hiperglucemia y de glicosilación. La beta alanina es un aminoácido muy importante debido a que puede sintetizar la Carnosina, que es un dipéptido formado con beta alanina e histidina.

Las dosis de alanina son de 500 gr, promedio cada 8hs y lejos de las comidas.

15

Una cosa muy importante es recordar el ciclo de la alanina y del piruvato, dado que el piruvato puede transformarse en alanina y viceversa.

El piruvato es un ácido graso de cadena corta que, de no existir la alanina se pudiera acumular y transformar en ácido láctico. Con lo cual, llevaría a la fatiga muscular y a la acidosis. Pero este piruvato, se puede transaminar y al hacerlo, o sea al recibir un amino, es que se transforma en -ceto glutamato y alanina. Este ciclo es para generar alanina en el músculo como hacedor de síntesis proteica y por otro lado que haya alfa ceto ácido, para colaborar directamente en la producción de ATP.

Luego, la alanina puede pasar a la circulación para ir al hígado, en donde, si lo requiere produce glucosa, a través de la vía de la gluconeogénesis. Allí nuevamente se transamina y el amino pasa a unirse al alfa ceto glutamato y se volverá a producir el piruvato y alanina.

El piruvato puede transformarse en glucosa, en la vía de la glucogénesis y por lo tanto, la glucosa ser depositada como glucógeno.

Este es el círculo de la alanina y de la glucosa, que nos defienden para no entrar en acidosis y por otro, lado provee de glucosa en casos de extrema necesidad para no tener que acudir directamente a las masas proteicas.

Carnosina

La Carnosina está en grandes cantidades en el músculo y el cerebro.

Su presencia es abundante en los tejidos animales (en la carne y en las vísceras).

La Carnosina es degradada por el organismo a través de la carnosinasa en alanina e histidina Protege a los tejidos de las enzimas lisosómicas y de la autofagia (vitamina K).

Por otro lado es una reserva de histidina para la síntesis de histamina, en casos en que se necesiten por stress, por traumas o por heridas, dado que la histidina es un aminoácido muy importante en la cicatrización.

La Carnosina al estar compuesta por alanina, también actúa en la regulación de la glucosa y una de sus principales acciones es disminuir los productos avanzados de glicosilación o AGES.

También a través del ciclo de la alanina, la Carnosina es fuente de energía para la contracción muscular. Fundamentalmente esto lo hace a nivel génico, puede llegar a regular los genes por la actividad epigenómica y las señales de transmisión.

Se sinergiza con la vitamina E y previene la carbonización de las proteínas, tiene una acción antioxidante y dos acciones propias como estimulantes del sistema inmune y acción quelante. Por todas estas razones, las indicaciones de la Carnosina son las mismas de la beta alanina.

Indicaciones de la beta Alanina / Carnosina, diabetes, inmunodepresión, gastritis, neuropatías periféricas.

La beta alanina tiene indicación en la gastritis dado que al unir la beta alanina al zinc, produce un magma protector de la hipersecreción gástrica.

Las dosis de las carnosina son de 100 a 2000 mg por día.

Isoleucina, leucina y valina

Tres aminoácidos que son los llamados aminoácidos ramificados conocidos como BCAA (leucina, isoleucina y valina) son los principales productores de masa muscular. Se absorben y se dirigen al músculo esquelético. Si bien en el músculo esquelético serán transformados en un aminoácido secundario que es la glutamina.

Pueden entrar al ciclo de KREBS y producir energía. Son precursores del hidroximetil butirato, son regeneradores principales de la vaina de mielina, por lo tanto previenen la neurodegeneración y lo hacen junto con el ácido omega 3, omega 6, DHEA vitamina b12 y ácido Lipoico

El principal aminoácido que va a entrar en el ciclo de KREBS es la leucina, por el cetoglutarato.

La leucina, al producir el beta hidroximetilbutirato ejerce un efecto anticatabólico, por inhibir la recaptación de AA por el C. de Krebs y por inhibir la creatinquinasa.

Además es precursor del colesterol.

Se indica en dosis de 1,5 a 3 gr/día

Las indicaciones de la Leu- ISO y VAL son:

- Polineuropatías, diabéticas, alcohólicas, traumáticas o virales
- Inmunodepresión
- Colagenopatías
- Actividad deportiva

Dosis:

En la actividad física 1 hora antes: 1 a 5gr cada ocho horas y siempre lejos de las comidas, manteniendo una relación entre estos tres aminoácidos:

- Leucina 500 mg
- Isoleucina 250 mg
- Valina 125 mg

Whey Protein

Las principales fuentes que tenemos de isoleucina, leucina y valina son el whey protein que contiene la proteína sérica de la leche, sin lactosa ni caseína. Contiene lactoglobulina , lactoalbumina, lactoferrina e inmunoglobulinas.

Creatina

Otro compuesto orgánico muy importante del músculo es la creatina, que es derivada de los aminoácidos y muy similar a ellos en cuanto a su estructura molecular. La creatina se sintetiza en el hígado, en el páncreas y en los riñones a partir de aminoácidos como la arginina, la glicina y la metionina. Este compuesto denominado ácido metil-guanilico-acético, produce el ciclo de la fosfocreatina/ADP, que va a llevar a la síntesis rápida de ATP.

La creatina es esencial para mantener los ejercicios de alta intensidad anaeróbicos, cuando la demanda de ATP es mayor que la producida por el metabolismo aeróbico. Produce la síntesis de ATP en el músculo, ante esfuerzos de origen anaeróbico, de elevada intensidad y corta duración. La suplementación con creatina es muy utilizada por deportistas del tipo de levantadores de pesas, fisicoculturistas, aunque también lo pueden utilizar aquellos que van a hacer carreras de velocidad y que van a utilizar mecanismo anaeróbico en los últimos segundos de la carrera. Su metabolización es hepática y se recicla en el músculo luego de generar ATP

De este modo permite aumentar la reserva de ATP disponible como fuente de energía rápida para el músculo.

Su indicación es en deportistas, también en los casos de obesidad cuando ya el paciente va a iniciar una actividad muscular, y está indicada en distintas etapas del tratamiento del síndrome de fatiga crónica.

A los deportistas les da una energía sin tiempo de latencia, sin formación de ácido láctico, porque es una formación de energía anaeróbica aláctica, de alta potencia explosiva, se puede asociar a la arginina para favorecer el flujo sanguíneo, por la vasodilatación que produce el ON , para continuar con el metabolismo aeróbico del músculo.

Carnitina

Principalmente transporta ácidos grasos de cadena larga hacia el interior de la mitocondria. Lo cual va a generar altísimos porcentajes de energía para los músculos. Recordar que una molécula de glucosa en el ciclo de KREBS generara 36 moléculas de ATP, pero un ácido graso puede generar arriba de 120. El mayor uso de las grasas como fuente de energía depende de la carnitina y evita además que se depositen en cualquier parte del cuerpo, como el corazón, el endotelio, y todos los músculos.

Los efectos terapéuticos de la carnitina, es aumentar la producción de ATP en los músculos. 18

Indicaciones:

1. Insuficiencia cardiaca
2. IAM
3. Angina de pecho
4. Síndrome de fatiga crónica
5. Aterosclerosis
6. Dislipidemia
7. Obesidad
8. Diabetes
9. Hígado graso
10. Demencias
11. La esterilidad masculina por bajo conteo y movilidad de espermatozoides
12. La actividad física en asociación con creatina y BCAA

La carnitina es un aminoácido que se sintetiza a partir de la lisina, aminoácido por lo tanto, no es esencial. La mejor fuente de carnitina es la carne, en particular las carnes rojas, los vegetales contienen partes pequeñas de carnitina o incluso puede llegar a no tenerlas.

De todas formas, la gran cantidad de carnitina en nuestro organismo es sintetizado desde la lisina, con ayuda de la metionina (otro aminoácido esencial). En su metabolismo interviene la vitamina c, la vitamina b3, la vitamina b6 y el hierro. La deficiencia de cualquiera de estos nutrientes citados implica una consecuente deficiencia de carnitina.

En la acción molecular de la carnitina, va a intervenir una enzima que se llama carnitina acil transferasa, que es la que va a estar en el citoplasma recibiendo a los ácidos grasos de cadena corta, gracias a los Peroxisomas y receptores de la proliferación de los Peroxisomas, que actuaron sobre los AG de cadena larga. En el citoplasma, la carnitina se transformara en acil- carnitina. De esta manera atraviesa la membrana interna de la mitocondria y la acil- carnitina entrega el grupo acilo y se queda nuevamente como carnitina, volviendo al citoplasma y reciclándose.

La carnitina interactúa con la enzima Q10 y el ácido pantoténico, en la producción de energía.

La acetyl-Lcarnitina se usa más en los trastornos neurológicos porque es de mayor potencia y al dividirse en acetilos, la coenzima A y produce una mas rápida entrada al C de Krebs y además porque unida a la Colina, gracias a la acetylcolintransferasa, forma Ach.

Dosis: L-Carnitina: 1 a 4 gr/día. N-acetyl-LCarnitina : 500mg a 2 gr/día.

m-TOR

En ingles el Mammalian Target of Rapamicyn, que traducido seria el blanco de los mamíferos a la rapamicina, es el receptor de la rapamicina descubierta en Nueva Zelanda en el año 1974, droga que inhibe la proliferación celular y se ha usado en el rechazo de transplantantes, luego se prohibió por sus efectos adversos.

El m-TOR es una proteinkinasa que regula la proliferación celular, el crecimiento, los estados redox celulares y es un inhibidor de la autofagia. El factor inducible por la hipoxia, HIF, un metabolito de la célula que cambia su camino metabólico, llevando a esta a comportarse de una forma mas anaeróbica que aeróbica, usando como fuente de energía la glucosa por la vida glucolítica anaeróbica.

Para que esto ocurra, el HIF estimula pasos metabólicos y aumenta la expresión genética de las proteínas. Aumenta por ejemplo la expresión de transportadores de glucosa, GLUT 1 y 4.

En las membranas de las células aumenta la biosíntesis de nucleótidos y estimula la vía glucolítica anaeróbica, disminuyendo la vía oxidativa que ocurre en las mitocondrias, llevando a aumentar la apoptosis mitocondrial. Estos dos últimos pasos desvían aun mas la producción de energía por la vía glucolítica anaeróbica. Este camino metabólico, es un camino que denominamos anabolizante, y es una respuesta adaptativa a la hipoxia que es estimulada por el mTOR.

Este cambio aumenta la biosíntesis celular que puede ser necesaria en tejido de alta velocidad de replicación. El estímulo de biosíntesis ocurre en células donde la replicación elevada es necesaria, como por ejemplo el fibroblasto, el enterocito, o las células del tejido sanguíneo.

El camino inverso también se hace aumentando la eficacia de la producción de energía, en detrimento del camino biosintético. Cuando analizamos la producción de la energía, esta adaptación resulta en un aumento del metabolismo oxidativo, que es útil para las células de baja capacidad biosintética, que gastan mucha energía y necesitan mantener un elevado nivel de producción de ATP, como las neuronas y las células cardíacas.

La inflamación también causa una reacción parecida. La reparación del tejido inflamado presupone una síntesis proteica. Un ejemplo de células que presentan estos cambios son algunas células cancerígenas y altamente biosintéticas y consecuentemente altamente replicativas e invasoras. Las células neoplásicas tienen alta expresión del HIF y del mTOR. Lo que da estas características a las mismas es que se tornan allí como blanco de drogas que actúen en células de alto perfil de replicación. No es por coincidencia que los tejidos con patrón replicativo alto, sean los tejidos que mas sufren la degeneración a ser tejidos neoplásicos. Pueden responder a la quimioterapia ya la radioterapia.

La adaptación a la hipoxia es importante para mantener el tejido que forzosamente precisa cambiar su ruta de síntesis de energía para su supervivencia, pagando un costo alto: el

Anabolismo celular; compensando el tamaño y la multiplicación, con pérdida de eficacia en la producción de energía. De la misma forma, entendiendo el tipo de tejidos y las vías preferenciales de producción de energía, el equilibrio metabólico energético, puede ser buscado según las necesidades de cada tejido.

Hay inhibidores del mTOR, como son la: Quercetina, metformina, resveratrol, cafeína, ECGC (epigallocatequinas) del té verde, los detritus celulares y drogas que ven al mTRO como blanco para el cáncer.

Fisiológicamente todo lo que disminuye el mTOR estaría relacionado con la prevención del cáncer y así mejorar la expectativa de vida.

La restricción calórica es una forma, científicamente comprobada de inhibir el mTOR, cosa que esta mediada por las sirtuinas o desacetilasas de histonas que, estabilizan el ADN, modulan la telomerasa, acortan los telomeros, aumenta la expresión del P53 y bajan el stress oxidativo.



BLOQUE

5

MINERALES Y SUS SECRETOS

Cobre y manganeso: Antioxidantes -
Selenio antioxidante - Fósforo: ATP -
Fe: Doble Filo

Minerales

La población mundial no consume las recomendaciones diarias de minerales. Las carencias son en promedio, de magnesio el 75%, de calcio el 78%, de hierro 56%, de manganeso el 50% y de zinc el 40%.

Los datos epidemiológicos en Brasil indican deficiencias muy importantes de hierro, iodo, calcio, zinc y selenio.

En Brasil el 35% de la población carece de hierro, y el 82% de la población brasilera tiene deficiencia subclínica de selenio.

En la población americana el 90% tiene una deficiencia subclínica de zinc.

La falta de minerales casi siempre es subclínica y se debe a dietas pobres, tanto sea porque son bajas en calorías, como dietas vegetarianas, o por el uso indebido de diuréticos y fitoterapicos que aumentan la excreción de minerales.

Generalidades

A diferencia de los aa y las vitaminas, los minerales son, en su mayoría tóxicos si se excede su dosis terapéutica, por ello acá hay que cuidar las dosis máximas.

Los minerales intracelulares son el K, el Mg y el Zn y, los extracelulares son el Na, el Ca y el Fe.

El Zn es un oligoelemento, que está en pequeñas cantidades pero igual es fundamental para la vida. Lo debemos considerar como cofactor de la acción de la vitamina A, D, T4, Testosterona, cortisol y para el desarrollo de los LB y LT.

En el SNC cumple funciones de excitación por ser cofactor de las vías de NMDA. Puede ser toxico porque aumenta la expresión de las MMP9 que son endopeptidasas, una de cuyas acciones es el crecimiento de las metástasis y otra es ser hipertensoras.

El boro lo pensamos como mediador en la síntesis de Hormonas sexuales, el flúor como estructura para los huesos y dientes, el iodo para la síntesis de las hormonas tiroideas.

El Litio es fundamental para los estados maniacos y para el tratamiento de la tirotoxicosis por inhibir la salida de las hormonas tiroideas.

El Cr y el Vd son mediadores en la función de los receptores a la insulina para prevenir y tratar la insulinoresistencia.

El Fe puede ser muy toxico dado que media la reacción de Fenton y Haber Weis y se debe tratar cuando la ferritina esta alta, pero también se debe de tratar si esta bajo, dado que la anemia aumenta las posibilidades de cáncer y baja la producción de energía por la mitocondria.

Es bueno darlo por vía oral, aunque su absorción es escasa y por vía IM que su absorción es mejor, pero se debe de evitar la forma EV porque puede aumentar la posibilidad de la reacción de Fenton.

El Mg es el más inocuo de los minerales y lo usamos para lograr la relajación de toda fibra muscular, ya sean bronquios, arteria, corazón o musculo estriado.

Además es cofactor de los mecanismos inhibitorios del SNC, sirviendo como adyuvante en la ansiedad generalizada, las disrritmias cerebrales y las arritmias cardiacas.

El Calcio es un mineral que el cuerpo se encarga de transportar quelado lo máximo posible, para que esté controlado por su capacidad de producir apoptosis. Además, en exceso es muy peligroso dado que puede depositarse en tejidos donde hay un proceso inflamatorio, como las placas ateroscleróticas, y la enfermedad de Alzheimer.

El Zn, el Cu y el Mn, son minerales antioxidantes que tiene una excreción por la vía biliar, hacen un circuito enterohepático y también por los jugos pancreáticos y se eliminan por las heces.

El S es fundamental para la formación de la cisteína y la generación de la Gl. Peroxidasa, además forma parte de los tejidos de sostén.

Llamamos electrolitos a los minerales en estado iónico y estos son: Ca^{++} , Mg^{++} , Na^+ , K^+ , Cl^- , Bicarbonato $^-$ y sulfato $^-$.

Uno de los más importantes es el K que mantiene el potencial de membrana en forma positiva por fuera y negativa por dentro. Esto lo logra junto con el sodio. La bomba Na/K ATP asa MG dependiente ingresa 2 iones de k por cada 3 iones de Na que excreta. Por esta diferencia es que el interior de la célula es negativo y el exterior es positivo.

Al tener mayor densidad de Na, el espacio extracelular arrastra, por gradiente electroquímico el Cl y el H₂O, así la célula evita la intoxicación hídrica.

La despolarización de la membrana ocurre por el ingreso de sodio, la hiperpolarización ocurre por la salida masiva de K, y la repolarización es la vuelta al reposo de la membrana, con la introducción de K por la bomba, quedando en - 70 mv.

El calcio sale de la célula siguiendo al Na, por lo que depende del gradiente de este. Hay bombas de CA/Mg que aseguran la salida del calcio.

La despolarización de las neuronas produce en forma acoplada la salida del calcio para activar el transporte de los neurotransmisores.

El síndrome de fatiga crónica cursa con una disminución del transporte de minerales que dependen de ATP, esto puede impedir la despolarización de la membrana con disminución de los controles del calcio, Na y K, dado que fallan los transportes activos.

Sodio y hormonas

Las hormonas que regulan el Na son la aldosterona y la insulina, que producen el aumento de la reabsorción en el TCD (Tubo contorneado distal) renal, esto es estimulado por los receptores beta 2 del SNS que a su vez, inhiben el sistema regulador WNK4 (gen inhibidor de la reabsorción del Na). (Estimulan por la inhibición del inhibidor)

El factor atrial natriurético censa la distensión de las paredes vasculares y excreta el Na a nivel renal.

La ADH aumenta la reabsorción de agua cuando el Na es alto en la sangre, o sea que produce una hiponatremia relativa.

Presión arterial

La presión arterial está gobernada por la Renina, Angiotensina, Aldosterona, Adrenalina, Dopamina, Calcio/Magnesio, Óxido nítrico, Insulina, Factor atrial natriurético, endotelina y ADH.

Los mecanismos mas importantes son el aumento de la adrenalina y dopamina, por otro lado la insulina, cuando esta alta, la disminución del oxido nítrico y el aumento de la renina/angiotensina.

La relacion de calcio y magnesio, se pierde en la hipertensión. La medicina convencional practica el tratamieto con bloqueantes cálcicos para evitar la vasoconstricción. Nosotros ayudamos con el uso del Mg, que fisiológicamente evita la entrada del calcio a la fibra muscular.

La presión arterial está naturalmente controlada por el Péptido Atrial Natriurético (PAN), descubierto por el bioquímico argentino Adolfo Bold, investigando en la universidad de Queen, en Canadá (1980).

El Pan se sintetiza en el miocardio, por estímulo de la distensión auricular y ventricular. Se descubrió otro péptido natriurético cerebral y un péptido natriurético C, sintetizado en el riñón, pulmón, corazón y endotelio. Este último se estimula por la distensión de los vasos.

El PAN se puede medir por RIE en casos de IC, IAM y EAP. Las funciones del PAN son aumentar el filtrado de sodio renal, sin aumentar el flujo sanguíneo, es relajante del endotelio, baja la tensión arterial y venular, baja la aldosterona, renina y endotelina (vasoconstrictora y proliferativa), baja la proliferación celular y es antifibrótico.

Tiene una acción fundamental inhibiendo la actividad simpática. Hay una droga que mimetiza su acción llamada Bosetan (antagonista de los receptores de endotelina).

Se han descubierto otros vasodilatadores natriuréticos llamados adrenomedulina, urodilatina (riñón) y bradiquinina.

Los receptores de los PAN son fundamentales para su acción. El receptor A media la acción del PAN y del PN cerebral, es una guanidil ciclasa. El receptor B media la acción del PAN C, PAN A y PN cerebral, este receptor no media las acciones antihipertensivas, su función es autoregular las concentraciones citoplasmáticas de los péptidos natriuréticos.

Comparando la acción de estos receptores con los receptores de la insulina podemos decir que si se dañan no cumplirán su acción, por lo que hoy se cree que la HTA no depende directamente del sodio sino de la lesión de los receptores que lo regulan.

Las endopeptidasas son metaloenzimas Zn dependientes, que degradan los PAN.

La medicina convencional trata de usar drogas que inhiban las endopeptidasas y las ECA (metaloenzima-Zn dependiente). (Omapatrilat)

Existe una droga sintetizada por ADN recombinante y aceptada por la FDA para la insuficiencia cardíaca grado IV con acción natriurética vasodilatadora e inotrópica, de uso EV, (Neseritide).

Hipótesis fisiopatológicas de la HTA

En un cuerpo sano los 2 sistemas que gobiernan la TA son el de Renina-angiotensina-aldosterona, que se activa cuando cae la presión por bajos receptores en la aorta y en la carótida, con vasoconstricción y reabsorción de Na y, el sistema de los PAN que se activa cuando sube la TA, con efecto directo vasodilatador, natriurético e inhibidor del SNS. Además, al aumentar el Na extracelular sale Ca de la célula y entra Mg, que ayuda en la compensación.

En el caso del S. metabólico los AGNE, los AGES, la resistencia producen lesión de los receptores de insulina, generando IR, pero también dañan los receptores de los PAN, que no reconocen la distensión de las paredes cardíacas ni vasculares. Por esto, aunque el Na suba, no se activa la natriuresis, la insulina sigue reabsorbiendo el Na en el TCD, sigue activo el SNS y las endotelinas siguen altas. Además el sistema de renina no se inhibe por no actuar sus sensores.

Quelatos

Los minerales en el cuerpo se encuentran en su mayoría unidos a proteínas, así son transportados para evitar que un mineral en estado libre, como el hierro o cobre, puedan hacer daño, este estado se denomina quelado. Hay muchos quelantes en el organismo y en los alimentos.

Comemos hierro quelado a proteínas cuando comemos carne (hemoglobina), magnesio quelado a proteínas cuando comemos vegetales verdes (clorofila).

Los minerales quelados son absorbidos por el yeyuno por un mecanismo de transporte activo, luego son hidrolizados no sufriendo la interferencia que sufren las sales minerales, esto aumenta mucho su biodisponibilidad. Por ejemplo, el iodo de las algas, o el selenio de las levaduras.

Los minerales inorgánicos son absorbidos por las plantas transformados en minerales de origen orgánico para así ser absorbido por los animales.

Los minerales quelados tienen menor peso molecular con mayor solubilidad y no se depositan en articulaciones o arterias ni compiten con otros minerales por sitios de absorción.

Minerales estimulantes de antioxidantes endógenos

Zinc

Fuentes del zinc: agua de mar, ostras, caracoles, yema de huevo, legumbres y leche. Los depósitos en un adulto son de 4gr. La ingesta necesaria es de 15 mg/día.

El zinc se absorbe en el intestino delgado quelado preferentemente a cisteína, glicina y lisina. En el citoplasma del enterocito se une a la metalotiomeina. Su absorción se realiza compitiendo con el cobre y el cadmio por los mismos transportadores. En el plasma circula unido a la albúmina, a la 2globulina y la Transferrina.

El zinc es excretado a través de los jugos pancreáticos en forma quelada a las enzimas pancreáticas, incluso si se administra en forma endovenosa.

Acciones del zinc:

- Cofactor de más de 100 enzimas, unas de las más importantes son la SOD citoplasmática, la carboxipeptidasa, la fosfatasa alcalina, la anhidrasa carbónica y la alcohol deshidrogenasa.
- Acción hormonal: interactúa con el receptor del cortisol, la T3, las hormonas sexuales, la vitamina A y D, siendo cofactor del mensaje al ADN (dedos de zinc).
- Regula el metabolismo de la glucosa.
- Regula la espermatogénesis.
- Regula la síntesis proteica.
- Estimula los linfocitos.
- La presencia de zinc en altas concentraciones en las vesículas sinápticas de las neuronas en el cerebro anterior, indica que puede ser un modulador clave de la excitabilidad neuronal.
- La sinapsis combinada entre glutamato y zinc es la mas abundante en la corteza cerebral.
- Regula las sensaciones gustativas a través de la gustina, que es una metaloproteína.

Deficiencias de zinc:

Por intervenir en la acción del cortisol y la T3 puede haber apatía, letargo y fatiga matinal.

Por intervenir en la acción de la vitamina A puede haber ACNE, alopecia, exzema, infertilidad masculina, ceguera nocturna.

Es transportado en el plasma por la Ceruloplasmina, una ferroxidasa que tiene como función transformar el hierro férrico en ferroso. Esta proteína no permite que el cobre sea intercambiado, por lo cual actúa como depósito quelándolo.

Niveles normales de ceruloplasmina: 30mg%

El cobre que se intercambia va unido a histidina y a transcupreína.

En el citoplasma es quelado por el glutatión, no existe el cobre libre en las células porque es tóxico, se elimina por vía biliar y por heces.

Por intervenir en la inmunidad puede haber infecciones a repetición.

Por intervenir en las papilas gustativas es característica la disgeusia y ageusia.

Por intervenir en la acción de las hormonas sexuales, retraso en la maduración sexual, Hipogonadismo, incluso en los niños enanismo, infertilidad masculina e impotencia.

El hipogonadismo masculino podría producirse por dos mecanismos: deterioro de la acción del factor inhibidor mulleriano, necesario para la diferenciación testicular, efecto que el zinc puede revertir y/o por reducción de la síntesis y actividad de la testosterona, acciones que son dependientes del zinc.

La deficiencia de la enzima -reductasa, que cataliza la conversión de testosterona en su metabolito activo dihidrotestosterona (DHT), es responsable de la ausencia de genitales masculinos externos, ya que la DHT es indispensable para la virilización.

Los bajos niveles de zinc sérico se han relacionado con bajas concentraciones de dihidrotestosterona (DHT) en hombres infértiles.

La suplementación con zinc logra incrementar los niveles de testosterona, DHT y el recuento de espermatozoides logrando la recuperación de la fertilidad.

Por intervenir en la síntesis proteica puede haber uñas quebradizas con puntos blancos característicos y deficiencia en la cicatrización de las heridas.

El zinc es el mineral que se debe suplementar en la fatiga crónica y para el transporte de vitamina A a la retina dado que es cofactor de la alcohol DH.

Valores normales del Zn en suero 60 a 150 µg/dL.

TOXICIDAD de Zinc: aumenta la acción de las MMP9 (endopeptidasas que median el crecimiento de las MTS)

Dosis diaria: 50mg/día

Cobre

Fuentes: hígado, carnes, mariscos, legumbres, nueces y huevo.

Se absorbe en el yeyuno y aumenta su absorción con vitamina C, igual que el hierro.

Las acciones del cobre son fundamentales en el mecanismo de las enzimas: citocromo oxidasa, SOD, transaminasas, monoaminoxidasas, tirosinasa y lisinaoxidasas, esta última interviene en los enlaces cruzados de elastina y colágeno.

Los depósitos de cobre en el cuerpo son de 150mg, el 50% se encuentra en el músculo y en el hueso.

Las deficiencias de cobre se dan en suelos pobres de cobre. Las más frecuentes son, especialmente, la anemia hipocrómica microcítica, dado que el cobre es fundamental en la transformación del hierro de férrico a ferroso, acción que hace unido a la Ceruloplasmina; la neutropenia, el exceso de zinc por competición, dado que siempre que haya una disminución del hierro aumenta el transporte de zinc.

Hay una enfermedad genética ligada al cromosoma x llamada Síndrome de Menkes, es un defecto en la transferencia del cobre que cursa con deficiencia de cobre (retardo mental, problemas de crecimiento óseo e infecciones a repetición).

Toxicidad por cobre: el aumento del cobre en el cuerpo es por el uso indebido de elementos de cocina que desprenden sulfato de cobre, la exposición industrial e incluso el uso del DIU.

Los síntomas de intoxicación aguda son epigastralgias y anemia hemolítica. La cirrosis biliar se puede dar en un cuadro crónico semejante a la hemocromatosis.

La enfermedad de Wilson, o de generación hepatolenticular, es una enfermedad genética autosómica recesiva, con depósito de cobre aumentados en el hígado y cerebro. Cursa con hepatitis crónica, alteraciones neurológicas, hemólisis y niveles bajos de Ceruloplasmina.

Nivel de cobre sérico: 59 a 70 mcg% (pasar a diapo) en la enfermedad de Wilson el Cu en orina supera los 100 mcg/día
La dosis máxima de cobre: 4mg/día.

Manganeso

Fuentes: cereales, granos, nueces y verduras. Las carnes, en este caso, no contienen cantidades importantes de manganeso.

Los requerimientos dietarios son de 9mg/día. Los depósitos en el cuerpo son de 20mg en total.

La excreción es por vía biliar y por heces. El manganeso, junto con el zinc disminuye la absorción del cobre.

Mecanismo de acción:

- Cofactor de varias enzimas:
 - o Superóxidodismutasamitocondrial o Fosfatasalcalinayosea
 - o Piruvatocarboxilasa
 - o Glicoxiltransferasas

Por estas enzimas interviene en la prevención de enfermedades degenerativas y crónicas por su acción antioxidante. En el metabolismo de la glucosa por la piruvato carboxilasa, pasa el piruvato a Acetyl-CoA. Estimula la síntesis de tejido conectivo a través de la glicosiltransferasa sintetizando Glicosaminoglicanos.

También interviene en los sistemas neurohormonales (síntesis de dopamina, dopamina decarboxilasa y de hormonas sexuales) y en el sistema inmune.
Dosis plasmáticas: 0.4 a 0.8 mcg/l (poner en la diapo) Dosis máxima: hasta 5mg/día

Deficiencias:

- Mayor propensión a aterosclerosis por su acción antioxidante.
- Alteraciones en la formación ósea y de cartílagos.
- Debilidad en ligamentos y tendones por la deficiencia en el tejido conectivo.

Toxicidad: el manganeso, en dosis superiores a 5mg, funciona como prooxidante, pudiendo dar como síntomas: anorexia, insomnio, dolores musculares, alteraciones de la memoria, alucinaciones, alteraciones extrapiramidales semejantes a la enfermedad de Parkinson, que son reversibles. El exceso de manganeso está asociado a la oxidación de la dopamina en el sistema nervioso central, formándose 6 hidroxidopamina, una neurotoxina.

Además, de que disminuye la concentración total de dopamina, generando síntomas similares a la enfermedad de Parkinson, por eso uno de los síntomas de la intoxicación por manganeso es un síndrome tipo Parkinson pero, que es reversible cuando se desintoxica al paciente.

Selenio

El selenio es un elemento con mucha historia y mucha fama como antioxidante. Fue descubierto por Berzelius y fue bautizado con este nombre en homenaje a Selene, diosa de la luna.

El selenio es considerado un elemento esencial a pesar del nivel bajo que es encontrado en el organismo.

Fuentes de selenio: castaña, brócoli, ajo, cebollas, cereales, pescado y carne.
Requerimientos dietario: 75mcg/día

La deficiencia de selenio es asociada al stress oxidativo y por lo tanto el mismo se le ha encontrado una gran acción antioxidante como núcleo de la glutatión peroxidasa, que cataliza el metabolismo del peróxido de hidrógeno generado a partir de la dismutación del superóxido.

El selenio está presente en innumerables suplementos alimentarios, es muy importante en el metabolismo de la tiroides dado que es esencial para la actividad de la iotironina -5- deiodinasa.

Esta enzima cataliza la retirada del yodo de la tetraiodotironina para que se transforme en triiodotironina. La T3 es la hormona tiroidea activa. La deficiencia de selenio hace que esta interconversión sea deficiente y genera un hipotiroidismo que puede ser subclínico o no, dependiendo del nivel de la carencia.

El selenio también está asociado a una mayor agresividad de las infecciones virales. La deficiencia de selenio generaría mayor posibilidad de mutaciones en los virus y su mayor agresividad.

En china, esto se observó en una enfermedad epidémica de este país Kehan, una patología causada por deficiencia de selenio, es una miocardiopatía dilatada relacionada a un virus coxsackie que muta por déficit de selenio.

Es conocido el efecto protector de aterosclerosis que tiene el cerebro, previniendo la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. La acción antioxidante de la glutatión peroxidasa – selenio dependiente es la razón por la cual el selenio previene estas enfermedades.

Hay muchos trabajos publicados del efecto de la vitamina D y K en la prevención de la enfermedad cardiaca.

La vitamina K puede disminuir las calcificaciones en arterias, por medio de su acción como cofactor en el depósito del calcio sobre la matriz osea, particularmente uniéndose a la glutamina, formando ácido carboxiglútamico que se unirá al calcio.

La vitamina K logra devolver el calcio a sus depósitos naturales, estimulando la carboxilación de residuos de ácido Glutámico en proteínas, creando un puente entre estas y el calcio.

Se trata de mantener antioxidada la vitamina E que forma parte de las moléculas de LDL.

Dosis:

- 30 a 100mcg/día de selenio orgánico (quelado a metionina o lisina)
- 200mcg/día en estados carenciales

Efectos tóxicos: Dosis superiores a 200mcg de selenito sódico se asocia a cáncer de colon.

En el hombre, se han descrito intoxicaciones profesionales, así como intoxicaciones medicamentosas (se ha usado el sulfuro de selenio como antimicótico y antiseborreico).

Los problemas clínicos son variables: dermatitis, alergias urticarias, edema pulmonar con el hidruro de selenio, y sintomatología cardiaca, hepática y gastrointestinal en ciertos casos. Las caries dentales son también hallazgos frecuentes en habitantes de zonas seleníferas.

El tratamiento de las intoxicaciones se basa en el aporte de metionina, y de vitamina E. Los síntomas de seleniosis crónica en el hombre aparecen cuando las concentraciones de selenio en los alimentos son de 10 a 200 veces más elevadas que las normales.

Minerales no antioxidantes

Calcio

El calcio en el cuerpo se encuentra el 99% en estado orgánico en el hueso, el 1% es calcio inorgánico que es utilizado para la contracción muscular, la coagulación, la electricidad cerebral y la apoptosis.

Existe una bomba de calcio/magnesio en el intestino y en el endotelio. Esta bomba es la encargada de sacar el calcio de la célula a cambio de magnesio y fósforo, o sea que son inversamente proporcionales y compiten por un mismo espacio. Siempre que hay una ingesta aumentada de fósforo habrá una disminución del ingreso de calcio, cosa que ocurre en los grandes bebedores de coca-cola.

Las personas adictas al café, al alcohol y al tabaco y también los sedentarios, tienen una mayor movilización de calcio desde el hueso.

De esta manera la osteocalcina es la principal proteína que capta el calcio en el hueso y lo deposita en forma de hidroxapatita, también precisa tener residuos de ácido Glutámico.

El calcio llega al hueso y debe entrar al osteoblasto, la vitamina K es la encargada de hacerlo entrar allí. Por lo tanto la carencia de calcio, vitamina K o vitamina D generara un hueso pobre en calcio.

Los trabajos muestran que los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, usando la vitamina K, previenen la calcificación de las arterias, considerando, que estos pacientes utilizan altas dosis de calcio para controlar la hiperfosfatemia (también pueden usar magnesio para disminuir el impacto del calcio).

En el musculo el calcio genera la contracción muscular, produciendo la unión actina con la miosina.

En el sistema nervioso, los potenciales de acción que generan la neurotransmisión dependen del calcio.

El calcio que se deposita en los tejidos siempre es el iónico, especialmente en las placas con aterosclerosis. Este es nivelado por la PTH y la vitamina D. El ejercicio colabora con la densidad ósea y es esencial en el depósito del calcio, por lo tanto el movimiento muscular hace que el calcio se una al hueso. Esto sería por la influencia de las hormonas anabolizantes óseas como la hormona de crecimiento y la insulina.

Depósitos totales de calcio: 1200gr. A partir de los 45 años se pierde entre un 5 a 10% de calcio cada década.

Requerimientos de calcio: lactantes 350 a 550 mg/día, niños de 1 a 10 años 800mg/día, adolescentes pre y post púberes 1200mg/día, adultos 800mg/día. Embarazo, lactancia y postmenopausia 1500mg/día.

Transporte del calcio:

El Calcio es absorbido en el duodeno en forma activa, en el yeyuno e íleon es en forma pasiva. En el citoplasma el enterocito se une a la calbindina y pasa al espacio extracelular por una bomba Ca/ATPasa teniendo un intercambio con el sodio.

Su absorción mejora con ácido cítrico y lactosa. Los ácidos grasos de los alimentos forman jabones insolubles en el intestino impidiendo su absorción, los oxalatos y los fosfatos forman sales que también disminuyen su absorción. Los canales de calcio son regulados por el receptor de inositol 1, 4, 5 trifosfato, y también son autoregulados por el calcio mismo, por la Calmodulina y por estímulo adrenérgico.

La célula ejerce una homeostasis del calcio citoplasmático dado que debe controlar la apoptosis mitocondrial. Cuando el calcio entra a la mitocondria se une al fósforo precipitando como hidroxapatita. El aparato de Golgi también lo regula liberándolo también por canales de 1, 4, 5 trifosfato. Los lisosomas lo liberan activando canales NAD dependientes.

Las proteínas ejercen una acción buffer también regulando las señales del calcio (calretinina, parvalbúmina, calnexina, calreticulina, calsecuestrina).

Las proteínas efectoras son las que se activan y llegan a producir los efectos deseados (Calmodulina, troponina C, sinaptotagmina, anexasinas, fosfodiesterasa, proteinquinasa, óxido nítrico sintetasa, calcineurina).

Hormonas y calcio:

Las hormonas que actúan en primer término en la regulación del calcio son la PTH, vitamina D y calcitonina. En forma menos importante también actúa la T4, los corticoides, la hormona de crecimiento, la testosterona y el estradiol.

La PTH sobre el hueso libera el calcio por osteólisis desde los osteocitos en forma rápida, y en forma más lenta y duradera, por estímulo de la acción osteoclástica.

Sobre el riñón la PTH aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción de fósforo. Estimula la 1 α hidroxilasa, aumentando la 1,25 dihidroxivitamina D.

La vitamina D aumenta la absorción intestinal con la ayuda de la PTH. La calcitonina disminuye la reabsorción ósea del calcio y disminuye la reabsorción renal de calcio y fósforo.

La hormona tiroidea y los corticoides aumentan la reabsorción ósea. La hormona de crecimiento y la testosterona depositan el calcio en el hueso. El estradiol disminuye la reabsorción ósea mediada por la PTH y disminuye la producción de interleuquinas 1, 6 y prostaglandina E2, proinflamatorias.

Calcio y neurotransmisores:

A nivel de la membrana presináptica, el calcio activa la exocitosis en la despolarización a través de proteínas como la sinaptobrevina y syntaxina. Esta es una acción muy importante para la gran cantidad de neurotransmisores ya conocidos (adrenalina, dopamina, Ach, GABA, glutamato, serotonina, Aspartato, endorfinas, NPY, óxido nítrico, etc.)

Calcio y coagulación sanguínea:

El calcio es fundamental para que se desencadene la activación de factores de coagulación XIa, IXa, VII, III y protrombina

El calcio es el activador de la ON sintetasa I y III por medio de la Calmodulina la producción de ON es de bajo flujo y controlada.

Deficiencias del calcio, síntomas:

• Agitación • Uñas quebradizas • Deterioro cognitivo • Delirios • Eczema • Hiperactividad • Hipertensión • Irritabilidad • Adormecimiento de dedos • Calambres musculares • Nerviosismo • Excitabilidad neuromuscular • Osteoporosis • Palpitaciones • Parestesias • Enfermedad periodontal raquitismo • Retraso en el crecimiento • Tetania • Caries

La hipocalcemia aguda da tetania y alteraciones del ECG con prolongación del intervalo QT y al revés, la hipercalcemia acorta el intervalo QT.

Toxicidad del calcio: debilidad muscular, irritabilidad, ataxia, afasia transitoria, anorexia, depresión, alteraciones en el ECG, disminución de los reflejos profundos, poliuria, litiasis, inducción de apoptosis celular.

Causas de hipocalcemia: hipoparatiroidismo congénito o adquirido, déficit de vitamina D, déficit de calcio, exceso de fósforo, de cafeína, alcohol y coca-cola. Defectos renales del túbulo contorneado distal con la disminución de la reabsorción.

La tetania y arritmias cardíacas se ve con niveles inferiores de 3,5mg%

Causas de hipercalcemia: Hiperparatiroidismo, altas dosis de vitamina D, tumores óseos, sarcoidosis, uso de diuréticos tiazídicos.

Enfermedades que cursan con déficit de calcio:

Raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, enfermedad de Paget, trastornos vasomotores, hipertensión arterial, insuficiencia circulatoria cerebral, aumento de la agregación plaquetaria.

Fósforo

Fuentes: lácteos, frutos secos. Considerar que 250ml de leche contiene 1gr de fósforo. Acciones:

- Forma parte de los fosfolípidos de membrana (Fosfatidilcolina, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina, función estructural).
- Mineraliza los huesos en forma de fosfato (función estructural).
- Actividad enzimática con la formación de ATP y creatina-fosfato, aumentando la actividad neuronal y muscular.

La deficiencia es extremadamente rara, se puede ver en el Hiperparatiroidismo no tratado, en el ejercicio extremo, en desnutrición extrema, en síndrome de mala absorción y en cetoacidosis diabética. La deficiencia de fósforo produce síndrome de fatiga crónica, deficiencia de atención, concentración y memoria.

Las necesidades diarias son de 800 a 1500 mg.

Magnesio

El magnesio es el cuarto mineral en nuestro cuerpo en abundancia, es un mineral intracelular. La relación del Mg/Ca es similar a la relación Na/K. Los niveles plasmáticos son de 1,5 a 3mg% y el 70% está en forma iónica. Es regulado por la PTH y aldosterona.

La PTH regula la absorción intestinal y la reabsorción renal. Si falta magnesio la PTH lo aumenta.

Los requerimientos por día son de 350mg para el hombre, 300mg para mujeres y 450mg en el embarazo.

Funciones del magnesio: regula más de 300 reacciones enzimáticas en las que interviene el ATP y el GTP, a saber:

- Duplicación de ácidos nucleicos.
- Sinapsis y excitabilidad neuronal.
- Vasodilatación y ritmo cardíaco.
- Metabolismo óseo, formando compuestos con Ca y P.

Deficiencias del magnesio: dado que tiene una acción sobre el sistema nervioso central inhibiendo la acción del Ca, su deficiencia produce parestesias, inquietud, sonofobia, vértigos, temblor muscular grueso, calambres, nistagmos, ataxia, convulsiones, taquicardia, arritmias cardíacas.

Al inhibir la acción del Ca a nivel arterial su deficiencia produce hipertensión arterial, manos y pies fríos, edemas y eclampsia. La acción sobre el calcio da también debilidad muscular, fibromialgia, migrañas, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

La deficiencia de magnesio produce cálculos renales de calcio y osteopenia.

Causas de hipomagnesemia: alteraciones digestivas que inhiben su absorción como disbiosis, insuficiencia pancreática o síndrome de mala absorción.

La intoxicación plúmbica produce una marcada hipomagnesemia, al igual que la intoxicación digitalica, la disbiosis y los diuréticos.

Toxicidad: es extremadamente rara pudiendo dar: bradiarritmias, hipotensión, y depresión del sistema nerviosos central.

Dosis: 300mg/día

Indicaciones: síndrome de ansiedad generalizada, colon irritable, constipación, cefaleas, hipertensión arterial, disrritmias, broncoespasmo.

Hierro

Fuentes: carne, vísceras, cereales, espinaca, espárragos, coliflor, perejil, lentejas, porotos.

El hierro es constituyente de: la hemoglobina, mioglobina, citocromos de la cadena respiratoria, la catalasa y peroxidasa.

Fisiología: el hierro se absorbe entre el 5 al 10% en el duodeno y el yeyuno. En el citoplasma se deposita como ferritina y se transforma en hierro férrico. En el plasma es transportado por la Transferrina en mayor medida hacia la médula ósea a los reticulocitos.

Depósitos del hierro: en el adulto es de 4gr de hierro total, el 65% como hemoglobina, el 20% como ferritina y hemosiderina, el 14% como mioglobina y citocromos y el 1% como Transferrina.

El hierro no se excreta, se recicla casi en su totalidad y mantiene su homeostasis modificando su absorción. La cantidad de hierro que se absorbe depende del almacenado y de la intensidad de la eritropoyesis. Se sintetizan 9gr de hemoglobina por día.

La Ferremia normal es de 150mcg%

Requerimientos: varones adultos 10mg/día, niños 15mg/día, adolescentes 18mg/día, mujeres premenopáusicas 18mg/día.

Metabolismo del hierro: el hierro se absorbe mejor en estado ferroso, por eso la vitamina c mejora su absorción, porque cataliza el paso de férrico a ferroso haciéndolo más soluble, también mejora con el ácido cítrico.

El hierro, en estado férrico es insoluble con un ph arriba de 3, y el hierro en estado ferroso es soluble con un ph superior a 7,5, por lo tanto, puede ser absorbido incluso en gastritis aclorhídrica pero, el PH bajo del estomago mejora su absorción al igual que las proteínas de la carne, por el contrario, los fitatos, oxalatos y polifenoles de los vegetales, lentejas o espinaca, disminuye su absorción.

Administración:

- Oral: Polimaltosato de hierro en compr. 100mg, 2 por día.
- IM: Polimaltosato de hierro en ampollas 10 mg 2 por semana.
- EV: complejo de sacarosa y Fe+++ (férrico), 100mg por ampollas de 5 ml.

Puede dar alergia, se da con antihistamínicos y lleva al aumento del OH-.

Boro

Fuentes animales y vegetales.

Acciones: es fundamental para la activación de la pregnenolona como cofactor para transformarla en 17 α pregnenolona y de allí llegar a la síntesis de DHEA y hormonas sexuales.

Su deficiencia puede generar osteoporosis postmenopáusica y andropáusica dado que en esta etapa de la vida se disminuye la producción de hormonas sexuales desde la suprarrenal.

Dosis: 3mg/día.

Potasio

Fuentes: vegetales frescos, especialmente banana (1 unidad = 600mg de K, 1 naranja =360mg de K)

Acciones:

- Es el principal catión intracelular.
- Interviene en la acción de la bomba Na/K-ATPasa dependiente.
- Interviene en la síntesis de proteínas, glucógeno y de ácidos nucleicos
- A través de estas funciones despolariza la placa neuromuscular y por ello es fundamental en la conducción nerviosa y la contracción muscular.

Deficiencias: calambres, trastornos neuromusculares, arritmias, hipertensión arterial.

Contraindicaciones: insuficiencia renal.

Dosis: la ingesta de potasio está relacionada con la ingesta de sodio, en promedio se ingieren 10 a 12gr de ClNa y esto disminuye el K, por lo que se debe suplementar si es necesario.

Solución polarizante de Sody Pallares:

Esta solución fue desarrollada por un cardiólogo mexicano para pacientes con isquemia cardiovascular, fue utilizada luego en pacientes post infarto. Se trata de producir mayor energía en estas células provocando la entrada de glucosa para que sea utilizada en la producción de ATP.

La composición clásica de esta solución es un suero de 500 ml de glucosa al 5%, una ampolla de ClK (40meq) e insulina de acción rápida de 1 a 5 ui, a pasar 1 ui por hora. Esta solución demostró aumentar la fracción de eyección, incluso la corrección de arritmias.

Esta solución también puede ser utilizada para mejorar la fuerza del músculo esquelético cuando sea necesario (parecías, distrofias musculares, fibromialgia, polimiositis). SE puede asociar al sulfato de magnesio para potencializar el efecto antiarrítmico y vasodilatador, a arginina para producir óxido nítrico, y, en caso de ser necesario, también a una quelación.

Cromo

El cromo desde 1950 fue descubierto como un mineral relacionado a la intolerancia a la glucosa en animales.

Fuentes de cromo: levadura de cerveza, carnes, quesos, cereales, nueces.

Mecanismos de acción: es cofactor de enzimas que estabiliza las proteínas y los ácidos nucleicos. Potencia la acción de la insulina. Regula el metabolismo del colesterol y los triglicéridos aumentando en el HDL. Interviene en la espermatogénesis.

El cromo es esencial para la acción de la insulina. La insulina se une a la cara externa de su receptor produciendo un cambio en la proteína, abriendo los canales de la glucosa. El cromo es parte de la proteína llamada cromodulina que se une al receptor y conecta la insulina al mismo. Por esta razón la deficiencia de cromo puede causar resistencia a la insulina. La suplementación con cromo mejora los niveles de glucemia en los pacientes con diabetes tipo II, de glucemia y hemoglobina glicosilada.

El cromo tiene baja biodisponibilidad, lo cual es aún menor en pacientes añosos por las alteraciones en la absorción del tubo digestivo.

Por otro lado, la glucosa es importante en el metabolismo de la serotonina, cuando la glucosa sube la insulina es liberada y moviliza los aminoácidos ramificados para el tejido periférico (músculo), aumentando la relación entre el triptófano y los AA ramificados, facilitando la entrada del triptófano en el sistema nervioso central. El cromo en la neurona mejora la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos, y hay estudios que demuestran que el cromo adicionado al tratamiento de la depresión aumenta el efecto de la medicación. Dietas ricas en azúcar y el stress, con aumento de cortisol aumentan la excreción urinaria de cromo.

Deficiencias de cromo: resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, disminución del número de espermatozoides, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cardiopatías, déficit de crecimiento, neuropatía periférica y depresión.

Toxicidad: en dosis superiores a 1mg se relaciona con cáncer de vesícula, piel y pulmón. Sobre todo el cromo hexavalente.

Indicaciones: picolinato de cromo o cromo quelado en 50 a 100 mcg/día.

Vanadio

Fuentes: frutos secos y vegetales frescos. Requerimiento diario: 20mcg/día.

Acciones: Es cofactor de la vanadio modulina, cofactor del receptor de la insulina, regula la insulinoresistencia aumentando el transporte y la oxidación de la glucosa.

Aumenta los glut4 y la acción de la lipoproteinlipasa (LPL), por estos mecanismos favorece la síntesis de glucógeno.

También favorece el depósito de calcio en huesos y dientes.

Toxicidad: puede producir psicosis maniacodepresiva y está contraindicado en asociación con IMAO.

Indicaciones: se lo utiliza en la insulinoresistencia en dosis de 100 mcg a 2 mg/día como vanadio quelado o vanidil sódico.

Silicio

Fuentes: es el segundo metal de la corteza terrestre, se encuentra en vegetales, frutos de mar y granos integrales. Se considera que el aporte diario es de 30mg/día.

Funciones:

- Síntesis de proteínas (pelo, uñas y tejido conjuntivo).
- Crecimiento, calcificación ósea.

Deficiencias:

- Retardo de crecimiento (desnutrición extrema).
- Por su importancia en la síntesis del tejido conjuntivo interviene en la generación de la aterosclerosis.
- Caída de cabello.

Intoxicación por inhalación: en casos de intoxicaciones laborales (silicosis).

Dosis: silicio quelado 200mg/día.

Litio

Es un mineral muy escaso en el cuerpo humano. Una acción conocida es la de intervenir favoreciendo el transporte de las redes neuronales de serotonina, por esta razón se lo indica en:

- Manía
- Trastorno bipolar en la fase maníaca

En forma terapéutica el litio produce una rápida inhibición de la salida de la T4 de la glándula tiroidea, por esta razón se lo utiliza en los pacientes con tirototoxicosis, que son alérgicos al yodo.

La concentración sérica normal es de 0,8 a 1 meq/l.

Muy frecuentemente los dosajes son inferiores a esto, pero no se lo administra salvo que la clínica lo amerite.

Toxicidad: la dosis tóxica del litio es muy cercana a su dosis terapéutica, por ello hay que estar dosando frecuentemente la litemia.

La dosis terapéutica es de 1 meq/l y comienza a ser tóxico a partir de 1,5 meq/l, además de tener una vida media larga de 30hs.

Los efectos tóxicos son: hipotiroidismo, arritmias, diabetes insípida por el bloque de la antidiurética y síndrome nefrótico por nefrotoxicidad.

Dosis: 300 a 1800 mg/día según la litemia, hasta llegar a 1 meq/lodo

Es el mineral más abundante del mar, quiere decir "violeta" en griego. Está presente en plantas, mariscos y pescados. Se lo consume a través de la sal iodada y, en oriente, a través de las algas y mariscos.

Deficiencias: se dan en las zonas que no tienen acceso al mar. La deficiencia de iodo es la principal causa de hipotiroidismo en el mundo.

Acciones: síntesis de hormonas tiroideas

El iodo ingresa al organismo, y su máxima concentración ocurre en la tiroides produciendo la T4 que luego se transformará en los tejidos en T3 (hormona activa). Cabe resaltar que el iodo exógeno en exceso puede producir hipertiroidismo en una glándula que no tenga los mecanismos de bloqueo normales y, por otro lado, puede producir hipotiroidismo en glándulas normales. Por esto hay que interrogar acerca de la alimentación, sobre todo, en las personas con dietas orientales.

Toxicidad: Hipertiroidismo, hipotiroidismo y sialoadenitis.

Indicaciones: tratamiento de la tirotoxicosis dado que bloquea la salida de la T4 en forma aguda, pero su administración se da luego de un tratamiento con MMI (danantizol) porque pudiera exacerbar el hipertiroidismo si no es frenado antes por el MMI.

Dosis: ioduro de potasio 5 gotas cada 8hs.

Flúor

Acciones: es fundamental en la calcificación ósea y colabora disminuyendo la calcificación de tejidos blandos y la producción de caries.

Se incorpora a través de las aguas fluoradas (concentración normal 1 mg/l de flúor inorgánico).

Indicaciones: en forma endógena puede colaborar en el tratamiento de la osteoporosis como fluoruro de sodio 25mg/12hs junto con 1,5 gr de calcio. En forma exógena es utilizado por los odontólogos.

Azufre

Forma parte de los aminoácidos azufrados (cisteína, metionina, taurina, cistina y SAME) y de la Tiamina.

Interviene en la síntesis de colágeno, de la queratina y de múltiples enzimas como la glutatión peroxidasa.

Fuentes: es muy abundante en la alimentación, en carnes, pescado, leche, huevos y legumbres.

Una de las formas terapéuticas de ingresar azufre al cuerpo es por el MSM (Metilsulfonilmetano), forma natural del azufre. Es el metabolito del DMSO (dimetilsulfóxido).

Entendiendo el MSM como suplemento dietario de aporte de azufre para la síntesis de los aminoácidos azufrados. EL MSM se puede administrar de forma oral, tópica como gel, inyectable subcutánea o endovenosa.

Se utiliza en la síntesis de colágeno junto con la prolina, lisina, vitamina B, C, biotina y ácido Pantoténico. Es un antioxidante con acciones regenerativas y también antiinflamatorias.

Dado por vía oral protege la mucosa bucal, gástrica e intestinal. Es utilizado en la aparición de aftas a repetición junto con las vitaminas A y C.

Es muy bueno para acelerar la cicatrización de las heridas.

Dosis: por vía oral 100 a 500mg/día, en forma tópica gel desde 5 a 15% e inyectable 1 ampolla al 15% = 5ml (75mg)

El DMSO (dimetilsulfóxido) es un producto obtenido de la madera y utilizado como solvente.

Como producto farmacéutico, el DMSO, se inició en 1961 cuando el Dr. Stanley Jacobs, jefe del programa de trasplante de la Universidad de Oregón lo utiliza en la conservación de órganos por su gran potencial antioxidante.

El DMSO es un compuesto sulfúrico que atraviesa todas las membranas plasmáticas y transporta productos químicos o nutricionales al interior de las células, sobre todo en concentraciones al 99%.

Poseen efectos radio-protectores facilitando la reparación de daños en las dobles cadenas del ADN.

El DMSO distribuye el sulfuro biodisponible a toda la vida animal y vegetal.

Los compuestos de sulfuro se encuentran en todas las células corporales, son indispensables para la vida y necesarios para una variedad de reacciones químicas involucradas en la desintoxicación de drogas y otras toxinas.

En las artritis donde la participación de polimorfonucleares es prominente, el DMSO es eficaz en disminuir OH.

El DMSO, estabiliza las membranas de los lisosomas potenciando 1.000 veces la acción de la cortisona.

La actividad antiinflamatoria del DMSO se debe a que inhibe la migración de fagocitos a los sitios de inflamación.

Esta conclusión resultó de la observación de que el DMSO inhibió el flujo de polimorfonucleares y de monocitos a los espacios pleurales infectados de conejos blancos Neozelandés.

También se demostró que el DMSO reduce la motilidad in vitro de monocitos y polimorfonucleares. La adición de DMSO a cultivos de fibroblastos inhibe su crecimiento; acción que se revierte cuando el DMSO se retira del medio. El crecimiento posterior de los fibroblastos tratados es mayor que el de los controles, cuando el DMSO se retira del medio de cultivo.

El DMSO, es contraindicado cuando la inflamación es por infección, debe considerarse que la acción de los polimorfonucleares y sus radicales libres es clave en controlar la infección. El uso excesivo o a destiempo del DMSO puede ser negativo en un proceso séptico porque suprime la infiltración granulocítica en el área afectada.

Es un crioprotector de bajo peso molecular. Otros crioprotectores son utilizados: el glicerol, el y propanediol (PROH).

El dimetil sulfóxido es un solvente bipolar, aprótico, hidrosoluble, de bajo peso molecular; (Lovelock en 1959).

Su acción crioprotectora se atribuye principalmente a su habilidad de prevenir la acumulación excesiva de electrolitos y otras sustancias durante el proceso de congelamiento, y la formación de cristales de hielo que rompen la estructura de la membrana, su bajo peso molecular permite la entrada rápida través de la membrana y modula la estabilidad y fases de la bicapa de los fosfolípidos, así como también afecta los procesos de solvatación de agua.

Se han sugerido las interacciones electrostáticas de DMSO con fosfolípidos lo cual parece ser crítico para la crioprotección de la membrana.

En una concentración del 70 al 90 % también es efectivo para atravesar la piel. En concentraciones al 15% atraviesa la membrana basal de la vejiga, por lo que es utilizado por los urólogos en la cistitis intersticial. A nivel tópico es utilizado como analgésico y relajante muscular y antiinflamatorio en casos de tendinitis, artritis y artrosis.

Tiene una indicación precisa, tanto local como endovenoso, en el caso de esclerodermia mejorando la rigidez, el dolor y la cicatrización en el caso de úlceras isquémicas.

Dosis: endovenoso 10ml al 99,9%, tópico gel al 60-80% 3 veces al día. 19

Cobalto

Fuentes: verduras de hojas verdes oscuras, cereales y carnes,

Funciones: es el núcleo central de la vitamina B12 sintetizada por la flora bacteriana. Deficiencias: igual a todas las producidas por deficiencia de B12.

Dosis: en forma de vitamina B12 5000ui intramuscular o vía oral o sublingual.

Toxicidad: en los casos de uso como cobaltoterapia.

Molibdeno

Fuentes: carnes, cereales y legumbres.

Es cofactor de la xantinaoxidasas, enzima del metabolismo del ATP y síntesis del ácido úrico.

Interviene en el metabolismo de aminos de los alimentos, su carencia se relaciona con cáncer de esófago, por faltar este metabolismo.

Indicaciones: alimentación parenteral con aminoácidos azufrados, para evitar el aumento de sulfitos sanguíneos por el metabolismo de AA azufrados.

Con dosis mayores a 100 mg/día se produce el aumento del ácido úrico dando síntomas de gota.

Dosis = 0.075 a 0.25mg/día de molibdato sódico (biodisponible).

Has completado el material de estudio.

eimo

www.eimo.com.ar



BIBLIOGRAFÍA Y MATERIAL DE CONSULTA

INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA ORTHOMOLECULAR



- www.pubmed.com
- www.lef.org
- www.vitasearch.com
- www.orthomolecular.org
- Equilibrio bioquímico (Henry Okigami)
- Tratado de Medicina Orthomolecular (Efrain Olszewer)
- Química Biológica (Antonio Blanco)
- Microscopia óptica como método de medida de RL, HLB (Efrain Olszewer y Carlos Jaldin)
- Terapia natural del cáncer (Ernesto Prieto)