

Interacción Genética Molecular Entre el Aprendizaje, el Microbioma y la Resiliencia en Salud

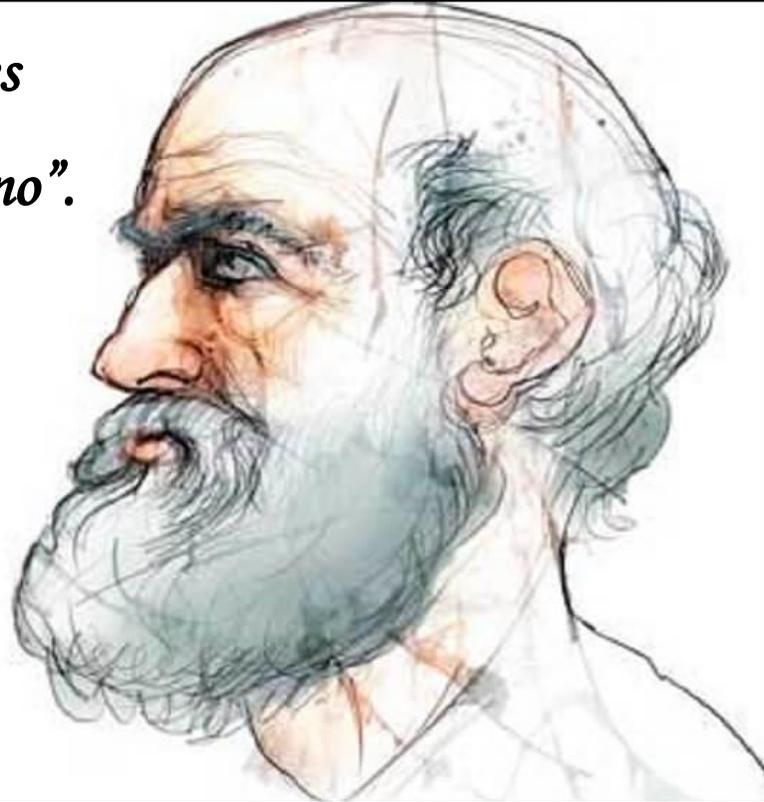
Ubier Gómez, MD
Toxicólogo Clínico

Profesor Pre y Postgrado de Farmacología y Toxicología
Universidad de Antioquia



*“Todas las enfermedades
comienzan en el intestino”.*

Hipocrates
460 - 370 a. C.



*“Las enfermedades no nos llegan
de la nada. Se desarrollan a partir
de pequeños pecados diarios contra
la naturaleza”.*

Estudios de Asociación de Genoma Completo (GWAS),

- El uso de estudios de asociación de genoma completo (GWAS), para identificar variantes genéticas humanas asociadas con fenotipos de microbioma ha resultado ser un desafío.
- Un objetivo importante de la investigación del microbioma es definir qué tipos de microbios viven en un cuerpo humano sano.
- No obstante, las comunidades de microbios pueden ser muy diferentes de una persona sana a otra. Incluso, son diferentes de un lugar a otro en el mismo individuo. Esta variabilidad hace que describir el microbioma “normal” sea una meta y una tarea desafiante

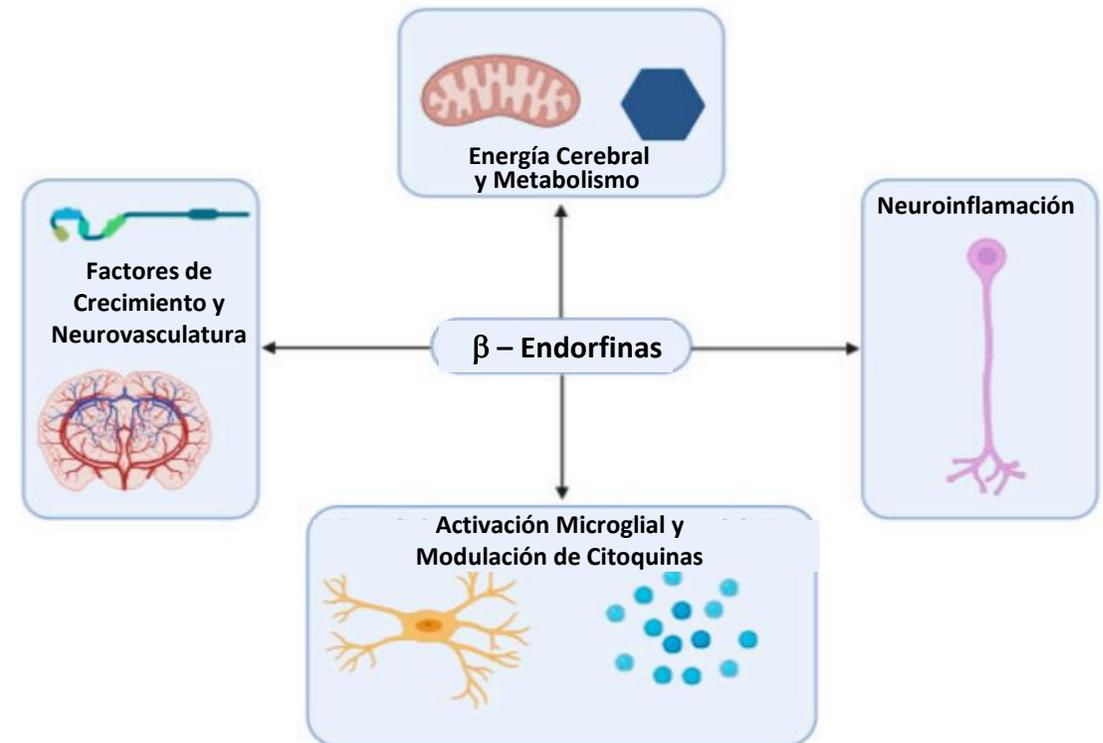
La Microbiota y las Enfermedades

- Algunas enfermedades crónicas no transmisibles de la sociedad desarrollada (atopias, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias, cáncer y algunos trastornos de la conducta) se asocian a disbiosis: pérdida de riqueza de especies en la microbiota intestinal y desviación del entorno microbiano ancestral.
- Los cambios en la transmisión vertical del microbioma, el uso de antisépticos y antibióticos y los hábitos dietéticos de la sociedad industrializada parecen estar en el origen de la disbiosis.
- Generar y mantener diversidad en la microbiota es un nuevo objetivo clínico para la promoción de salud y la prevención de enfermedades.

Funciones de las β -Endorfinas en el Estrés, Comportamiento, Energía Cerebral y Metabolismo

Si bien son más conocidos por sus propiedades antinociceptivas y **naturaleza aliviadora del estrés**, también influyen en la función y el comportamiento homeostáticos.

Su impacto sobre el sistema inmunológico es inhibitorio en general, pero las excepciones situacionales y regionales hacen imperativo realizar más estudios; aunque el opioide mu El receptor es su objetivo principal, los efectos del péptido se extienden más allá de él.

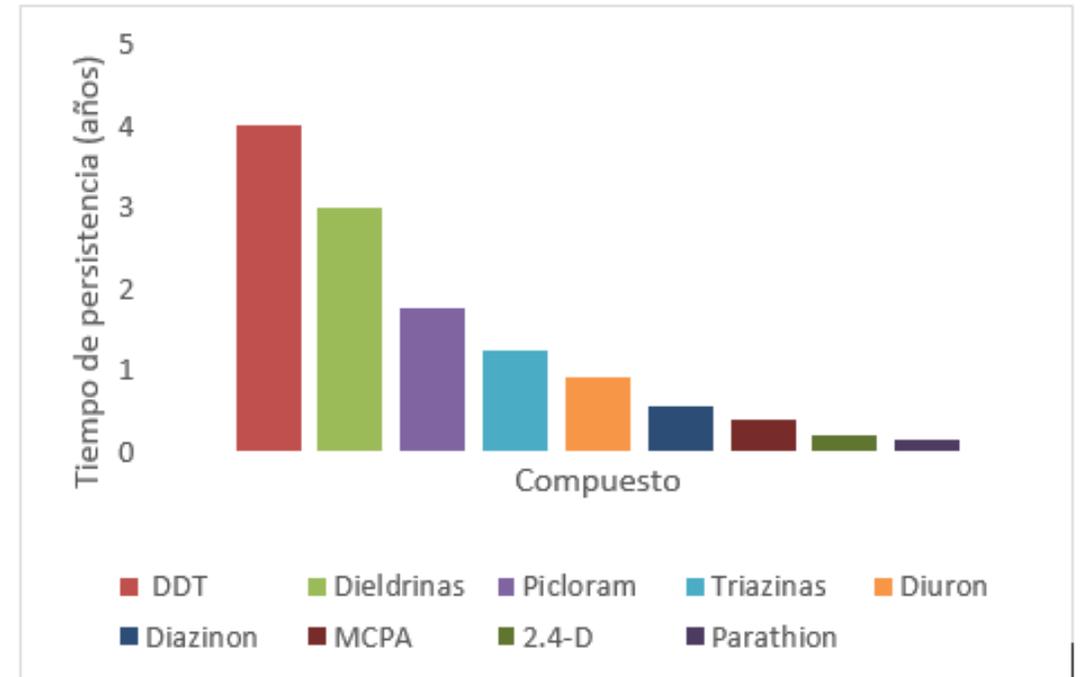


Autolesión No Suicida (NSSI)

- La autolesión no suicida (NSSI) es un comportamiento prevalente y perjudicial que afecta a individuos con y sin psicopatología adicional.
- La evidencia transversal sugiere que el sistema opioide endógeno, y/ especialmente las β -endorfinas, está involucrado en la psicopatología de la autolesión no suicida.

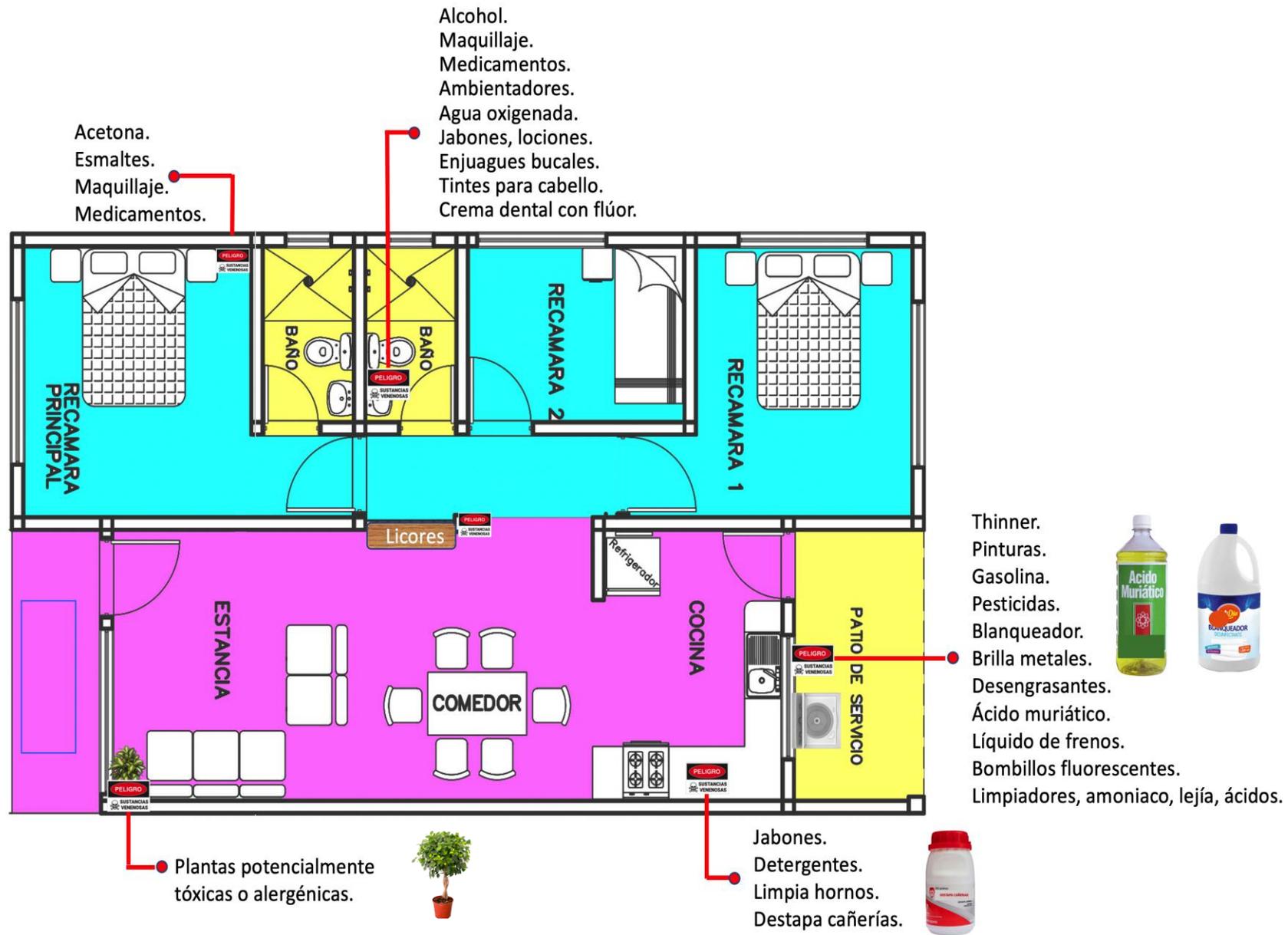
Definición de Xenobióticos

- Los xenobióticos son sustancias químicas que normalmente no están presentes en el entorno de los organismos vivos. Se consideran principalmente sustancias sintéticas, químicas y endobióticos, cuando están presentes en concentraciones más altas que sus niveles normales, o toxinas producidas como mecanismo de defensa, por algunos hongos, bacterias o incluso hierbas¹.
- Desde el punto de vista del metabolismo, pueden definirse como sustancias químicas extrínsecas al metabolismo normal de un organismo vivo².
- Los alimentos con su variedad de compuestos dietéticos, sustancias químicas y contaminantes ambientales, así como los medicamentos, se consideran xenobióticos para el cuerpo humano².



Niveles de persistencia relativa de compuestos xenobióticos en suelos.

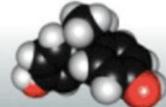
Conviviendo con los Tóxicos en el Hogar



Los Disruptores Endocrinos son Ubicuos

No estamos expuestos a una sustancia única que daña nuestro organismo, sino a un "cóctel de químicos" de diferentes disruptores endocrinos, que afectan de manera diferente a cada persona, siendo los niños, más vulnerables, porque no pueden detoxificar al mismo nivel que los adultos y sus órganos están en constante crecimiento y desarrollo, disponiendo de más tiempo para desarrollar patologías.

1

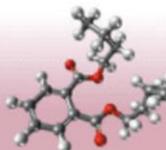


Fenoles
Bisfenol A, Parabenos, Benzofenoles, Triclosán

Se utiliza para para
Protección de envases alimentarios
Dan forma y resistencia a los plásticos

Se encuentran en
Tickets, botellas de agua, conservas, juguetes.
Cosméticos, productos capilares, protector solar.
Detergentes, textiles, productos de limpieza, material escolar.

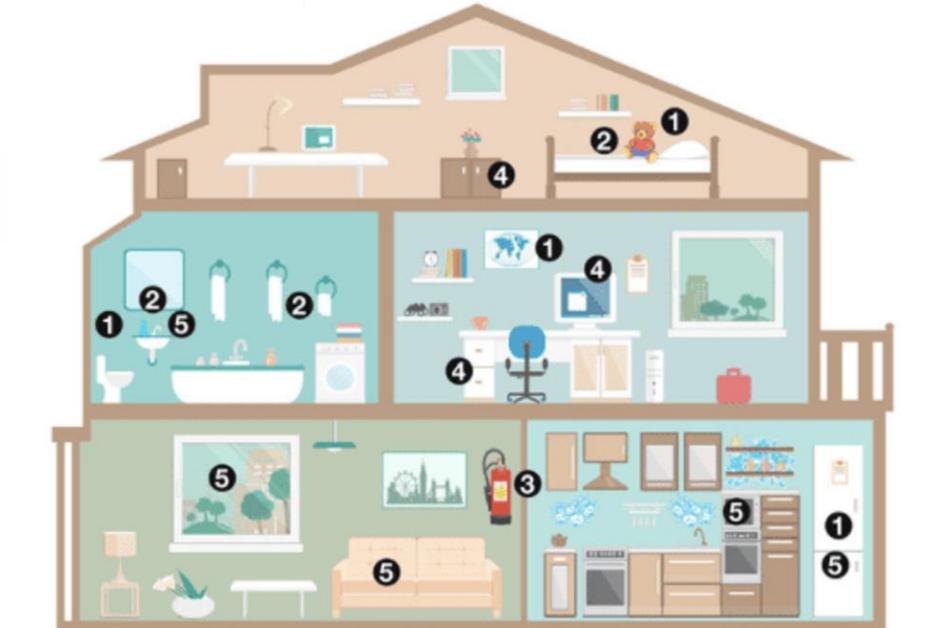
2



Ftalato

Se utiliza para
Incrementar la flexibilidad de los plásticos

Se encuentran en
Embalajes, productos de higiene personal, juguetes, cosméticos, insecticidas, aspirina, aparatos médicos.



3

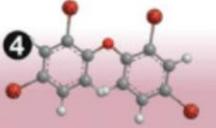


Bifenilos policlorados (PCB)

Se utiliza para
Antiinflamable, aislante térmico, estabilizador

Se encuentran en
Pintura, productos eléctricos, extintores, pigmentos, tinta, papel de albarán.

4



Bromados (BFR)

Se utiliza para
Retardantes de llama, inhiben la combustión

Se encuentran en
Aislantes, muebles, alfombras, polvo, sillas de bebé, piezas de plástico de equipo electrónico.

5

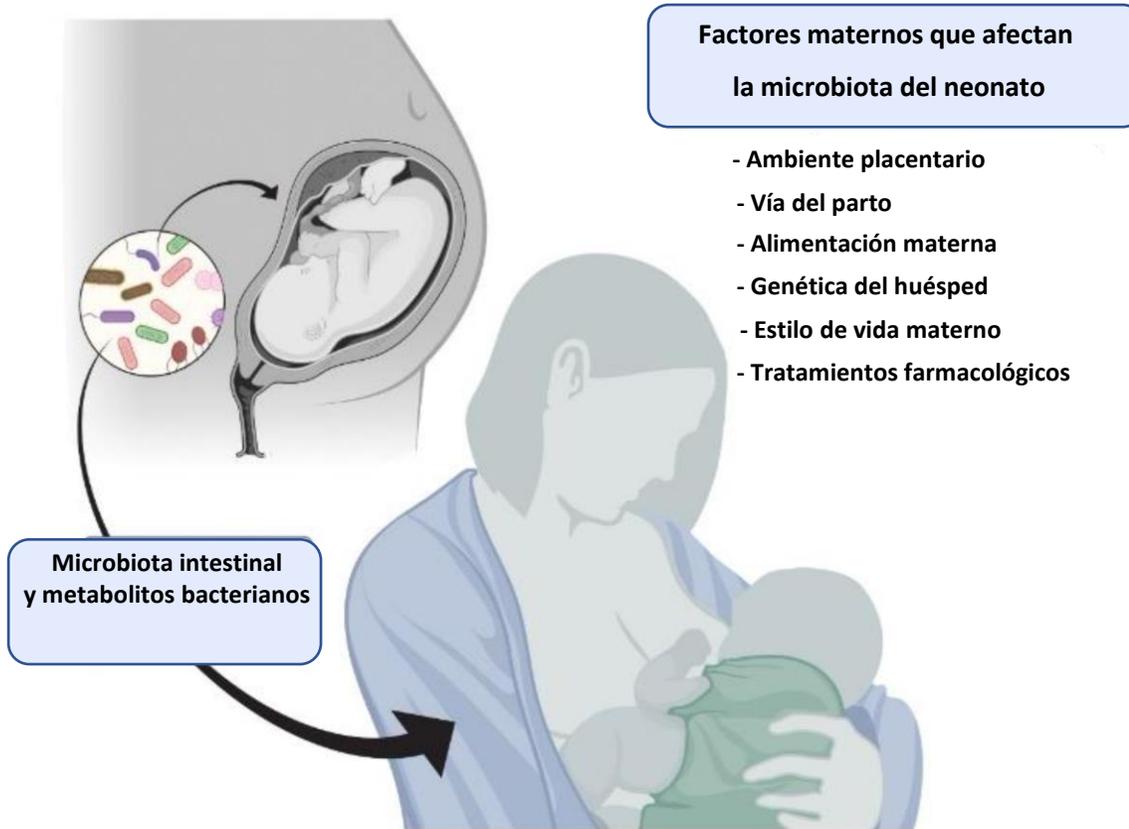


Perfluorados

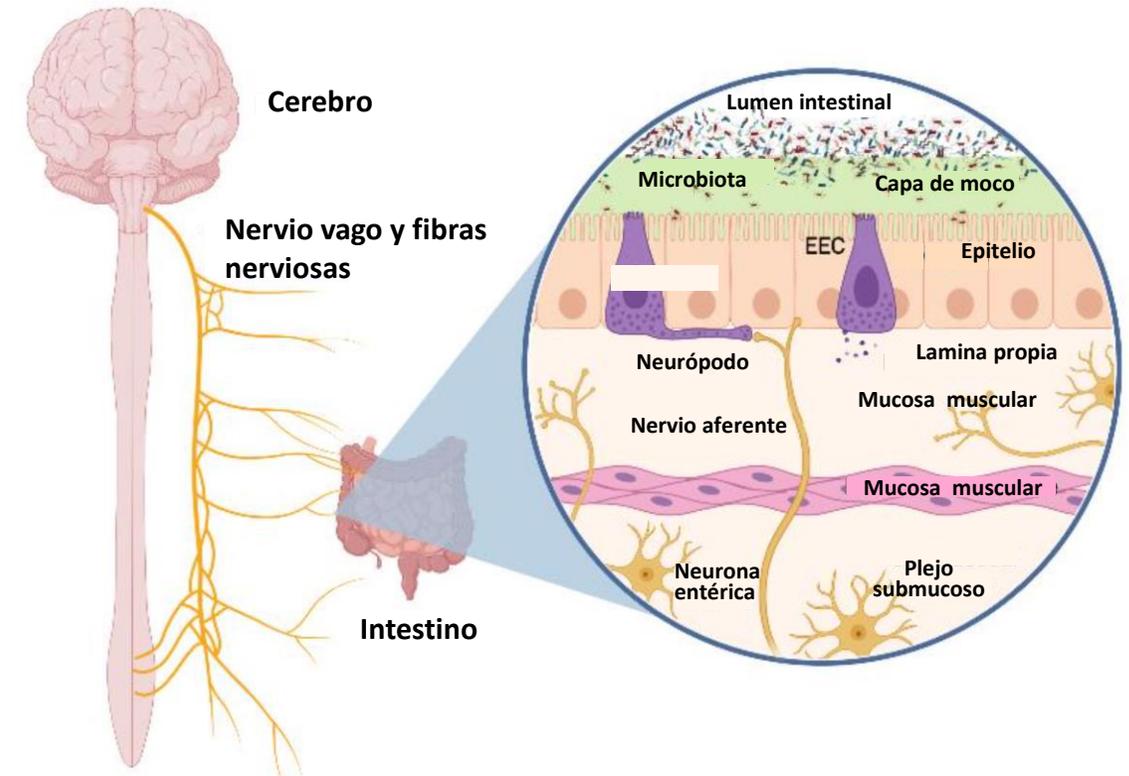
Se utiliza para
Aplicaciones industriales

Se encuentran en
Envases y papel, textiles, cuero, fotografía, limpieza, cosméticos, pescado, marisco, bolsas de palomitas de microondas

Exposición a Disruptores Endocrinos, Disbiosis Temprana y Trastornos Neurológicos en Adultos

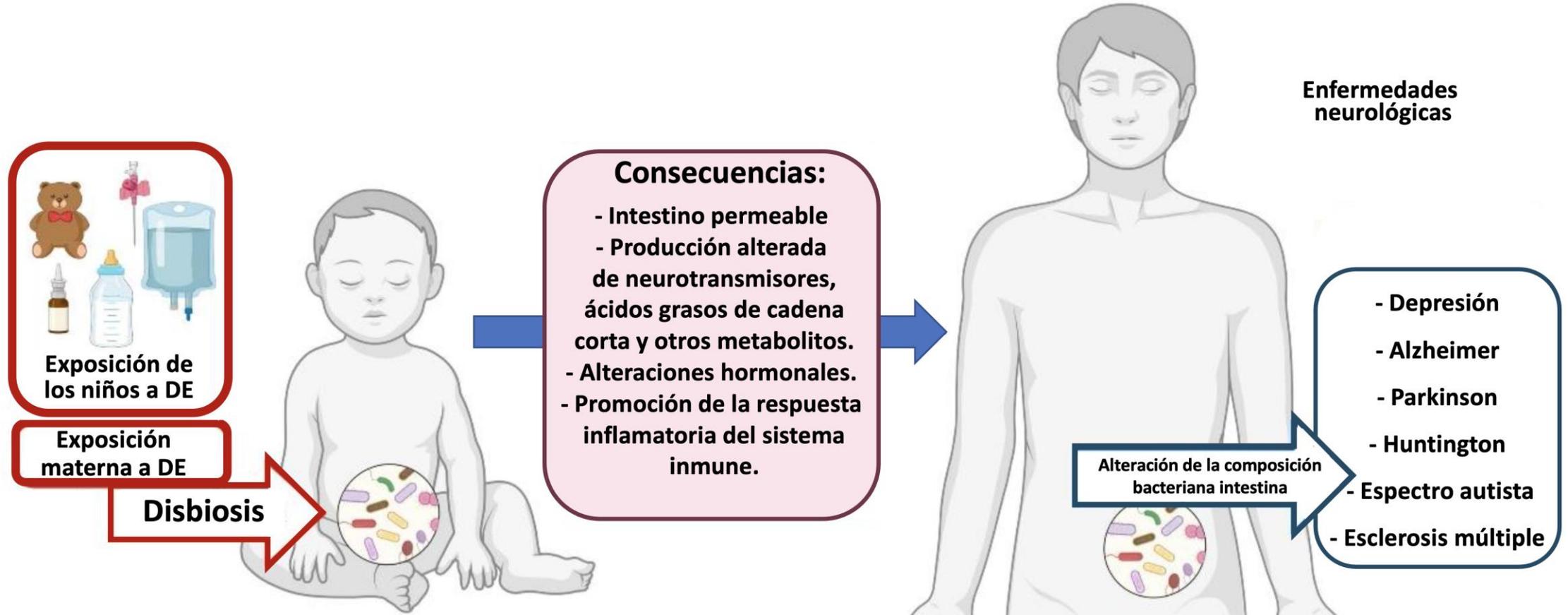


Factores maternos que influyen la microbiota del neonato



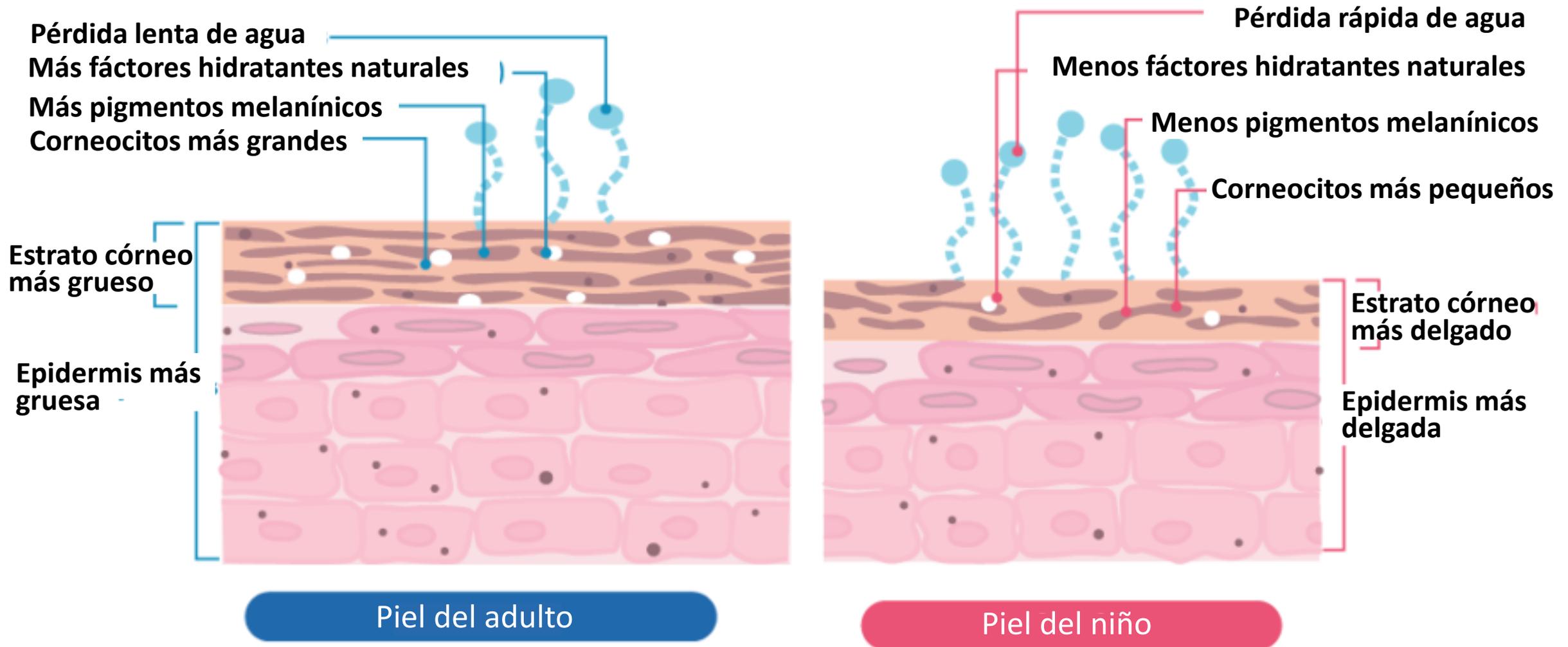
Interacción entre la microbiota y el nervio vago

Exposición a Disruptores Endocrinos, Disbiosis Temprana y Trastornos Neurológicos en Adultos



DE: Disruptores Endocrinos

Vulnerabilidad a la intoxicación dérmica en el lactante

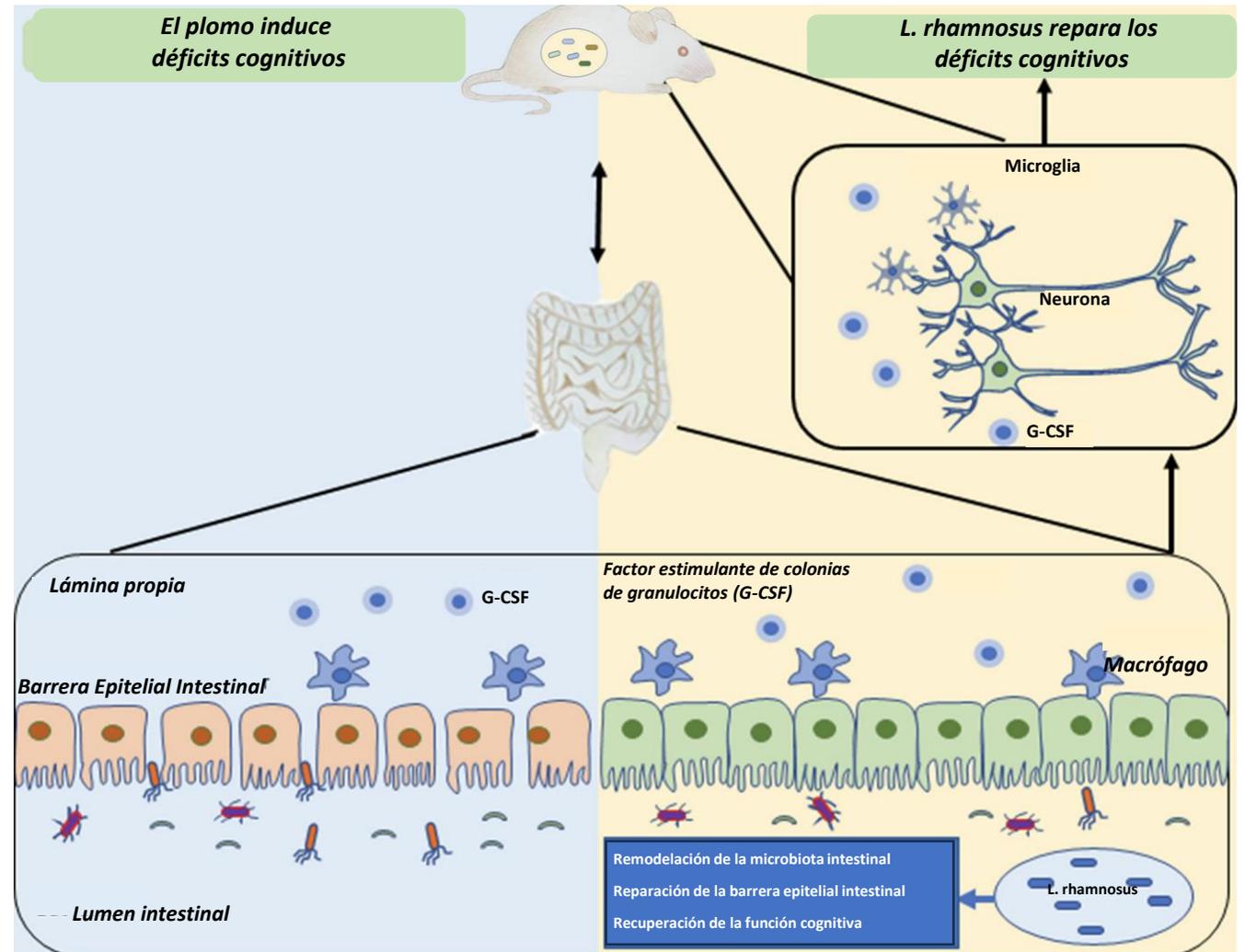


Lactobacillus Rhamnosus Atenúa los Déficits de Aprendizaje y Memoria Generados por el Plomo

L. rhamnosus es un inductor potente de la producción del Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) mediador esencial para suprimir la producción de TNF- α en macrófagos in vitro.

El G-CSF atenúa la neurotoxicidad inducida por Pb in vitro.

G-CSF no es la única molécula clave que regula los déficits cognitivos por Pb, demostrado por el rendimiento constante de las citocinas IL-6 y TNF- α , así como por los incidentes cruciales de microgliosis que se producen como consecuencia.



Los primeros 1000 días



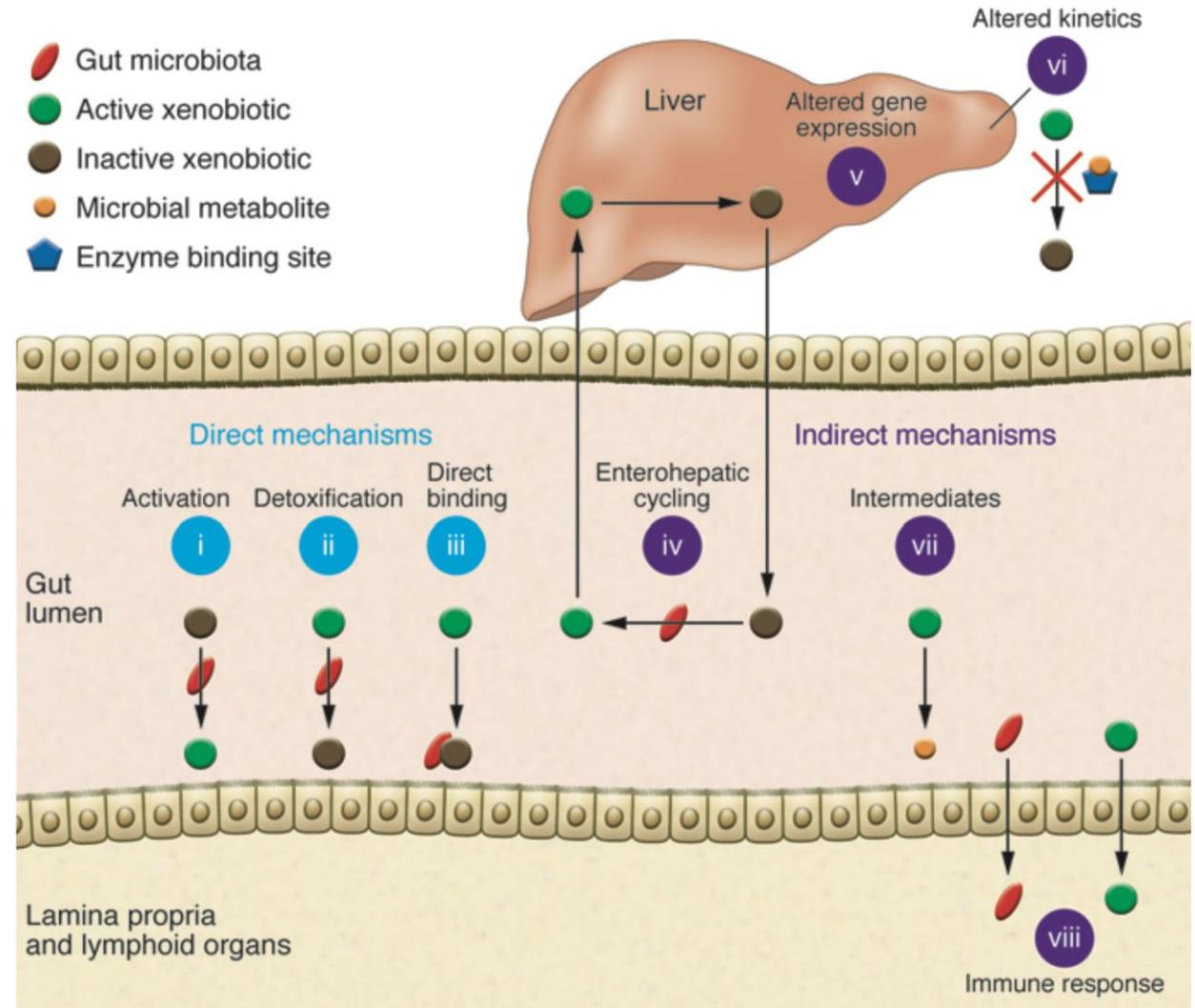
Modulación Microbiana Intestinal y Tóxicos

Mecanismo directos:

- I Producción de compuestos activos
- II Detoxificación
- III Unión directa a las células bacterianas

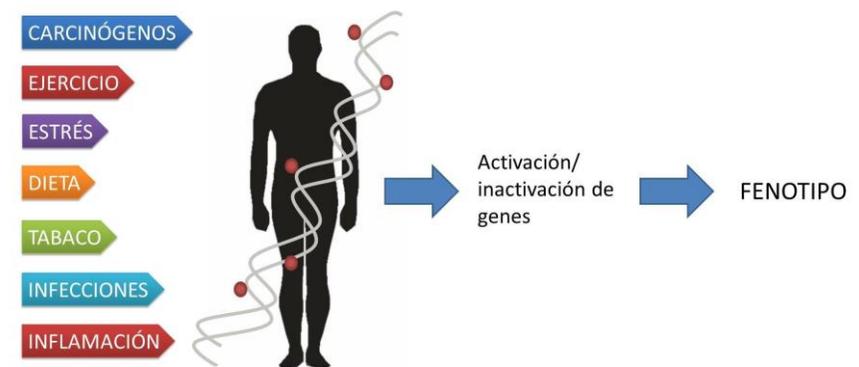
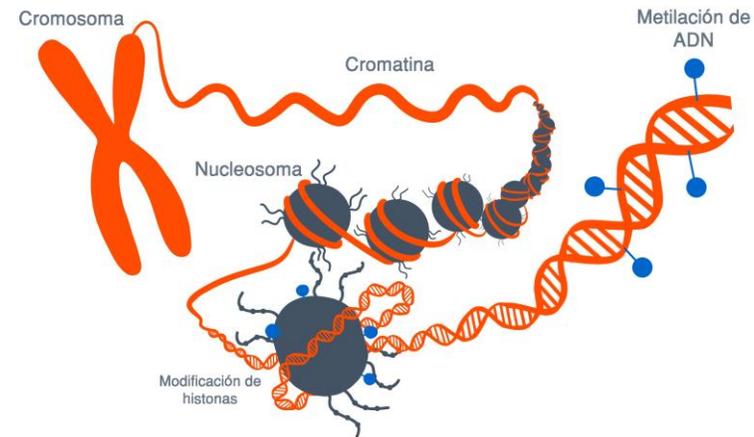
Mecanismo indirectos:

- IV Ciclo enterohepático
- V **Modificación de la metilación**
- VI Cinética enzimática competitiva
- VII Producción bacteriana de metabolitos
- VIII Estimulación de la respuesta inmune (translocación o inflamación)

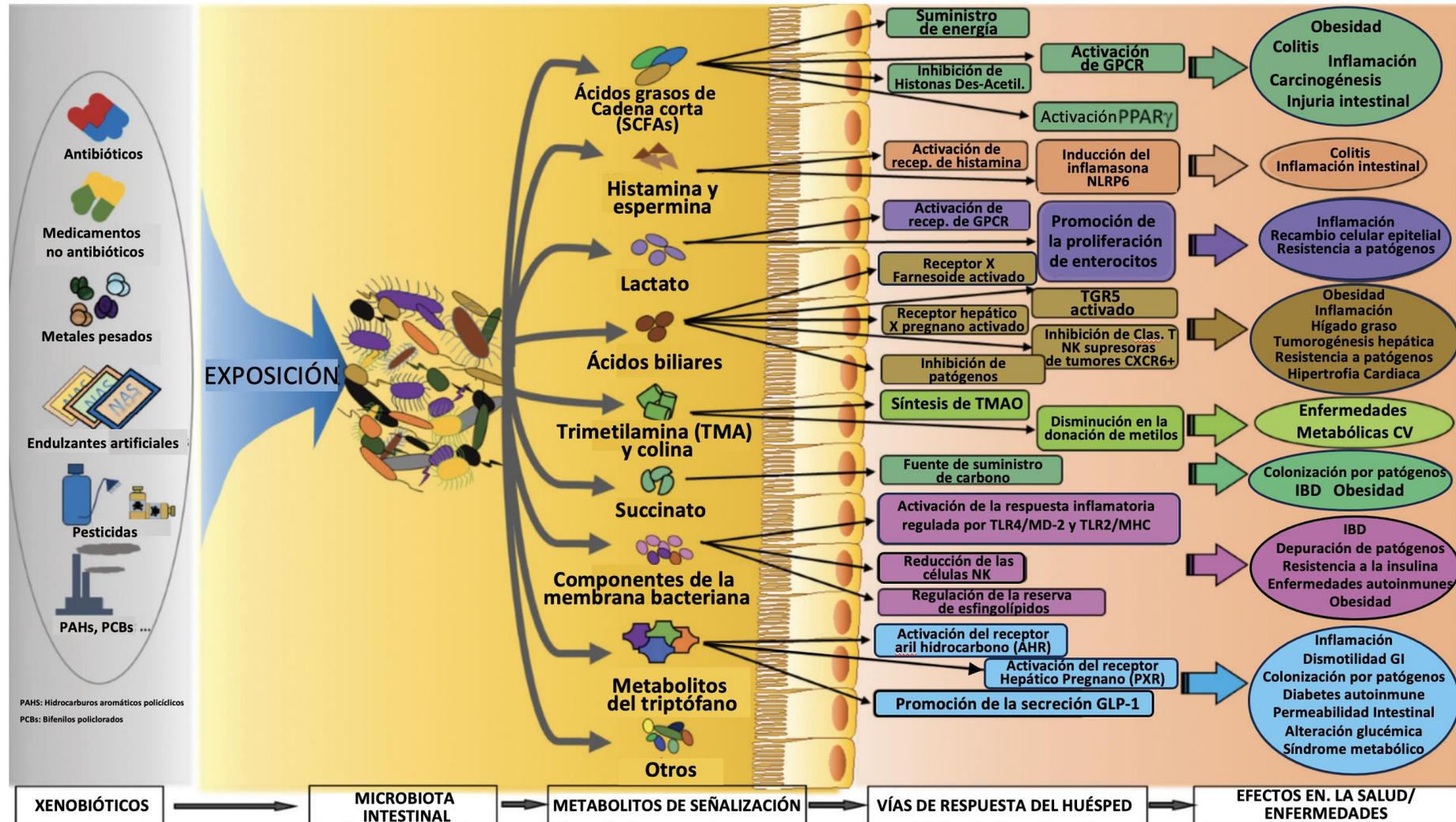


Epigenética y Metilación

- Un tipo común de modificación epigenética es la metilación. La metilación implica unir grupos metilo, a los segmentos de ADN, inactivando o silenciado ese gen, y ninguna proteína se puede producir a partir de este.
- El medio ambiente puede intervenir los procesos de metilación, y posiblemente podamos comprender con mayor profundidad, los detalles de la interacción genes-medio ambiente-microbiota, de los diferentes fenotipos de las enfermedades mentales.

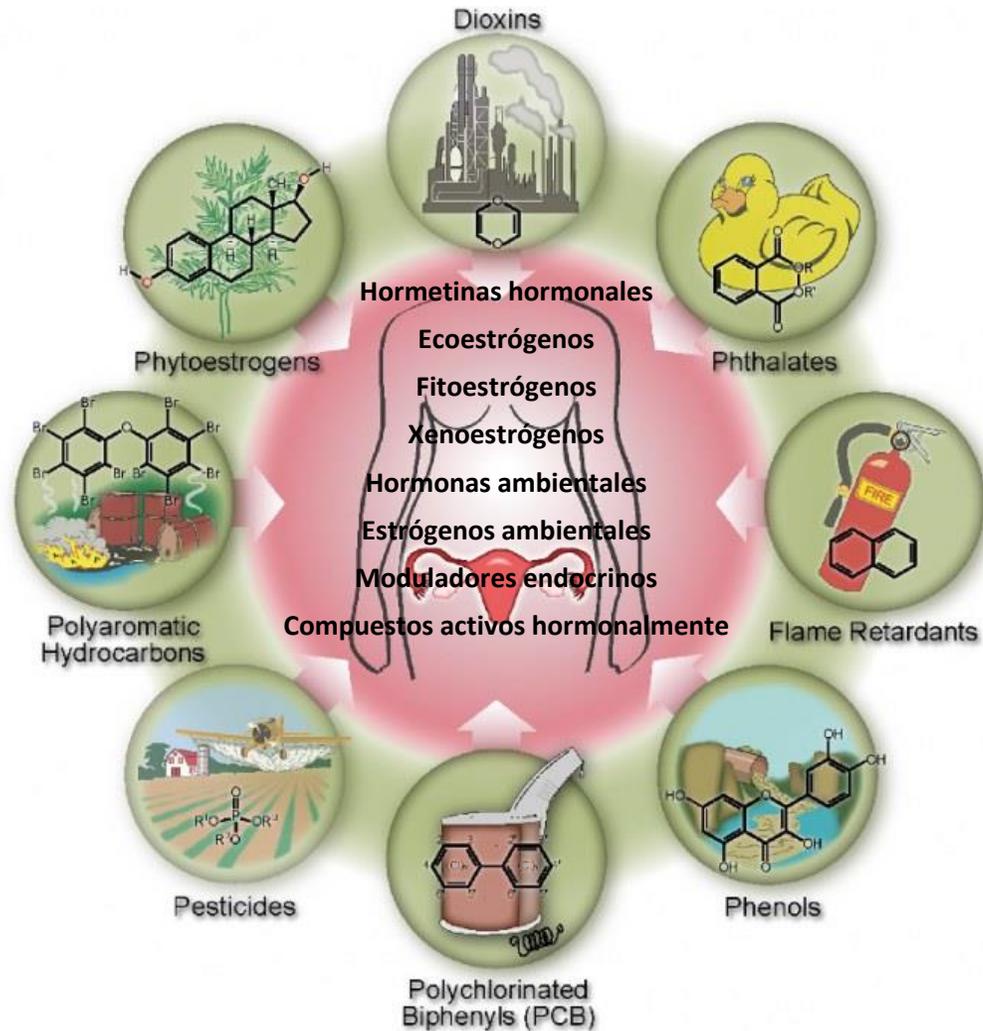


Vínculos Mecanicistas entre Xenobióticos Inductores de Disbiosis Intestinal y Efectos Adversos en la Salud



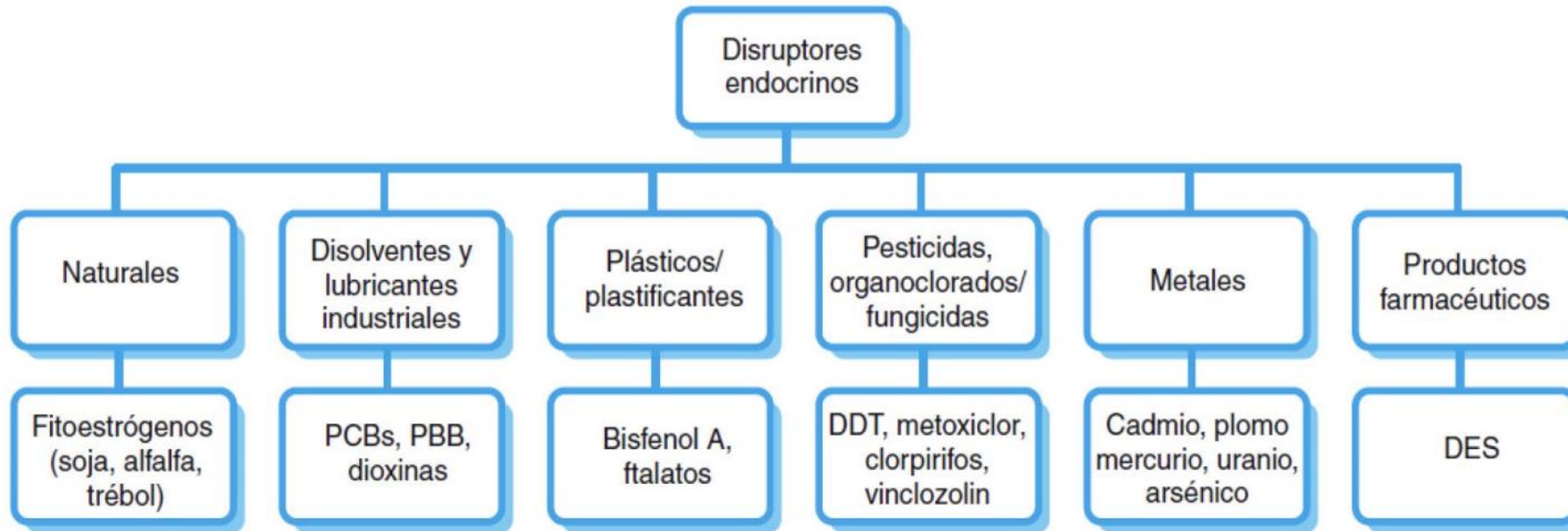
HAP: hidrocarburos aromáticos policíclicos; PCB: bifenilos policlorados; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; TMA: trimetilamina; TMAO: N-óxido de trimetilamina; GPCR: receptores acoplados a proteína G; HDAC: histonas desacetilasas; PPAR γ : receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas; HR: receptor de histamina; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TGR5: el receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G; ECV: enfermedades cardiovasculares.

Disruptores endocrinos – sinónimos



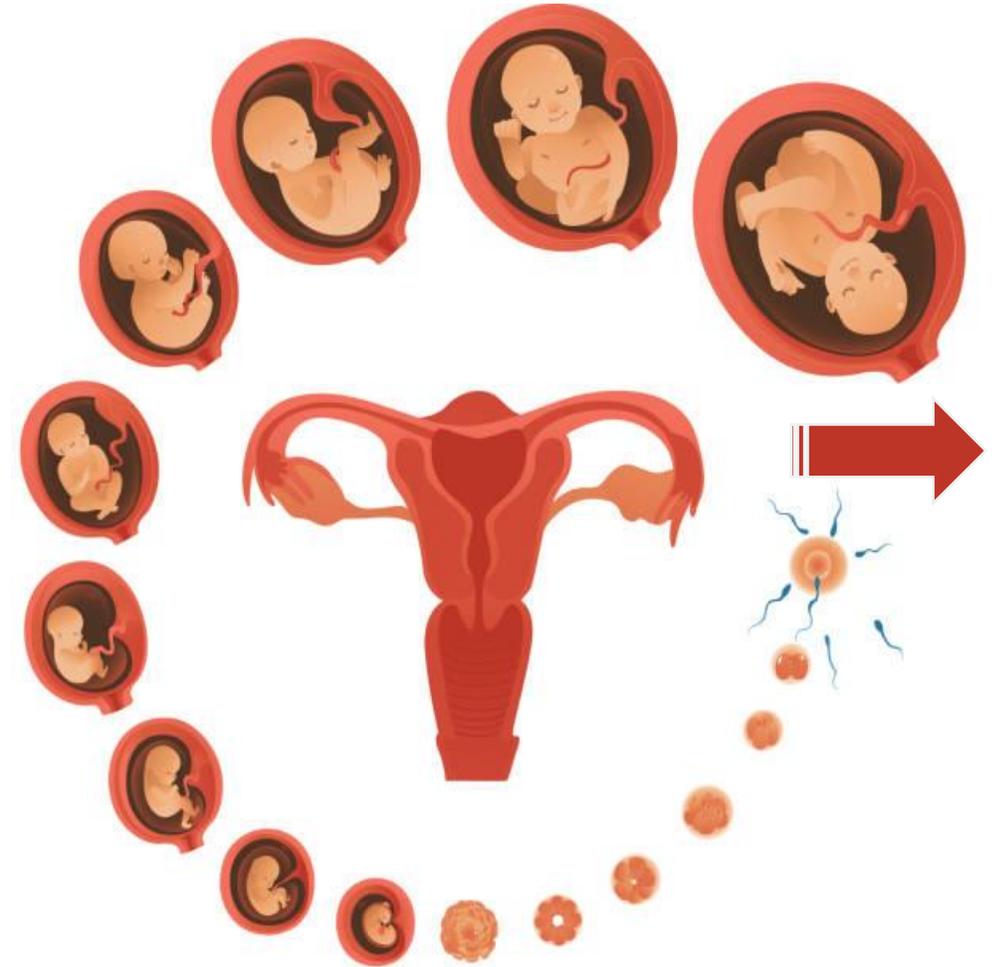
Son sustancias químicas en general ingeridas, inhaladas o de absorción transdérmica, capaces de alterar la flora intestinal, el equilibrio metabólico, la función hormonal y el desarrollo embrionario, por tanto, con capacidad de provocar efectos adversos sobre la salud del organismo y la su progenie como: como, diabetes tipo 2, hipotiroidismo y obesidad.

Ejemplos de los Disruptores Endocrinos Comunes



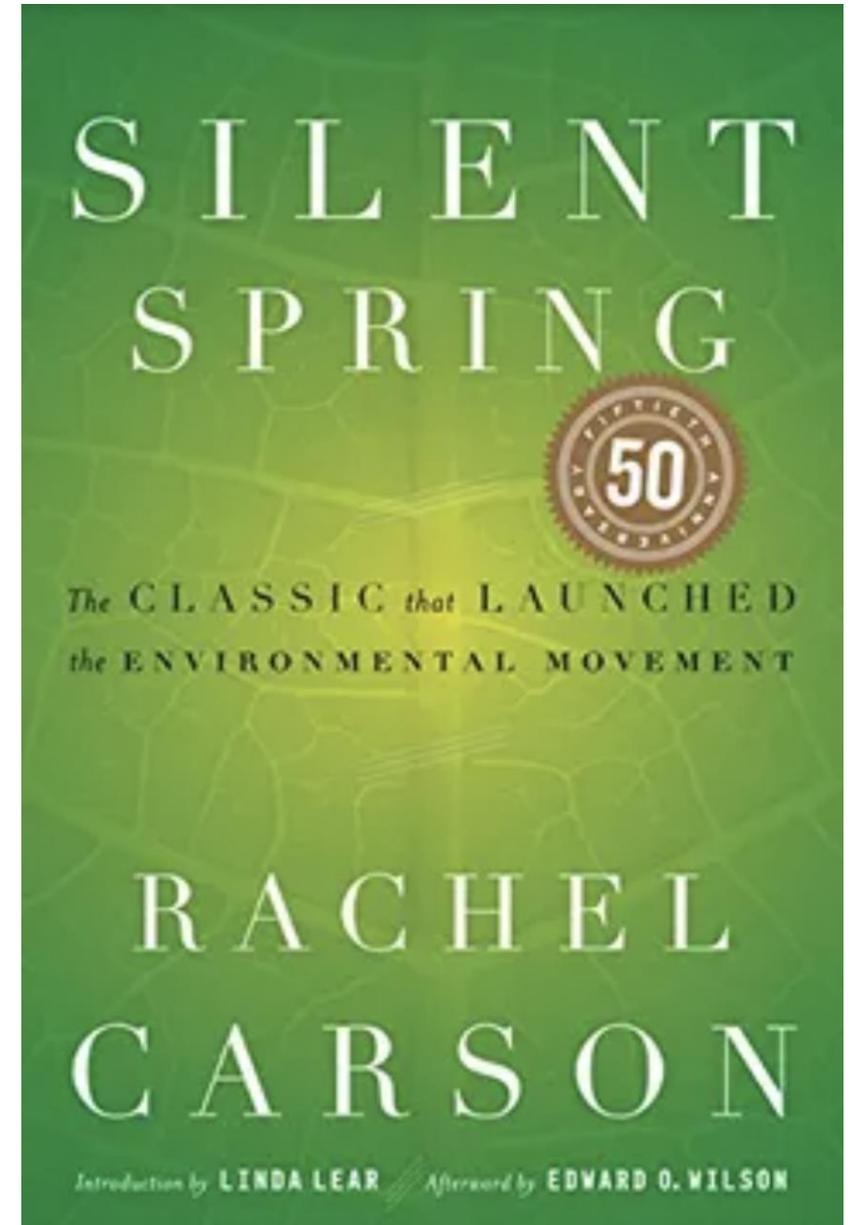
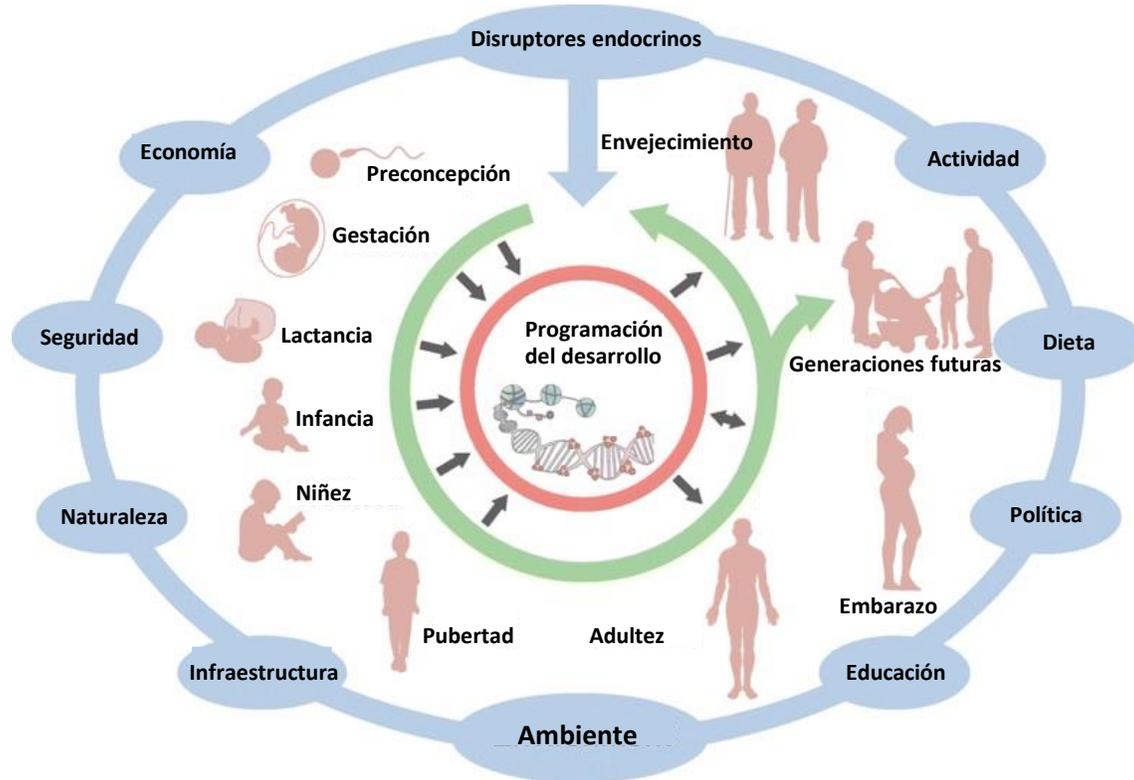
Los primeros 1.000 días

- El periodo de tiempo entre la concepción y el segundo cumpleaños , es el más crítico en cuanto al crecimiento y desarrollo, con influencia en la capacidad para trabajar, aprender y repercusiones transgeneracionales y en la salud.
- El énfasis en el embarazo y la nutrición no es nuevo, pero el movimiento **Primeros 1,000 días** enfatiza el desarrollo saludable, incluyendo: nutrición, seguridad alimentaria, salud materno-infantil, educación y alivio de la pobreza.

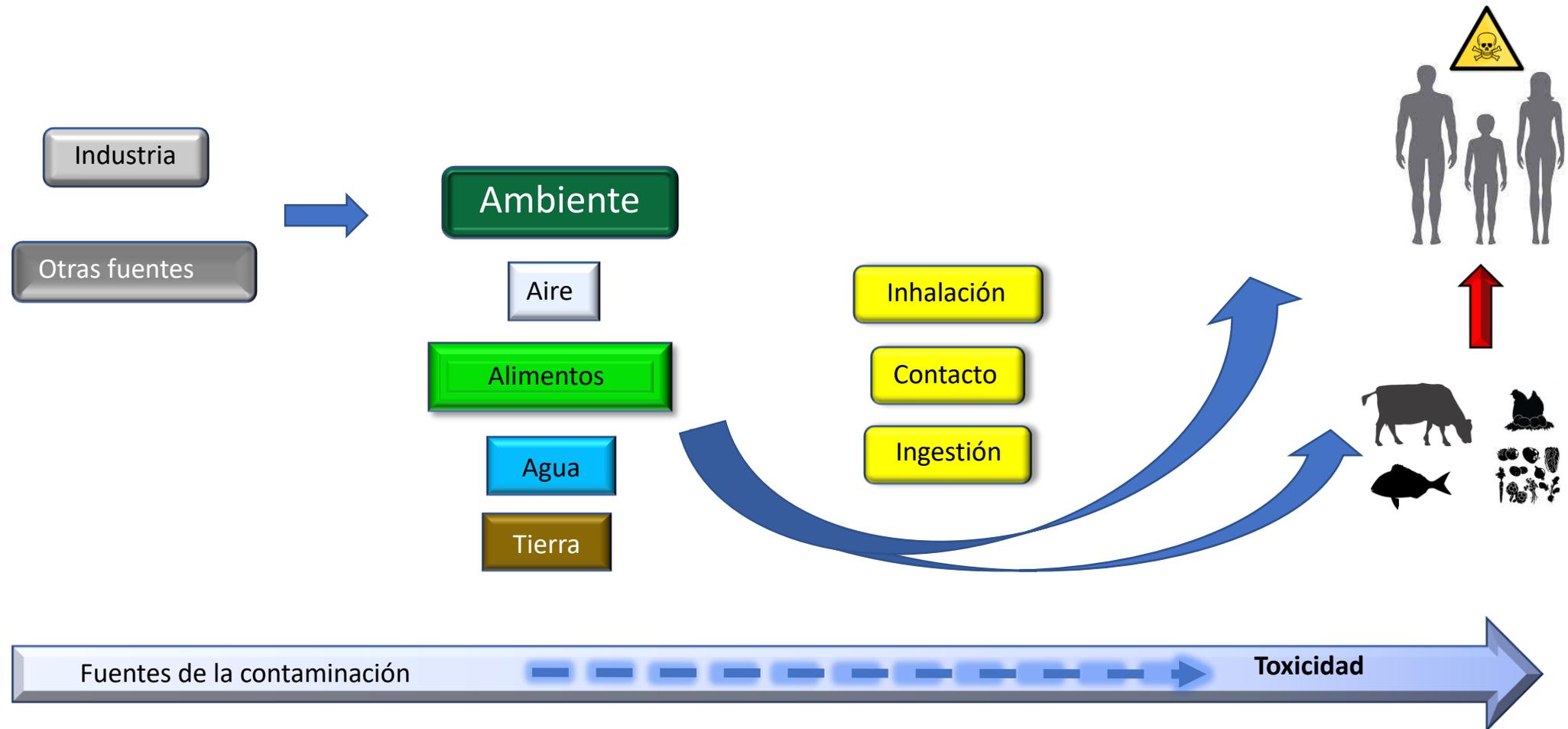


1. C. G. Victora, L. Adair, C. Fall, et al., "Maternal and child undernutrition: Consequences for adult health and human capital," *Lancet* 371/9608 (2008), pp. 340–357.
2. M. Pentecost, "The first thousand days of life: Obesity and global health policy in South Africa," *Unit for Biocultural Variation and Obesity Paper Series* (2015).

"Por primera vez en la historia del mundo, cada ser humano está sometido al contacto con productos químicos peligrosos, desde el momento de la concepción hasta la muerte".



Fuentes de contaminación ambiental de los alimentos





1. Strawberries



2. Spinach



3. Kale, collard and mustard greens



4. Nectarines



5. Apples



6. Grapes



7. Cherries



8. Peaches



9. Pears



10. Bell and hot Peppers



11. Celery

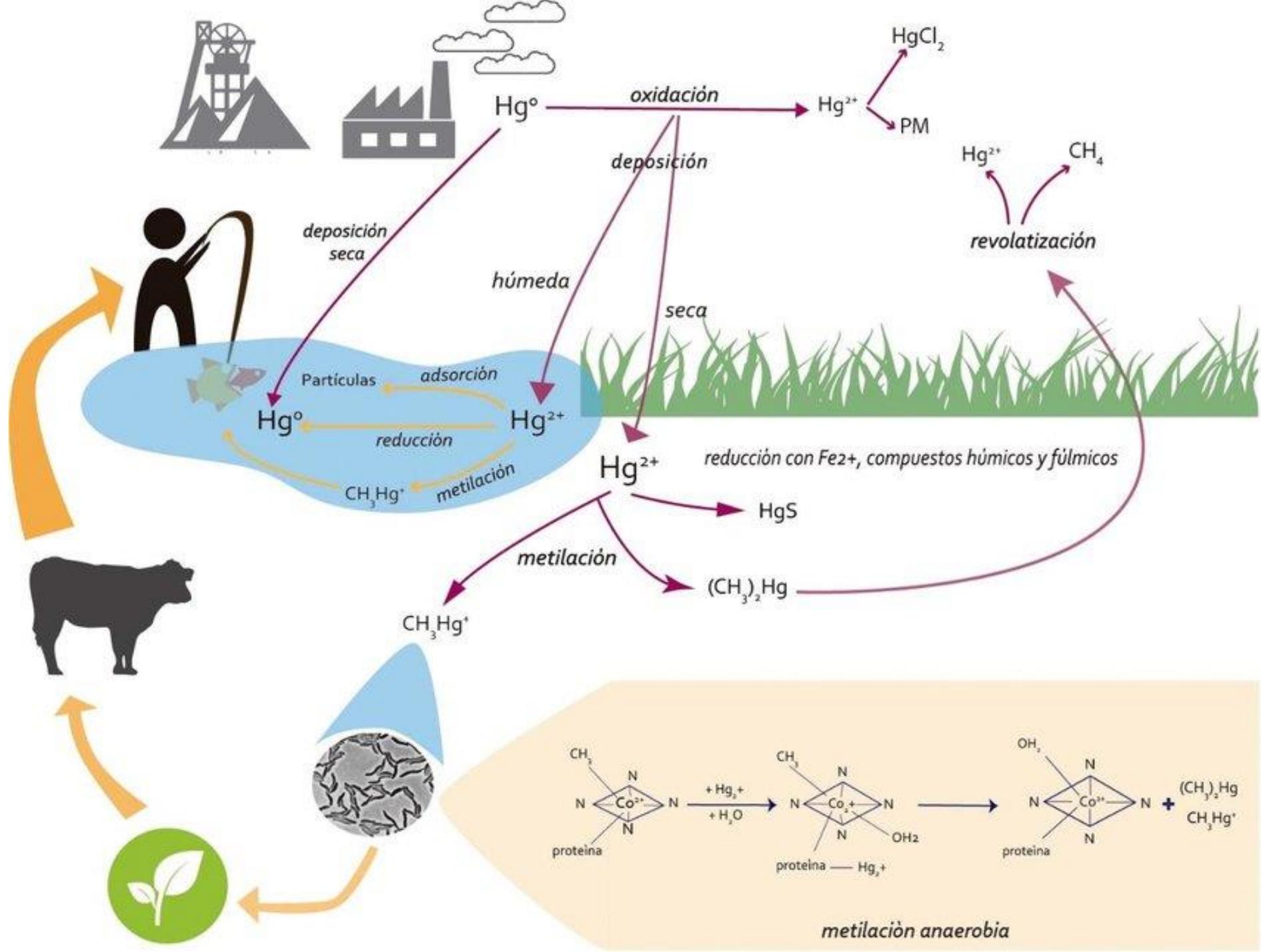


12. Tomatoes

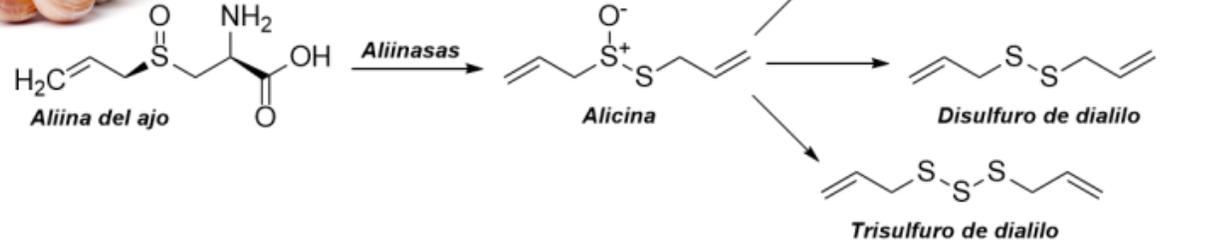
La docena sucia



Ciclo del mercurio



Alicina e Intoxicaciones por Mercurio y Plomo



Pharmacological Reports 2012, 65:109-116
Copyright © 2012 by Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences

Comparative evaluation of the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats

Sihem M.A., El-Shenawy¹, Nabila S. Hassan²

¹Department of Pharmacology, ²Department of Pathology, National Research Center, Tabriz St., Dokki, Egypt

Correspondence: Sihem M.A. El-Shenawy e-mail: Sihem_elshenawy@yahoo.com

Abstract
The present study was designed to compare the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by (p.i) injection of 0.5 mg/kg mercuric chloride (HgCl₂) in rats. The Sprague-Dawley rats were used in the present experiment and divided into six groups: one group was orally given (1 ml) saline and served as a control group, two groups of rats were given chloroform (0.1 mg/kg) or garlic (0.1 mg/kg) alone, successively several days for 30 successive days, other two groups of rats were given either selenium or garlic alone, once daily subcut for 15 successive days prior to HgCl₂ injection and underwent 15 successive days simultaneously with HgCl₂ injection, and the last group of rats was injected (p.i) with HgCl₂ for 15 days and at the end of the experiment (which lasted 30 days), blood samples for the biochemical analysis were obtained from all rats after being lightly anesthetized with ether, and specimens of kidney and liver were removed and prepared for histochemical study. Computer image analysis was applied to evaluate the kidney damage by evaluating the DNA density and DNA ploidy pattern in different groups. The results revealed that rats injected with HgCl₂ alone with significant increase in the biochemical parameters (BUN), serum creatinine, urea, and aspartate aminotransferase (AST) by 29.3%, 62.5%, 29.46%, and 316.61%, respectively, while alliinase phosphatase (ALP) showed significant decrease by 22.6% as compared with saline control group. Rats that were given selenium in combination with HgCl₂ injection showed significant decrease in BUN, Serum creatinine, ALT and AST levels, while ALP was significantly increased as compared with HgCl₂ group. Also rats that were given garlic in combination with HgCl₂ injection showed a significant decrease in BUN, Serum creatinine, ALT and AST levels, although there was no significant increase as compared to HgCl₂ group. Rats that had orally administered selenium or garlic alone did not show any significant changes in the concentration of BUN, Serum creatinine, ALT and AST but there was a significant decrease in ALP level as compared with saline control group. The histochemical results revealed that injection of HgCl₂ induced an increase in the DNA density in kidney tissues with an increase in atypical cell nuclei in atypical cells. However, DNA density decreased in kidney tissues with mild forms in atypical cells and histopatterns of atypical cells. We can conclude that the administration of either selenium or garlic produces a significant protective action against liver and kidney damage induced by the HgCl₂ injection, but garlic appears to be more protective.

Key words: selenium, garlic, HgCl₂, kidney, liver enzymes, DNA, rat

Introduction
Industrial pollution of the environment with metal compounds is becoming a significant problem. Mercuric chloride (also called mercuric chloride and corrosive sublimate) is a poisonous white soluble crystalline sublimate of mercury. It was formerly used in insecticides, batteries, as an antiseptic, disinfectant, preservative, in metallurgy, and as a photographic

Journal of Korean Medical Science Vol. 27, No. 4, P. 273-275, Dec. 1992

A Study on the Effect of Garlic to the Heavy Metal Poisoning of Rat

Chul-Whan Cha, M.D.

Department of Preventive Medicine and Institute for Environmental Health, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

When garlic (*Allium sativum*) was administered to rat per os simultaneously with cadmium, methylmercury and phenylmercury to detect the protective effect against the heavy metal poisoning, accumulation of heavy metals in liver, kidneys, bone and testes were decreased, and histopathological damages and the inhibition of serum alkaline phosphatase activities by heavy metals were reduced. Such effect of garlic was superior in the 1.7% garlic treated group and most remarkable in the 6.7% garlic treated group.

The protective effect of garlic was shown to those of 2,3-dimercaptol-propanol (BAL) and D-penicillamine (PEN), and nearly similar to those of 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) and N-acetyl-DL-penicillamine (APEN), the current remedies, while garlic was not effective as a curative agent for heavy metal poisoning.

The excretion of cadmium was enhanced, more through feces than urine by garlic but the effect to the urinary excretion of cadmium was not significant comparing with DMSA or APEN when cadmium was (p.i) injected in the first 3 days during the 12 days of oral administration of DMSA, APEN or garlic.

Key Words: Garlic, Cadmium, Mercury, Heavy metal poisoning, Prevention of Heavy Metal Poisoning, Treatment of Heavy Metal Poisoning

INTRODUCTION
Various kinds of heavy metals exist on the earth's crust, including some toxic metals such as arsenic (As), arsenic (As), lead (Pb), mercury (Hg), cadmium (Cd), beryllium (Be) and nickel (Ni). Among these, cadmium and mercury have proved to be extremely toxic to mankind while their usage in various industries has increased rapidly in this century. The worldwide annual consumption of mercury has reached well over 10,000 tons and the cadmium consumption exceeds 20,000 tons (Suhre and Perry 1980; Tsuchiya, 1983). These heavy metals pollute the environment more and more as a result of rapid industrialization. In Korea, the concentrations of mercury and cadmium in the atmosphere of Seoul were 0.007-0.014 µg/m³ and 0.011-0.024 µg/m³, respectively (Kwon et al., 1980; Yum et al., 1980). In the Han River and its major tributaries (T'Sung) of cadmium and (0.03-2.7) µg/l of mercury were detected (Oh and Doh, 1977), and some of the data indicate the potential of threat to health of residents. The toxicity of heavy metals varies with each other depending on target organs. Mercury destroys brain cell

BCPT Bulletin of Clinical Pharmacology & Toxicology 2011, 95:41-43

Comparison of Therapeutic Effects of Garlic and D-Penicillamine in Patients with Chronic Occupational Lead Poisoning

Sun Kwon¹, Maki Hahm², Seon Hye Moon², Yuhik Min², Myoung Seok², Hye Dalgwon², Chul Kwon² and Myoung Hyeon²

¹Medical Toxicology Research Center, Faculty of Medicine, Maastricht University of Medical Sciences, Maastricht, The Netherlands; ²Department of Medical Chemistry, School of Pharmacy, Maastricht University of Medical Sciences, Maastricht, The Netherlands; ³Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Maastricht University of Medical Sciences, Maastricht, The Netherlands

Abstract Previous studies on animals have revealed that garlic (*Allium sativum*) is effective in reducing blood and tissue lead concentrations. The aim of this study was to investigate therapeutic effects of garlic and compare it with D-penicillamine in patients with chronic lead poisoning. After confirmation and obtaining informed consent, clinical examinations and blood lead concentration (BLC) of 117 workers in a car battery industry were investigated. BLC was determined by blood phlebotomy extraction technique in an atomic absorption spectrometer. The workers were randomly assigned into two groups of garlic (100 mg tablet, three times daily) and D-penicillamine (250 mg, three times daily) and treated for 4 weeks. BLC was determined again 10 days post-treatment. Clinical signs and symptoms of lead poisoning were also investigated and compared with the initial findings. Clinical improvement was significant in a number of clinical manifestations including irritability (p = 0.011), headache (p = 0.023), decreased daily urination rate (p = 0.019) and mean uric acid level (p = 0.02) after treatment with garlic, but not D-penicillamine. BLC was reduced significantly (p = 0.002 and p = 0.023) from 48.32 ± 10.12 to 39.73 ± 12.09 µg/L and from 47.47 ± 19.24 to 31.5 ± 10.00 µg/L in the garlic and D-penicillamine groups, respectively, with no significant difference (p = 0.052) between the two groups. The frequency of side effects was significantly (p = 0.023) higher in D-penicillamine than in the garlic group. This garlic seems safe clinically and as effective as D-penicillamine. Therefore, garlic may be recommended for the treatment of mild-to-moderate lead poisoning.

For details, lead (Pb) poisoning has been known as an important disorder that affects individuals through acute, subacute and chronic exposure in environmental and occupational settings. Common sources of lead poisoning are found in car battery industries, manufacturing of ceramic, plumbing, primary and secondary smelting and exposure to lead-bearing paints or contaminated food, water and fish [1, 2]. It is suggested that no threshold for lead toxicity exists, as even low-level lead exposures result in nervous, renal, skeletal, hematological and reproductive complications [3-5]. Moreover, the lead in which clinical manifestations of lead poisoning appear differs extensively and is highly dependent on the acidity, age and individual variations [6]. Despite this variation and predominance of neurological and gastrointestinal manifestations [2], chronic lead poisoning may involve multiple systems [1]. Loss of absorption capacity, intolerance to osmotic stress, depressive mood, parosmia of estimation, loss of coordination, generalized abdominal pain and nausea are common symptoms of chronic lead poisoning in adults [2]. Patients may also complain of headache, weakness and fatigue [10]. Animals and observational studies of deep-lead effects (DLE) are common signs in chronic lead poisoning [13].

Materials and Methods
The prospective, double-blind, randomized clinical trial was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the guidelines for Good Clinical Practice. It was approved by the

- Garlic Homogenate** (Lawson, 1996; Amagase, 2006)
Allicin
Methyl allyl thiosulfates
1-propenyl allyl thiosulfinate
L-glutamyl-S-alkyl-L-cysteine
- Aged garlic extract** (Rabinkov et al., 1998; Kodera et al., 2002)
S-allyl cysteine
S-allyl mercaptocysteine
- Steam distilled Garlic oil** (Lawson and Huges, 1992; Sheen et al., 1992)
DAS, DADS, DATS,
Allyl methyl trisulfide
Diallyl tetrasulfide
Allyl methyl tetrasulfide
Dimethyl trisulfide
- Heat treated garlic** (Stoll and Seebeck, 1951; Martinez et al., 2007)
Alliin
- Garlic powder** (Amagase, 2006; Block, 1985)
Alliin
Oil soluble sulfur compounds
- Ether extracted garlic oil** (Brodnitz et al., 1971; Ibril et al., 1990)
2-vinyl-4-H-1,3-dithiin
3-vinyl-4-H-1,2-dithiin
E-ajoene
Z-ajoene

Efectos de los Disruptores endocrinos en la diferenciación adipogénica



HHS Public Access

Author manuscript

Toxicol Pathol. Author manuscript; available in PMC 2016 November 18.

Published in final edited form as:

Toxicol Pathol. 2013 February ; 41(2): 343–360. doi:10.1177/0192623312468517.

Toxicant-associated Steatohepatitis

Banrida Wahlang¹, Juliane I. Beier¹, Heather B. Clair¹, Heather J. Bellis-Jones¹, K. Cameron Falkner², Craig J. McClain^{1,2,3}, and Matt C. Cave^{1,2,3}

¹Department of Pharmacology & Toxicology, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, USA

²Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, USA

³Robley Rex Louisville VAMC, Louisville, Kentucky, USA

Abstract

Hepatotoxicity is the most common organ injury due to occupational and environmental exposures to industrial chemicals. A wide range of liver pathologies ranging from necrosis to cancer have been observed following chemical exposures both in humans and in animal models. Toxicant-associated fatty liver disease (TAFLD) is a recently named form of liver injury pathologically similar to alcoholic liver disease (ALD) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Toxicant-associated steatohepatitis (TASH) is a more severe form of TAFLD characterized by hepatic steatosis, inflammatory infiltrate, and in some cases, fibrosis. While subjects with TASH have exposures to industrial chemicals, such as vinyl chloride, they do not have traditional risk factors for fatty liver such as significant alcohol consumption or obesity. Conventional biomarkers of hepatotoxicity including serum alanine aminotransferase activity may be normal in TASH, making screening problematic. This article examines selected chemical exposures associated with TAFLD in human subjects or animal models and concisely reviews the closely related NAFLD and ALD.

Keywords

TASH; TAFLD; nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD; alcoholic liver disease; vinyl chloride; polychlorinated biphenyls

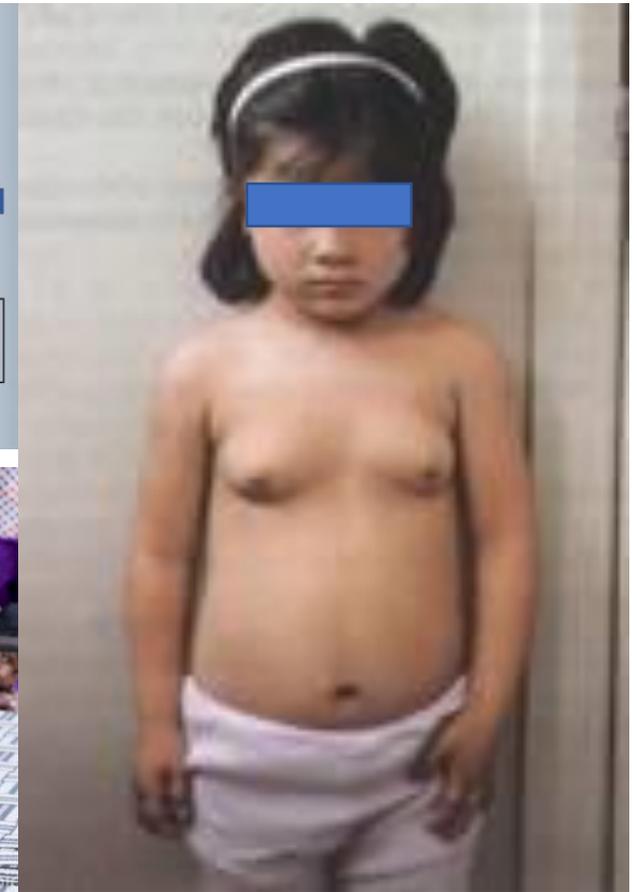
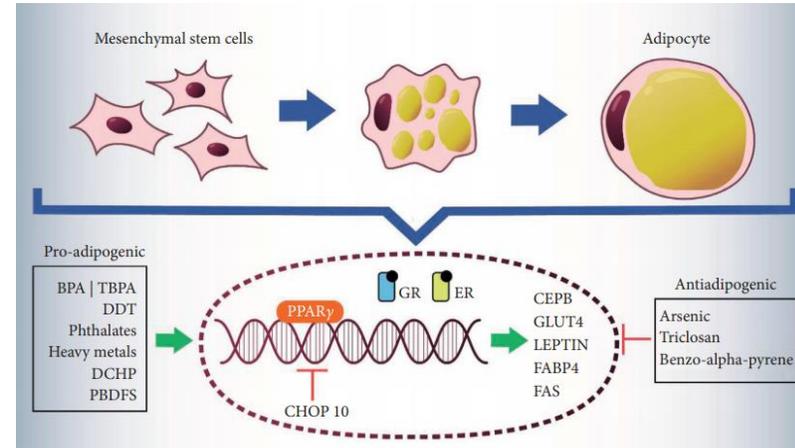
Introduction

The liver is the largest organ in the body, weighing approximately 1.5 kg in adults, and is the most complex organ in terms of metabolism. Hepatocytes make up over 80% of total liver mass and play a critical role in the metabolism of amino acids and ammonia, biochemical oxidation reactions, and detoxification of a variety of drugs, vitamins, hormones, and environmental toxicants. Kupffer cells represent the largest reservoir of fixed macrophages

Address correspondence to: Matt C. Cave, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Louisville, CTR Building, Room 503, 505 S. Hancock St., Louisville, KY 40302, USA; matt.cave@louisville.edu

Banrida Wahlang and Juliane I. Beier contributed equally to the writing of the paper.

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

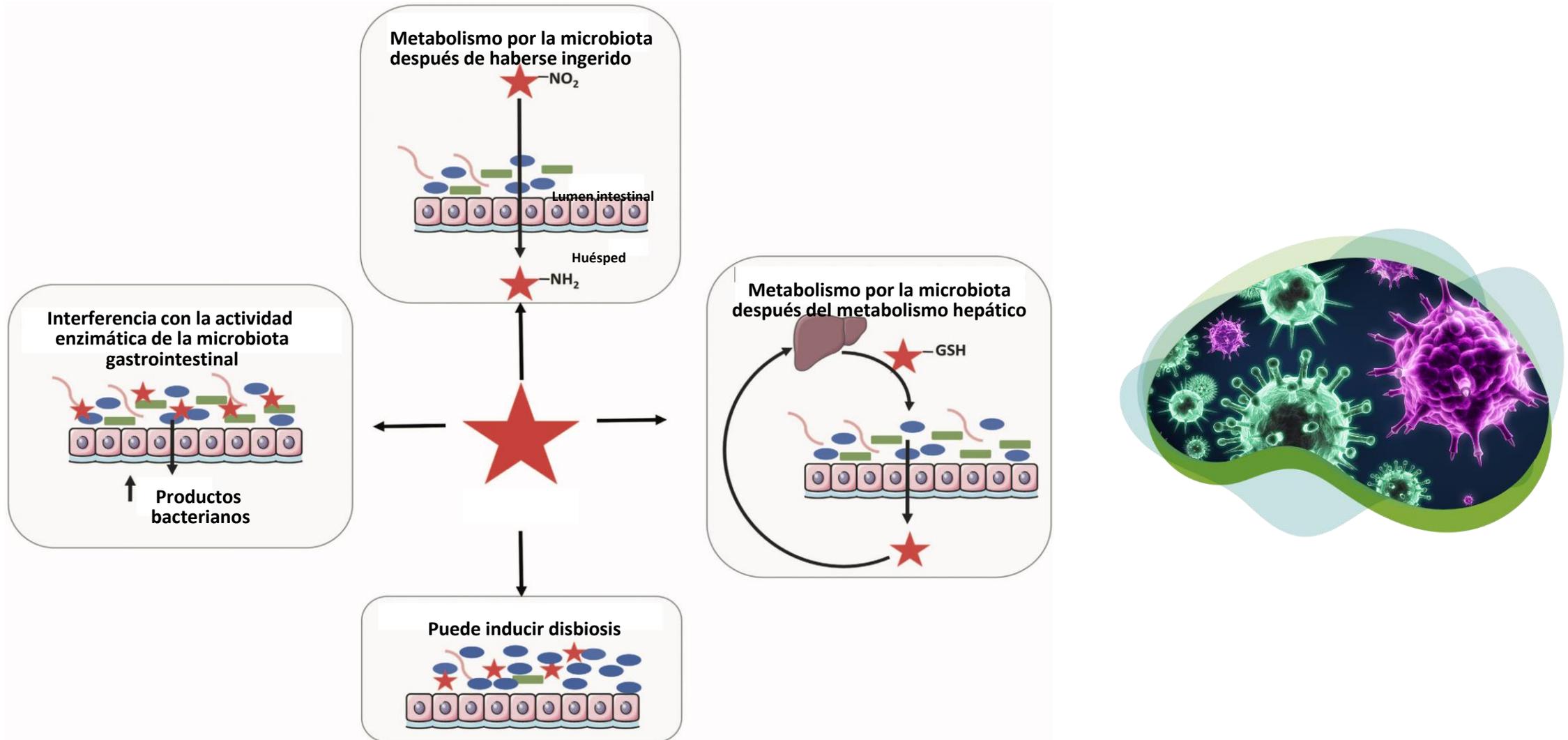


BioMed Research International Volume 2020, Article ID 7453786, 13 pages

Curr Pharm Biotechnol. 2014 ; 15(11): 1058–1068.

Toxicol Pathol. 2013 February ; 41(2): 343–360. doi:10.1177/0192623312468517

Los tóxicos ambientales y la microbiota interactúan por múltiples mecanismos



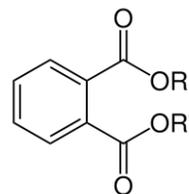


Disruptores Endocrinos Estrogénicos que Influyen en Genes Regulados por NRF1 en el Desarrollo de Enfermedades Cerebrales

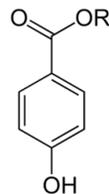
El gen NRF1 (Nuclear Respiratory Factor 1) regula muchos genes diana con diversas funciones y recluta los factores de transcripción génica, de muchos procesos celulares.

Hay evidencia que la exposición a PCB, BPA o ftalatos produce estrés oxidativo cerebral asociado a enfermedades neurodegenerativas.

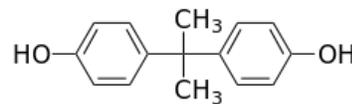
Los disruptores endocrinos o el exceso de estrógenos, producen efectos adversos cerebrales como resultado de la señalización aberrante del receptor de estrógeno.



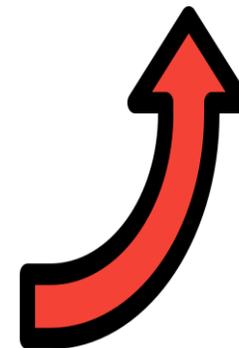
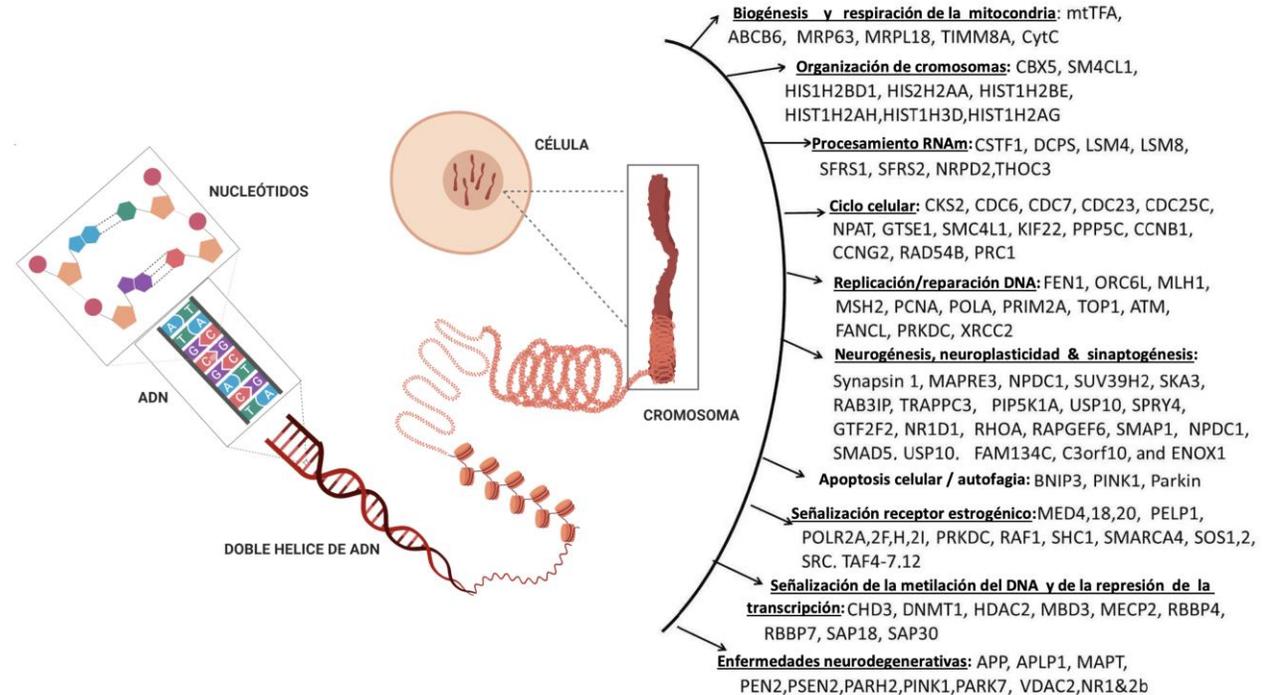
Ftalato



Parabeno



Bisfenol



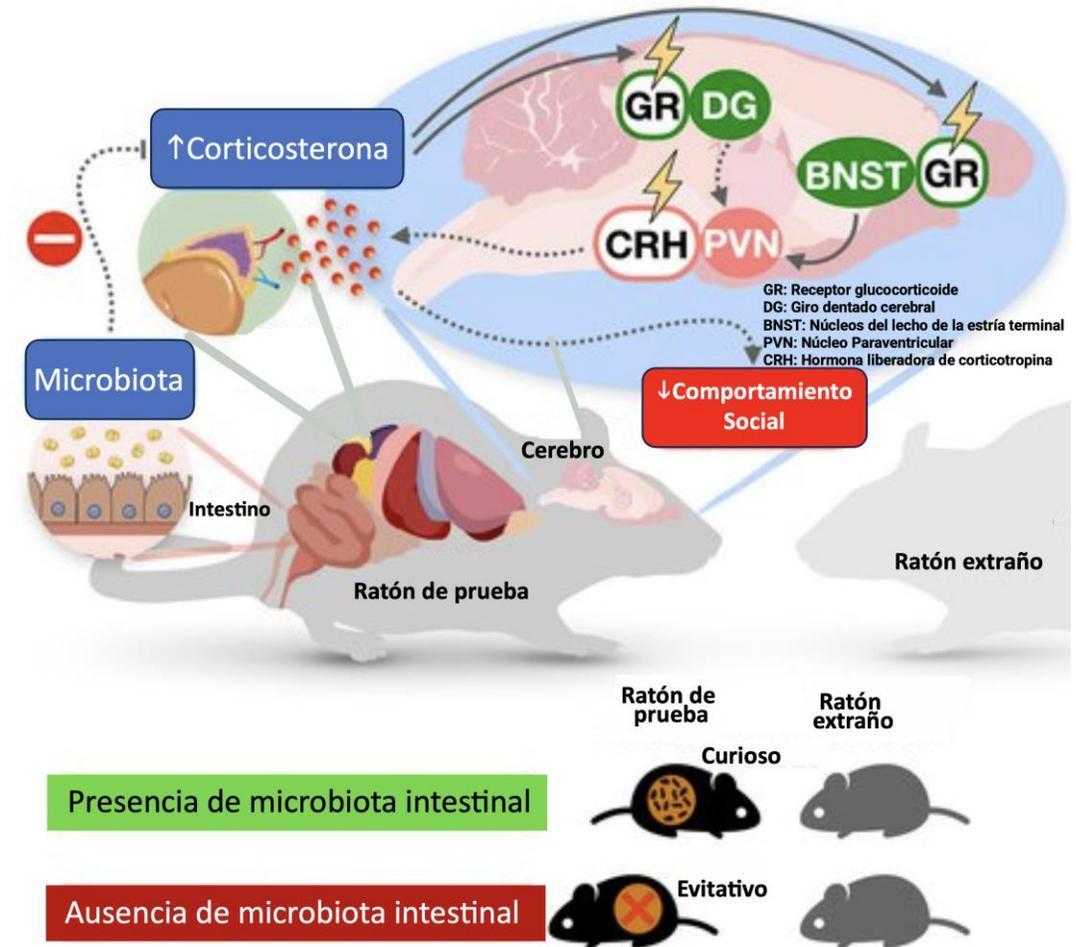
Señalización aberrante



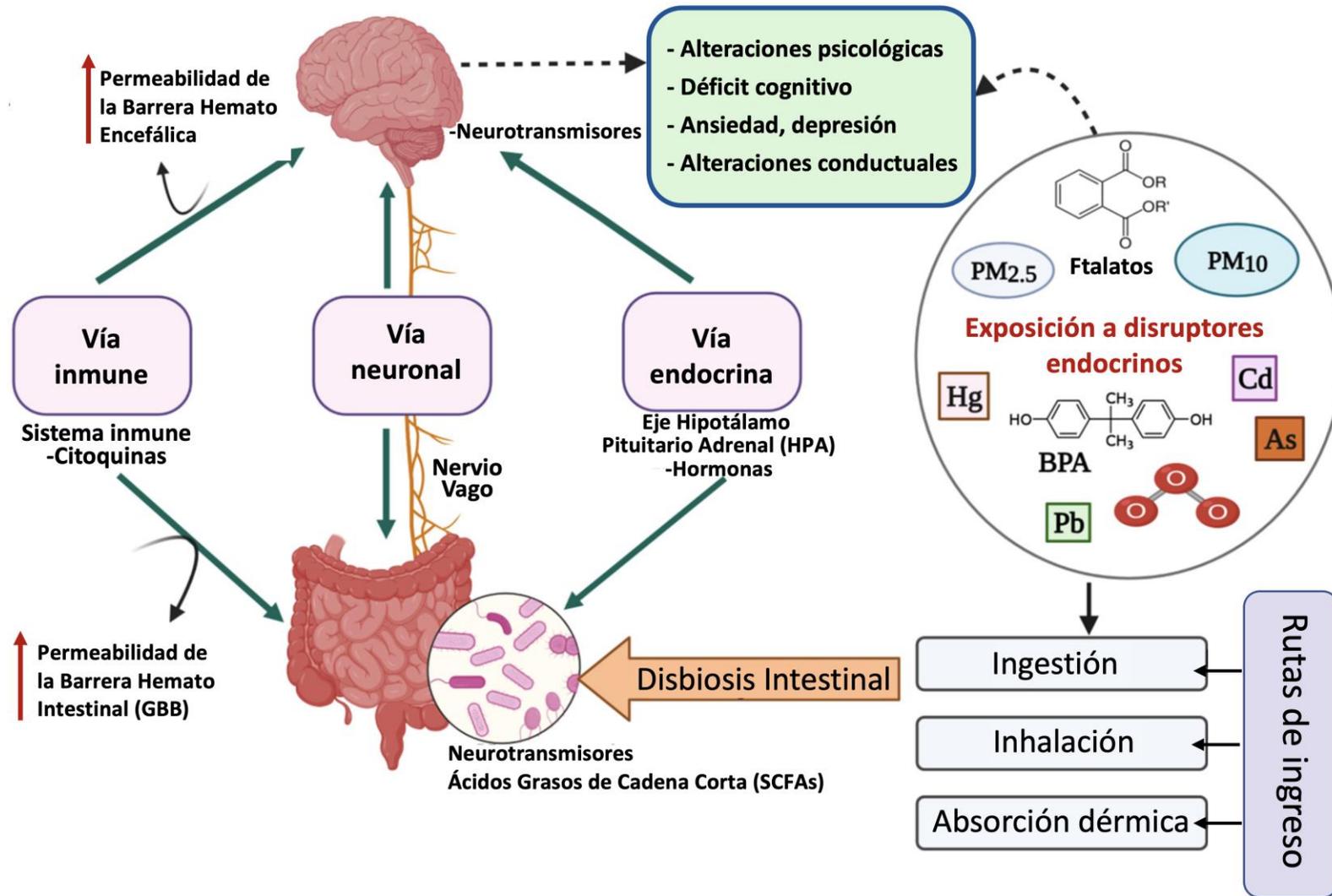
El Estrés y el Microbioma

- Hay un circuito específico de neuronas que está directamente influenciado por el microbioma intestinal y, posteriormente, es responsable de comportamientos antisociales en ratones que carecen de un microbioma intestinal.
- Los trasplantes de materia fecal de ratones con microbiomas intestinales sanos a estos ratones libres de gérmenes, fueron suficientes para cambiar la actividad de estas neuronas y así mejorar su comportamiento social. Los investigadores identificaron que el *Enterococcus faecalis* puede aumentar la sociabilidad.

Al alterar el microbioma del ratón, aumentan los niveles de corticosterona: menos microbioma significa más hormona del estrés



Conexiones Bidireccionales Putativas que Regulan el Eje Microbiota-Intestino-Cerebro (MGB)

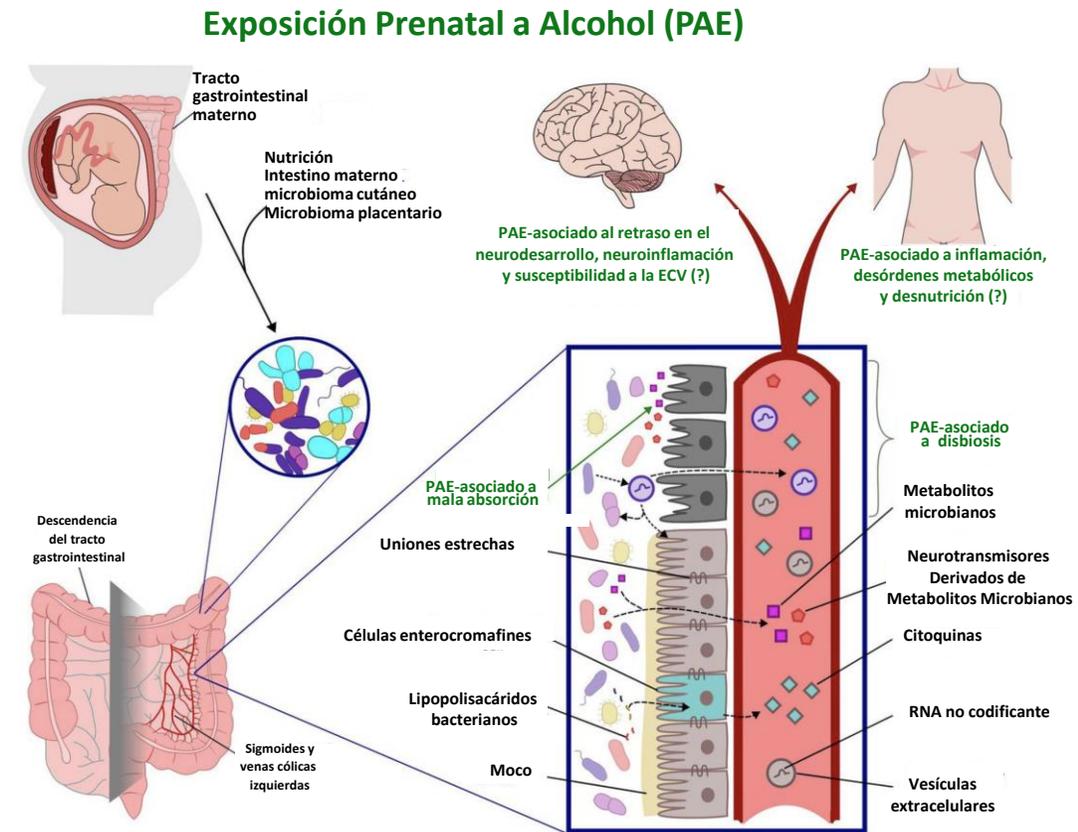


Disbiosis y Licor

El etanol se tiene toxicidad directa en el tracto gastrointestinal antes de que llegue al hígado, alterando la capa mucosa protectora intestinal, disminuyendo la secreción de ácido gástrico, aumentando el crecimiento bacteriano de gramnegativas, la permeabilidad intestinal y afectando negativamente la respuesta inmune¹.

Además, el etanol altera la composición y circulación de los ácidos biliares, provoca malabsorción de nutrientes, afecta la función de las células inmunitarias de las mucosas, y afecta el ritmo circadiano intestinal, lo que contribuye a la translocación bacteriana intestinal¹.

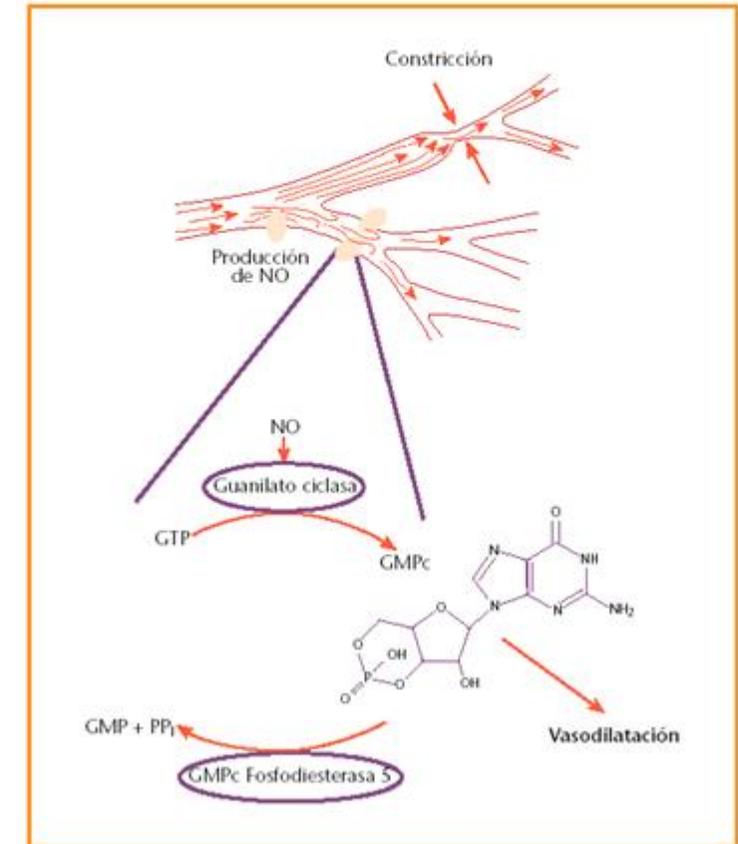
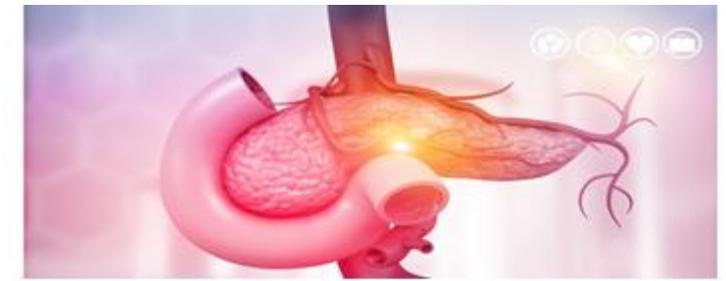
Una idea intrigante es que el consumo de probióticos *Lactobacillus GG* a diario, genera mejora de la disbiosis, la permeabilidad intestinal y de los marcadores de estrés oxidativo intestinal².



Durante el parto, la microbiota gastrointestinal del recién nacido es colonizada a partir de fuentes maternas. Es probable que la PAE dé forma al microbioma neonatal a través del impacto del alcohol en la microbiota materna y la absorción de nutrientes. Se ha demostrado que el PAE afecta los metabolitos microbianos presentes en la circulación de la descendencia, pero el PAE también puede afectar la inflamación y otros factores endocrinos a través de la microbiota y la función intestinal alteradas.

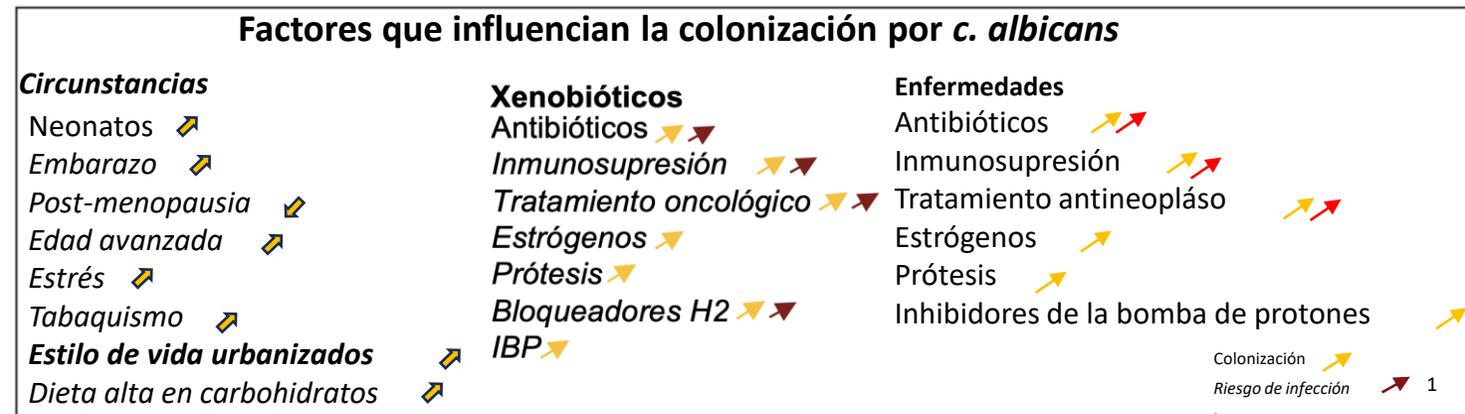
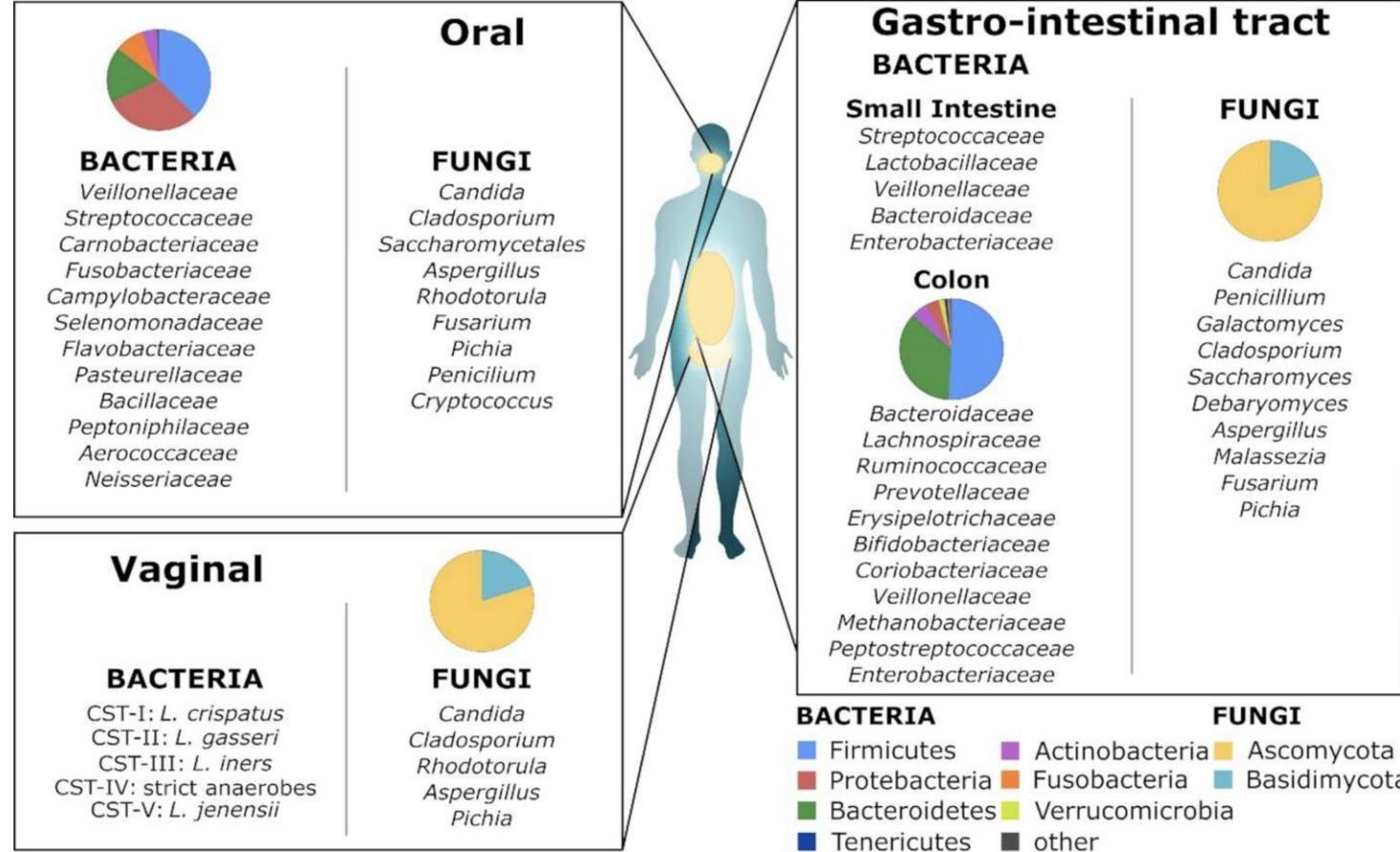
Enjuagues Bucales y Diabetes

- Usar enjuague bucal dos veces o más al día se relaciona con aumento del 50% en el riesgo de hiperglicemia o diabetes tipo 2 en un lapso de tres años.
- Esto se debe a que los enjuagues generan disbiosis oral, eliminando bacterias que protegen contra la diabetes y la obesidad, evitando así la producción de óxido nítrico, que regula los niveles de insulina y el metabolismo, alterándolo y favoreciendo la hiperglucemia.



Microbiota Oral, Vaginal Gastrointestinal, y Factores que Influyen en la Colonización por *C. Albicans* de Diferentes Sitios del Cuerpo.

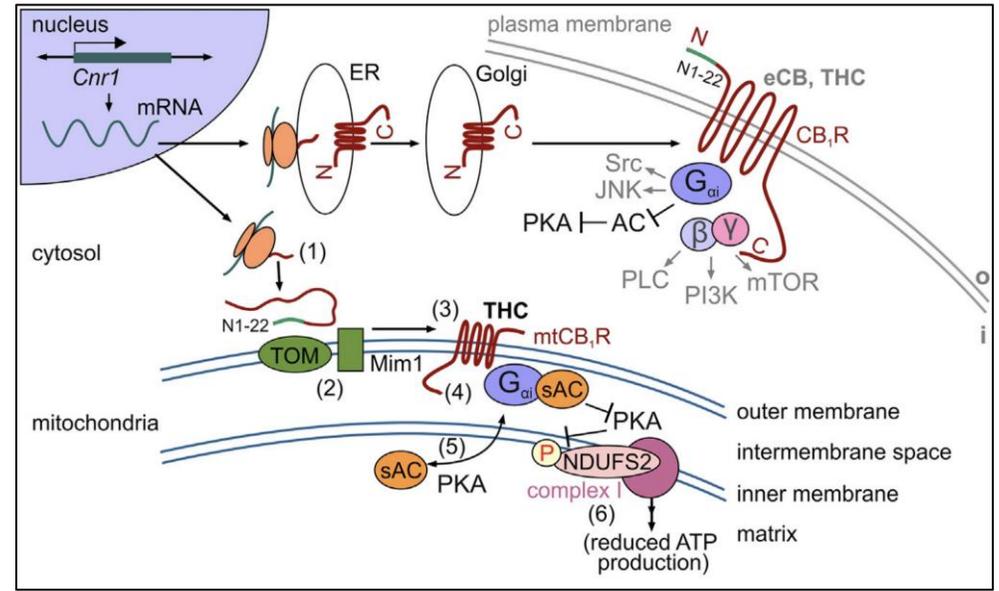
Quienes viven en sociedades **menos** urbanizadas suelen consumir mayores cantidades de fibra dietética y menos carne y alimentos procesados. En consecuencia, tienden a tener un mayor predominio y prevalencia de bacterias más especializadas que degradan las fibras en su intestino. Por el contrario, las personas que viven en ciudades o países más urbanizados se caracterizan por consumir **dietas más refinadas**, ricas en proteínas y grasas, y albergan comunidades microbianas con una diversidad reducida.



1. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev.* 2021 May; 45(3): fuaa060. Published online 2020 Nov 24. doi: 10.1093/femsre/fuua060
 2. Schnorr SL, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014;5:3654.

Dependencia a Cannabis (Δ -9-THC), Disbiosis y Deterioro Cognitivo

- La proporción de *Prevotella*, *Bacteroides* es 13 veces menor en usuarios de cannabis y puede agravarse con la menor ingesta de frutas y verduras habitual en los consumidores.
- La producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) tipo butirato por la *Prevotella*, es particularmente conocida por sus efectos beneficiosos sobre la salud neuronal y la función cognitiva.
- El uso de cannabis está asociada con alteraciones de la microbiota intestinal y la función mitocondrial, que contribuyen a los déficits cognitivos.

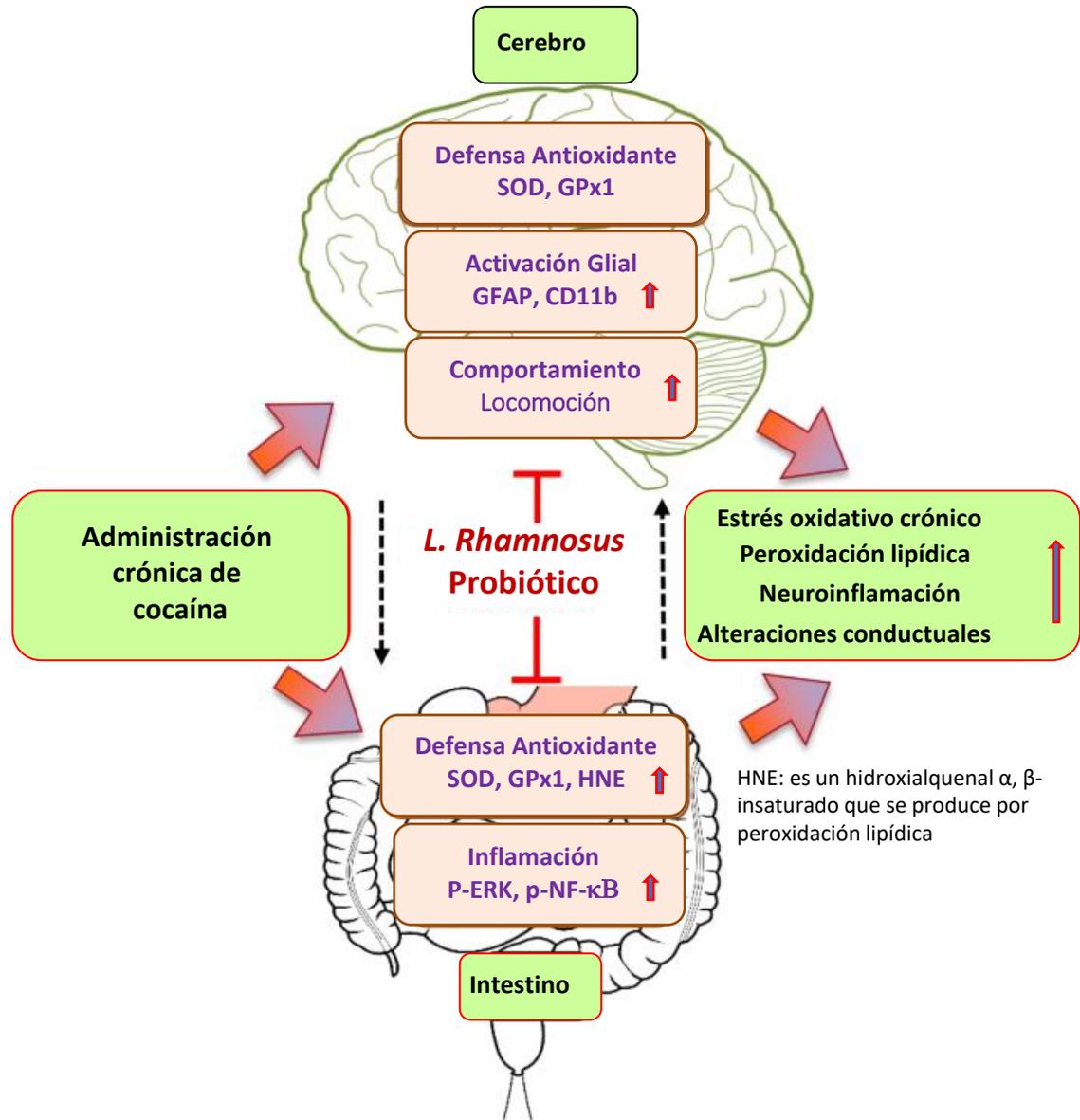


Hay receptores cannabinoide CB1 en la membrana mitocondrial neuronal, donde el Δ 9- THC actúa sobre la proteína G α i que disminuye al AMPc, la actividad de la proteína quinasa A, del complejo I y la fosforilación oxidativa.²

1. Jun Panee et al. Associations between Microbiota, Mitochondrial Function, and Cognition in Chronic Marijuana Users. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018 March ; 13(1): 113–122.

2. Benard G, et al. Mitochondrial CB(1) receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nature neuroscience*. 2012; 15:558–564.

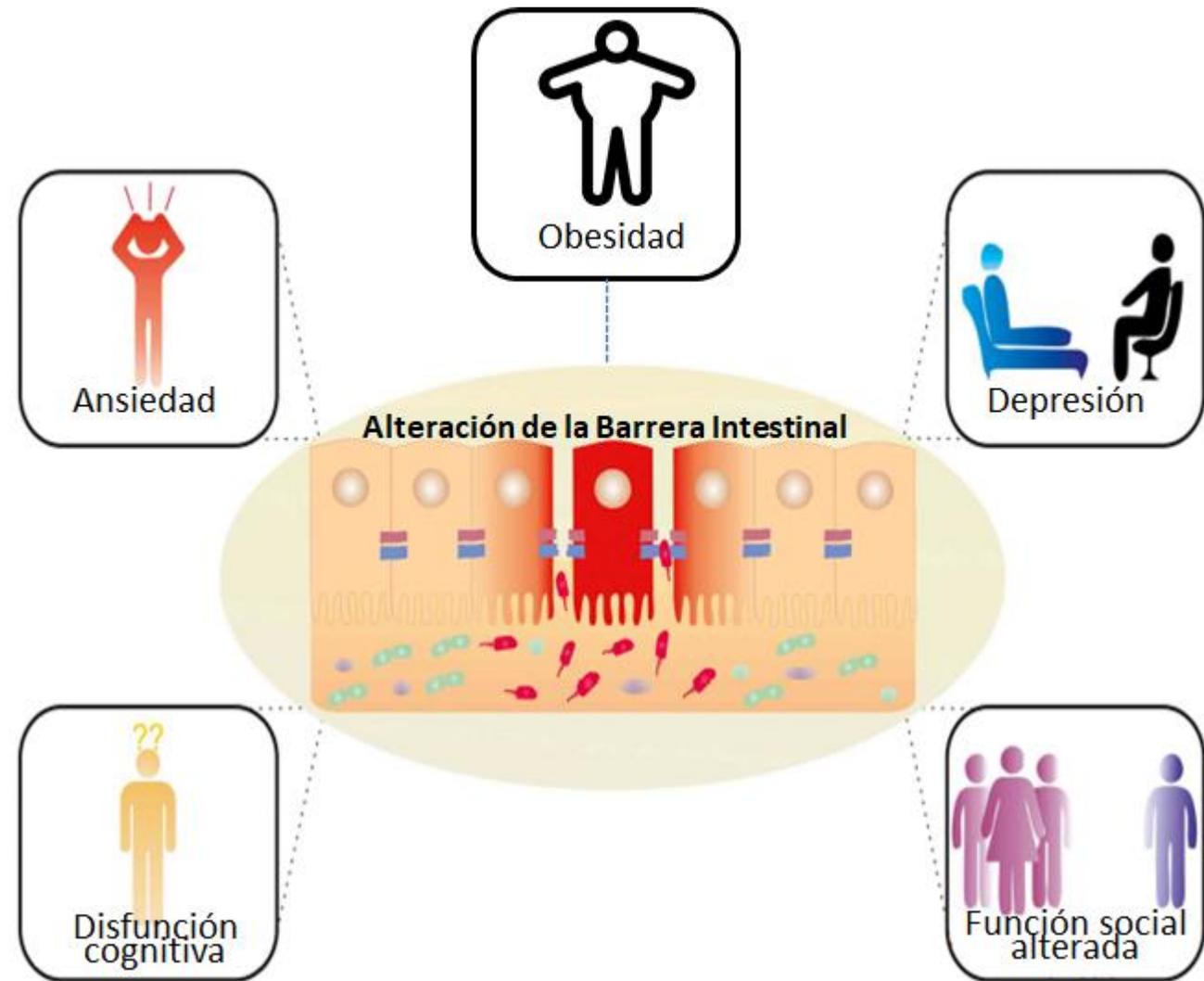
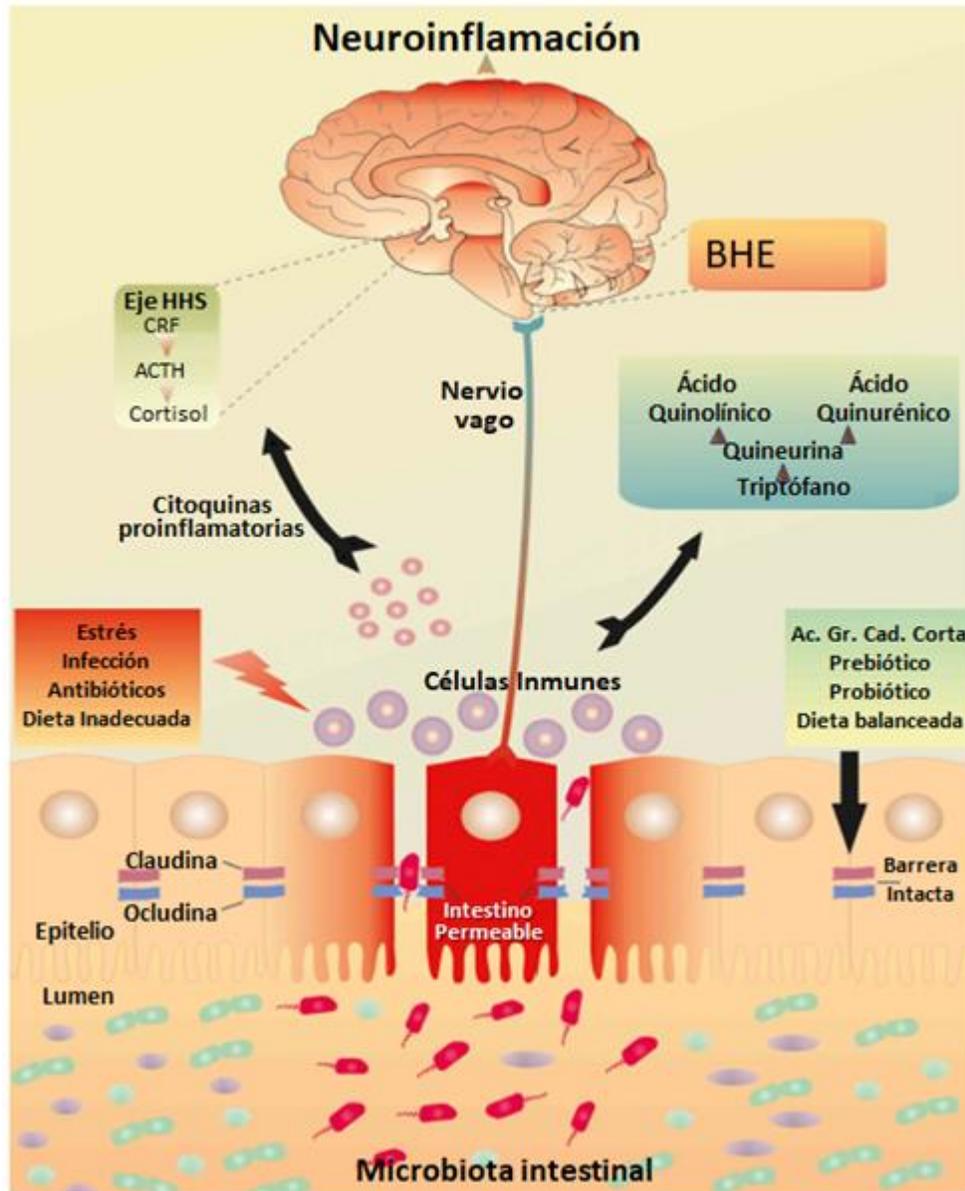
Atenuación del Daño Cerebral Inducido por Cocaína con *L. Rhamnosus*



La administración de *L. rhamnosus* GG atenuó el estrés oxidativo y la inflamación intestinal inducidos por la cocaína, así como la activación y la locomoción gliales.

Estos resultados sugieren el potencial de las intervenciones basadas en *L. rhamnosus* GG para atenuar las respuestas conductuales mediadas por la cocaína y la neuroinflamación, además de la inflamación sistémica y el daño oxidativo.

Vías de Señalización Entre la Microbiota Intestinal, la Barrera Intestinal y el Cerebro



La salud es una relación interdependiente



Los fármacos afectan la composición de la microbiota intestinal

La **digoxina** es inactivada en el intestino por el *Actinobacterium Eggerthella*.

La **fluoxetina** inhibe a *L. rhamnosus* y *E. coli*

La **sertralina** inhibe el crecimiento de *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* y *Candida spp.*

El **tramadol** elimina *E. coli* y *S. epidermidis*, metadona a *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

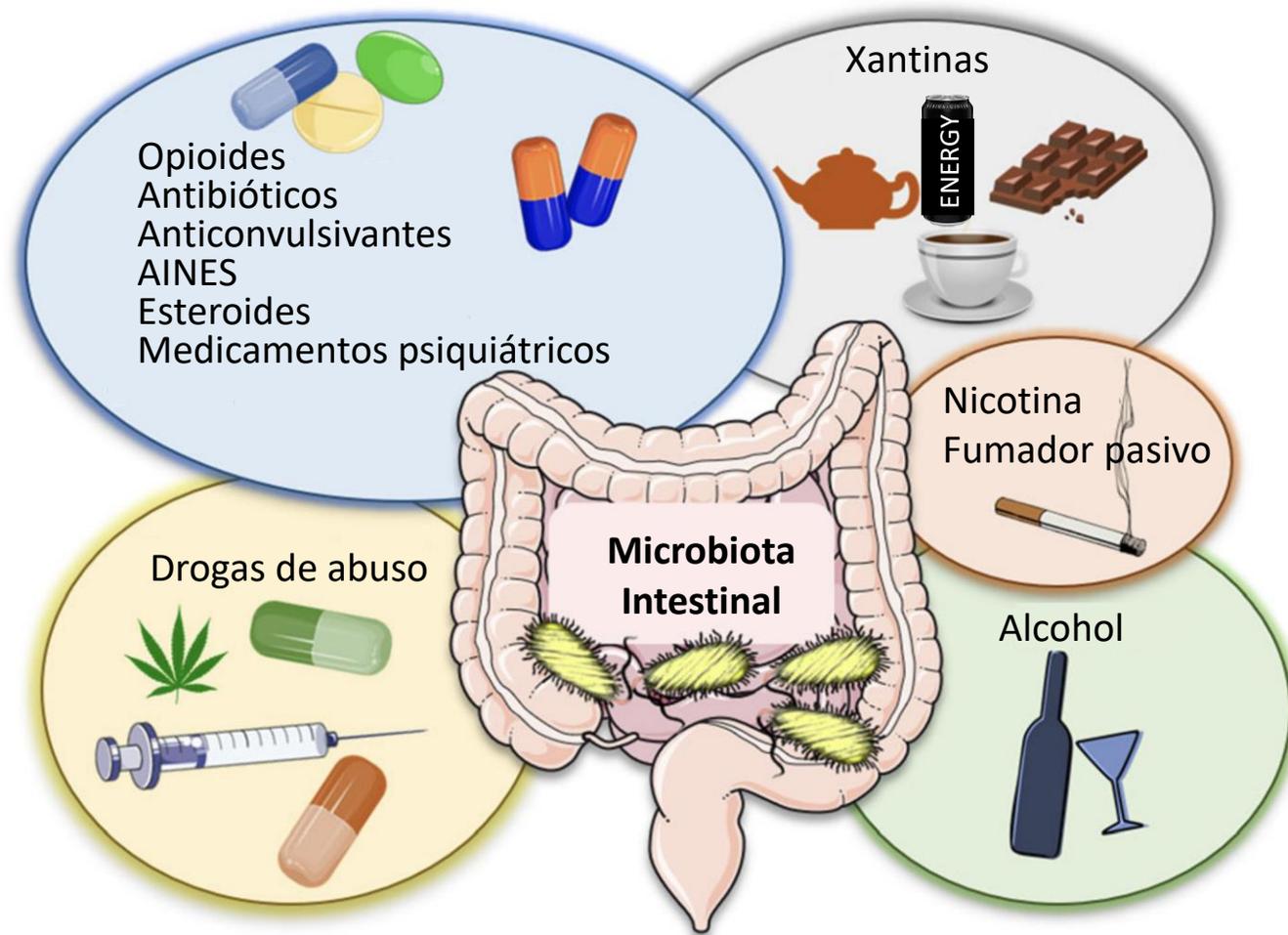
El **amlodipino** es metabolizado por la microbiota y ampicilina aumenta su concentración sérica.

La microbiota anaeróbica acetila la **mesalazina** a 5-ASA que ejerce el efecto antiinflamatorio.

Los acil-glucurónidos de *E. coli* convierten el **diclofenaco** en agliconas, cáusticas intestinales.

La **cafeína** aumenta las *bifidobacterium ssp.* y su actividad metabólica.

En farmacodependientes aumentan la flora que contiene *Thauera*, *Paracoccus* y *Prevotella*.



Impacto de los antibióticos en los primeros 1.000 días

Farmacocinética

Composición cualitativa de la microbiota

Composición cuantitativa de la microbiota

Enfermedad asociada a disbiosis

Resistencia bacteriana

Barrera epitelial

Expresión genética bacteriana

Dosis

Espectro

Homeostasis inmune

Depleción de nutrientes

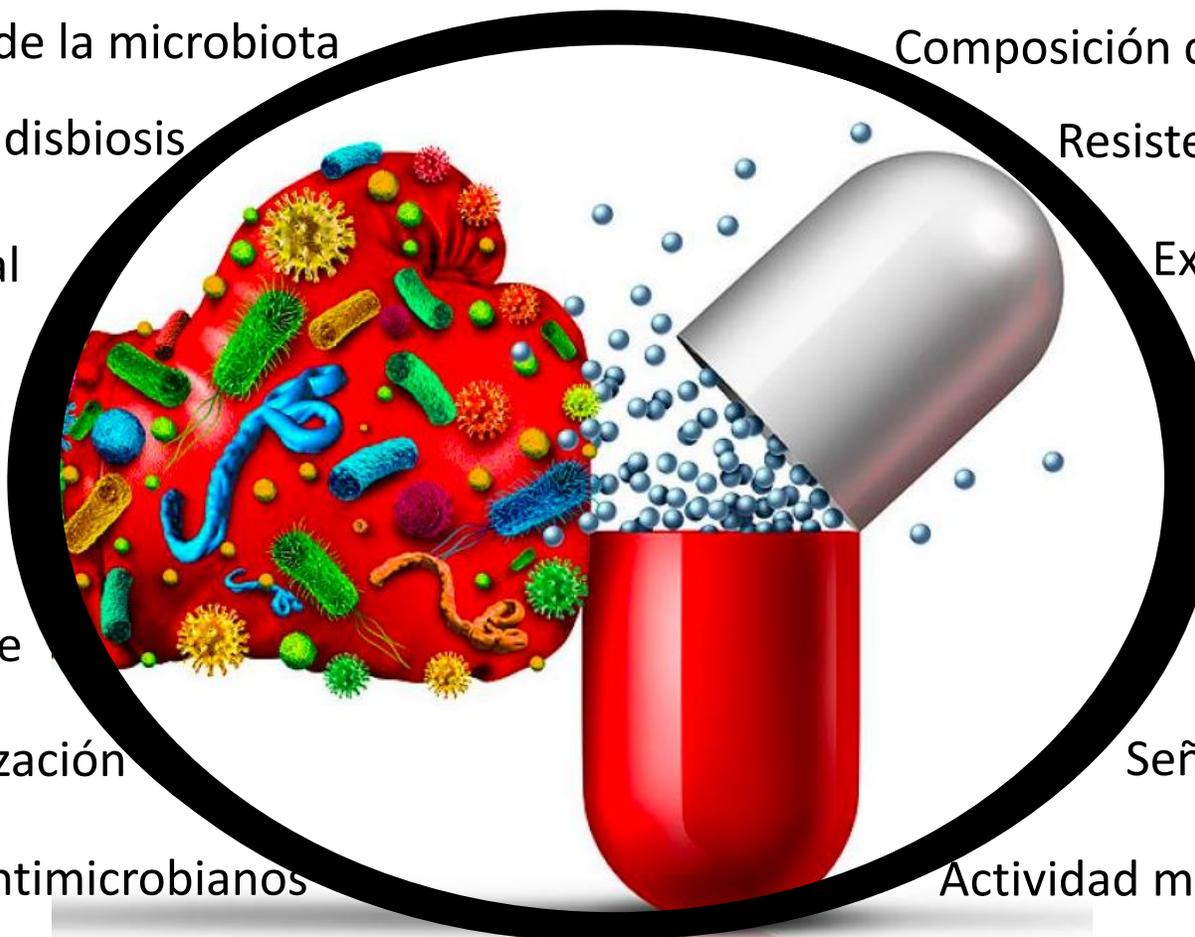
Resistencia a la colonización

Señalización bacteriana

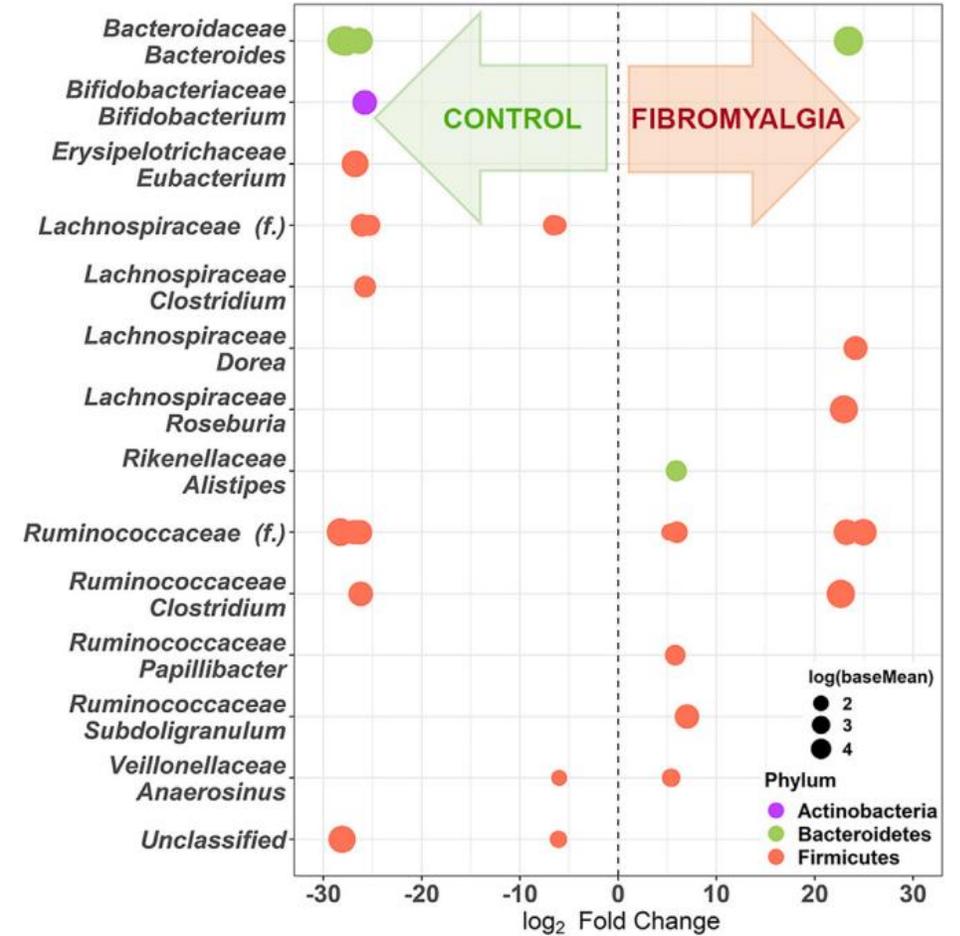
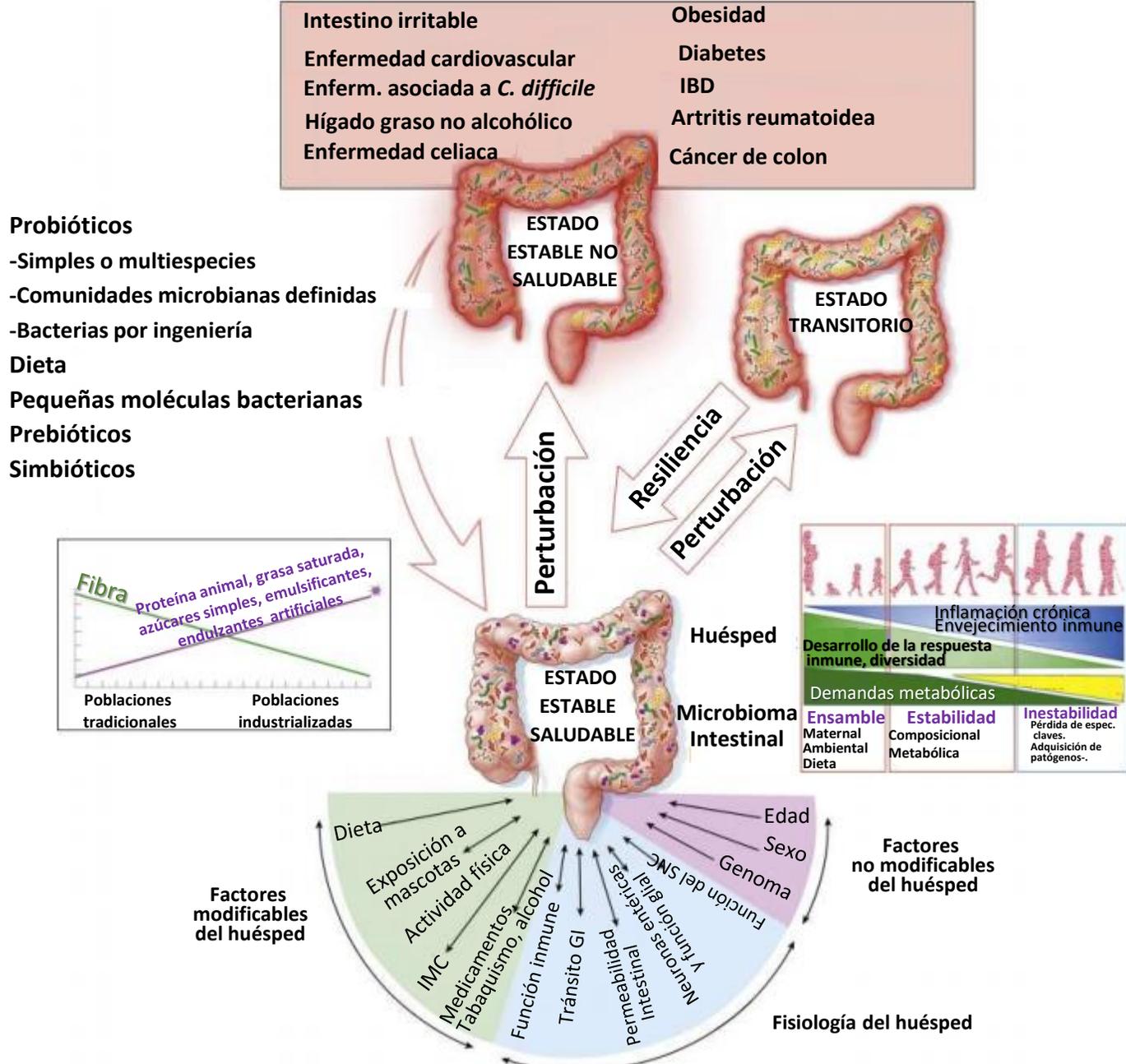
Producción de péptidos antimicrobianos

Actividad metabólica de la microbiota

Administración



Interacciones entre la microbiota intestinal y la fisiología del desarrollo



Reducción de cepas bacterianas del microbioma sano, productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (*Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Lachnospiraceae*), y de unidades taxonómicas operativas (OTU) del phylum *Firmicutes*.

Algunos medicamentos que se eliminan parcialmente por la piel

| | | | |
|---------------------------|---|---|---|
| | Fluoroquinolonas y ácido nalidíxico. Tetraciclinas: tetraciclina, doxiciclina, minociclina. Sulfonamidas: cotrimoxazol, sulfasalazina. Cefalosporinas: cefotaxima, ceftazidima. |  |  |
| Antimicrobianos | Antifúngicos: griseofulvina, voriconazol, itraconazol. Fármacos para la tuberculosis: isoniazida, pirazinamida. Antipalúdicos: quinina, cloroquina, hidroxicloroquina. | Fotosensibilidad Ver prospecto | Fotoprotección |
| Fármacos cardiovasculares | Fármacos para la hepatitis C/VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa (efavirenz, tenofovir), de la proteasa (simeprevir) y de la polimerasa (faldaprevir). Tiazidas, furosemida, amiodarona, dronedarona, quinidina, IECA, estatinas, antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, amlodipino, diltiazem), antagonistas del receptor de la angiotensina II. | | |
| Hipoglucemiantes | Sulfonilureas, metformina, sitagliptina. | | |
| AINEs | Naproxeno, piroxicam, celecoxib. | | |
| Retinoides | Etretinato, acitretina, isotretinoína. | | |
| Psicofármacos | Antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina), ISRS, venlafaxina, ansiolíticos (alprazolam, clordiazepóxido). | | |
| Quimioterápicos | Inhibidores de la proteína BRAF (vemurafenib), inhibidores del VEGF (vandetanib, erlotinib), crizotinib, imatinib, fluorouracilo, tegafur, dacarbazina, taxanos, doxorubicina, vinblastina. | | |
| Otros | Psoralenos, porfirinas, antihistamínicos (difenhidramina, dimenhidrinato), eculizumab, leflunomida, mesalazina, tocilizumab, carbamazepina | | |

Factores exógenos

Dieta

Abuso de sustancias

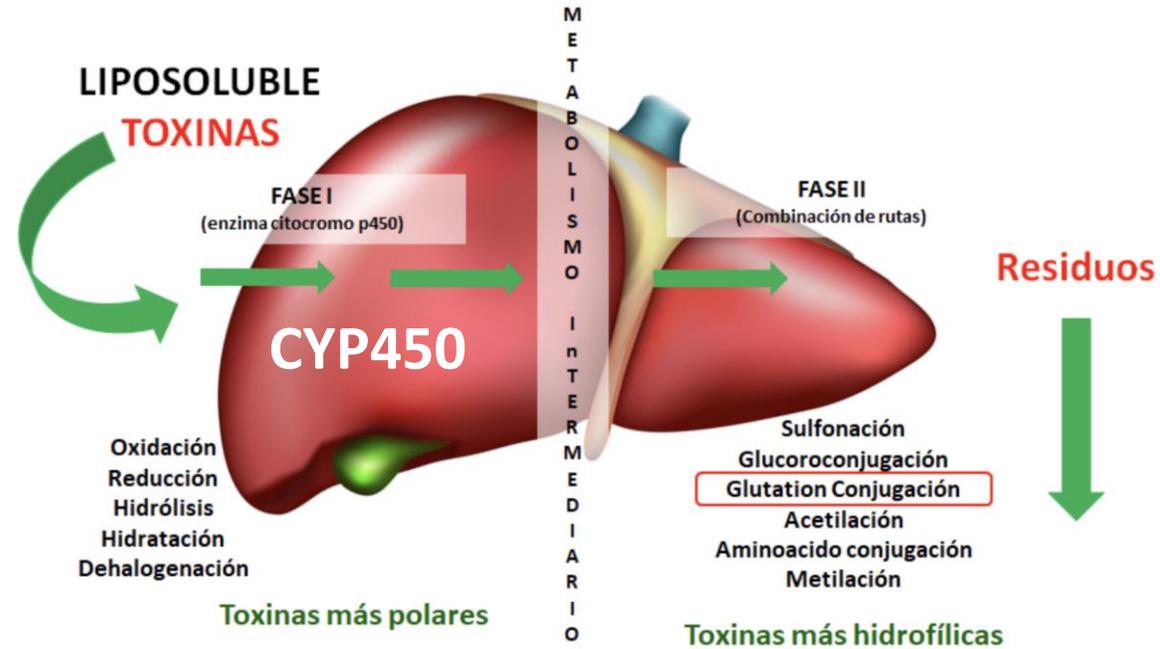
Factores ambientales

Fármacos y xenobióticos

Factores endógenos

Ritmo circadiano

Hormonas



Factores neurológicos

Ansiedad

Depresión

Insomnio

Irritabilidad

Genética

Edad/Género

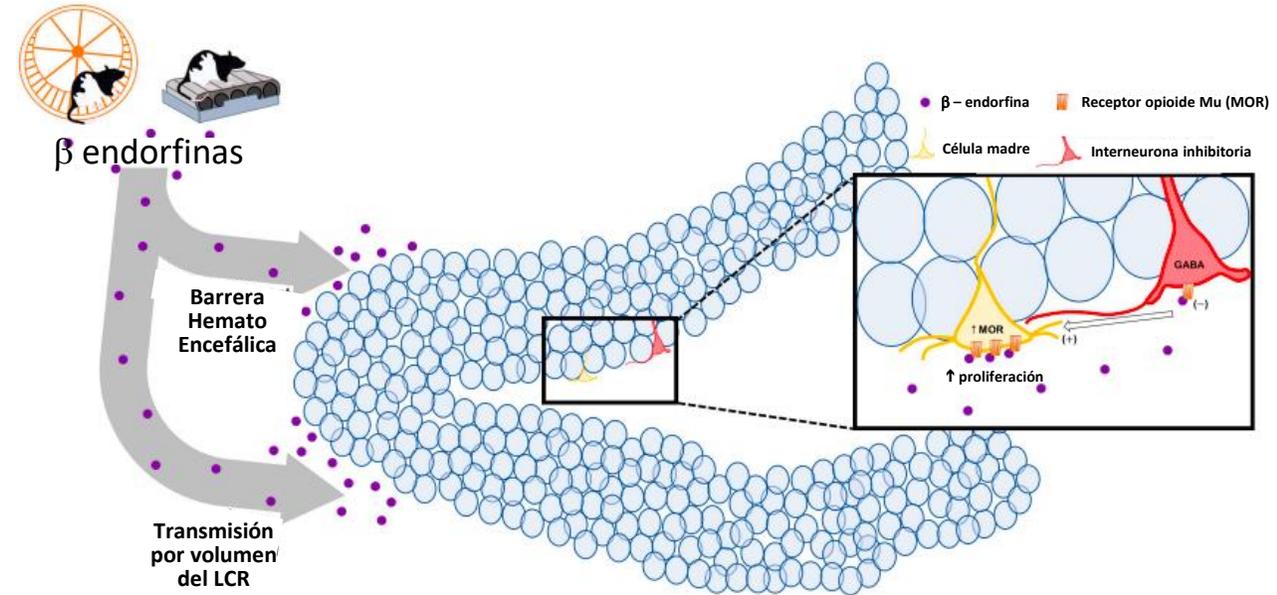
Etnicidad

Factores demográficos

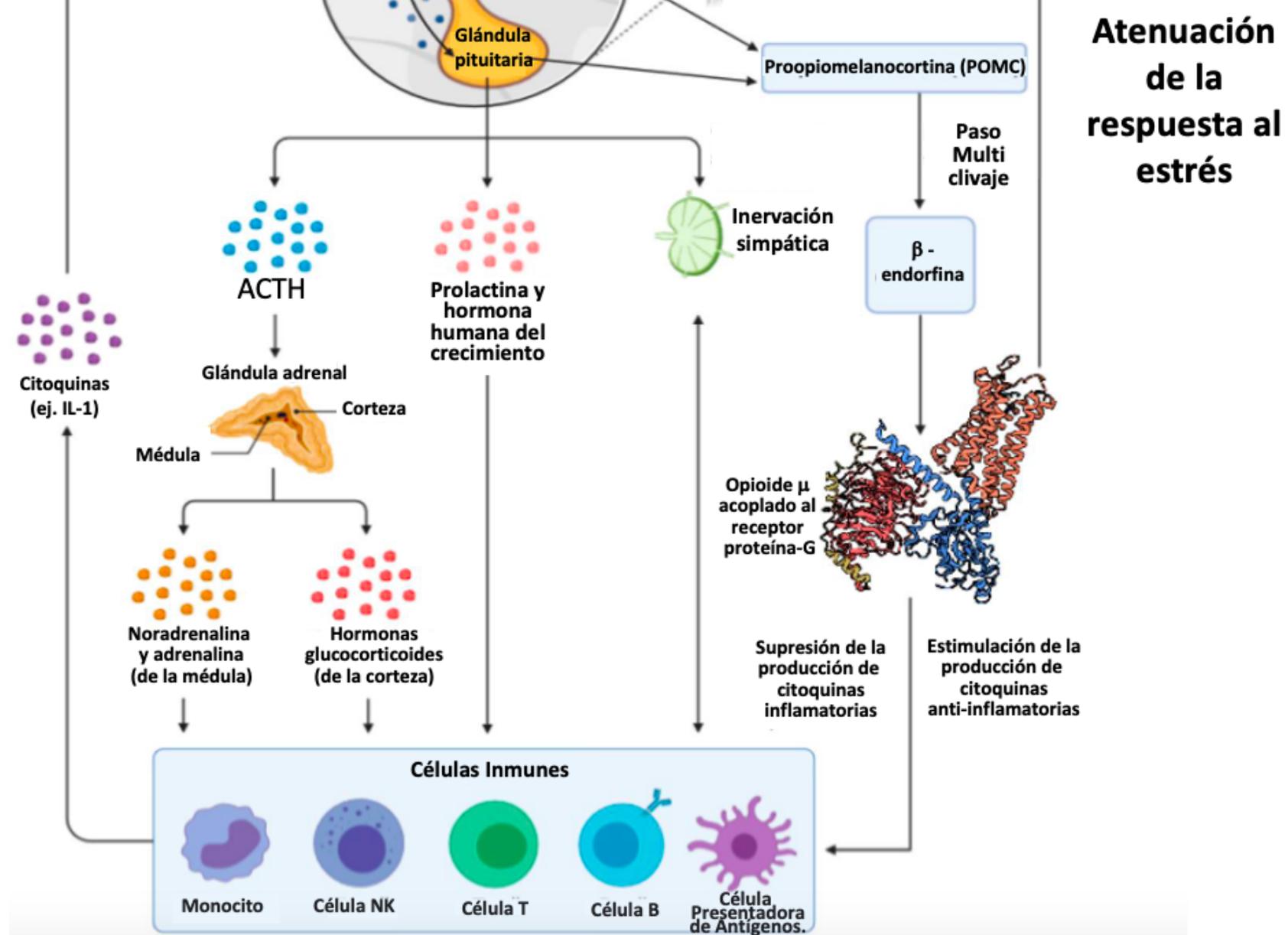
Las β -endorfinas en la neurogénesis adulta después del ejercicio

Muchos de los efectos cognitivos y emocionales del ejercicio aeróbico implican un funcionamiento normalizado o mejorado del hipocampo.

Específicamente, el ejercicio mejora los procesos de aprendizaje espacial y memoria, la separación de patrones y la discriminación mnemotécnica, el cambio de atención y la retroalimentación negativa al estrés, además de disminuir los sentimientos de ansiedad y depresión.



La interrelación entre el sistema hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), el estrés y las β -endorfinas.



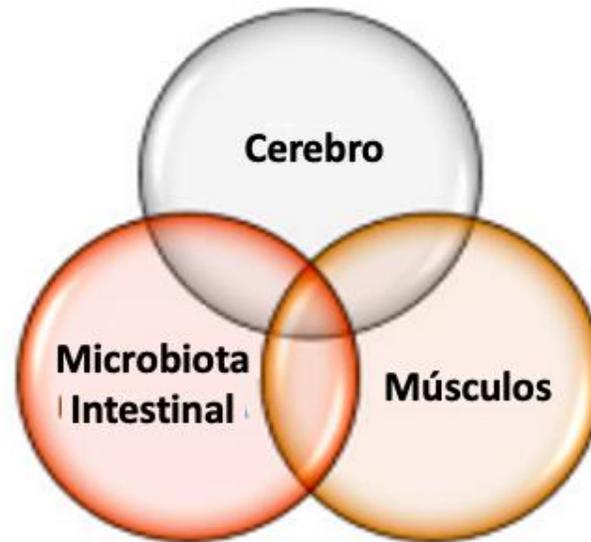
Autolesión No Suicida (NSSI)

- La autolesión no suicida (NSSI) es un comportamiento prevalente y perjudicial que afecta a individuos con y sin psicopatología adicional.
- La evidencia transversal sugiere que el sistema opioide endógeno, y/ especialmente las β -endorfinas, está involucrado en la psicopatología de la autolesión no suicida.

En condiciones neurodegenerativas, cambios en el estado de ánimo, el comportamiento y la cognición, junto con alteraciones en la barrera hematoencefálica y el estado inflamatorio, se han reportado, provocando la muerte neuronal. La liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) durante y después del ejercicio, contribuye a la neuroplasticidad, mejorando la condición neurodegenerativa.

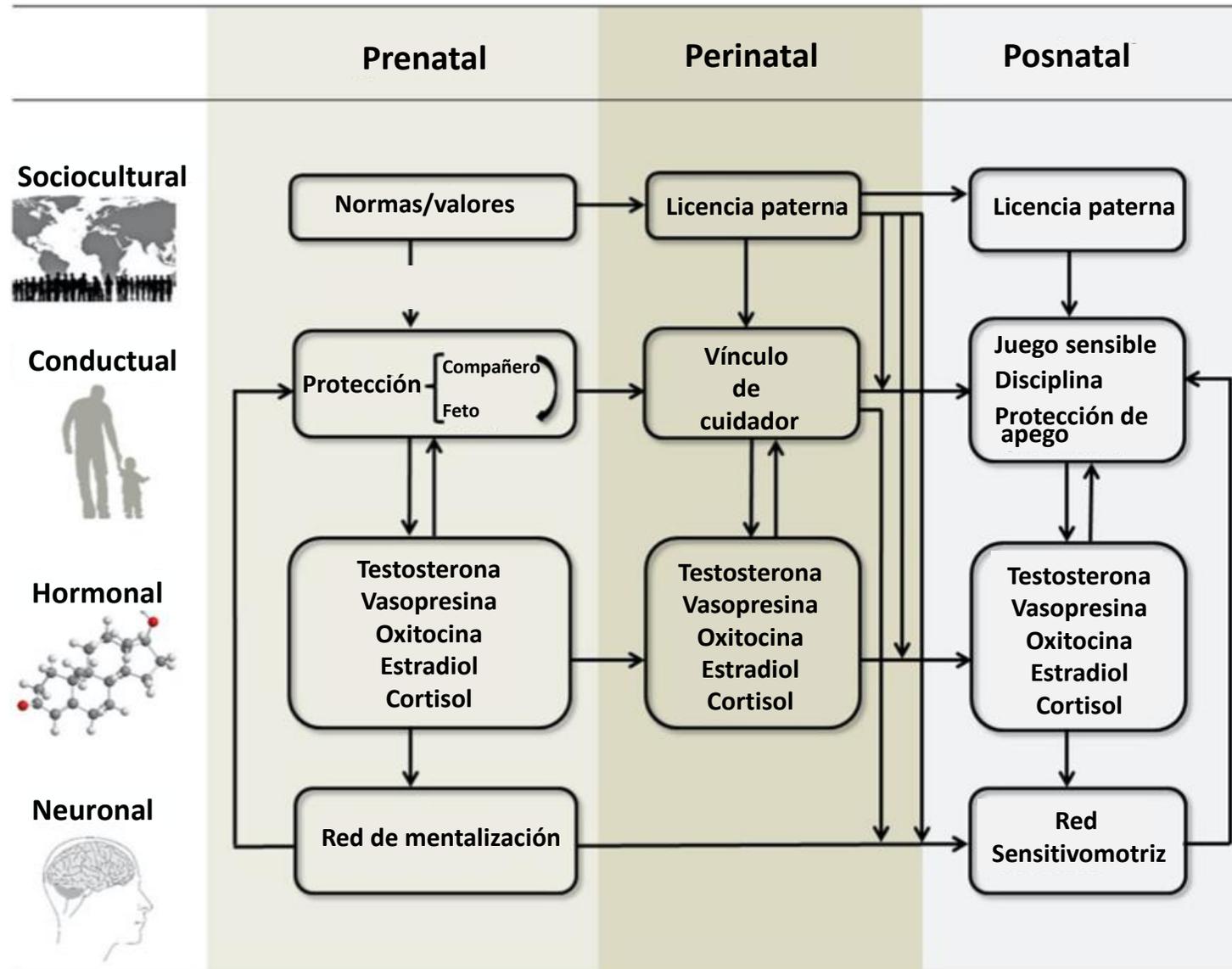


Factor Neurotrófico
Derivado del Cerebro
Vía BDNF

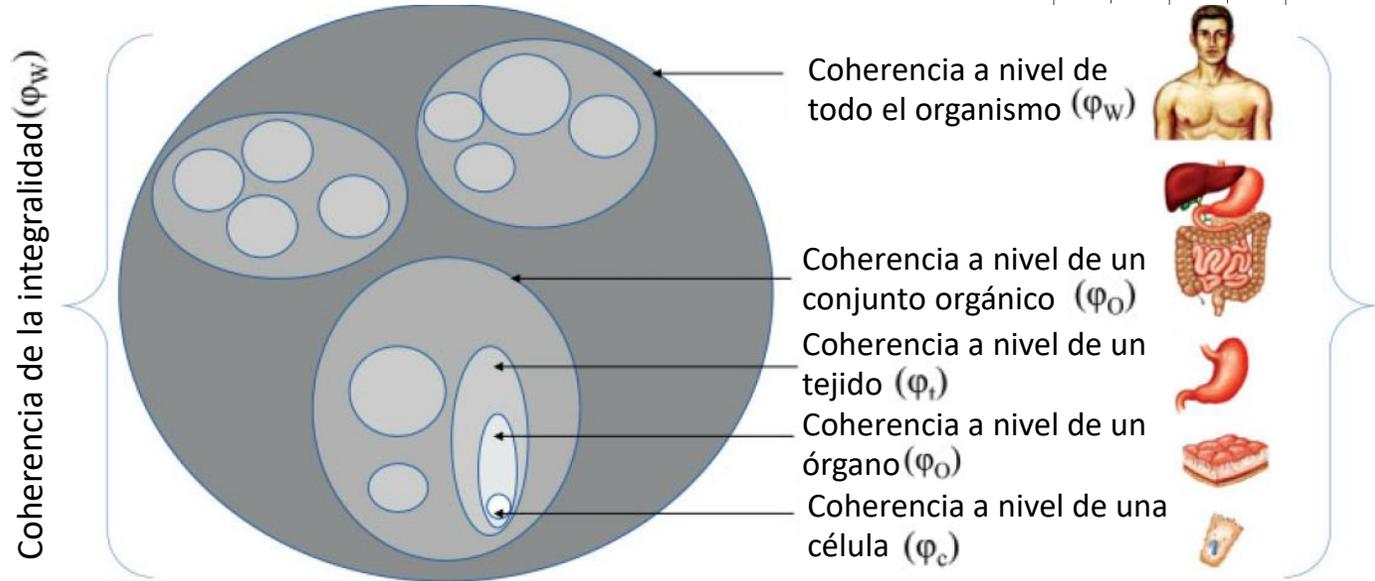
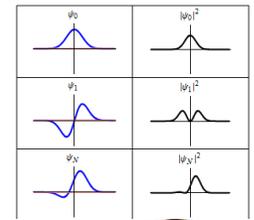


LACTATO
(Producción y Remoción)

Un modelo bioconductual de paternidad emergente



Electrodinámica Cuántica Corporal



Cada nivel de coherencia se caracteriza por su propia fase φ_i macrofunción de onda: $\psi = \psi_0 e^{i\varphi}$

Aconsejamos que los principios y explicaciones de la electrodinámica cuántica (QED) se incorporen en las enseñanzas fundamentales del método homeopático, proporcionándole así al homeópata una base sólida en la práctica de la medicina racional. Esfuerzos sistemáticos en esta dirección deben incluir múltiples disciplinas, como la física cuántica, biología cuántica, medicina convencional, medicina homeopática y psicología.

Review Article

Explaining Homeopathy with Quantum Electrodynamics

Antonio Manzalini¹ Bruno Galeazzi²

¹Independent Researcher, Turin, Italy
²Homeopathic Clinic, Bariano del Grappa, Italy
 Homeopathy

Address for correspondence: Bruno Galeazzi, MD, MfHom, Homeopathic Clinic, via Giovanni Volpato, 45, 36061 - Bassano del Grappa, Italy (e-mail: bruno@galeazzi.info).

Abstract

Background Every living organism is an open system operating far from thermodynamic equilibrium and exchanging energy, matter and information with an external environment. These exchanges are performed through non-linear interactions of billions of different biological components, at different levels, from the quantum to the macro-dimensional. The concept of quantum coherence is an inherent property of living cells, used for long-range interactions such as synchronization of cell division processes. There is support from recent advances in quantum biology, which demonstrate that coherence, as a state of order of matter coupled with electromagnetic (EM) fields, is one of the key quantum phenomena supporting life dynamics. Coherent phenomena are well explained by quantum field theory (QFT), a well-established theoretical framework in quantum physics. Water is essential for life, being the medium used by living organisms to carry out various biochemical reactions and playing a fundamental role in coherent phenomena.

Methods Quantum electrodynamics (QED), which is the relativistic QFT of electrodynamics, deals with the interactions between EM fields and matter. QED provides theoretical models and experimental frameworks for the emergence and dynamics of coherent structures, even in living organisms. This article provides a model of multi-level coherence for living organisms in which fractal phase oscillations of water are able to link and regulate a biochemical reaction. A mathematical approach, based on the eigenfunctions of Laplace operator in hyper-structures, is explored as a valuable framework to simulate and explain the oneness dynamics of multi-level coherence in life. The preparation process of a homeopathic medicine is analyzed according to QED principles, thus providing a scientific explanation for the theoretical model of "information transfer" from the substance to the water solution. A subsequent step explores the action of a homeopathic medicine in a living organism according to QED principles and the phase-space attractor's dynamics.

Results According to the developed model, all levels of a living organism—organelles, cells, tissues, organs, organ systems, whole organism—are characterized by their own specific wave functions, whose phases are perfectly orchestrated in a multi-level coherence oneness. When this multi-level coherence is broken, a disease emerges. An example shows how a homeopathic medicine can bring back a patient from a disease state to a healthy one. In particular, by adopting QED, it is argued that

Keywords

- homeopathy
- multi-level coherence
- quantum field theory
- EM fields
- EM potentials

received August 3, 2018
 accepted after revision January 24, 2019

Copyright © The Faculty of Homeopathy DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681037>
 ISSN 1475-4916

El enfoque errado actual es
El manejo sintomático de la
inflamación, cuando lo
Indicado es resolverla

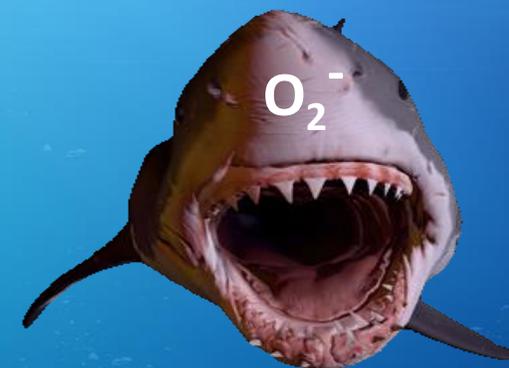
LO QUE SE VE

LO QUE NO SE VE

LAS INFLAMACIONES SON ES SU ESTRUCTURA MOLECULAR MÁS ÍNTIMA UNA MITOCONDRIOPATÍA

Inhibidores de colinesterasas, talio, fluoracetato, metanol, venenos de víboras, rotenona, cianuro, dinitrofenol, inhibidores de la ECA, AINES, anestésicos, antiarrítmicos, antibióticos (ceftriaxona, cloranfenicol, linezolid, quinolonas, tetraciclinas), metformina, antiepilépticos (barbitúricos, carbamazepina, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato), antipsicóticos (clorpromazina, clozapina, flufenazina, haloperidol, quetiapina, risperidona); antidepresivos (tricíclicos, fluoxetina, sertralina,), zidovudina, abacavir, didanosina, estavudina y zalcitabina), bifosfonatos (paamidronato, alendronato); cannabidiol, quimioterapéuticos (carboplatino, doxorubicina, ifosfamida); etanol, fibratos (clofibrato, ciprofibrato), interferones, estatinas, esteroides)

Acidez celular
Hipoxia tisular
Estrés oxidativo
Arterioesclerosis
Senescencia celular
Inflamación crónica
Microbiota alterada
Reacción de Maillard
Toxicidad acumulativa
Desbalance vitamínico
Disruptores endocrinos
Disminución energética
Desnaturalización proteica
Deficiencia de oligoelementos
Desechos de glicación avanzada



Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review

A. M. Paez-Hurtado ^{a*}, C. A. Calderon-Ospina ^{b*} and M. O. Nava-Mesa ^a

^aNeuroscience Research Group (NEUROS)-Centro Neurovitae, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; ^bCenter for Research in Genetics and Genomics (CIGGUR), GENIURS Research Group, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

ABSTRACT

Pain is a complex sensory and emotional experience with nociceptive, nociplastic, and neuropathic components. An involvement of neurotropic B vitamins (B1 – thiamine, B6 – pyridoxine, and B12 – cyanocobalamin) as modulators of inflammation and pain has been long discussed. New evidence suggests their therapeutic potential in different pain conditions. In this review, we discuss the main role of neurotropic B vitamins on different nociceptive pathways in the nervous system and to describe their analgesic action mechanisms. The performed literature review showed that, through different mechanisms, these vitamins regulate several inflammatory and neural mediators in nociceptive and neuropathic pain. Some of these processes include aiming the activation of the descending pain modulatory system and in specific intracellular pathways, anti-inflammatory, antioxidative and nerve regenerative effects. Moreover, recent data shows the antinociceptive, antiallodynamic, and anti-hyperalgesic effects of the combination of these vitamins, as well as their synergistic effects with known analgesics. Understanding how vitamins B1, B6, and B12 affect several nociceptive mechanisms can therefore be of significance in the treatment of various pain conditions.

KEYWORDS

Inflammation; nociception; neuropathic pain; vitamin B1; vitamin B6; vitamin B12

1. Introduction

Pain is a serious and widespread public health problem affecting around 10%–20% of adults worldwide [1–5]. There are three different types of pain subcategorized according to their pathophysiological mechanisms by the International Association for the Study of Pain. Nociceptive pain is a pain sensation caused by ‘an actual or threatened damage to non-neural tissue and is due to activation of nociceptors’ [6]. Pain initiated or caused by a lesion or a disease of the somatosensory system is referred to as neuropathic pain. Nociplastic pain is defined as ‘pain that arises from altered nociception despite no clear evidence of actual or threatened tissue damage causing the activation of peripheral nociceptors or evidence for disease or lesion of the somatosensory system causing the pain’ [6]. Inflammatory pain is a type of nociceptive pain which results from hypersensitivity of nociceptors by inflammatory mediators [7].

Nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain result from diverse mechanisms. In recent years, the term ‘mixed pain’ has become established to describe a mixture of different pain components [8]. Different pain types can overlap in any combination and can act simultaneously and/or concurrently to cause pain in the same body area. Either mechanism may be more clinically predominant

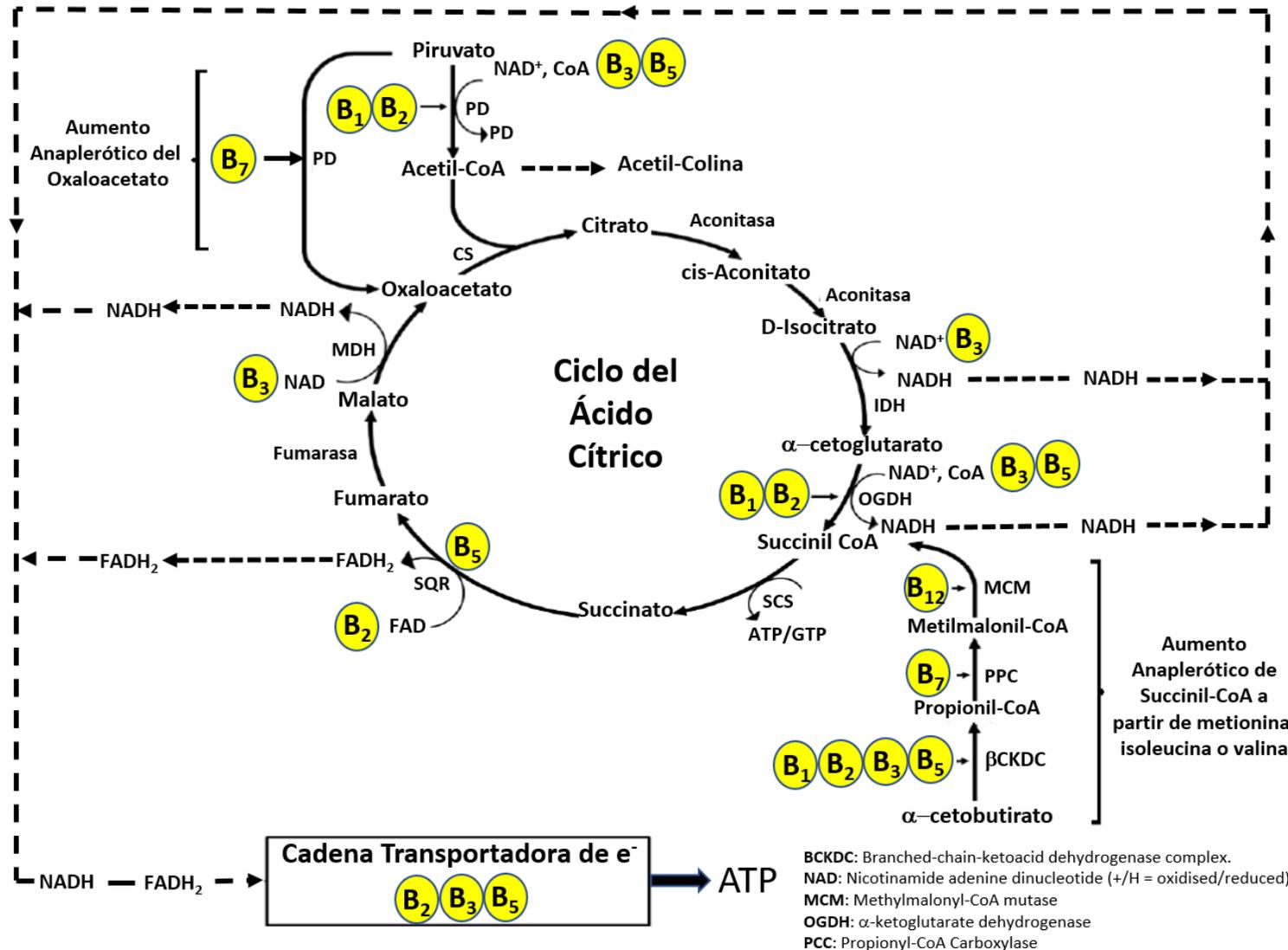
at any point of time. Mixed pain can be acute or chronic [9]. Thus, mixed pain management requires a combination of agents targeting all the underlying mechanisms.

Vitamin B1, B6, and B12 belong to the hydrosoluble group of vitamins. They are vital to axonal transport, neuron excitability, and the synthesis of neurotransmitters [10–16]. Vitamin B1, B6, and B12 are also important for nucleic acid and proteins synthesis, as well as for phosphatidylcholine synthesis [17–19]. Mammals do not have the ability to synthesize B vitamins by themselves. Thus, its intake must be done through microbial or dietary sources [20–22]. Most of these vitamins are found in plant-based foods, with the exception of B12, which is found in animal-derived products synthesized by bacteria in the digestive tract of mammals. Despite this, humans cannot assimilate this form of the vitamin, due to its absorption in the ileal mucosa through an intrinsic factor-mediated mechanism [21,22]. From a biochemical point of view, vitamin B6 and B12 interact in the methionine cycle and indirectly in the citric acid cycle, together with other B vitamins such as thiamine. This emphasizes the importance of a balanced diet in order to supply the necessary amounts of these vitamins for a proper metabolic functioning.

Deficiencies of B vitamins have been related to peripheral neuropathy, and therefore with neuropathic

La revisión de la literatura mostró que, a través de diferentes mecanismos, estas vitaminas regulan varios mediadores inflamatorios y neuronales en dolor nociceptivo y neuropático. Algunos de estos procesos incluyen la activación del sistema modulador descendente del dolor en vías intracelulares específicas, relacionadas con la percepción de la inflamación, efectos antioxidantes y regeneradores nerviosos. Además, datos recientes muestran que la combinación de estas vitaminas generan efectos sinérgicos antinociceptivos, antialodínicos y antihiperalgésicos.

El Complejo B y la Energía Mitocondrial

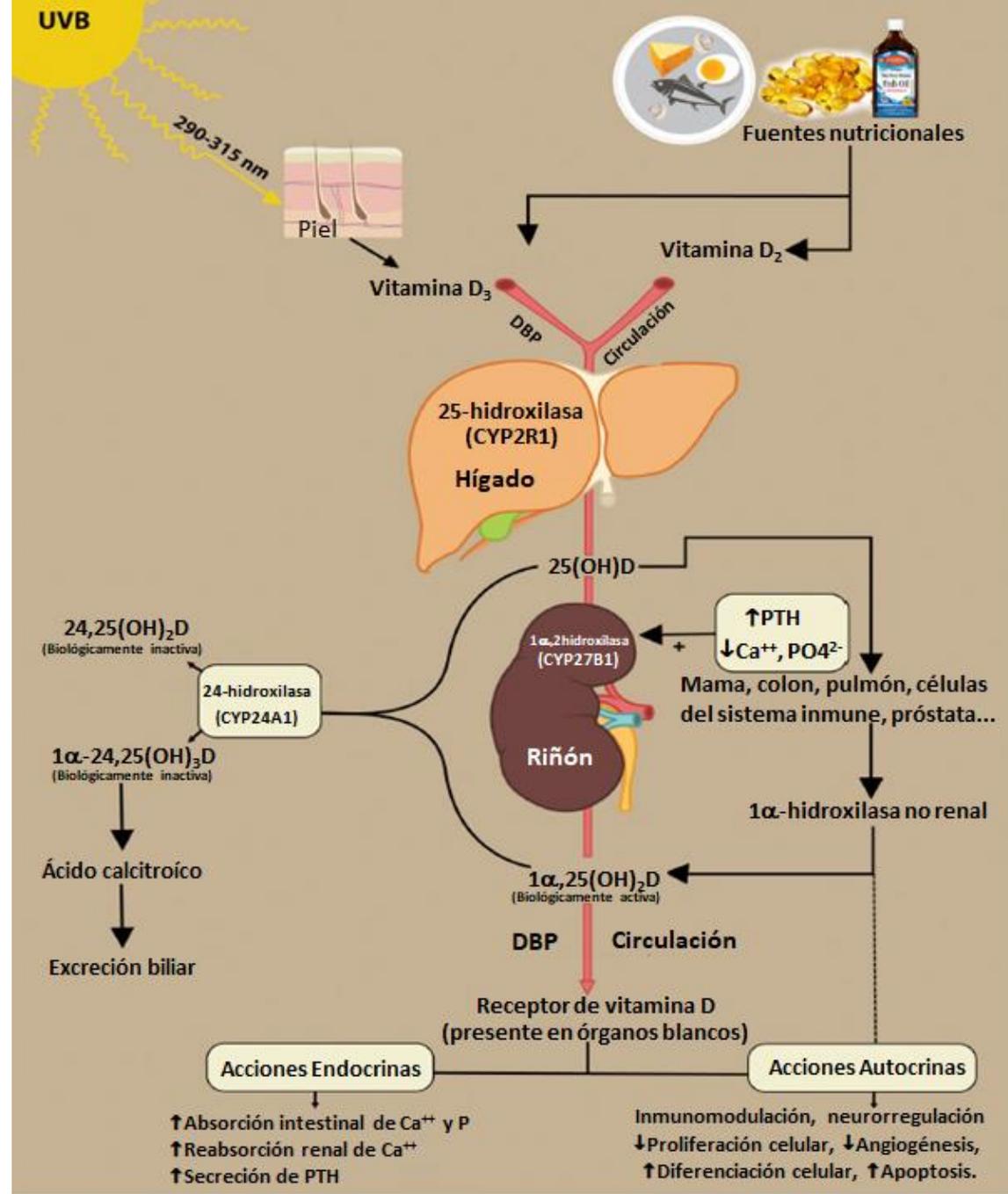
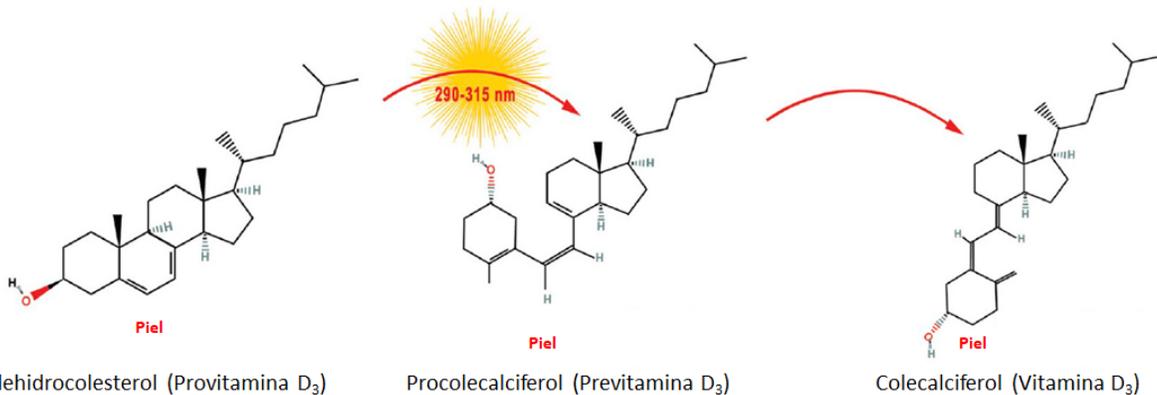


Causas de la Disminución de la Vitamina D

- Polución
- Químicos ambientales
- Disruptores endocrinos
- Metales pesados
- Afectación hepática
- Afectación tiroidea y paratiroidea
- Tabaquismo
- Dieta inadecuada
- Ropa

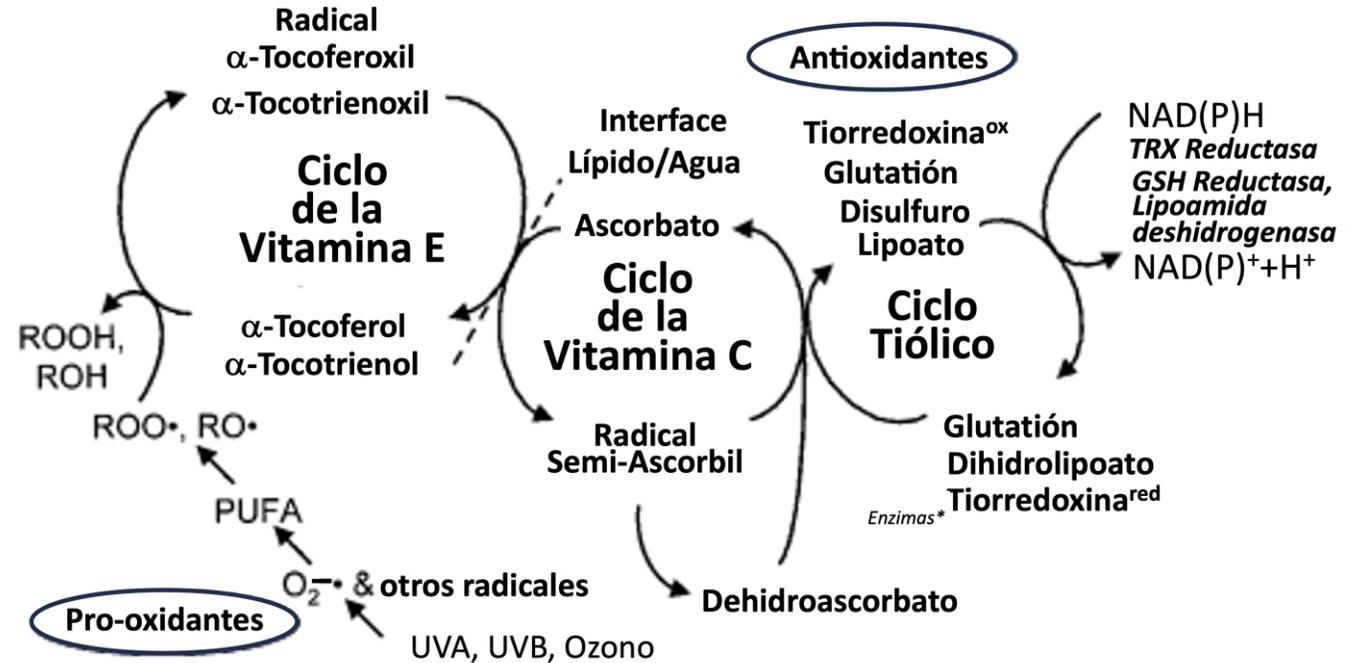


- Alteración en la producción cutánea de colecalciferol
- Disminución en la absorción de vitamina D
- Modulación de genes involucrados en la homeodinamia de Vit. D
- Disminución de producción local de calcitriol en tejidos blanco



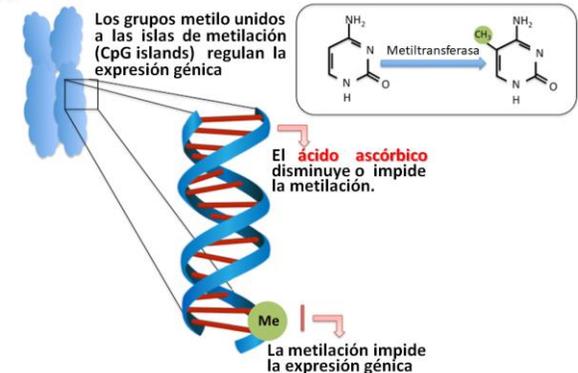
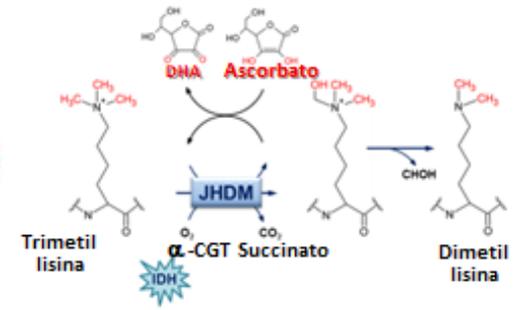
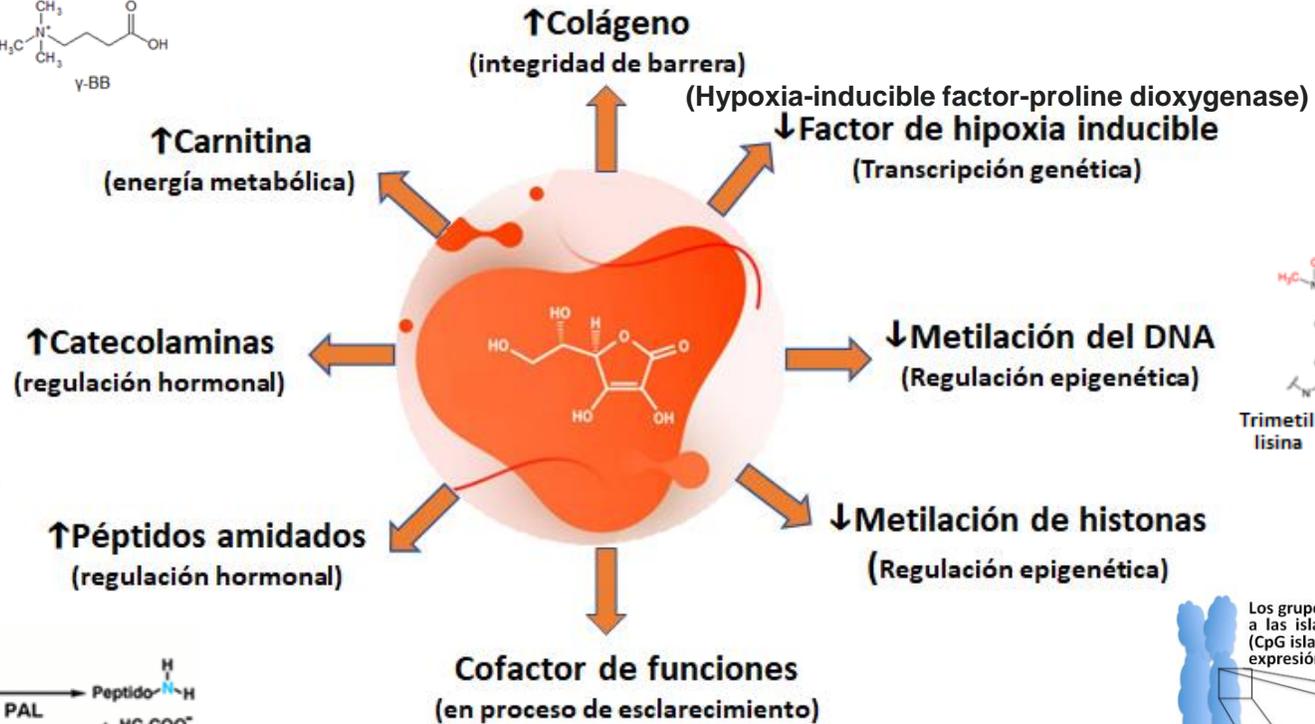
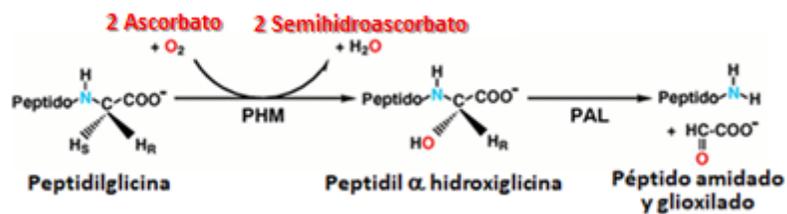
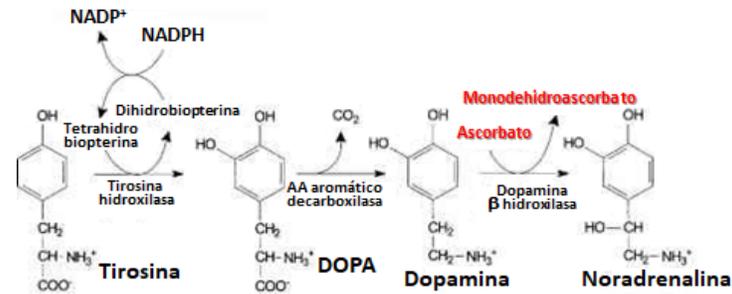
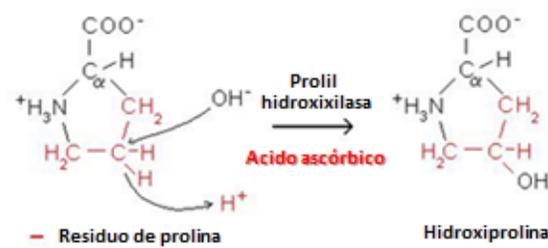
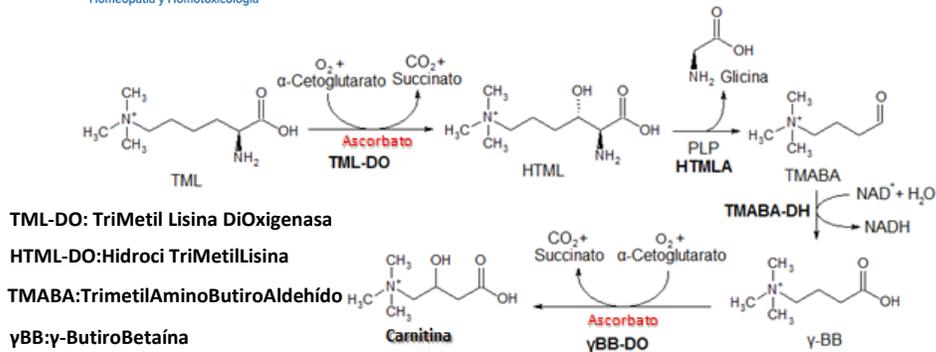
Regeneración del Tocoferol y Mediante la Acción del Ácido Ascórbico

- El tocoferol se transforma en un radical tocoferilo cuando se oxida.
- Este último se regenera a tocoferol por la acción del ácido ascórbico que, a su vez, adopta forma radical (radical ascorbilo).
- El glutatión reducido (GSH) permite la regeneración del ácido ascórbico transformándose en un radical tiilo (GS^\bullet) que, por reacción consigo mismo, da el glutatión oxidado (GSSG).

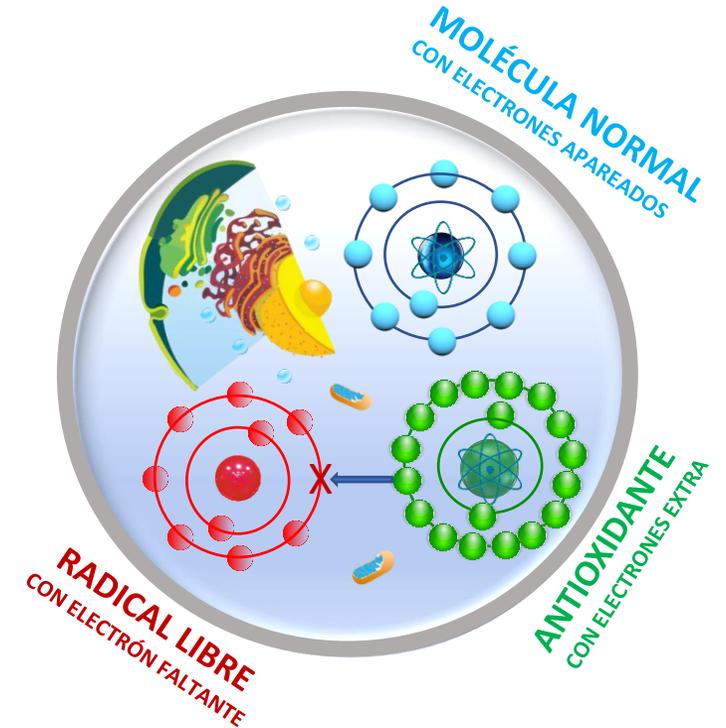
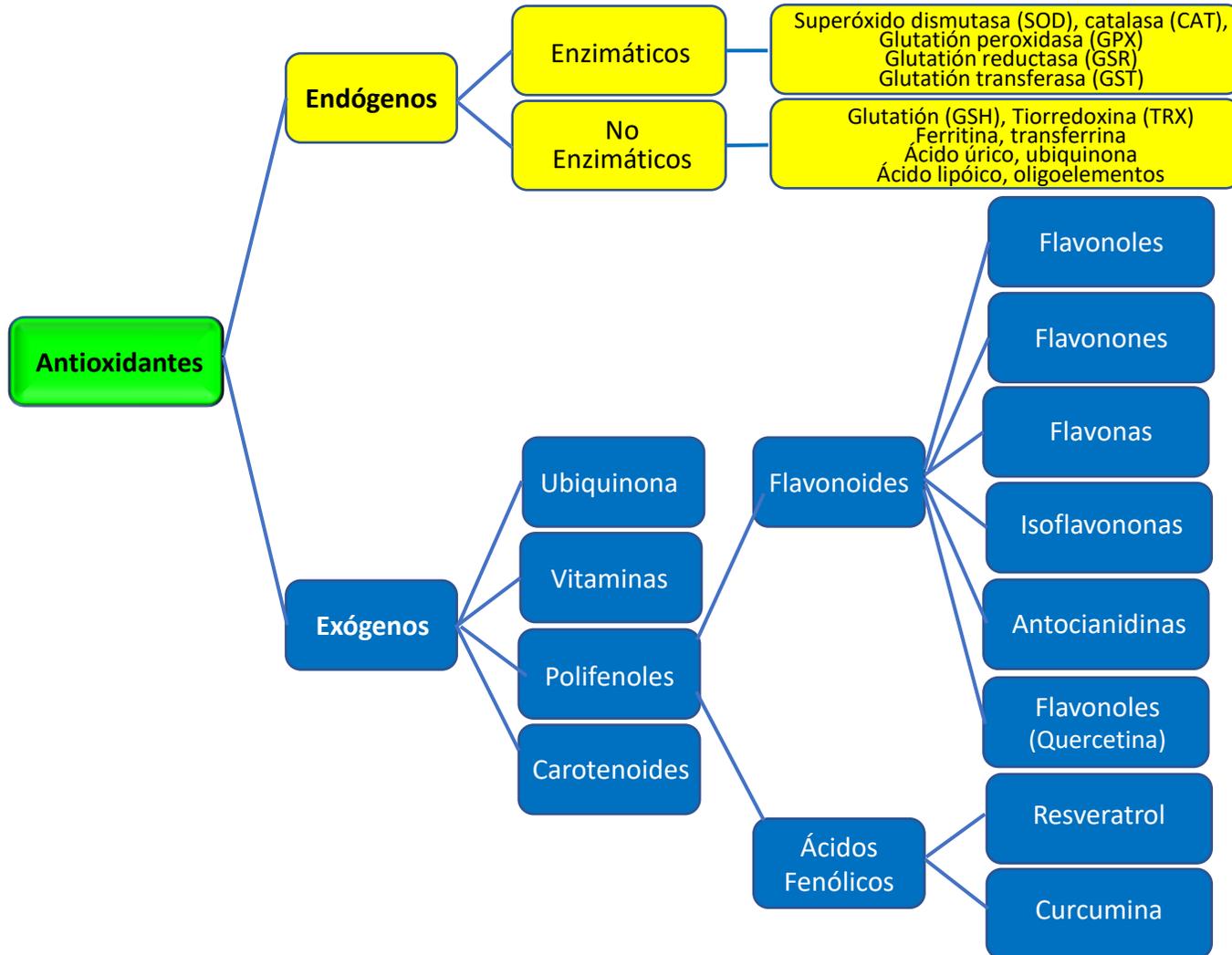


1. Traber MG, Stevens JF: Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. Free Radical Biology & Medicine (2011), 51 (5): 1000-13.doi.org:10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017. 2. Packer L, Stefan U, Weber SU, Rimbach G: Molecular Aspects of α -Tocotrienol Antioxidant Action and Cell Signalling: Symposium: Molecular Mechanisms of Protective Effects of Vitamin E in Atherosclerosis. Journal of Nutrition (2001), 131 (2): 369S-73S. doi.org:10.1093/jn/131.2.369S. 3.

Efecto Pleitrópico de la Vitamina C



Sistemas Antioxidantes Endógenos y Exógenos



Terapia Enzimática para el Tratamiento de la Inflamación y el Dolor

- **Tripsina y Quimotripsina** se ha empleado con el objeto de acelerar la reparación tisular en el campo de la traumatología y la cirugía. Presenta una elevada biodisponibilidad como antiinflamatorio, antiedematoso, fibrinolítico, antioxidante, y agente antiinfeccioso.



Terapia Enzimática para el Tratamiento de la Inflamación y el Dolor

- **Serratiopeptidasa:** también conocida como serrapeptasa, es una enzima proteolítica que se extrae del cultivo de bacterias del género *Serratia*.
- Dadas sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas, fibrinolíticas y antiedematosas, ha sido empleada para reducir el dolor y la inflamación en diferentes especialidades médicas como la cirugía (inflamación post-operatoria), ginecología (congestión mamaria), odontología (tratamiento de periodontitis), etc.
- Actúa reduciendo la cantidad de líquidos en los tejidos y facilita el drenaje reduciendo la inflamación del área lesionada. También puede desempeñarse modificando las moléculas de adhesión de la superficie celular inhibiendo el reclutamiento leucocitario en sitios de inflamación local.



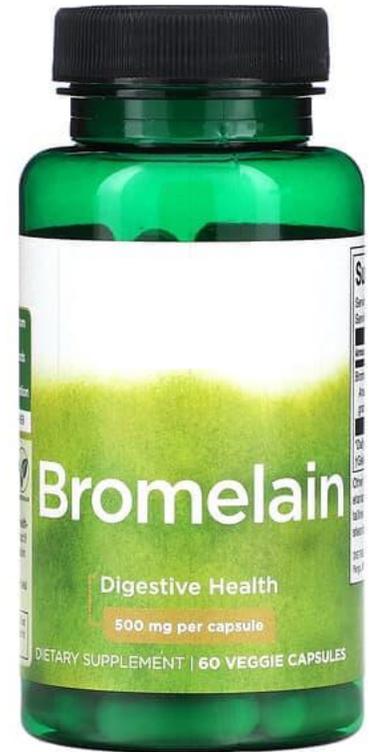
Terapia Enzimática para el Tratamiento de la Inflamación y el Dolor

- **Pancreatina:** Si no se producen suficientes enzimas pancreáticas, es difícil alcanzar un estado nutricional óptimo. La pancreatina es un complejo de enzimas pancreáticas de origen porcino que contiene lipasas, y amilasas. Se emplea frecuentemente en el tratamiento de la insuficiencia pancreática, fibrosis quística o en caso de pancreatitis.
- Estas situaciones pueden conllevar pérdida de peso, grasa en las heces, indigestión y distensión abdominal, lo cual suele ir acompañado dolor abdominal.
- La adición de pancreatina a la terapia enzimática sistémica (TES) contribuyendo a la degradación de las proteínas plasmáticas que invaden el espacio intersticial en caso de inflamación aguda, y participar en la eliminación de mediadores de la inflamación.



Terapia Enzimática para el Tratamiento de la Inflamación y el Dolor

- Bromelaína es una enzima con acción proteolítica que se extrae del fruto o del tallo de la piña (*Ananas comosus*).
- Entre sus propiedades se reconocen efectos antiinflamatorios, antiedematosos, antitrombóticos y fibrinolíticos, actividad anticancerígena y efectos inmunomoduladores.
- La bromelaína, ha demostrado su eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal al reducir la expresión de INF- γ y TNF- α .
- Otro estudio demostró que la bromelaína disminuye el daño celular que causan los productos finales de glicación avanzada (AGEs) por degradación proteolítica del receptor controlando de esta manera la inflamación y modular la expresión del factor TGF- β .



1. Rathnavelu V. et al. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep.* **2016**; 5(3):283-288.

2. Hale L.P et al. Treatment with oral bromelain decreases colonic inflammation in the IL-10 deficient murine model of inflammatory bowel disease. *Clin Immunol.* **2005**; 116: 135-142.

Antioxidantes - Quercetina

- Se encuentra presente generalmente como glucósido en gran cantidad de frutas y vegetales. Entre sus numerosos efectos beneficiosos cabe destacar su alto poder antioxidante y antiinflamatorio, por lo que su consumo es beneficioso en la prevención y tratamiento de la inflamación.
- Su acción antioxidante se debe a su elevada capacidad de neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante la activación de enzimas antioxidantes y la quelación de metales que aceleran el estrés oxidativo. Su actividad antiinflamatoria la ejerce inhibiendo mediadores proinflamatorios como citoquinas, prostaglandinas y leucotrienos.



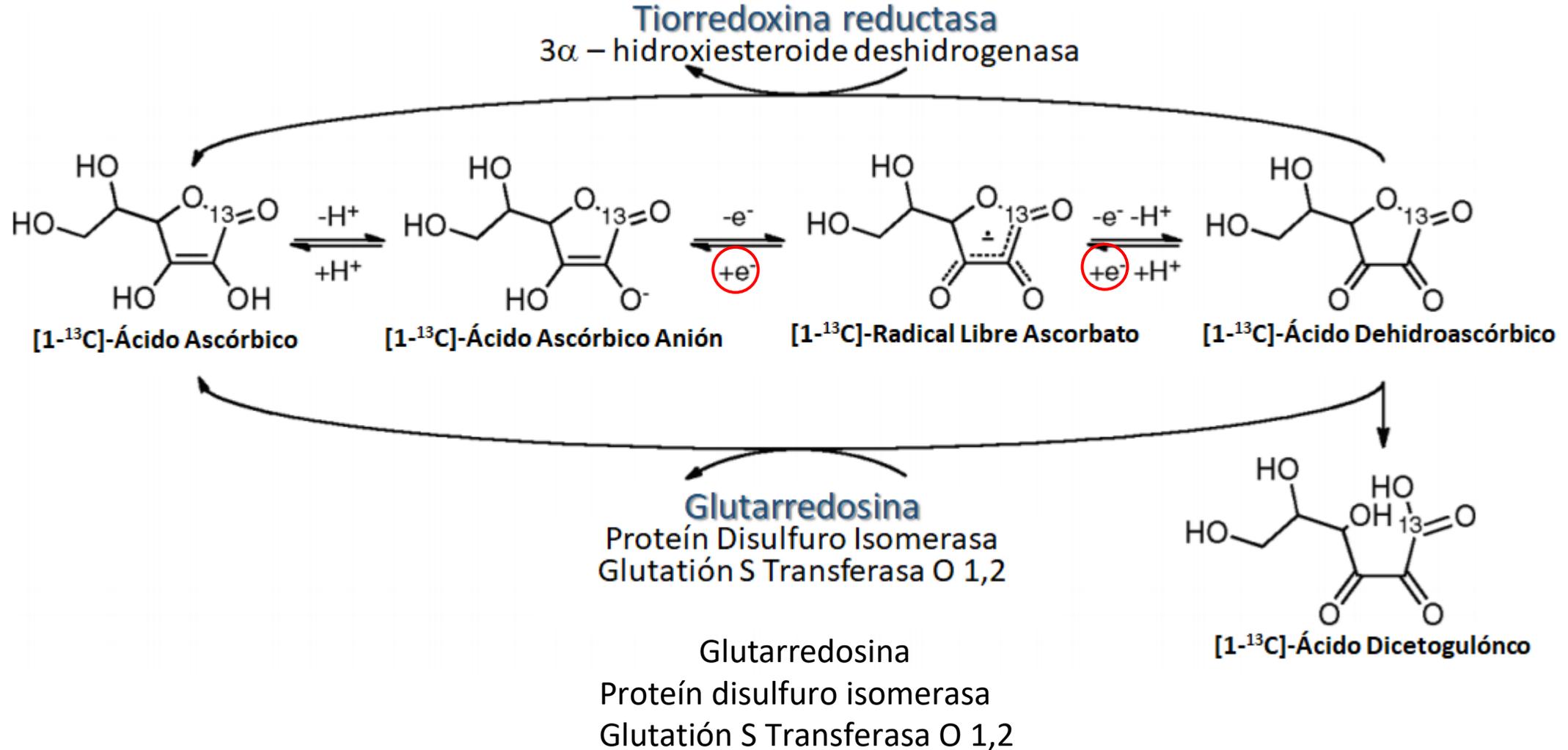
Antioxidantes – Vitamina C

- El ácido ascórbico (vitamina C) es esencial como cofactor en numerosos procesos metabólicos: reguladora del sistema inmunitario y su actividad antioxidante, que ofrece protección de las células frente al daño oxidativo, regenera la forma reducida de la vitamina E, actúa también como cofactor esencial para la formación normal del colágeno, y está presente en los vasos sanguíneos, huesos, cartílagos, piel y dientes.
- La vitamina C actúa como cofactor de las enzimas lisina hidroxilasa y prolina hidroxilasa, necesarias para la hidroxilación de prolina y lisina, estabilizando y consolidar la triple hélice del colágeno a través de enlaces de hidrógeno.

1.Kelly L. G. and Ronald T. R. Prolyl 4-hydroxylase. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010; 45(2): 106–124.

2.Ameye L.G. y Chee W.S. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Research and Therapy*; 2006; 8(4): R127.

Efecto Antioxidante Sucesivo de la Vitamina C



Antioxidantes – Coenzima Q10

- **La Coenzima Q10** (ubiquinona) es un antioxidante que el cuerpo produce de manera natural, forma parte de los complejos enzimáticos mitocondriales y participa en la respiración celular, generando energía en forma de ATP.
- Está íntimamente relacionada con la vitamina E, ya que ayuda a regenerar su forma activa. Participa en la glicólisis citosólica y presenta actividad oxidorreductasa en la membrana plasmática, aparato de Golgi y lisosomas.
- Mejora la fluidez de la membrana y previene la peroxidación de los lípidos que la constituyen. Presenta beneficios para la salud como potenciar el sistema inmune.
- La suplementación con Q10 es importante en el tratamiento de enfermedades que afectan a personas ancianas, ya que conforme envejecemos nuestra capacidad de generar esta coenzima disminuye considerablemente.
- El daño oxidativo ocasionado por una elevada concentración de ROS es el causante de inflamación. La suplementación con Q10 ha demostrado efectos beneficiosos en deficiencia mitocondrial, inflamación y en la protección del envejecimiento regeneración celular.



Antioxidantes – Vitamina E

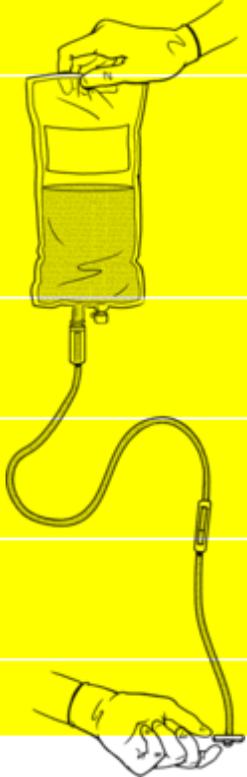
- La vitamina E pertenece al grupo de las vitaminas liposolubles, junto las vitaminas A, D y K. Su forma activa es el α -tocoferol y resulta clave en el metabolismo normal de todas las células.
- Su deficiencia puede afectar varias funciones vitales. Se encuentra de manera abundante en las membranas celulares y en todos los tejidos lipídicos. Su propiedad principal y más estudiada es la de agente antioxidante, ayudando a proteger las células contra los daños causado por los radicales libres.
- Los cambios en el equilibrio redox inducidos por especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas de manera endógena y exógena están involucrados en diversas enfermedades inflamatorias

Antioxidantes – NADH

- El NADH (forma reducida del nicotina adenina dinucleótido) es una coenzima cuya función principal consiste en dar energía a todas las células a través de un intercambio de electrones y protones.
- Se sabe que NAD^+ , NADH y la relación NAD^+/NADH controlan la actividad de varias enzimas oxidorreductasas. el NAD^+ interviene en la regulación de las sirtuinas, enzimas que intervienen retrasando el deterioro y la muerte celular.
- Las sirtuinas dependientes de NADH reducen la inflamación y aumentan la resistencia al estrés metabólico.



Infusiones – Esquemas de Administración

| Lidocaína | Dosis | Magnesio | Dosis | Ketamina | Dosis | |
|---|---|---|--|---|--|---|
|  | Todas las indicaciones | Dosis carga: 1 mg/kg IV Día 1: 5 mg/kg 60 min Día 2: 7 mg/kg 90 min Día 3: 9 mg/kg 120 min | Dolor Perioperatorio moderado a grave | Dosis carga: 50 mg/kg IV en 10 min seguido de 8-15 mg/kg/hora durante la cirugía. | Analgesia Perioperatoria. | 0,35 mg/kg en bolo y 0,5 mg/kg/h en infusión. |
| | Sin dosis de carga 5 mg/kg en 60 min | Dolor prolongado moderado postoperatorio | Dosis carga: 30 mg/kg IV seguido de 500 mg/hora por máximo 20 horas. | Estados dolorosos crónicos. | 80 mg IV en 2 horas. | |
| | Sin dosis de carga 500 mg en 30 min | Neuralgia postherpética | 30 mg/kg IV | Desmote de Opioides. | Infusión continua 0.25-0.5 mg/kg/hora. | |
| | | Fibromialgia | 1 gr IM semanal | Analgesedación en UCI. | Dosis carga de 0.25-0.5 mg/kg/h. | |
| | | Síndrome regional complejo | 7 mg/kg en 4 horas por 5 días. | Depresión refractaria. | 0.5 mg/kg IV en 40 min. | |
| | | Dolor oncológico | 0.5-1 gr IV | | | |

Como apoyar a la microbiota y mejorar el estado mental y la resiliencia en salud

- Dieta.
- Prebióticos.
- Probióticos.
- Vitamina D.
- Glutati3n.
- Vitamina C.
- Vitamina B12
- Acido f3lico.
- Melatonina.
- Magnesio quelado.
- Zinc quelado
- Ubichinon Compositum.
- Coenzyme Compositum.



!Mil gracias por su atención!



ubiergomez@gmail.com