

M M O - 0 5

# **ENDOCRINOLOGÍA ORTHOMOLECULAR FUNCIONAL E INTEGRATIVA**

---

Integración nutricional y funcionamiento hormonal. Evaluación del sistema endocrino. Modulación y reemplazo.



Escuela Iberoamericana de  
Medicina Orthomolecular

Rodríguez Zía, María Alejandra  
Endocrinología orthomolecular, funcional e integrativa / 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; 5)

Archivo Digital: descarga y online  
ISBN 978-987-88-7385-5

1. Medicina. 2. Nutrición. 3. Endocrinología. 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 978-987-88-7385-5

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.

Endocrinología orthomolecular funcional e integrativa

ESCUELA IBEROAMERICANA DE  
MEDICINA ORTOMOLECULAR

## **SOBRE ESTE MÓDULO**

En este módulo se integran los conocimientos nutricionales básicos con el funcionamiento de todas las hormonas, entendiendo su rol y preponderancia en el gobierno del metabolismo.

El profesional de la medicina aprenderá como realizar un reemplazo hormonal, a partir del diagnóstico y determinación de su necesidad, considerando al mismo tiempo la totalidad de las interacciones bioquímicas, monitoreando las interacciones endocrinas.

A través de estas prácticas, el profesional podrá evaluar cada sistema endocrino y determinar el tratamiento óptimo para lograr su modulación, recurriendo en última instancia a su reemplazo.

# CONTENIDOS

BLOQUE  
**1**

## INTRODUCCIÓN

Melatonina - Bioquímica de la Sexualidad - La oxitocina - ADH

***Pág. 1***

BLOQUE  
**2**

## INSULINORESISTENCIA

Funciones de la insulina - Diagnóstico de insulinoresistencia - tratamiento de la insulinoresistencia

***Pág. 12***

BLOQUE  
**3**

## VISIÓN, FUNCIONAL ORTOMOLECULAR E INTEGRAL DE LA TIROIDES

Pensando al paciente - Historia del Yodo - Verdades y Mentiras acerca del Yodo - El efecto Wolf - Chikoff

***Pág. 18***

BLOQUE  
**4**

## OVARIO POLIQUÍSTICO Y OTRAS HORMONAS

Visión Ortomolecular de la Menopausia - Estrógenos - Terapia de reemplazo hormonal con hormonas bioidénticas - Menopausia y Terapéutica Ortomolecular de la osteoporosis

***Pág. 26***

BLOQUE  
**5**

## ANDROPAUSIA

DHT - Pregnenolona - Prostatitis - impotencia - Cáncer de próstata - Pellets de testosterona - Oxitocina - Somatopausia - Test de inducción de GH - Diagnóstico de reposición con GH - Bibliografía - Trabajos de Investigación Seleccionados

***Pág. 39***

# INTRODUCCIÓN

El enfoque orthomolecular, funcional e integrativo de este módulo es ampliamente superior al enfoque tradicional.

El profesional notará, al menos una gran diferencia, al abordar el manejo de las enfermedades relacionadas con el sistema endocrino.

Aprenderá a considerar aquellos minerales esenciales

para la el tratamiento de la glándula tiroides.

Además, cómo fomentar el aumento propio de la melatonina y cómo manejar las hormonas bioidénticas considerando el metabolismo de manera integral.

Fundamentalmente se desarrolla un método para entender la raíz del estrés para revertir cuadros de disrupción en el ciclo menstrual de mujeres jóvenes, sin recurrir a los anticonceptivos.



# ENDOCRINOLOGÍA ORTHOMOLECULAR FUNCIONAL E INTEGRATIVA

## VERDADES Y MITOS DE LAS HORMONAS BIOIDÉNTICAS

### Melatonina

La síntesis de la melatonina surge desde la serotonina que está sintetizada el 90% en el tubo digestivo y el 10% en los núcleos del rafe. Luego esta circulará por todo nuestro sistema nervioso y gastrointestinal, pero al bajar la luz es en donde la serotonina restante del sistema nerviosos se dirige hacia la glándula pineal y allí a través de la serotonina aciltransferasa se transforma en N-acetil serotonina y a través de la acetil serotonina N-metiltransferasa pasa a ser melatonina.

Es importante que en toda la síntesis de la serotonina recordemos como cofactores a la vitamina B6 y B9 y en el traspaso hacia melatonina el cofactor es el N adenocilmetionina.

Es así como la glándula pineal, pero también el hipotálamo y la retina pueden sintetizar melatonina con un ritmo circadiano que será inhibido por la luz.

También la melatonina se ha encontrado en órganos de la inmunidad, en células enterocromafines de la mucosa digestiva, pero esta melatonina no responde al ritmo de la luz. increíblemente si responde al ritmo de la alimentación y cumple allí una función inmunoestimulante y también relajante.

En menor medida se la encuentra también en todos los órganos inmunológicos como la médula espinal, los ganglios linfáticos y también ovario y testículo. Ahí hay melatonina a partir de la alimentación también, a través de las frutas como las cerezas, el tomate, las nueces, raíz de regaliz y otras sustancias que si pueden ser fitoterapicas como la hierba de san juan o el tanasetum que contienen altos niveles de melatonina. Las funciones de la melatonina conocidas son el ciclo sueño-vigilia, pero también interviene en la modulación de la temperatura corporal y fundamentalmente es una de las hormonas inmunoestimulantes por excelencia, además de ser un gran antioxidante, por lo tanto, también funciones antiinflamatorias.

Tiene funciones epigenéticas sobre la regeneración neuronal, por lo tanto, intervienen la neurogénesis y también en la miogénesis. Es eliminada a través del hígado. Una de las funciones antiinflamatorias más importantes es que inhibe a la oxido nítrico sintetasa inducible.

La forma de administración de la melatonina puede ser pura o como polvo de glándula pineal, si es como polvo de glándula pineal hay que considerar que tiene el 30% de melatonina y si es pura, tenemos que considerar que la dosis diaria es de 0,6 miligramos por día. Luego las indicaciones terapéuticas variaran de paciente en paciente.

Hay que considerar que es inhibida por cualquier tipo de luz, ya sea artificial o solar y también es inhibida por la energía electromagnética, los ejercicios nocturnos que levantan el cortisol y los antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa

Sabemos que como gran inmunoestimulante, la melatonina actuará sobre receptores del timo, del bazo, de los ganglios linfáticos y también de los linfocitos, por lo tanto, hay que tener en cuenta que cuando la melatonina está baja, también el sistema inmunológico está disminuido y eso no se correlaciona directamente con la edad como se decía habitualmente, que las personas mayores no duermen por la edad, entonces están inmunodeprimidos.

En realidad, han gastado sus reservas de serotonina, no tienen melatonina y esto influye mucho en su inmunidad. Sabemos que los receptores a la melatonina hay de distintos tipos y por eso cumplen funciones diferentes, a saber, pueden influir a través de los melanocitos receptores ML1 como vasoconstrictores y a diferencia sobre los ML2 como vasodilatadores, pueden aumentar la proliferación de los esplenocitos en el bazo también y los ML3 regulan la presión intraocular

Por otro lado, en el tejido adiposo pardo hay receptores a la melatonina, por lo cual la misma va a producir un estímulo de las mitocondrias que son propias del tejido adiposo pardo para aumentar la temperatura, es lo que hace que los animales hibernantes duerman gracias al aumento de la melatonina y la misma actuando sobre la grasa parda aumenta a las mitocondrias generando un aumento de la temperatura dado que son mitocondrias especiales que liberan calor por tener dissociada la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa.



Por esta razón recordamos que las altas temperaturas van a inhibir a la melatonina y las bajas temperaturas por este mecanismo también la estimulan un %100 a la melatonina.

Hay una directa relación entre la melatonina y las hormonas sexuales, el sol influye mucho en la secreción de hormonas sexuales. Si el sol está mucho tiempo, como ocurre en el caribe, la melatonina está inhibida y por esta razón aumentan más fuertemente las FSH y LH. Es probable por esto que la menarca sea más temprana y haya mayor liberación por lo tanto de estas hormonas con mayor libido sexual y fecundidad. A diferencia de los países que tienen muy poco sol y largas horas de oscuridad la melatonina está exacerbada y esta inhibe a la FSH y a la LH y es por ello por lo que hay una disminución de la libido y de la fertilidad.

A la melatonina y al cáncer se los ha relacionado porque la función de la melatonina como antioxidante e inmunoestimulante sirve para la prevención y el tratamiento del cáncer. Hasta tal punto que la melatonina modula la sintinas 1 y 3 mitocondriales y esto produce una inhibición del poder de la célula cancerígena pueda utilizar la glucosa y la glutamina.

Además, la melatonina inhibe la actividad de la telomerasa que es activada por los estrógenos y bloquea a los receptores alfa estrogénicos en los cánceres de mama, próstata y de endometrio. También bloquea a las enzimas mieloperoxidasas, la captación de metabolitos del ácido linoleico que es mitogénico y aumenta la inmunidad por aumentar la telomerasa de los linfocitos.

Al mismo tiempo inhibe el gen de la aromatasa, es decir, que es una de las principales hormonas que al inhibir la aromatización disminuye los niveles de estrógenos.

Recordemos que la melatonina baja el cortisol, por eso si tenemos un cuadro de cortisolos bajos recordar que la melatonina, además de otras hormonas como la oxitocina y al hormona de crecimiento, pueden inhibirlo aún más. Recordar esto para cuando tenemos en frente a un paciente con insuficiencia suprarrenal.

La melatonina se podrá aplicar en pacientes insomnes asociado a los tratamientos de neurotransmisores básicos con los aminoácidos y fitoterapicos que colaboren como melisa, valeriana, pasiflora, ashwaganda, tilo, kawa kawa. Sin olvidar la hteanina, la taurina y el 5HTP que ya hemos descripto.

## Bioquímica de la Sexualidad

Los pasos de la sexualidad son el deseo, la excitación, la erección psicogénica refleja que depende del sistema nervioso simpático, la erección refleja sacra que depende del sistema nervioso parasimpático desde la dorsal 1 hasta la sacra 3, el orgasmo y la resolución. Los neurotransmisores implicados en la libido sexual la dopamina, la testosterona y la MSH.

Para la excitación sexual el óxido nítrico y la acetilcolina, y para el orgasmo la noradrenalina, la serotonina, la oxitocina, las endorfinas y la acetilcolina. Vamos a ver en la bioquímica de la sexualidad que hay un control vascular con vasoconstricción y vasodilatación. Para la vasoconstricción recordamos del aparato cardiovascular las endotelinas y la angiotensina 2, y para la vasodilatación el principal es el óxido nítrico, pero hay una nueva molécula que es el factor hiperpolarizante del endotelio que nos puede aumentar el flujo desde 10 hasta 120 milímetros de mercurio. Por lo tanto, estos factores son muy importantes, especialmente en la vasodilatación del área clitoridiana y peneana.

El control de los neurotransmisores es fundamental y podemos nombrar en especial a la dopamina, pero recordando que el óxido nítrico también es un neurotransmisor a este nivel excitatorio, no solamente un vasodilatador. Por otro lado, también considerándolo hormona y neurotransmisor está la oxitocina y la MSH.

Otras de ellas que van a estar en forma de inhibidores son la prolactina, la serotonina, la glicina y los Endo cannabinoides. Todas estas sustancias van a estar actuando a lo largo de todo el proceso en hombres y en mujeres. La luteinizante va a estar estimulada directamente por la dopamina y la melanocito estimulante y esta (la luteinizante) va a ser la generadora del aumento de testosterona.

Esta está implicada en el deseo, desde la corteza cerebral, el hipotálamo, la hipófisis las suprarrenales, ovarios y testículos. En menor medida, pero también influyen los estrógenos. Este deseo estimulado por estas hormonas es inhibido por la serotonina, la melatonina, la prolactina, la progesterona y como dijimos, los Endo cannabinoides. Estas son las únicas hormonas que están interviniendo en forma inhibitoria, todo el resto está en distintos procesos, pero siempre dentro de la estimulación de todos los pasos de la sexualidad.

Como dijimos, el óxido nítrico a nivel central funciona como un neurotransmisor excitatorio y a nivel periférico como un vasodilatador. Lo mismo la noradrenalina también funciona como un mecanismo positivo en la excitación y también en el orgasmo. Ya en la fase final del orgasmo está interviniendo en la contracción muscular la acetilcolina junto con la oxitocina, también las descargas de noradrenalina y la oxitocina están potenciada por la testosterona dado que la testosterona aumenta los receptores a oxitocina en el hipotálamo.

Recordemos que la oxitocina también produce contracción de las células mioepiteliales de la mama para que salga la leche y acá también está interviniendo en la erección de la areola y pezón junto con la contracción uterina y de todos los parámetros, además de la parte muscular en el hombre colaborando con la eyaculación.

Las causas de anafrodisia y de anorgasmia van a ser en general psicógenas, es lo más frecuente que vemos, por estrés, ansiedad, depresión, trastornos obsesivo compulsivo, síndrome de pánico, Luego están las razones hormonales, ya sean por edad como la menopausia y la andropausia o razones hormonales como una hiperprolactinemia. Luego más raras son las razones neurogénicas por enfermedades propias del sistema nervioso central y periférico y las razones vasculares muy frecuentes en diabéticos cuando hay disfunción endotelial que se relaciona con falta de erección, tanto de pene como de clítoris.

En las mujeres se han visto disfunciones sexuales relacionadas con el síndrome metabólico por las alteraciones vasculares que esto implica y por esto la disfunción endotelial con la glicación y la inflamación correspondiente e hiperinsulinismo atentan también contra la erección, como dijimos también en el área clitoridiana.

El tratamiento va a variar de acuerdo a qué fases tengamos que focalizar, en la fase de la excitación vemos que tenemos que acudir a la dopamina, al óxido nítrico y a la acetilcolina. Recordemos que el óxido nítrico se produce a partir de la arginina junto con la vitamina C y que podemos utilizar un aumento de acetilcolina a partir de la serina, utilizando fosfatidilserina en 250 miligramos en ayunas y lejos de las comidas repetir otra toma. Un ejemplo de esta fórmula es la fosfatidilserina 500, arginina 500, vitamina C 250 y el agregado de magnesio en 300 miligramos por su acción vasodilatadora.

También tenemos que recordar el tratamiento de la energía en el caso de la anorgasmia con las fórmulas de energía y la manipulación de neurotransmisores de acuerdo con la elección del paciente tanto sea serotonina como dopamina.

El tratamiento de la disfunción sexual femenina requiere medidas de las hormonas, ya sea la DHEA, la testosterona, la pregnenolona y el estradiol. Y por último, no vamos a dejar de considerar a la oxitocina si la conseguimos y a la melanocito estimulante.

La libido sexual baja exclusiva siempre va a depender en primer término de la dopamina y de la oxitocina que se utilizará en forma nasal o sublingual. El aumento de la dopamina en base a fenilalanina o tirosina junto con tribulus terrestris o también mucuna (Máster de Neurología), podrá generar un aumento de testosterona por la estimulación de la LH. Por ejemplo, si debemos llegar en una mujer a la aplicación de testosterona por libido baja, podemos utilizarlo en gel, 2 miligramos hasta 10 en unión a progesterona (25 a 50 miligramos) como modulador de la aromatasa y estriol (1 a 8 miligramos) por sequedad vaginal. Esto depende de la creatividad del médico y de la paciente que lo requiera.

Se le pueden unir cosas como la DHEA y el sildenafil. Cuando vamos a aplicar un gel, siempre consideramos la unión del DMSO al 10% para aumentar la llegada y el pasaje transdérmico.

Hay una nueva droga que imita a la MSH llamada melanosan. Esta droga se utiliza desde hace unos años, pero ha sido aprobada recién en junio de 1919 por la FDA y se utiliza en forma subcutánea de 0,75 a 1,75 miligramos, considerando que no solo es una estimulación sexual la que hace sobre los receptores MC1, MC3, MC4 y MC5, sino que es un poderoso inhibidor del apetito, así que debemos tener mucho cuidado porque el paciente puede disminuir de peso, también puede producir vómitos y produce una fuerte estimulación de la melanogénesis, por esto de debe de tener mucho cuidado también con el tema de estimular un melanoma.

La droga denominada bremelanotida tiene funciones sexuales también en mujeres premenopáusicas y por lo tanto, lo que si se sabe es que produce una estimulación sexual, pero controlada por el cortex prefrontal. Consideremos que la eficacia anorexígeno que tiene hay que controlarla para que la paciente no disminuya su peso en exceso y también puede producir hipertensión arterial además de un bronceado que no se desee.

El melanosan ha sido muy estudiada en la universidad de Concordia, Montreal (Canadá). En el cerebro prefrontal puede estimular la motivación sexual de las vías excitatorias de norepinefrina, oxitocina, dopamina y melanocortina. Por lo tanto, esta droga lo que hace es producir la estimulación activando los receptores MC4, llegando a un incremento de la irrigación de los genitales, pero esta motivación es de forma autorregulada. Se opone a la inhibición que ejercen la serotonina, los opioides, la prolactina y los Endo cannabinoides.

## **La oxitocina**

Considerada la hormona del amor en los últimos años, tiene un gran beneficio a nivel del orgasmo. Se supone que la liberación de oxitocina y endorfinas que ocurren durante el orgasmo son las que benefician con la sedación, la relajación y la analgesia que también llegan a producir. Por esta razón algunas personas utilizan la masturbación intuitivamente para conciliar el sueño y relajar todo su cuerpo, porque el sexo es una estrategia para gestionar el estrés según las principales revistas de sexología.

La oxitocina en el hombre aumenta 5 veces y mejora la erección y la calidad de la eyaculación, también a nivel de la corteza cerebral produce apego entre las parejas y hacen que se elijan entre ellas.

En la mujer, la estimulación del cuello uterino aumenta la producción y liberación de oxitocina más que en el hombre y son, de esta manera los orgasmos múltiples.

En el varón ayuda también en el área de la corteza cerebral a escuchar más, a ser más pacífico y más romántica la relación, disminuye su agresividad, pero aumenta el 300% la potencia de la eyaculación con 5 unidades internacionales 2 veces por día aumenta las contracciones anales, las contracciones del epidídimo y por lo tanto, el esperma.

La testosterona aumenta la unión de la oxitocina a los receptores del hipotálamo como ya habíamos dicho y, en las mujeres aumenta el número de los orgasmos, la lubricación y las contracciones uterinas.

Los estrógenos también regulan la producción de oxitocina y sus receptores.

Se puede utilizar dando 5 unidades internacionales 1 hora antes de la actividad sexual, sobre todo en tomadores de inhibidores de recaptación de serotonina porque bloquean la acción de la oxitocina. Es muy frecuente que los pacientes que toman estas drogas, como venlafaxina y paroxetina, se quejen de caer en períodos de anorgasmia.

En animales de experimentación, la oxitocina impacta sobre las vías dopaminérgicas en el sistema mesolímbico y dispara el reflejo de recompensa y de reconocimiento de filiación. Se reconocen familiares, padres con hijos. Se la indica en estados también de ansiedad y estrés y para dejar las adicciones porque aumenta mucho la sedación/relajación. Hay que considerar por esto que disminuye el cortisol y regula la motilidad intestinal.

Para normalizar los estados de ansiedad con adrenalina y cortisol altos, se recomienda en forma sublingual o nasal 2,5 unidades cada 12 hs.

También se lo indica como antidepresivo, porque puede aumentar la acción de las beta endorfinas. Tiene acciones analgésicas colaborando con la fibromialgia en dosis más altas, 40 unidades internacionales por día.

Su función ansiolítica es en el núcleo central de la amígdala. El exceso de oxitocina baja los niveles de cortisol. También se relaciona la oxitocina con la microbiota porque se ha visto que el lactobacilo reuteri la regula en forma positiva la oxitocina por una vía mediada por el nervio vago.

La oxitocina inhibe el crecimiento de bacteroides frágiles y de la pseudomona anaerobius. Hay una relación entre la oxitocina cerebral y nuestra microbiota, y también la microbiota acciona sobre la regulación de nuestra oxitocina.

La oxitocina medida en la saliva en adolescentes con trastornos del espectro autista, se la encontró muy baja. La activación de los receptores de oxitocina en el área tegmental ventral es crítica para las interacciones sociales, como en la conducta frente a los alimentos y las drogas.

Una dosis intranasal de 24 unidades internacionales en pacientes adultos que habían padecido adversidad en la infancia mostró ser positiva para las capacidades de procesar sus emociones, podría utilizarse para facilitar las relaciones interpersonales y para el tratamiento de las adicciones.

## **ADH**

Otra hormona que debemos conocer por sus actuales funciones es la antidiurética, conocida habitualmente como la hormona que regula la osmolaridad, además de la angiotensina 2. Por suerte también es una hormona que actúa sobre el aparato cardiovascular, aumentando la resistencia vascular periférica, o sea que incide sobre la presión arterial, como veremos en detalle en el Máster de Cardiología.

La vasopresina, por otro lado, está elevada en una zona del sistema nervioso que es el locus coeruleus y la sustancia nigra.

Está en relación con centros y núcleos que son catecolaminérgicos. Sabemos que se produce en distintas partes de nuestro sistema nervioso y que se acumula en el hipotálamo, luego va por transporte axónico llegando hasta el terminal presináptico y de allí desciende a la hipófisis posterior. Es interesante que los receptores de la antidiurética, utilizando al fosfatidilinositol trifosfato, provoca la entrada del calcio en el citoplasma. Recordemos que el calcio es un mineral excitatorio y que genera la contracción muscular de las arterias, contrario al magnesio.

Sabemos que la diabetes insípida es la carencia de la hormona antidiurética, con polidipsia, poliuria y con hipernatremia. Su tratamiento es con un suplemento de la misma hormona, un análogo y que es el desmopresina, que se da por vía nasal, en dosis de 4 microgramos por mililitro. Por otro lado, su contrapartida es el síndrome de secreción inadecuada de antidiurética que produce hiponatremia con hipo osmolaridad con orinas muy concentradas. En estos casos cuando ocurre esto, muchas veces se relaciona con afecciones del sistema nervioso como traumas, ACV, infecciones, medicamentos o neoplasias.

La antidiurética sabemos que actúa a nivel del riñón, en el túbulo contorneado distal aumentando la reabsorción del agua en los canales de acuaporina y también actúa sobre el retorno venoso y el gasto cardíaco. Como dijimos actuando sobre la resistencia vascular, vía el inositol trifosfato y el calcio, es hipertensora. Tiene otras funciones que son antipiréticas y analgésicas. Se inhibe también por retroalimentación negativa, como el resto de las hormonas.

La ADHA tiene otras funciones nuevas en la formación de la memoria, influye también en los reflejos de las imágenes, la memoria a corto y largo plazo, aunque todavía no se develó su mecanismo.

A nivel de cardiología, la vasopresina ha mejorado la fibrilación y la taquicardia ventriculares y a nivel de neurología ha mejorado el deterioro de la memoria, entonces hay que considerarla en estos aspectos como veremos en el Máster de Neurología. Es interesante ver que la antidiurética y la oxitocina son contrarias también en el área de la empatía, porque la oxitocina regula la empatía y la confianza entre los individuos, pero la antidiurética regula el combate y el despliegue de los machos para atraer a las hembras.

No en vano la antidiurética está regulando la orina y, al mismo tiempo la competencia por la hembra y el territorio. Justamente es la orina, lo que utilizan los mamíferos para una demarcación del territorio por su olor y por supuesto su presencia.

Por el olfato y el gusto detectan a otros dominantes o subordinados y si están aptos para la reproducción o no, o sea que la antidiurética está gobernando la orina tanto sea para la lucha o defensa como para la reproducción. La regulación de la liberación de la orina está determinada por el estatus social defendiendo el territorio y a la pareja. Es impresionante cómo se relacionan todos estos aspectos, cuando la oxitocina va a ser empática y va a colaborar con todas las funciones sexuales, la antidiurética está en pie de guerra para la defensa de la pareja.

Se ha visto que los animales subordinados, los que tienen que someterse, tienen un aumento en el hipotálamo productor de antidiurética por el estrés que les produce esta subordinación y luego hay rotación de roles. Por otro lado, la antidiurética lo que hace es aumentar la FSH, la LH y la testosterona del testículo, es decir, produce mayor secreción de la hormona de la agresividad y de la sexualidad. Hay una relación entre esta agresividad y la reproducción por lograr a la hembra y en la amígdala cerebral, que es el órgano de la agresión, la ADH funciona como hormona del miedo.





BLOQUE

2

## INSULINORESISTENCIA

Funciones, diagnóstico y tratamiento de  
insulinorresistencia

---

# INSULINORRESISTENCIA

En los casos de embarazo y ayuno, la insulinoresistencia puede ser fisiológica porque aumentan las hormonas adrenalina, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento, que son contrarreguladoras.

Esto ocurre para asegurar el buen caudal de glucosa para células, como los glóbulos rojos, que únicamente se nutren de glucosa por no tener mitocondrias y no poder hacer la glucólisis anaeróbica, ni beta oxidación ni cetolisis, solamente pueden hacer la glucólisis anaeróbica.

En el embarazo, la IR evita la hipoglucemia materna que podría dañar el cerebro del bebé. Sobre todo, asegura la nutrición del sistema inmune, que en casos necesarios también acude a la glucólisis para obtener energía de una manera más rápida, por que por medio de los métodos de oxidación de ácidos grasos, que es más lenta.

La insulinoresistencia puede ser primaria, pero es muy poca la frecuencia, debido a defectos genéticos del receptor o de la cascada de señales del post receptor de la insulina.

La más frecuente es la insulinoresistencia secundaria, por la inhibición multifactorial del receptor y de la señalización post receptor por hormonas contra reguladoras y múltiples metabolitos que veremos cómo dañan a estas partes de la célula.

La insulinoresistencia fisiológica es importante saber que no se debe de tratar y que especialmente va a ocurrir en los órganos que dependen de la insulina. Si bien los receptores se encuentran en todo el cuerpo, los órganos que utilizan de una manera dependiente a estos receptores son, el hígado, el tejido adiposo y el músculo en reposo -salvando la diferencia que el músculo, cuando comienza a moverse se hace independiente.

Por esta razón, el corazón como nunca deja de moverse es independiente de la insulina.

## **Funciones de la insulina:**

Especialmente capta la glucosa, estimula la lipogénesis, inhibe la lipólisis, inhibe el apetito de una manera fisiológica, estimula la síntesis de proteínas y la síntesis de ADN.

Otra de las funciones, es la reabsorción del sodio a nivel del túbulo contorneado proximal renal, estimula el crecimiento de la musculatura lisa de las arterias, llegando a un endurecimiento de estas.

La contracara de la insulina es el glucagón, que se regulan mutuamente. El glucagón aumenta el azúcar en la sangre produciendo glucogenólisis, es el generador de la cetogénesis, disminuye la producción del colesterol, recuerda que la insulina produce el aumento de la síntesis del colesterol, (módulo de cardiología), activa la diuresis, porque hace que el sodio y el agua que eran retenidos por la insulina, se excrete, estimula la regresión de las células del músculo liso de la arteria y estimula la beta oxidación de los ácidos grasos.

Es importante conocer las funciones de las hormonas de la contrarregulación y sus acciones sobre el metabolismo. Si la insulina sintetiza proteínas, grasas y glucógeno, la adrenalina, el glucagón y el cortisol, degradan el glucógeno haciendo aumentar el azúcar en la sangre. Además, el cortisol, la adrenalina y el glucagón, inhiben la lipogénesis y estimulan la lipólisis, en asociación con la hormona de crecimiento, con la testosterona y con la T3.

La única que produce la síntesis de grasa o lipogénesis es la insulina. Y la síntesis proteica está estimulada por la insulina, por los andrógenos y por la hormona de crecimiento, que está inhibida por el cortisol y por la t3.

Los GLUTs son proteínas transportadoras especializadas para entrar la glucosa al interior de la célula. Se conocen por lo menos 14 dominios transmembrana, todas estas proteínas son glicosiladas al transportar la glucosa.

Los GLUT 1 son sintetizados en el adipocito y en el músculo en reposo, y son los encargados de entrar la glucosa y la vitamina c. Comparten el mismo GLUT. Los GLUT 2 son los que censen la glucosa en el páncreas -también presentes en el hígado, en el riñón y en el intestino-, y son los que permiten la entrada de la fructosa y de la galactosa.

Los GLUT 3 se presentan en las neuronas, en la glía y en la placenta. Los GLUT 4 son los más frecuentes encontrados en la grasa, en el músculo esquelético y en el corazón. Aumenta gracias a la insulina, gracias a la contracción muscular, a la hipoxia y a la electricidad.

Los GLUT 5 son los encargados de entrar la fructosa presentes en el espermatozoide, en el riñón, en la microglía, y el yeyuno.

Hay muchos más descubiertos como el GLUT13, que es el encargado de transportar también el mioinositol en el sistema nervioso.

En ayunas, la insulina igual se sigue secretando a bajas dosis porque es absolutamente esencial, para que haga un efecto paracrino sobre las células del páncreas exocrino, interviniendo en la replicación del ADN y regenerando estas células. Por lo tanto, el ayuno terapéutico sirve para la regeneración del páncreas exocrino.

Cuando la insulina está alta durante todo el día debido a no hacer un ayuno y comer constantemente hidratos de carbono, esta regeneración pancreática no ocurre y se llega a la insuficiencia pancreática exocrina, que genera inflamación intestinal por mala digestión y disbiosis.

Las citoquinas proinflamatorias generadas viajan por el sistema nervioso central, inflamando el hipotálamo, y también volverán al páncreas para continuar su trabajo inflamatorio, llegando a la insuficiencia y a la inflamación pancreática exocrina. A su vez, estas citoquinas proinflamatorias -producto de la mala alimentación- son las que terminarán lesionando el receptor de la insulina a todo nivel y lesionando el receptor hipotalámico, generarán resistencia hipotalámica sin poder hacer el control contra regulatorio del cortisol y de otras hormonas.

Normalmente lo que genera la insulina en el sistema nervioso es la inhibición del apetito, en este caso esta retroalimentación se verá alterada y allí las citoquinas se encargará de la transformación de los macrófagos, que son originalmente antiinflamatorios o M2, y se transformarán en los macrófagos inflamatorios o M1, con activación de todo el sistema inmunológico a partir de la activación del NFK beta, con producción de interleuquinas 1 y 6 y TNF alfa, lo cual va a producir inflamación en el resto del cerebro.

Esto nos da una pauta de uno de los orígenes más frecuentes de las cefaleas y migrañas. El terreno proinflamatorio al que nos condena la mala alimentación con insulinas altas es porque la insulina activa a las enzimas que pueden transformar los Omega 3 y Omega 6 en prostaglandinas. Si en el terreno de las membranas celulares sólo tenemos omega-6, las enzimas actuarán sobre este ácido graso y va a desarrollar una cantidad de prostaglandinas proinflamatorias, especialmente prostaglandina F2 alfa y tromboxano A2 protrombótico, por lo tanto, tenemos un círculo vicioso entre la insulinoresistencia, la inflamación sistémica, el estado trombótico, la hipoxia, y la disfunción mitocondrial.

Esta insulinoresistencia patológica reconoce muchos metabolitos a los cuales hay que conocer para poder hacer un tratamiento puntual de cada uno de ellos y tener éxito en llevar a un paciente desde la insulina resistencia a la insulinosensibilidad.

Vamos a ver que el estrés de por sí generará el aumento del cortisol que lesionará el receptor de la insulina. Como primer manejo, hay que regular y disminuir el cortisol patológico, y la dieta cetogénica va a colaborar con la disminución de producción de la insulina. Ya vimos como la hiperinsulinemia es proinflamatoria, procáncer y también hipertensora. Ahora sabemos que la grasa visceral acumulada es una grasa diferente a la grasa del celular subcutáneo y diferente a la grasa parda, contiene más receptores al cortisol y a los andrógenos y por lo tanto se moviliza más.

Es mayormente lipolítica, por todos estos mecanismos se produce el deterioro de la célula beta y por esto también se evoluciona hacia la diabetes tipo 2. Vamos a ver una serie de moléculas que están directamente relacionadas con la insulinoresistencia una por una. Especialmente nos vamos a dedicar a la resistina, molécula que sale del tejido adiposo visceral y que se ha encontrado aumentada en los pacientes obesos. Y su contracara, la adiponectina, hormona que sale del tejido adiposo blanco y que es mediadora de la insulinosensibilidad.

La acción epigenética del Omega 3 es aumentar la adiponectina, además de producir la lipólisis y la beta oxidación. Otro de los productores de insulinoresistencia, generados por la grasa visceral, se denomina visfatin, además de inducir insulinoresistencia, produce disfunción de la célula beta y regula la diferenciación de monocitos y macrófagos proinflamatorios.

La grasa visceral genera la hiperproducción de sustancias endocannabinoides, moléculas que salen del Omega 6 y que cumplen una acción muy parecida a la insulina, estimulando la síntesis de grasa e inhibiendo su degradación. También la misma leptina, la angiotensina 2, y la endotelina generan insulinoresistencia y además hipertensión.

Los lipopolisacáridos de las bacterias circulantes pueden dar insulinoresistencia y pueden activar los receptores proinflamatorios. También las ceramidas y el diacilglicerol lesionan el receptor de la insulina. El estrés oxidativo con ácidos grasos oxidados y glucosa oxidada, fueron los primeros descubiertos en lesionar al receptor de la insulina.

El diacilglicerol es una forma de ácidos grasos que recientemente se ha relacionado con la lesión del receptor. Las ceramidas son activadoras de la inflamación y de la disfunción endotelial a través de la insulinoresistencia.

La proteína transportadora de retinol produce la lesión del fosfatidil inositol trifosfato, un señalizador de la insulina en músculo y el hígado.

Su expresión genética disminuye con rosiglitazonas, por este motivo esta es una de las drogas utilizadas en la insulinoresistencia, por la activación de los PPAR gama, aunque están prohibidas en EE. UU. por sus efectos adversos

Descubrieron hace poco que la omentina es una nueva adipocina que da sensibilidad a la insulina, estimula la fosforilación de la AKT en el músculo y a la ampk, por lo tanto estimula la beta oxidación.

Es antiinflamatoria porque baja el nivel NF kappa beta, disminuye la síntesis del colesterol por inhibir a la hidroximetilglutaril CoA reductasa.

### **Diagnóstico de insulinoresistencia**

El diagnóstico de insulinoresistencia se hace con insulinas basales y post desayuno postprandial a las 2 horas. También nos da un valor indirecto la relación del triglicérido sobre la HDL que debe de ser de uno. Si es mayor a 3, hay una insulinoresistencia. Se asocia también con una PCRu ultrasensible, mayor a 1, por su efecto inflamatorio.

Se debe de hacer el diagnóstico de inflamación celular silenciosa y la medición de la relación de Omega 6 y Omega 3. Una forma sencilla e indirecta, es medir los triglicéridos en su relación con la glucosa, trabajo que se presentó y publicó desde un hospital estatal de Bahía Blanca, Argentina. Estos dieron valores normales de 8.8 para hombres y 8.7 para mujeres, y también la relación entre triglicéridos y HDL dando una relación para hombres de 3.1 y de mujeres 2.2. Fuera de estos valores podemos hablar de insulinoresistencia.

La modulación de la insulinoresistencia se hace por medio de dieta cetogénica, ayuno intermitente, ejercicio de alta intensidad y baja duración en ayunas, y la modulación de los neurotransmisores.

La dieta debe contener el 50% de alimentos crudos, y si son cocidos, mejor al vapor.

Tenemos que evaluar las situación de cada paciente haciendo personalizada la disminución de los hidratos de carbono, recordando que el beta hidroxibutirato normaliza muchas de las funciones, tanto del tubo digestivo, como del cerebro. La restricción calórica se impone sobre todo cuando hay obesidad, sabiendo que también que esto, más el ayuno intermitente, mejorará la disbiosis bacteriana.

### **Cofactores para el funcionamiento del receptor de la insulina:**

El vanadio y el cromo en dosis de 100 a 200 microgramos cada uno. El ácido alfa lipoico, que es un estimulador de los glut 4, en forma directa mejora la sensibilidad a la insulina, en dosis desde 25 mg hasta más de un gramo con variaciones personalizadas.

El inositol, que ante la formación de mioinositol en las membranas, estimula la llegada de los glut 4 en forma independiente a la insulina. También la normalización de niveles de testosterona debido a que aumenta la masa muscular y a su vez esto generará mayor insulino sensibilidad.

Los bioflavonoides como el Resveratrol, que imita la función de AMPK también estimula la expresión génica de los glut 4

### **Puntos que no podemos olvidar en el tratamiento de la insulinoresistencia:**

1. El ejercicio.
2. La manipulación de los neurotransmisores y del estrés.
3. La indicación del Omega 3, fundamental para aumentar la adiponectina.
4. El tratamiento de la disbiosis.
5. La quelación, dado que se ha relacionado a la contaminación ambiental de mercurio con la generación de la insulinoresistencia. También el arsénico, el plomo y el cadmio, son factores de riesgo de oxidación, de riesgo cardiovascular y de insulinoresistencia, por eso se fortalece el vínculo entre la aterosclerosis y la contaminación ambiental con metales xenobióticos.
6. Por último, la metformina, que es la droga más conocida en el tratamiento de la insulinoresistencia. Esta se indicará luego de haber hecho todos estos pasos, si aún quedará una parte por resolver. De hecho, también la metformina se ha asociado a la disminución significativa de familias de bacterias patógenas como el clostridium y el estreptococo.



BLOQUE

**3**

## **VISIÓN, FUNCIONAL ORTOMOLECULAR E INTEGRAL DE LA TIROIDES**

Pensando al paciente - Historia del  
Yodo - Verdades y Mentiras acerca del  
Yodo - El efecto Wolf – Chikoff

---



## **VISIÓN, FUNCIONAL ORTOMOLECULAR E INTEGRAL DE LA TIROIDES**

La glándula tiroides está localizada entre la laringe y la tráquea, y produce la hormona T4, bajo porcentaje de hormona T3 y una hormona olvidada que es la calcitonina

En su síntesis, la célula folicular de la tiroides capta el yodo y la tirosina. En el proceso lo que ocurre es que, gracias a la acción de la peroxidasa, que utiliza peróxido de hidrógeno, puede acoplar el yodo Y 2 con la tirosina. Y así se comienza a producir en el folículo la monoyodotirosina, la diyodotirosina, la triyodotironina y la tetrayodotironina, es decir, con 1, 2, 3 y 4 átomos de yodo. Además, también se produce en baja proporción la T3 reversa, esto desde el líquido folicular es recaptado por la célula tiroidea para luego secretar la T3, la T4 y la T3 reversa a la sangre. En este proceso, obviamente se necesitan estos elementos y la buena acción de la enzima peroxidasa.

El 80% de la T3 derivará de la T4, luego en sangre y en el hígado, por el mecanismo de desyodación, la desyodinasas 1 es la más abundante que está en hígado y riñón. La desyodinasas 2 está en el cerebro y en la hipófisis y la desyodinasas 3 es propia de la placenta y también es la que nos pasa de T4 a T3 reversa. Las hormonas tiroideas son estimuladas por el frío, por la presencia de yodo y de tirosina.

La desyodinasas necesita del selenio como catalizador. La T3 va a estimular la actividad de todas nuestras mitocondrias, activando los genes de la cadena respiratoria y también regula la función mitocondrial del tejido adiposo pardo.

La glándula tiroidea está estimulada desde el hipotálamo por la TRH y de ahí a la TSH en la hipófisis. Para que una persona esté eutiroides tiene que tener balanceado todo el eje. En los casos en los que haya mecanismos de estrés que podrían llegar a ser una desnutrición o enfermedades crónicas, se establece la enfermedad del enfermo eutiroides, que es con una T3 reversa alta y una T3 activa baja, pero con una TSH normal.

Esto ocurre porque la hormona T3 cambió la isomería óptica al cambiar la posición de los átomos de yodo y así se transforma en T3 reversa, sin acción hormonal. El enfermo eutiroides puede ser por estrés, enfermedades crónicas y desnutrición, no se debe tratar con hormonas tiroideas porque puede empeorar su pronóstico.

Habitualmente el cortisol alto baja la actividad de la desyodinasas 1 y 2 y aumenta la actividad de la desyodinasa 3. También se ha visto que la liberación del factor liberador de ACTH y la proopiomelanocortina y la melanocito estimulante pueden producir la disminución de la TRH y con esto el desencadenamiento de un hipotiroidismo, en el caso del enfermo eutiroideo. La clave es que la TSH está normal y la T3 es baja.

El cortisol exógeno puede llegar a dar un cuadro parecido, pero no es lo mismo, porque el cortisol exógeno puede subir la TSH y la T4 está normal, pero es diferente del cuadro de la T3 reversa por enfermedades propias del paciente con el cortisol endógeno alto porque la TSH está baja.

Vamos a ver las diferencias: un hipotiroidismo primario es por falla de la glándula tiroidea, ya sea por operación o tiroiditis de Hashimoto. Este va a tener la T4, la T3 y la T3 reversa bajas o puede pasar por un período de T3 reversa normal y luego también estar bajas. La TSH en estos casos va a estar elevada.

Un hipotiroidismo de causa central por una falla hipotalámica o hipofisaria cursa con una T4, T3 y T3 reversa bajas y la TSH es baja también.

En el caso del enfermo eutiroideo, lo que tiene de diferente es que la T3 reversa está alta con una T3 baja, una T4 que puede estar normal o baja y una TSH normal.

Para que recordemos las interacciones de las hormonas en general, veamos cada una.

**1.** El cortisol alto genera una disminución de la conversión de la T4 a la T3 y una disminución de la TSH.

**2.** Los estrógenos generan una disminución de la T4 libre porque aumentan la proteína que liga a la T4 que es la tiroglobulina.

**3.** Las drogas como el propranolol y la amiodarona también disminuyen la conversión de T4 a T3. Los opioides pueden disminuir la secreción de TSH, las benzodiazepinas también disminuyen la conversión de T4 a T3.

Esto hay que considerarlo en el interrogatorio al paciente y de todo lo que está recibiendo.

**4.** La GH baja la conversión de T4 a T3

## **Laboratorio (parámetros normales):**

- TSH 0,5 a 4,5 mU/ml
- T3 80 a 220 ng/dl
- T4 4,5 a 11,2 mcg/dl
- T4 libre 0,73 a 1,95 ng/dl
- T3 libre 0.4 ng/dl
- T3 reversa 10 a 50 ng/dl
- Prueba de TRH-TSH basal y post 20 min < 20 mU/ml
- Ac. Anti peroxidasa

## **Pensando al paciente:**

Hay que preguntarse por qué el paciente es hipotiroideo siempre, hay que considerar la dieta como por ejemplo los veganos, el exceso de cafeína y de teobromina que puede disminuir la T3, las interacciones con el cortisol endógeno como ya dijimos, la falta de yodo, zinc y selenio, el uso de drogas como el omeprazol, que inhiben a la enzima peroxidasa, el uso de drogas como el litio que inhiben la secreción, el estradiol y los corticoides que ya nombramos, las enfermedades autoinmunes, los metales pesados como ya veremos.

La hormona de crecimiento baja que también disminuye la conversión, el cortisol alto, la falta de calorías por el enfermo eutiroideo.

La acción indirecta de la insulina sobre el cortisol, al hacerlo subir genera la disminución de la transformación de T4 a T3.

Por todo lo dicho, el interrogatorio es fundamental y la medición de la T3 libre y T3 reversa nos terminan de dar el diagnóstico junto con los anticuerpos.

Hay alimentos que son bociógenos, porque contienen antinutrientes, especialmente las crucíferas como las coles, la yuca y en menor medida los frutos secos, la espinaca, la zanahoria y los rábanos.

La cafeína tiene un efecto bifásico porque en alta dosis sube la T4 con un aumento en las primeras 4 horas y una disminución luego de las 24 horas.

La terapia crónica con cafeína primero estimula la TSH, pero luego la T3 se redujo con suplementación con cafeína entre los 28 a 42 días.

Todavía no se sabe bien el mecanismo, la cafeína generaría una deficiencia de yodo con lesiones proliferativas que aumentarían en la pituitaria la TSH.

Los carcinomas foliculares de tiroides se encontraron solo en grupos que tenían 1500 partes por millón de cafeína, ósea que se relacionan cafeínas altas con hiperplasias foliculares. Es fundamental medir el zinc, porque él mismo participa en la expresión del 3% de los genes dependientes de la acción de los dedos del zinc.

Muchas hormonas, como ya dijimos cortisol, hormonas sexuales, vitamina A y D, y la T3 necesitan de la acción epigenética del zinc para actuar sobre el ADN. La tiroiditis de Hashimoto sabemos que es la enfermedad autoinmune más frecuente en mujeres por su relación con el estradiol, que estimula la inmunidad y por lo tanto, es la primera de todas las enfermedades autoinmunes.

Vamos a ver luego en el Máster de Reumatología cómo nos vamos a dirigir en el caso de tener enfermedad de Hashimoto, focalizándonos en el aparato inmunológico. No hay que olvidar que la microbiota va a tener mucha importancia y que hay un eje tiroideo intestinal también en donde las hormonas del intestino van a influir en la acción de la glándula tiroidea y los lactobacilos sabemos que también lo van a hacer.

## **Historia del Yodo**

La síntesis de T3 depende del yodo. La yodación de la sal de mesa logró bajar la ocurrencia de los cuadros de bocio. Esto fue a partir de los años 70'.

En la endocrinología sabemos que tanto la falta como el exceso de yodo pueden modificar la tiroides.

El recorrido del yoduro en exceso se elimina por la orina, pero el 20% es captado por la tiroides a través de la bomba de yoduro. Este yoduro se oxida por la peroxidasa catalizada por el peróxido de hidrógeno y se une a la tirosina.

Luego se secreta el 90% como T4 y el 10% como T3. La T4 dura 7 días en la sangre y la T3 solo un día, porque va a entrar en los tejidos. Hay que recordar que la mayor desyodación se produce en el hígado y en los riñones y el yodo que queda se une a las proteínas del hígado y de la tiroides, para ser reutilizado.

## Verdades y Mentiras acerca del Yodo

Japón tiene los índices más bajos de cáncer de tiroides, de mama y de próstata del mundo. Esto se relaciona con una alta ingesta de yodo, el mismo apaga genes promotores del cáncer y los convierte en genes que promueven la apoptosis de las células cancerígenas. Una forma de yodo inorgánica sumamente segura es la forma del Lugol y de las tinturas de yodo. Hay otra forma de yodo inorgánico, pero radioactivo que sí es cancerígeno.

Por otro lado, está el yodo orgánico que también es seguro, es el que está contenido en las glándulas tiroideas de los animales. El tratamiento en la historia de los hipotiroideos fue el yodo orgánico en forma de extractos.

El yodo que se usaba para los contrastes radiográficos es extremadamente tóxico. Hubo mucha confusión por esto y se generó una yodofobia en los médicos, con bastantes mentiras sobre el yodo, en donde la ingesta del yodo de dos miligramos o más se puso como potencialmente dañina. En 1970 se evitó el yodo inorgánico no radioactivo, diciendo que era tóxico cuando no es verdad.

En 1993 el doctor Gfent informó los efectos beneficiosos de la ingesta diaria de 5 miligramos de yodo durante un año en 1368 pacientes con enfermedad fibroquística y logró una mejoría. Igualmente, la pandemia de la yodofobia en el siglo 20 se generó por la desinformación engañosa desacreditando el Lugol para imponer la sal yodada que tiene 500 veces menos dosis de yodo.

El Lugol se usó para el hipotiroidismo y también para el hipertiroidismo desde una dosis de 12 a 37 miligramos de yodo elemental con 40% de yodo y 60% de yoduro de potasio.

Luego de la segunda guerra mundial se educó a los médicos diciéndoles que las formas inorgánicas no radioactivas de yodo eran tóxicas. Las reacciones adversas a los medios de contraste radiográficos y otras drogas que contenían yodo se atribuyeron todas al yodo totalmente inocuo, como el Lugol. Y así se estableció una yodofobia para empezar a vender de una manera indiscriminada la levotiroxina.

Hasta 1985 el Lugol se usó para el hipertiroidismo en dosis de 90 miligramos y con mucho éxito. Pero todo esto luego cambió.

Una dosis mínima de Lugol es una gota que contiene 6,25 miligramos de yodo. Antes la ingesta diaria recomendada para la suplementación de yodo era de 2 a 6 gotas o sea hasta 37 miligramos de yodo, pero ¿qué ocurrió después? Uno de los misterios es que el yodo no puede ser patentado. La alimentación de Japón cambia toda la visión. 60 millones de japoneses consumen 13 miligramos de yodo elemental y las mujeres embarazadas están expuestas a niveles periféricos de yoduro de hasta 10 a la 6<sup>o</sup> molar.

El cuerpo humano necesita 100 veces más que la dosis recomendada diaria de 1980. Esta dosis es solo de 150 microgramos al día, lo cual es paupérrima considerando lo que consumen los japoneses. Por otro lado, no sabemos porque no se mide el yodo en sangre ni en orina en gran parte del mundo.

### **El efecto Wolf - Chikoff**

En 1948 en Berkley se hizo el experimento de inyectar a ratas yoduro inorgánico en una alta dosis como la que se ingiere de yodo en Japón y vieron que bloqueaba la síntesis de hormonas tiroideas porque la tiroides estaba saturada de yodo, pero no midieron en las ratas las hormonas tiroideas y no hubo clínica de hipotiroidismo ni bocio en ellas.

Pero allí comenzó un engaño porque se dijo que el yodo producía hipotiroidismo, se lo nombró efecto Wolf-Chikoff al supuesto hipotiroidismo causado por el yodo cuando en realidad lo que estaba produciendo era una saturación y un bloqueo de la síntesis de hormonas justamente por un feedback negativo y fisiológico con eutiroidismo.

Así se instaló la yodofobia por un lado y la yodofilia de los endocrinólogos a usar yodo radioactivo para tratar el hipertiroidismo, al mismo tiempo que se desacreditada el uso del Lugol, tanto para tratar el hipo como el hipertiroidismo. Y hubo yodo fobia a las formas inorgánicas también no radioactivas del yodo, pero así se instaló el uso masivo de la levotiroxina sin siquiera medir el yodo en los pacientes.

Por otro lado, en Inglaterra se inició el proyecto del yodo, dando 10 miligramos de yoduro por mililitro, luego de tomar consciencia que las formas inorgánicas no radioactivas eran seguras y en esta experiencia se dio lugol de 12 a 50 miligramos a más de 3000 pacientes, midiendo el yoduro antes y después, pero lamentablemente fue rechazado por la mentalidad yodofobica de los laboratorios.

El rango normal de niveles de yoduro en orina para ese laboratorio era hasta 0,5 por día y los dosajes en estas personas con 50 miligramos de yodo elemental.

Por ser estos niveles muy superiores se suspendió el experimento.

Junto a la Yoduria hubo niveles altos también encontrados en estos pacientes de mercurio, plomo y cadmio, con lo cual se vio que el yodo era un quelante de metales pesados.

Además, en estos pacientes a los que se le dio una dosis alta de yodo se vio que eliminaron mercurio, plomo, cadmio, aluminio, bromuro y fluoruro. Además, en aquellos que tenían enfermedad fibroquística de la mama después de haber recibido durante 3 meses 50 miligramos por día de yodo, habían mejorado. En 3 pacientes con ovario poliquístico se regularizó el ciclo menstrual y hubo una disminución de la dosis de T4 que necesitaban y a su vez incluso la suspensión de la levotiroxina.

Obvio que esto no conviene a los laboratorios, en pacientes diabéticos también se bajó la insulina y en hipertensos se normalizó su presión con la administración de magnesio. El efecto de Wolf - Chikoff no se observó en unos 4 mil pacientes que recibieron de 12 a 50 miligramos por día de yodo.

Los autores de este trabajo terminaron diciendo que la sal yodada tiene muy baja concentración de yodo y además la absorción es mucho menor. Hay 30 mil veces más cloruro que yoduro en la sal yodada y solo se absorbe el 10% del yoduro porque el cloro compite con el yodo.

Es muy bueno dar yodo en el cáncer de mama porque el mismo altera la expresión genética en la línea de cánceres de mama MCF 7, con evidencia de un efecto antiestrogénico del yodo.

El yodo puede inhibir la progresión del cáncer, por aumentar el ARN mensajero de genes para el metabolismo de los estrógenos y se identificaron 29 genes regulados positivamente y 14 genes regulados negativamente por el yodo, implicados en la progresión, crecimiento y diferenciación del ciclo celular.

La mama y la tiroides comparten respuestas a los estímulos de los estrógenos, progesterona, andrógenos y al transportador de sodio y de yodo. También comparten riesgos como la sobreexpresión de los receptores HER2, hay tendencias para el desarrollo de ambas neoplasias de manera sincrónica.

Por otro lado, se ha estudiado la relación de la hormona de crecimiento y la tiroides en la universidad Complutense de Madrid, en donde las hormonas tiroideas regulan la expresión del gen de la hormona de crecimiento y la T3 aumenta la secreción de la IGF1 hepática.

Por otro lado, también aumenta la secreción de la IGFBP 1, 2, 3 y 4. Y la IGF 1 aumenta la conversión de T4 a T3, es decir que si tenemos un exceso de la hormona de crecimiento vamos a tener un aumento de la hormona T3.

La conducta ortomolecular en el hipotiroidismo es el uso de selenio, zinc, yodo, tirosina y eventualmente extractos de tiroides completando la nutrición con agua de mar. El tratamiento de la enfermedad autoinmune si la hubiera, el tratamiento de la disbiosis y también la quelación habiendo visto que los metales pesados también influyen en la actividad y secreción de la tiroides.

### **Conducta Ortomolecular:**

- Extracto de tiroides
- Selenio 200mcg
- Zinc 50mg
- Yodo 12,5 a 50 mg (Lugol)
- Tirosina 3 a 5 gr/día
- Agua de mar
- Tratamiento de la inmunidad
- Tratamiento de la disbiosis
- Quelación

Además, la cetosis se la ha relacionado con la T3 baja, pero con esto también hay una confusión.

La cetosis nutricional puede mejorar la sensibilidad a la insulina, a la leptina y a la T3, pero eso no quiere decir que haya hipotiroidismo, quiere decir que hace falta menos dosis de T3 para la misma acción. A diferencia de las dietas ricas en hidratos, que aumentan la T3, por bajar la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. Es decir que hay una resistencia a la hormona tiroidea. Y los trabajos que han visto a pacientes con una dieta cetogénica de 3 meses a dos años de ejecución, en ningún caso se observó una complicación de hipotiroidismo.

Otro tema son las dietas de muy bajas calorías, en donde allí sí se ve el cuadro del enfermo eutiroideo con el aumento de la T3 reversa como vimos al principio. Esto no tiene nada que ver con lo que se vio en la buena dieta cetogénica bien aplicada.





# H O R M O N E S

BLOQUE

**4**

## **OVARIO POLIQUÍSTICO Y OTRAS HORMONAS**

Menopausia - Estrógenos - Terapia de reemplazo hormonal con hormonas bioidénticas - Menopausia y terapéutica orthomolecular de la osteoporosis

---

## Ovario poliquístico y Otras Hormonas

El origen del Síndrome de ovario poliquístico es genético y epigenético. Al parecer la insulina alta genera el estímulo de la LH y por esto se produce el desbalance entre andrógenos y estrógenos, se estimula la teca con mayor producción de testosterona. Esto genera manifestaciones de hirsutismo, oligomenorrea, amenorrea, acné, alopecia e infertilidad. Su diagnóstico es clínico y bioquímico, hay aumento del volumen del ovario arriba de 10 centímetros cúbicos.

El tratamiento puede ser frenar los andrógenos con finasteride y espironolactona y sobre todo tratar la insulinoresistencia.

Recordar las interacciones del receptor de la insulina con el cortisol, la resistina, los ácidos grasos oxidados, el factor de necrosis tumoral alfa, las citoquinas inflamatorias il-6 il-12 y la disbiosis, con circulación de lipopolisacáridos todos alteran el receptor de la Insulina.

Puede ser ayudado con Omega 3 que aumenta la adiponectina, antioxidantes, tratamiento del estrés y de la disbiosis, vanadio, cromo, ácido lipoico, inositol y metformina.

La insulina alta también juega otras interrelaciones, altera la unión de la IgF-1 y por ello aumenta la IgF-1 libre y baja la IGFBP-3, aumenta las hormonas sexuales libres y disminuye la SHBG. Importante recordar que estimula la aromatasa, generando un aumento de la testosterona en el caso de la mujer o de la estrona en el caso del hombre. Además, disminuye la t3 libre, esto es consecuencia del aumento del cortisol con aumento de la t3 reversa.

Esto genera síndrome de t3 reversa y por el proceso inflamatorio al que lleva la insulina alta, con exceso de Omega 6 y carencia de Omega 3, se produce una inflamación hipotalámica con resistencia de los receptores del hipotálamo alterando el feedback negativo del cortisol, por lo que la ACTH continúa alta y continúa estimulando el eje hipotálamo hipófisis adrenal.

El tratamiento del ovario poliquístico debe de comenzar en el tratamiento de los neurotransmisores y corregir los ejes hipotálamo hipófisario, hipotálamo-hipófisis ovárico, suprarrenal y tiroideo.

La tiroides genera t3, t4 y calcitonina. La producción de hormona tiroidea requiere de tirosina y yodo. En el tirocito se forma la unión de la tiroglobulina y sale al folículo para así producir la yodación por la enzima peroxidasa, que requiere peróxido de hidrógeno.

Allí se forma la mono yodo, la diyodo, la triyodo y la tetrayodotironina. La t3 y la t4 vuelven a entrar al tirocito y son secretados a la sangre, allí son divididos la t4 de un yodo y pasa la t3 por la enzima desyodasa 1 que depende del selenio.

La t3 requiere del zinc como mecanismo epigenético y estimula la activación de 13 genes de la cadena respiratoria y funciones de enzimas del ciclo de Krebs, también regula la función sobre las mitocondrias del tejido adiposo pardo, que es estimulada por el frío. Los valores normales varían de TSH 0.2 a 0.5 0.05 a 4.5. Esto lo debemos personalizar.

### **Las causas de hipotiroidismo son:**

1. Deficiencias de yodo, zinc y selenio
2. Enfermedades autoinmunes
3. Aumento de cortisol con aumento de T3 reversa
4. Uso de omeprazol que inhibe la bomba de peroxidación
5. Uso de litio que inhibe la salida de la T4
6. Dosis altas de estradiol que aumenta la unión de la T4 a la tiroglobulina
7. Aumento de corticoides que aumentan la T3 reversa
8. Contaminación con metales pesados por inactivar la glándula

### **Conducta Ortomolecular en el hipotiroidismo:**

1. Suplementación con yodo, selenio, zinc, tirosina
2. Suplementación con vitamina A
3. Tratamiento de la disbiosis y procesos inflamatorios
4. Tratamiento de inmunomodulación
5. Uso de extracto de tiroides
6. Quelación

# VISIÓN ORTOMOLECULAR DE LA MENOPAUSIA

La menopausia es la ausencia de ciclo menstrual de un año seguido. El climaterio es el período pre y post menopáusico que abarca unos diez años, comienza alrededor de los 40 años con la disminución de la progesterona, produciendo acortamientos del ciclo, infertilidad, alteraciones del humor por su relación con el sistema serotoninérgico.

Alrededor de los 45 años comienza la disminución de los estrógenos con una lenta muerte de los folículos, donde ya aparecen los síntomas típicos.

## Síntomas y signos:

- Disminución de la libido
- Tumoradas de calor
- Sudoración
- Taquicardia
- Disminución de la memoria
- Insomnio
- Dislipidemia
- Osteopenia

## Laboratorio

Para un estudio completo de una paciente menopáusica conviene pedir:

- FSH
- LH
- ESTRADIOL 20H Y 16 OH
- PROGESTERONA
- TESTOSTERONA TOTAL Y LIBRE
- SHBG
- ACTH
- DHEA
- IGF-1
- Curva de glucosa e insulina
- Ca 15-3
- Ca125
- OSTEOCALCINA

- N- TELOPEPTIDO (péptidos de colágeno 1<sup>a</sup>)
- VITAMINA D
- PTH
- HOMOCISTEÍNA
- MANGANESO
- CALCITONINA
- BORO
- VITAMINA E
- CALCIO Y FÓSFORO EN SANGRE Y ORINA
- HORMONAS TIROIDEAS
- PERFIL LIPÍDICO
- STRESS OXIDATIVO

## **Estrógenos**

Los estrógenos crean el endometrio proliferativo, estimulan las mamas, aumentan el tejido adiposo en caderas y muslos, aumentan la coagulación de la sangre, aumentan el riesgo de cáncer de endometrio y de mama, retienen agua y controlan la actividad de los osteoclastos.

### **Contraindicaciones absolutas de los estrógenos:**

Cáncer de endometrio, cáncer de mama, antecedentes familiares de cáncer de mama y endometrio de 1<sup>o</sup> grados, trombosis, enfermedad hepática aguda o crónica, hemorragia vaginal no explicada, embarazo.

### **Contraindicaciones relativas de estrógenos:**

Historia familiar de cáncer de mama de 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> generación, enfermedad benigna de mama, antecedentes de tromboembolismo, endometriosis, fibromas uterinos.

## **Terapia de reemplazo hormonal con hormonas bioidénticas**

Las hormonas, mal llamadas bioidénticas, son semejantes a las endógenas pero son hormonas sintéticas derivadas de las isoflavonas y de la dioscorea villosa y del colesterol. Son menos potentes que las sintéticas (etinilestradiol), pero con mayor seguridad dado que producen una menor oxidación.

## **Las hormonas bioidénticas son:**

- STRADIOL
- ESTRONA
- ESTRIOL
- PROGESTERONA
- TESTOSTERONA
- DHEA

El estradiol es el más potente, el estriol es el más inocuo y la estrona es la más peligrosa por ser un depósito del estradiol en la grasa y ser más oxidable. La progesterona es inocua y es el acompañante ideal en la TRH de largo tiempo, la testosterona es útil cuando hay disminución de la libido.

La DHEA es una pre-hormona aconsejada en el comienzo de toda TRH prolongada.

El buen criterio médico es comenzar la TRH en dosis bajas, según la clínica de la paciente y ajustar las dosis según los síntomas y el laboratorio cada 30 días hasta llegar a la dosis ideal.

Siempre se debe acompañar con un tratamiento antioxidante específico para cada paciente. TRH Responsable.

## **Diferencias con la TRH convencional:**

Las hormonas utilizadas hasta ahora son derivados sintéticos: equilinas, progestinas, acetatos, medroxis, metilos. Su metabolismo, es diferente al de las hormonas derivadas de la isoflavonas.

Las hormonas sintéticas como el etinilestradiol es metabolizado por la enzima citocromo C oxidasa hepática lo que hace que sea una molécula de mayor poder oxidante en los órganos donde actúa.

El estradiol se oxida en los carbonos 2, 4, 16, obteniéndose:

- El 2 OH estradiol con menor poder oxidante lo que se traducen en un menor riesgo de cáncer de mama
- El 4OH estradiol tiene un mayor poder oxidante
- El 16 OH estradiol es el más oxidante de todos y el que se relaciona más con el desarrollo de cáncer de mama.

Hay un análisis que se puede solicitar en Brasil: relación OH 2/OH 16 estradiol. Este análisis se puede pedir a pacientes que tengan predisposición familiar para cáncer de mama y que tengan gran sintomatología de menopausia dado que, si es a predominio de 2OH estradiol podríamos empezar una TRH con dosis bajas de estradiol bio idéntico, progesterona y 3-INDOL-Carbinol.

Las hormonas bioidénticas a diferencia de las sintéticas no pasan por la vía del citocromo C 450 y son metabolizadas por la vía hepática de glucuronidación y sulfatación.

Su Administración puede ser transdérmica o sublingual.

Hay que considerar a cada paciente por separado para un programa de TRH dado que las hormonas bioidénticas no están exentas de hacer crecer un cáncer subclínico. Por esta razón siempre se miden las hormonas basales para llegar a una dosis mínima con la cual lograr el alivio de los síntomas.

### **Estradiol bioidéntico**

Es un derivado de la genisteína, tiene mayor potencia sobre los síntomas vasomotores, la osteoporosis, la sequedad vaginal, y las mejoras del perfil lipídico.

También es el de mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y de endometrio, las vías de administración son transdérmicas, sublingual, o vaginal. Las dosis van de 0,05 a 2,5 mg por día.

### **Estriol bioidéntico**

Mejora la atrofia vaginal y la piel por actuar sobre los fibroblastos. No tiene acciones sobre el hueso, ni la parte vascular.

Tampoco tiene acciones sobre mama o endometrio por lo que es inocuo en relación al cáncer. Procede de la diosgenina.

Vías de aplicación, transdérmica, o vaginal, dosis de 1 a 8 mg por día.

### **Progesterona bioidéntica**

La progesterona tiene efecto antiestrogénico, antiandrogénico, y antimineralocorticoide. Es decir que es diurética. Esa es una gran diferencia con la medroxiprogesterona que retiene líquidos.

Otro efecto muy importante es la estimulación del osteoblasto para la síntesis de osteocalcina, osteonectina, y osteopontina.

Hay muchos trabajos que demuestran la relación con el sistema gabaérgico y el sistema serotoninérgico. Por esta razón mejora el sueño. También es antidepresiva y ansiolítica y antidepresiva por actuar sobre receptores GABA. En algunos pacientes puede dar somnolencia.

La progesterona disminuye la síntesis y la sensibilidad de los receptores estrogénicos en mama y en endometrio. Procede de la diosgenina. La progesterona se debe asociar a la TRH con estradiol siempre. La dosis por vía transdérmica va de 50 a 200mg por día.

## **Testosterona**

Es sintetizada en la mujer en la glándula suprarrenal y en el ovario.

Es fundamental para el desarrollo de la libido que depende primero de la dopamina, LH que estimula la síntesis de testosterona.

Tiene acciones sobre el hueso.

La mayor concentración de receptores se encuentra en el clítoris.

La indicación de la testosterona en la TRH es cuando está disminuida la testosterona y el estradiol.

Ante la carencia de estradiol el organismo trata de aumentarlo, produciendo la aromatización de testosterona a estradiol lo cual, agota las reservas de testosterona.

La SHBG es la proteína transportadora de hormonas sexuales, se debe considerar a esta proteína como un depósito, si está disminuida habla de la absoluta carencia de hormonas sexuales.

La indicación de la TRH debe de ser muy cuidadosa por sus riesgos. Por esta razón es tan importante tener las dosis exactas de inicio y de evolución de las hormonas en el tratamiento.

Vía de aplicación percutánea y/o clitoridiana. El mejor horario es por la noche para simular el ritmo circadiano, de la testosterona.

Dosis en mujeres: 2,5 a 5mg por día.



**Ejemplos de TRH según cuadro clínico, diferencias entre pacientes:  
Paciente sintomática, sin predisposición a enfermedad cardiovascular ni osteoporosis:**

a) Si esta paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama se inicia la TRH con estriol y progesterona.

b) Si esta paciente tiene bajo riesgo de cáncer de mama se inicia la TRH con estriol y progesterona.

**Pacientes sin síntomas, sin predisposición a osteoporosis, ni enfermedad cardiovascular:**

a) Si esta paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama se hace seguimiento clínico, de laboratorio y densitometrías óseas y, se la puede tratar en forma preventiva con progesterona transdérmica para la estimulación osteoblásticas.

Para el diseño de una fórmula es conveniente, tener en cuenta que porcentaje de los estrógenos siempre debe de estar en un 80% de estriol y un 20% de estradiol debido, a las características de cada uno.

**Ejemplo de fórmula transdérmica de inicio:**

- Estriol 1,8 mg
- Estradiol 0,2 mg
- Testosterona 2,5 mg
- Progesterona 50 mg
- DMSO 10%

## **Fitoterápicos utilizados en la menopausia**

### **Indol- 3- carbinol**

Es el principio activo de los crucíferos. Hay trabajos que demuestran que aumenta la conversión del 16 OH estradiol a 2OH estradiol por medio de inducir la citocromo P450 1 A 1 (acción anticancerígena).

También inhibe la oxidación de la LDL y la proliferación de la musculatura lisa (acción antiaterogénica). Dosis 200 a 800 mg de extracto seco.

## **Isoflavonas**

Las isoflavonas contienen principios activos como la: genisteína, la daidzeína y diosgenina. Sobre todo, la genisteína tiene una mayor unión al receptor beta estrogénico que el mismo estradiol, pero con menor acción biológica. Las dosis bajas de genisteína menores a 80 mg por día son sinérgicas con el estradiol. Las dosis de 120mg en adelante son bloqueadoras del receptor alfa estrogénico.

Por esta razón dando isoflavonas en una dosis mínima de 60 mg cada 12 horas, por su vida media, a lo largo de la vida se previene el cáncer de mama. Otro de los efectos de las isoflavonas es el aumento de la SHBG lo que disminuye la hormona sexual libre. También disminuye la aromatasa por lo que produce disminución de la transformación de androstenediona a testosterona y de testosterona a estradiol y viceversa.

También puede disminuir la síntesis de DHEA por inhibir la 3-beta-OH DH. Los trabajos comprueban que la protección de cáncer de mama es posible alcanzando dosis superiores a 20mm/l pues así se asegura su mayor unión a receptores alfa ubicados, en el sistema nervioso central, el sistema vascular y el hueso.

Su acción antiangiogénica también tendría como mecanismo:

- La disminución del EGF, del VGF y el TNF- alfa
- La disminución de la ADN topoisomerasa (replicación)
- La disminución de la tirosinquinasa
- La disminución del stress oxidativo por el estímulo de SOD, glutatión peroxidasa y catalasa

La prevención de cáncer de mama con isoflavonas es logrando su acción antagonista de los estrógenos desde la pubertad.

La única contraindicación de las isoflavonas es en mujeres con hipo o hipertiroidismo debido al alto contenido de yodo en sus moléculas.

## **Red Clover**

El red clover contiene 10 veces mayores concentraciones de isoflavonas que la soja. Sus principios activos son la genisteína y la daidzeína. Tiene los mismos efectos que las isoflavonas que los receptores alfa estrogénicos.

Puede ser utilizado en las dislipidemias de mujeres menopáusicas porque estimula los PPAR y, tiene efectos antiinflamatorios por disminuir la IL 6, y el TNF alfa y por aumentar la IL 10.

Las dosis máximas son 260 mg por día.

### **Cimifuga Racemosa**

Tiene acción estrogénica débil y su principio activo es la formonotenina. Tiene acción pro-apoptótica por medio de las vías de las caspasas (su principio activo: triterpenos).

Tiene una débil acción vasodilatadora por bloquear los canales del calcio.

Bloquea al citocromo P450, por lo que hay que prestar atención a las drogas que el paciente pueda recibir y utilizar esta vía en su metabolismo.

Por su acción estrogénica inhibe los osteoclastos.

Dosis: 20 a 40mg por día.

### **Vitex Agnus Cactus o Arbol Casto**

Este fitonutriente disminuye la prolactina y la FSH. Su acción es por contener progesterona y moléculas semejantes a la testosterona.

Sus principios activos se denominan castisinas (esteroide antimitótico), vitexinas (flavonoides antiinflamatorio) y disper tenoides.

Tiene acción sobre receptores opioides.

Se indica en caso de terapia inicial del climaterio y en síndrome de tensión premenstrual.

Dosis: 250mg de extracto seco dos veces por día.

### **Tribulus terrestris**

Es un fitonutriente que aumenta la LH a través del aumento de la dopamina.

Por esto aumenta la testosterona pudiendo ser útil en el tratamiento de la libido baja, sin efectos adversos.

Produce el aumento del óxido nítrico con leves efectos vasodilatadores. Hay trabajos que demuestran el aumento de los melanocitos, por lo que pudiera producir aumento de la pigmentación.

Dosis: 250 mg a 1 gr de extracto seco.

## **Resveratrol**

El resveratrol es un fitonutriente con múltiples funciones:

- Fito Estrogénica: aumenta la concentración de receptores beta estrogénicos en el endotelio.
- Anti Aterosclerótica: aumenta la síntesis de óxido nítrico y baja la adhesividad plaquetaria.
- Antiandrogénica: inhibe la 5 alfa reductasa que transforma la testosterona en dihidrotestosterona. Por esta acción está indicado en la hiperplasia prostática benigna.
- Anticancerígeno: inhibe la tirosina quinasa, enzima fundamental en el proceso mitogénico.
- Pigmentación: aumenta la síntesis de melanina, podría producir melasma.

La dosis recomendada es de 5 a 50 mg por día de forma trans.

Si el resveratrol es forma cis su dosis debe de llegar a 500mg por su menor acción.

En mujeres menopáusicas la mejor indicación es en aquellas con riesgo de cáncer de mama, y enfermedad cardiovascular.

## **Angelica Sinensis o Dong Quai**

Es un fitonutriente antiinflamatorio, antiespasmódico, vasodilatador, sedante y emenagogo.

Su principio activo es el beta-sitosterol y la cumarina.

Está indicado en el síndrome de tensión premenstrual y en el climaterio.

Dosis: 250mg de extracto seco por día.

## **Enterolactonas**

Son fitonutrientes derivados de los lignanos, metabolizados por las enterobacterias. Tienen cinco acciones fundamentales:

- Inhiben la angiogénesis
- Modula la tirosina quinasa
- Inhibe la 5a reductasa
- Inhibe la aromatasa
- Aumenta la SHBG

El efecto protector de las enterolactonas es en una dosis de 16 mmol en plasma. Para lograr esto se debería tomar una dosis diaria de 30 gr. de polvo seco de lino. Por las acciones descritas están indicadas en la prevención del cáncer y su diseminación, en la hiperplasia prostática benigna y en las mujeres menopáusicas con riesgo de cáncer.

### **Tibolona**

La tibolona es una sustancia sintética que actúa sobre receptores estrogénicos de vagina, hueso y cerebro. (Receptores alfa y beta OH tibolona)

También tiene acción sobre hígado, endometrio y cerebro por receptores androgénicos y progestágenos (delta 4 tibolona).

Por lo tanto, la tibolona tiene efecto estrogénico, progestágeno y androgénico.

Una acción muy positiva según los trabajos es disminuir la PCR ultrasensible. En mujeres menopáusicas está muy difundido su uso, se debería asociar a ella las dosis preventivas de isoflavonas para el cáncer de mama.

Dosis: 1,25 a 2,5 mg por día.

## **Menopausia y Terapéutica Ortomolecular de la osteoporosis**

Las opciones para el tratamiento de la osteoporosis en medicina ortomolecular son varias. Vamos a dejar de lado las terapéuticas convencionales.

Parte del tratamiento de la osteoporosis serán los estrógenos, en el caso de las pacientes que puedan recibirlos.

Las opciones que se describen luego serán para aquellas pacientes que estén usando estradiol o no y todo dependerán del laboratorio y la densitometría ósea.

### **Vitamina K**

La vitamina K es un cofactor para la unión del calcio a la matriz ósea. Su mecanismo de acción es transformando el ácido glutámico (una carga negativa) de osteocalcina en ácido carboxiglutámico (dos cargas negativas). La vitamina K al entregar un electrón logra que se produzca la unión covalente de las dos cargas positivas del calcio al ácido carboxiglutámico.

Las dosis son de 1 mg por día, recordando que es unas vitaminas liposolubles y que se debe dar con intervalos de tiempo por su depósito.

## **Vitamina D**

La vitamina D activa: 1,25 dihidroxicolecalciferol se indica en dosis de 0,25 a 0,5 mcg 2 veces al día.

En los últimos trabajos se conocen nuevas acciones probadas de la vitamina D:

- Modula el sistema inmunológico por lo que sería preventivas de las patologías autoinmunes.
- Estimula la diferenciación de las stem cells a osteoblastos y mioblastos por lo que, produce regeneración muscular y dérmica
- Tiene acción antiangiogénica, demostrado en cáncer de mama, colon, próstata y pulmón. (Esta acción sería por estímulo de la apoptosis por inhibición de la angiogénesis y por estímulo de la diferenciación celular)
- Acción hipertensiva: suprime el eje renina-angiotensina-aldosterona.

Las dosis óptimas para lograr estos efectos según los trabajos de investigación son de 32 ng/ml en plasma. Con esta dosis se mantienen los niveles de PTH y calcio normales. Es fundamental evaluar en sangre la 1,25 diOH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, la PTH, el calcio y el fósforo en sangre y en orina.

La osteoporosis en particular se evaluará por medio de la densitometría.

## **Calcio**

El calcio se debe de indicar preferentemente a través de los alimentos. Si el paciente tolera los lácteos puede consumir un promedio de 1 lt. de leche por día considerando que la absorción del calcio llega al 27%.

En los pacientes que no toleraran los lácteos se indica el calcio quelado en donde, se alcanza una absorción de hasta el 42%.

El calcio en forma de sales: carbonato, pantotenato, lactato, tienen una menor absorción.

El calcio contenido en las hojas verdes como fitatos tienen una absorción menor del 20%.

## **Calcitonina**

La calcitonina es una hormona secretada por las hormonas tiroideas parafoliculares que inhibe la acción de los osteoclastos.

A nivel renal estimula la reabsorción del calcio y del magnesio. Tiene una importante acción analgésica en el dolor de origen óseo. Su concentración plasmática normal es de 10 pg/ml.

Indicaciones: osteoporosis en casos de dolor óseo por micro fracturas vertebrales comenzar con 300 ui/día por vía nasal y disminuir a 100 ui/día luego de eliminado el dolor. Controlar la calcemia y asociar vitamina D y Calcio según laboratorio.

### **Otras indicaciones de la calcitonina son:**

- Metástasis óseas en dosis de 200 a 800 ui/d
- Enfermedad de Paget 200 a 800 ui/día
- Hiperparatiroidismo: 200 a 800 ui 7 día

### **Manganeso**

El manganeso es un mineral que estimula la formación de mucopolisacáridos siendo cofactor en la transformación de la glucosamina en condroitinsulfato. La dosis varía de 2 a 5mg por día de manganeso quelado. Hay que recordar que es un mineral utilizado también por la SOD mitocondrial de todas las células. En exceso puede ser tóxico y producir un síndrome extrapiramidal like reversible.

### **Magnesio**

El 50% del magnesio se encuentra en los huesos, si bien tiene múltiples funciones a nivel muscular, cerebral y energético (cofactor de la citocromo C oxidasa) debe de ser considerado en el tratamiento de la osteoporosis como complemento en dosis de 300 a 900 mg por día (quelado).

### **Ácido fólico**

El ácido fólico tiene una importancia indirecta en el tratamiento de la osteoporosis debido a que su carencia produce aumento de homocisteína y esta, además de la disfunción endotelial conocida estimula la diferenciación de las stem cells hacia osteoclastos y su acción deletérea.



BLOQUE

5

## **ANDROPAUSIA**

DHT - Pregnenolona - Prostatitis - impotencia -  
Cáncer de próstata - Pellets de testosterona -  
Oxitocina - Somatopausia - Test de inducción de  
GH - Diagnóstico de reposición con GH -  
Bibliografía - Trabajos de Investigación  
Seleccionados

---



## Andropausia

La andropausia o virinopausia es la disminución de la capacidad viril del hombre, asociada a la disminución, por la edad de la testosterona. Su iniciación varía entre los 45 y 60 años.

Los síntomas clínicos más frecuentes son: la caída de la libido y la disfunción eréctil y/o impotencia. En el laboratorio va a ver disminución de testosterona, y de la DHEA.

La testosterona tiene una curva a lo largo de la vida, llegando un máximo en la pubertad, una primera disminución a los 30 años, una segunda a los 45 años y a los 70 años solo se tiene un 30% de máximo.

Hay otras causas que producen disminución de la testosterona NO andropáusicas, pero que colaboran: el abuso del alcohol, la terapia con anticonvulsivantes, la terapia con corticoides, el hipertiroidismo, el hipogonadismo secundario a obesidad.

La testosterona es una hormona que está sintetizada por la célula de LEYDIG a un ritmo de 7 mg al día en el hombre y 7.5mg por día en la mujer.

Es trasladada en el plasma libre y conjugada a la SHBG, en la saliva se encuentra en un estado libre en un 90% y representa al 10% de la plasmática.

Fue aislada de testículo de buey en 1935 e introducida como tratamiento en 1937.

Es una hormona inactiva que se transforma en activa por la 5 $\alpha$  reductasa y así se vuelve 5 hidroxitestosterona.

La 5  $\alpha$  reductasa se encuentra en la próstata, la piel, los testículos y los ovarios.

La testosterona se intercambia con el estradiol y la androstenodiona (otra hormona anabólica) se intercambia con androsterodiona por la aromatasa, esta enzima es muy abundante en tejido adiposo, piel, hígado y sistema nervioso central.

## **Efectos metabólicos de DHT**

1. Estimulo de síntesis proteica= aumenta la masa muscular
2. Protege contra la osteoporosis
3. Mejor la función de los receptores a la insulina
4. Regula el sistema inmunológico
5. Aumenta el peso en desnutridos y acelera la cicatrización de las heridas.

En los últimos años muchos trabajos han demostrado que la testosterona mejora la disfunción endotelial en pacientes con isquemia miocárdica durante el ejercicio.

También se ha demostrado que disminuye las citoquinas pro inflamatoria, disminuye la insulinoresistencia por lo que la deficiencia de testosterona hoy se relaciona con aumento del riesgo cardiovascular.

Los síntomas más frecuentes narrados por pacientes con andropausia, disminución de la libido (80%), depresión, irritabilidad, disminución de la libido (80%), artralgias, ondas de calor y disfunción eréctil (80%).

La testosterona baja, puede disminuir la densidad ósea, llevando lentamente al hombre a una osteoporosis. Esto puede estar agravado por los hábitos del paciente: sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, dietas deficientes en calcio y Vit. D y exceso de café.

## **Laboratorio que se debe solicitar en un paciente con andropausia**

- Testosterona total
- Testosterona libre
- SHGB1
- 17-beta Estradiol
- DHEA
- PRL
- IgF 1
- LH
- FCH
- PSA libre y total
- Dopamina

Si fuera necesario estudio fosfocálcico y Vit D por osteoporosis

## **Visión Orthomolecular de la Adrenopausia**

Es la disminución de la suprarrenal por envejecimiento. Se caracteriza por la disminución de DHEA-S (parte activa de la DHEA).

Los síntomas pueden abarcar los mismos que los de la andropausia, además de aumentar el tejido adiposo. La DHEA tiene una acción estimuladora de ciclo de Krebs por desviar la vía de las pentosas para que aumente la acetil CoA y produzca mayor ATP.

Además de DHEA-S mejora la acción de la Ig F1. Por todo esto la disminución de otra cosa distinta de la DHEA es que hay mayoría de receptores en el cerebro a la DHEA, y se vio su papel importante en la síntesis de mielina. Por ello el déficit de DHEA es un factor de riesgo de demencia y de depresión.

La pregnenolona tiene acciones similares y más número de receptores en el SNC por eso se pueden indicar juntas.

## **Pregnenolona**

La pregnenolona es sintetizada en la suprarrenal y en el cerebro a nivel mitocondrial. Si síntesis es estimulada por:

- ù ACTH
- ù LH
- ù FSH
- ù ANGIOTENSINA II

El cerebro tiene 10 veces mayor cantidad de pregnenolona que DHEA, eso nos hace pensar en la importancia de esta hormona en las demencias.

Hoy sabemos que es antagónica de GABA, por lo que puede producir irritabilidad si está en exceso. También interactúa con el N metil D'aspartato. El NMDA es un medidor de la memoria, el aprendizaje y el humor. Por esta razón la disminución de la pregnenolona generaría depresiones.

## **Indicaciones de la pregnenolona**

Demencias seniles y preseniles, esclerosis múltiple, ELA, Vir Menopausia y menopausia. Su dosis varía de 10-100 mg.

## **Tratamiento de la virinopausia**

Cuando iniciamos una TRH en un hombre pretendemos normalizar los niveles séricos de testosterona.

Regularizar su ritmo circadiano.

Normalizar el metabolismo de la DHT y del estradiol.

### **Testosterona Oral:**

Existen distintos tipos de hormonas sintéticas, pero no se recomienda su uso. La metil testosterona es tóxica hepática y altamente carcinogénica, por otro lado la testosterona por vía oral tiene muy pobre disponibilidad, hace picos plasmáticos cortos y muy elevados, hasta 20 veces la producción fisiológica, para luego caer. Esto la hace peligrosa e inefectiva.

El médico debe de poder seguir el ritmo circadiano de la TRH haciéndolo lo más fisiológico posible.

La testosterona inyectable tiene los mismos problemas de la vía oral, es sintética, carcinogénica, y produce grandes flotaciones en el plasma.

Las concentraciones de los metabolitos, de la testosterona, DHT y el estradiol en un hombre pueden estar fuera de los valores normales con la TRH de testosterona sintética. Esto lo hace muy peligroso por el cáncer de próstata dependiente de testosterona o de estradiol.

Siempre que comenzamos el tratamiento de Viri Nopausia nos valemos de los niveles iniciales del laboratorio. Si el paciente no tiene ningún antecedente prostático comenzamos de DHEA y evaluamos los resultados de: testosterona, estradiol, DHeA, y SHBG a los 30 días. Si aún no mejoró se indica: testosterona en gel en una dosis de 25-100 mg con una mezcla de DMSO al 10%.

El área de aplicación mejor indicada es el escrotal dado que tiene mayores receptores a la DHT. Se ha visto que un área de 7.5m<sup>2</sup> puede liberar 2.5mg de testosterona en 24 hs dependiendo de la dosis. Ese es un dato del nivel de absorción en relación a otras áreas de la piel. Se realizan controles a los 30 días.

Es muy importante saber cuáles son los niveles de estradiol dado que cada paciente puede aromatizar en forma diferente según el nivel de tejido adiposo y de depósitos de testosterona que tengan: los niveles de SHBG me dan una idea del nivel de testosterona.

Si la SHBG está alta y la testosterona libre está baja, es posible que tenga depósitos aumentados, allí cobra importancia ver el estradiol.

Un paciente con testosterona baja y estradiol alto tiene un mayor riesgo de cáncer de próstata de alta malignidad en ese caso se impone revisar el PSA, tacto rectal, y ecografía prostática. Si todo es normal podemos regular la aromatasa.

### **Moduladores de la aromatasa:**

Enterolactona (derivada del polvo de lino), CHRYSINA, o inhibir la aromatasa con anastrozole por 30 días luego se podrá volver a chequear el estradiol y la testosterona.

Si el paciente tiene testosterona total baja, DHT baja, estradiol bajo y SHBG baja, se realiza el chequeo prostático y se indica gel de testosterona, DHEA y se puede asociar zinc quelado, porque la 5 $\alpha$  reductasa depende de zinc. Si nuestro paciente presenta estas características y por lo tanto tiene la libido baja, está indicado asociar el Trébol terrestre, este aumentará su dopamina, LH, su testosterona y el óxido nítrico para mejorar la potencia.

### **Hiperplasia prostática benigna**

Cuando un paciente tiene HPB debemos disminuir la 5 HT, por lo que comenzamos con finasteride en dosis de 5mg para inhibir la 5 $\alpha$  reductasa y anastrozole para inhibir la aromatasa, a los 30 días se puede evaluar el tamaño de la próstata. Si el tamaño de la próstata no presenta signos y síntomas importantes, la 5 $\alpha$  reductasa se puede inhibir por medio de moduladores como:

Saw palmetto o serenoa reprens; finasteride, licopeno, licorice, pygeum africanum, polvo de Lino curcuma longa, resveratrol.

En el caso de que el paciente padezca una HPB también hay que modular la aromatasa para que aumente el estradiol, las enterolactonas son elegidas por, no solo modular la aromatasa sino también por inhibir la 5 $\alpha$  reductasa, la tirosinaquinasa y sobre todo por inhibir la angiogénesis.

## **Prostatitis**

Muchos pacientes con andropausia pueden presentar una prostatitis y esta se puede confundir con una HPB. Si el paciente presentara algunos signos prostáticos se puede indicar tratamiento con pygeum africanum que disminuye el FgF2 y antibióticos por 10 días. Si el diagnóstico era prostatitis, debe disminuir el PSA a los 30 días.

Si el PSA no disminuye corresponde hacer biopsia.

## **Disfunción eréctil - impotencia**

El paciente con virinopausia puede tener una disminución de la libido. Si su testosterona es normal, y todos los parámetros clínicos son normales deberíamos pensar en una causa psicogénica, esta corresponde al 50% de los casos.

En esta población el tratamiento se debe hacer según la causa que la produzca. A saber:

- Trastorno de ansiedad generalizada
- Stress grado I, II, III
- Síndrome de fatiga crónica
- Depresiones

La libido baja puede ser ayudada en su tratamiento con: fenilalanina, Trébol terrestre para aumentar la dopamina, zinc quelado para favorecer el pasaje de testosterona a DHT. Si la testosterona fuera baja como antes se dijo se puede comenzar con DHEA y gel de testosterona en dosis crecientes con controles mensuales. Otro coadyuvante es la YOIMBINA, sustancia que mejora la disfunción eréctil por producir el bloqueo alfa simpático mimético. Otro fitonutriente que se puede utilizar es la CATUABA por su acción vasodilatadora.

## **Cáncer de próstata**

Los pacientes con virinopausia que ya son prestadores de cáncer de próstata tienen contraindicada la TRH, siendo de crucial importancia el control de la 5 $\alpha$  reductasa y de la aromatasa.

## Pellets de testosterona

Estos son formas de introducir la testosterona bioidéntica, de forma subcutánea, de esta manera la testosterona durará con una liberación constante de 4 a 6 meses, pasando en forma directa a la sangre, este método fue aprobado por la FDA en 1972 para el hipogonadismo masculino, combinado con anastrozole 1 mg por día para inhibir la aromatización. Recién en el año 2008 el laboratorio Slate farmacéutic fue quien lo comenzó a comercializar.

Se puede sacar información de [www.smsna.org](http://www.smsna.org) Sociedad de Medicina Sexual de América del Norte.

Luego marcas como testopel endo pharmaceutical INC se aseguran de avisar a toda la población las contraindicaciones y los posibles efectos adversos que pudieran ocasionar.

Hombres que tengan cáncer de mama, está totalmente contraindicado. Hombres que podrían llegar a tener Cáncer de próstata también está totalmente contraindicado y aquellos que ya han sido tratados, pueden estar con mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata o agrandarlo, es decir que el laboratorio se protege y aclaran que testopel no está aprobado para el uso en mujeres, además aclaran que podría aumentar el riesgo de ataques cardíacos y/o ACV por aumento de la coagulación.

Sabemos que la testosterona puede aumentar la eritropoyetina, y por lo tanto aumentar la viscosidad de la sangre. Aclaran que no se ha demostrado que testopel sea seguro y efectivo para mejorar el rendimiento deportivo, por lo cual no se debe usar para este fin.

Por supuesto que con esta dosis de aplicación el médico ya no puede cambiar la dosis una vez introducido, por lo tanto, hay que considerar el riesgo de necesitar una extirpación quirúrgica en caso de que se quiera detener la liberación de testosterona, por lo tanto, la elección del paciente es crucial.

## **Efectos Adversos a tenerse en cuenta son:**

1. Erecciones más frecuentes y duraderas de lo normal
2. Aumento del deseo sexual exagerado
3. Náuseas, vómitos,
4. Edemas del tobillo
5. Aumento del vello corporal,
6. Calvicie de patrón masculino y acné,
7. Supresión de ciertos factores de coagulación, V, VII y X
8. Cefaleas, ansiedad, depresión, agresividad, psicosis
9. Inflamación y dolor en el sitio de implantación
10. Reacción anafilactoide (aparición repentina de una reacción alérgica)
11. IAM, ICC, ACV
12. Hepatotoxicidad
13. Infertilidad
14. Abuso por sus efectos psicológicos y fisiológicos gratificantes

Por contraposición a los riesgos de hipercoagulabilidad, la testosterona es una hormona cardioprotectora, sobre todo porque disminuye de protrombina y el factor VII en hígado de rata, por lo tanto, no tiene un efecto tan riesgoso sobre la modulación de la hemostasia.

La abstinencia al disminuir la testosterona francamente se siente varios meses, y el paciente puede acusar todo lo que significa el hipogonadismo hipogonadotrófico con depresión, fatiga disminución de la libido, disfunción eréctil, insomnio etc, lo cual lo conduce a solicitar nuevamente la colocación.

Hay que tener muchísimo cuidado en mujeres dado que como dijimos aún no está aprobado y las dosis pueden tener diferentes caminos bioquímicos. Por lo cual hay que conocer el movimiento bioquímico en cada paciente, Pudiendo llegar a producir hirsutismo, cambios del ciclo si fueran mujeres premenopáusicas acné, alopecia androgénica y todo tipo de masculinización.

En ambos sexos se ha visto que a los 2 años de tratamiento pueden comenzar con alopecia y aumento del hematocrito. Hay que tener muy en cuenta las reacciones autoinmunes, está documentado dermatitis, pero falta aún la documentación sobre patologías autoinmunes, dormidas, o ya preexistentes por las cuales no se ha tenido en cuenta la estimulación del sistema inmunológico en contacto directo con la testosterona subcutánea y con los excipientes de los pellets.



Además, hay que considerar los efectos adversos del anastrozol a saber:

- Cefaleas mareos náuseas
- Erupción cutánea, alergias
- Dolor articulares Osteoporosis
- Pérdida de apetito.
- Aumento colesterol y gamma GT
- Somnolencia
- Síndrome del túnel carpiano
- Diarrea

El laboratorio imprescindible para conocer bien a nuestro paciente es: la testosterona total libre y biodisponible, el 17 beta estradiol, la FHBG, la DHEA, la IGF1, LH, FSH, el PSA total y libre el estudio fosfocalcico, el hematocrito y los triglicéridos.

Insisto en que las dosis deben ser personalizadas según la edad, la testosterona basal, y los marcadores oncológicos, el peso corporal y las medidas antropométricas, los controles de la función hepática y del hematocrito cada 3 meses y se propone conocer todos los movimientos del laboratorio de nuestro paciente durante los 6 meses previos utilizando testosterona bioidéntica en geles, para conocer la dinámica de la misma en el paciente y poder personalizar aún más todo el tratamiento. De esta forma el paciente va a poder saber si hubo crecimiento prostático, si hubo algún tipo de manifestación de sobredosis o dosis bajas que se haya podido utilizar, ajustarla y por lo tanto hacer una indicación de pellets para 6 meses mucho más exacta.

Aunque en mujeres aún la testosterona en pellets no está aprobada, hay trabajos que demuestran que puede llegar a prevenir el cáncer de mama disminuyendo la proliferación celular si se tiene un tenor aumentado testosterona sobre estrógenos.

Hay otros trabajos que muestran la disminución de la recidiva del cáncer de mama, la colocación peritumoral de testosterona, ha disminuido el tamaño del tumor.

También hay que considerar que hay informes de cáncer de mama triple negativos para estrógenos progesterona y receptores ER, que no se sabe si pueden reaccionar positivamente a la testosterona debido a que pueden tener receptores androgénicos.

Urology. 2015 Feb;85(2):279-82. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.012.

Robert Benjamin Greenblatt and his many pursuits: an unlikely founder of the testosterone pellet. Reinstatler L1, Klaassen Z1, McCraw CO1, Chen R1, Terris MK1, Neal DE Jr1, Lewis RW2, Smith AM1. Asian J Androl. 2018 Mar-Apr;20(2):195-199. doi: 10.4103/aja.aja\_51\_17. Association of subcutaneous testosterone pellet therapy with developing secondary polycythemia. Rotker KL1, Alavian M Send to Cureus. 2017 Aug 11;9(8):e1560. doi: 10.7759/cureus.1560. Testosterone Pellet Associated Dermatitis: Report and Review of Testopel related Cutaneous Adverse Effects. Send to J Sex Med. 2017 Jan;14(1):47-49. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.11.305. Epub 2016 Dec 15. Testosterone Pellet Implantation Practices: A Sexual Medicine Society of North America (SMSNA) Member Questionnaire. J Urol. 2016 Dec;196(6):1715-1720. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.110. Epub 2016 Jun 7. Hematocrit Response and Risk Factors for Significant Hematocrit Elevation with Implantable Testosterone Pellets. Send to , observational study. Res Vet Sci. 2016 Oct;108:1-7. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.07.005. Epub 2016 Jul 6. Experimental elevation of wildlife testosterone using silastic tube implants. Climacteric. 2016 Apr;19(2):198-203. doi: 10.3109/13697137.2015.1136925. Epub 2016 Feb 9. Effect of testosterone therapy on the female voice Send to Sex Med. 2015 Sep;3(3):165-73. doi: 10.1002/sm2.76. Epub 2015 Aug 12. Comparison of the Effects of Testosterone Gels, Injections, and Pellets on Serum Hormones, Erythrocytosis, Lipids, and Prostate-Specific Antigen. Send to Aging Male. 2015;18(4):217-27. doi: 10.3109/13685538.2015.1048218. Epub 2015 Jul 28. Evolution of testosterone treatment over 25 years: symptom responses, endocrine profiles and cardiovascular changes. Maturitas. 2015 Nov;82(3):291-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.002. Epub 2015 Jun 24. Testosterone and breast cancer prevention. Send to J Sex Med. 2015 Jun;12(6):1375-80. doi: 10.1111/jsm.12897. Epub 2015 Apr 30. The nanochannel delivery system for constant testosterone replacement therapy. Send to Gen Comp Endocrinol. 2015 Feb 1;212:100-5. doi: 10.1016/j.ygcn.2015.01.007. Epub 2015 Jan 23. Towards more physiological manipulations of hormones in field studies: comparing the release dynamics of three kinds of testosterone implants, silastic tubing, time-release pellets and beeswax. Adv Healthc Mater. 2015 Feb 18;4(3):446-51. doi: 10.1002/adhm.201400348. Epub 2014 Oct 1. Delivering enhanced testosterone replacement therapy through nanochannels. Send to Theriogenology. 2014 Oct 1;82(6):851-6. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.06.013. Epub 2014 Jun 30.

Effect of melatonin implants on spermatogenesis in the domestic cat (*Felis silvestris catus*). Send to J Sex Med. 2009 Nov;6(11):3177-92. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01513.x. Epub 2009 Sep 29. Subcutaneous testosterone pellet implant (Testopel) therapy for men with testosterone deficiency syndrome: a single-site retrospective safety analysis. Curr Sex Health Rep. 2014;6(4):265-269. A Review of Testosterone Pellets in the Treatment of Hypogonadism. Send to Drug Dev Ind Pharm. 2015 Feb;41(2):342-52. doi:10.3109/03639045.2013.866140. Epub 2013 Dec 9. Feasibility of poly ( $\epsilon$ -caprolactone-co-DL-lactide) as a biodegradable material for in situ forming implants: evaluation of drug release and in vivo degradation. Zhang X1, Zhang C, Zhang W, Meng S, Liu D, Wang P, Guo J, Li J, Guan Y, Yang D. Send to J Am Osteopath Assoc. 2013 Dec;113(12):921-5. doi: 10.7556/jaoa.2013.071. Subcutaneous pellet testosterone replacement therapy: the "first steps" in treating men with spinal cord injuries. Send to Maturitas. 2013 Dec;76(4):342-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.002. Epub 2013 Sep 10.

### **Oxitocina: la hormona del amor**

Hace unos años se conoce que la oxitocina no solo es la hormona del parto y de la lactancia, sino que también se libera durante el orgasmo junto con endorfinas. Por esta razón es que se le ha dado ahora un nuevo uso, ya sea por vía nasal o sublingual.

Se ha visto que en el hombre mejora la erección, la calidad de la eyaculación, que produce apego de las parejas y que favorece el deseo. Por otro lado, la estimulación del cuello uterino es la que fisiológicamente aumenta la producción y liberación de oxitocina y endorfinas en el acto sexual.

En el hombre durante el orgasmo la oxitocina aumenta 5 veces y en la mujer mucho más por lo que le da la posibilidad de orgasmos múltiples. Por lo tanto, hay que tenerlo en cuenta para los tratamientos de anorgasmia además de disfunción eréctil.

Conociendo los neurotransmisores del sexo sabemos que la libido sexual esta mediada por la dopamina y la testosterona, la excitación sexual por el óxido nítrico y la acetil colina y el orgasmo por la noradrenalina, serotonina, oxitocina y endorfinas por lo tanto tratamos la libido sexual baja con precursores de la dopamina y precursores de la testosterona y también se puede agregar el uso de la oxitocina nasal para el apego entre las parejas.

En la fase de excitación lo tratamos con precursores del óxido nítrico y de la acetilcolina, llamada fosfatidilserina. Una fórmula que se da como ejemplo es la arginina 500mg con vit C 250 mg, magnesio 300 mg fosfatidilserina 500 mg. Además, se puede hacer toda la normalización de neurotransmisores para la disminución de lalibido por stress como por andropausia pueda ser mejorada.

Hay trabajos en donde la oxitocina ha disminuido por razones de disbiosis o de alteración de la flora intestinal, por esto normalizar la flora intestinal en una población es importante por lo cual se normalizarían los partos.

La oxitocina puede ser medida en la saliva, y se ha visto en adolescentes con trastorno del espectro autista y con trastornos de la conducta que esta baja, es decir que también es una hormona que se puede usar para mejorar las reacciones emocionales y las relaciones en familia, parejas y relaciones sociales en general.

Trabajos que muestran que con 24 UI de oxitocina Intranasal, los pacientes adultos que padecían de adversidad en la infancia, se manifestaron mejorando las capacidades y procesamiento de sus emociones. Todo esto se aprendió a partir del estudio de los monos bonobos que mostraban una mayor sexualidad que otras especies, debido a que con eso podían tramitar el stress y la violencia.

La oxitocina impacta sobre las vías dopaminérgicas en el sistema mesolímbico y dispara el reflejo de recompensa y de reconocimiento de filiación por lo tanto ya se comercializa para su utilización por la vía nasal y sublingual en dosis promedio entre 10 mg y hasta 25 mg y se puede llegar a producir de forma magistral.

## **Somatopausia**

La endocrinología convencional sólo trata la deficiencia de hormona de crecimiento cuando es patológica, reservándolo para los niños.

Considera que la GH declina con la edad, que esto no es una enfermedad, por lo tanto, en el adulto no se trata.

Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2003 Jul-Aug;(4):71-4.

[Modifying action of oxytocin on the biological properties of the causative agents of anaerobic non-clostridial infection].

La medicina anti-envejecimiento considera que la disminución de la GH con la edad es responsable de muchos signos y síntomas del envejecimiento que merecen ser tratados por sus beneficios.

El GHRH hipotalámico estimula la adenohipófisis para la secreción de GH. El pico de GH ocurre en la pubertad y comienza a disminuir a los 20 años. A los 60 años la mayoría de las personas presenta niveles de secreción muy semejantes a pacientes jóvenes con hipopituitarismo por lesión de la hipófisis. La GH se sintetiza por picos, siendo más numerosa y grande a la noche.

La GH en los órganos periféricos actúa a través de un mediador denominado SOMATOMEDINA C (IGF/1). La somatostatina es el principal inhibidor de la GHRH manteniendo los niveles normales de GH.

En promedio la GH disminuye un 14% por década, pero esta disminución es muy marcada a partir de los 40 años. Paralelamente la IGF-1 disminuye, pero en 30% hasta el 50% por década.

También ocurre la disminución inicial del GHRH y el aumento de la somatostatina que es el inhibidor por excelencia del GHRH.

PLoS One. 2013 Oct 30;8(10):e78898. doi: 10.1371/journal

Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin.

### **Relaciones entre la Somatopausia y el Hiper corticismo (síntomas comunes):**

- OSTEOPENIA
- SARCOPENIA
- FATIGA
- CAIDA DE LA CAPACIDAD AEROBICA
- AUMENTO DE LA GRASA CORPORAL TOTAL Y ABDOMINAL - INTOLERANCIA A LA GLUCOSA
- DISLIPIDEMIA
- CARDIOPATÍAS Y ALTERACIONES VASCULARES
- AUMENTO DE LA FRAGILIDAD CAPILAR Y DE LA PIEL
- DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN AUTOINMUNE
- DISMINUCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA
- DEPRESIÓN
- DISMINUCIÓN DEL SUEÑO, ESPECIALMENTE SUEÑO DELTA - ANSIEDAD
- AISLAMIENTO SOCIAL
- INESTABILIDAD EMOCIONAL .

## **Laboratorio solicitado en somatopausia**

- GH PLASMÁTICO
  - IGF-1 PLASMÁTICO
  - IGF BP-3
  - SOMATOSTATINA
  - MARCADORES ONCOGENICOS
1. CA 19-9 (COLON/PANCREAS)
  2. CA 15-3 (MAMA)
  3. CA 125 (OVARIO)
  4. CIFRA 21-1 (PULMÓN)
  5. CA 72-4 (ESTÓMAGO)
  6. BTASTAT (VEJIGA)
  7. CEA
  8. PTH
  9. PSA LIBRE Y TOTAL
  10. ETCÉTERA

## **Test de inducción de GH**

Prueba de arginina, es la más usada para evaluar la secreción de la adenohipófisis.

Se utiliza 0,5 gr de arginina por kilo y, se toma muestras de sangre en estado de reposo basal, 30 min, 35 min, 60min, y 90min.

## **Funciones de la IGF-1 en el corazón**

Aumenta la contractilidad cardiaca, por lo que aumenta el volumen y la fracción de eyección tanto en insuficiencia cardiaca incluso después de un infarto.

Su mecanismo de acción es facilitar el mecanismo de la glucosa y la disminución de los niveles de insulina por el ejercicio cardiaco mejorando el perfil lipídico.

La GH disminuye la PCRu alta en casos de somatopausia con disfunción endotelial. También normaliza la capa media e íntima de la carótida en pacientes cardiopatas después de 3 meses de uso.

La GH no actúa sobre los niveles de colesterol total ni de HDL.

## **Funciones de la IGF-1 en el sistema nervioso central**

La GH mejora la capacidad cognitiva, el estado de alerta, la memoria, la motivación y la capacidad laboral.

Se supone que mejora la estabilidad emocional por haber receptores de GH a nivel del hipocampo y del plexo coroide.

## **Funciones de IGF-1 en el sistema inmune**

La IGF-1 es necesaria para la maduración y el funcionamiento del LINFOCITO. Restaura la involución del timo que ocurre en el envejecimiento de las ratas y ha sido positiva en la elevación de las LB y LT disminuida por stress.

### **Funciones IGF-1 en el hueso**

LA GH aumenta la formación y el grosor de la cortical del hueso teniendo en esta función un efecto sinérgico con el ejercicio lo cual es muy positiva en el tratamiento coadyuvante de la osteoporosis

### **Efectos colaterales**

Inconvenientes

- Parestesias
- Artralgias
- Edemas

La conducta a tomar es comenzar a disminuir la dosis y evaluar mensualmente al paciente.

La diabetes y la disminución de la tolerancia a la glucosa no son consideradas contraindicaciones para el tratamiento con GH en el caso de tener el paciente una retinopatía proliferativa es la única contraindicación absoluta de GH en diabetes.

### **Diagnóstico de reposición con GH**

Los pacientes con IGFBP3 normal o alta y con IGF-1 baja no son pasibles de tratamiento debido, a que la IGFBP3 es un depósito plasmático de GH que nos está hablando de que no hay carencia de GH.

En estos casos se realiza la prueba con arginina y se puede indicar precursores de GH.

Los pacientes con IGFBP3 baja e IGF-1 normal si son pasibles de tratamiento, dado que el depósito plasmático está carente, aunque, la función de la IGF-1 se encuentre normal.

Pacientes con IGFBP3 baja e IGF-1 baja son los pacientes con mayor indicación médica de hormona de crecimiento. Estos datos de laboratorio se observan en pacientes terminales por SIDA, cáncer, anorexia, insuficiencias cardiacas con sarcopenias extremas.

## **Dosis**

Anteriormente se utilizaban en el adulto las dosis utilizadas en pediatría. A saber 0,3 ui/Kg por día lo cual producía un aumento en 3 meses del 12% de la masa muscular y una disminución del 9% de la masa grasa.

Estas dosis aún se indican en los casos terminales, pero la dosis actual indicada en antiaging es 1ui/día (0,33 mg).

Para los pacientes con IGF-1 menor de 800 ngr/ml se indican:

- 4ui/semana (máximo 0,5 ui/día)
- 1 ui=0,33mg
- 1,33 mg =4 ui
- 8 mg=24 ui (saizen)

## **Conclusiones**

El tratamiento con pequeñas dosis de GH combinadas con dietas restrictiva produce la disminución de la grasa visceral, el aumento de la masa muscular y, la consecuente mejora de la resistencia insulinita observada en obesos y diabéticos tipo II



Has completado el material de estudio.



**eimo**

[www.eimo.com.ar](http://www.eimo.com.ar)

