



1.

Qué es el dolor?

Teoría del dolor desde
el punto de vista
integrativo

Ephedra Formación

Helena Aliberch Valdeoriola

Fecha agosto 2021

Contenido

Introducción.....	3
Epidemiología:	5
Qué tenemos que saber sobre el dolor?	1
Tipos de dolor	1
Cómo abordamos el dolor desde el punto de vista integrativo	5
Dolor y inflamación.....	8
esquema general del proceso inflamatorio.....	9
Elementos que participan en el proceso inflamatorio.	12
CÓMO Y CUÁNDO ACTÚAN LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN:	14
ROL DEL ENDOTELIO EN LA INFLAMACIÓN	16
ÓXIDO NÍTRICO Y INFLAMACIÓN	16
MECANISMOS DE MIGRACIÓN LEUCOCITARIA	16
REPARACIÓN Y FIBROSIS	17
FIBROSIS	18
FACTORES INVOLUCRADOS EN EL PASO DE INFLAMACIÓN AGUDA A CRÓNICA:	19
Importancia de la producción de una respuesta inmune adaptativa en la progresión de inflamación aguda a crónica.....	19
CÓMO PODEMOS MODULAR LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DESDE LA TERAPIA INTEGRATIVA.....	20
NCA para la inflamación:	21
AGPI:	22
Inflamación de bajo grado.....	23
CÓMO PODEMOS DETECTAR UNA INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO?	23
La glicación	24
Estrés oxidativo	27
QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA OXIDACIÓN?	27

Y QUÉ TIENE QUE VER EL HÍGADO CON EL DOLOR?	28
LOS 4 RADICALES LIBRES MÁS IMPORTANTES QUE SE METABOLIZAN EN NUESTRO CUERPO Y SUS ÓRGANOS DIANA:	30
Bibliografía:.....	31

Introducción

Cómo podemos tratar el dolor desde la farmacia con la perspectiva que hemos abordado en el apartado anterior?

Tras un recordatorio de los mecanismos del dolor, pasaremos a comprender cómo se ve el dolor desde la perspectiva integrativa y qué armas tenemos para hacerle frente.

Del ibuprofeno a la cúrcuma. O del paciente a la persona en su totalidad. He ahí la cuestión.

Cuál será nuestra función? Tenemos que saber mucho, poco... qué hemos de transmitir a nuestros clientes? Cómo podemos dar una respuesta eficaz? Cómo lo vamos a gestionar?



Epidemiología:

Datos:

- Los dolores musculoesqueléticos son una de las causas más comunes de consulta médica
- Entre un 15 -20 % de los españoles que acuden al médico lo hacen por esta causa
- En la tercera edad este porcentaje sube al 30%
- Es más habitual que lo sientan las personas sedentarias que las físicamente activas
- Hacer ejercicio de manera incontrolada y por libre puede incrementar también el porcentaje de los activos, especialmente en lesiones musculares, tendinosas y articulares.
- En EEUU un 20 % de las personas sufren un dolor crónico
- Un 85% de las personas mayores de 65 años sufren enfermedades relacionadas con el dolor
- El dolor crónico es un problema grave: Las mujeres de 51-57 años que tienen y viven en familia en una ciudad y que presentan muchas veces sobrepeso son los más afectados.
- El dolor neuropático representa el 5-7% de la población adulta

Qué tenemos que saber sobre el dolor?

El dolor es indispensable para mantener la vida de la persona. Nos garantiza en muchas ocasiones la supervivencia. Sin él no podríamos tomar medidas ni paliativas ni preventivas ni reconstructivas delante de cualquier agresión externa o interna. Por poner un ejemplo, si no sintiéramos dolor al quemarnos no apartaríamos la mano del fuego y eso comprometería nuestra salud gravemente

Para simplificar podríamos hacer la comparación que el dolor es como un perro que cuando hay un peligro ladra. Él da la alarma de que algo está ocurriendo. Pero la solución no es la de dormir al perro o quitarlo de en medio puesto que él solamente es un signo que nos da pistas y información para solucionar algún contratiempo mayor.

Buscando una definición más seria tenemos la que nos dice que dolor es: “Una percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; Es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas.”

Tipos de dolor

Según su duración:

1. **DOLOR AGUDO:** Si tiene una duración de menos de 3 meses. Es una señal que se activa a causa de una lesión de la naturaleza que sea. Generalmente dura lo mismo que dura la lesión y luego desaparece. Podemos distinguir entre:
 - **Somático:**
Su origen es la información nociceptiva que proviene de cualquier tejido
 - Superficial: En piel y mucosas. Se puede localizar con precisión
 - Profundo: Procedente del sistema músculoesquelético. Es menos preciso y responde a cambios posturales.

- **Visceral:**
 - Dolor sordo, difuso y mal localizado. Proviene de las vísceras huecas (ap. Digestivo, vejiga urinaria, uréteres...) o hígado, riñones....
Generalmente es un dolor referido a un área de la superficie corporal y se acompaña de una respuesta refleja motora
- 2. **DOLOR CRÓNICO:** Persiste más en el tiempo (más de 3-6 meses) y a veces perdura más allá de la patología que lo ha provocado y no tiene resolución con los tratamientos adecuados para el caso.

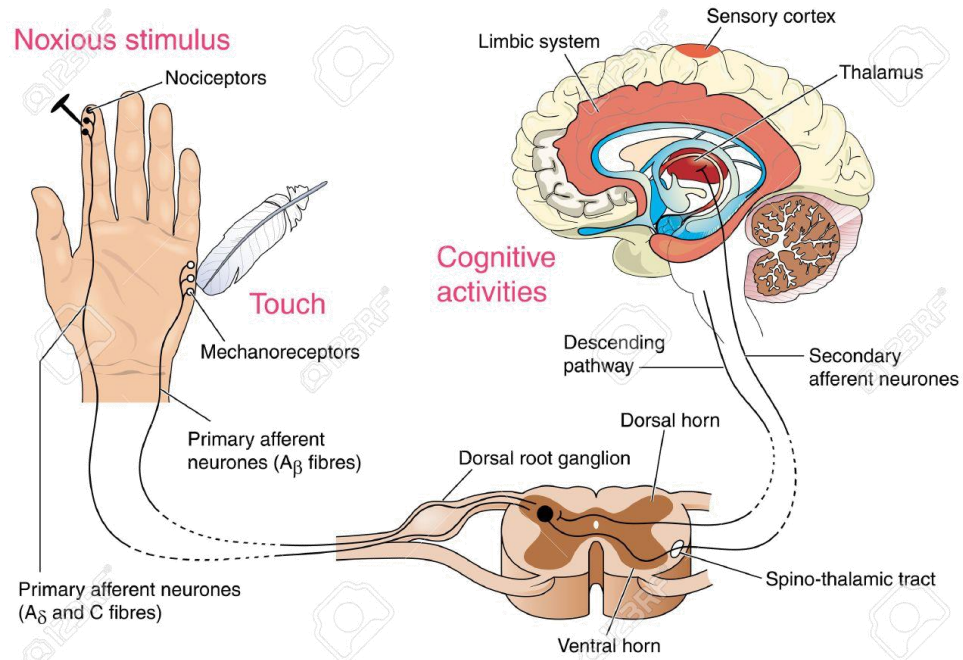
Según el mecanismo neurofisiológico que desencadena:

- **NOCIOCEPTIVO:** se activa por los nociceptores
- **NO NOCIOCEPTIVO:** Puede originarse por:
 - Lesión nerviosa: Dolor neuropático
 - Dolor neurodiabético
 - Dolor neurálgico post herpético
 - Por mecanismos psicológicos: Dolor psicógeno
 - Otros dolores de origen desconocido y no relacionados con la nociocepción.

EL DOLOR NOCIOCEPTIVO:

Existen dos tipos de receptores del dolor o nociceptores:

- Los que responden a estímulos térmicos y mecánicos y transmiten con rapidez la señal a través de fibras mielinizadas (A δ)
- Los que están conectados a las fibras amielínicas (C), de conducción más lenta, que responden a la presión, temperatura y otro tipo de estímulos.



Qué es la sensibilización?

En los tejidos lesionados o inflamados, la presencia de sustancias como la bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos o la serotonina provocan que los nociceptores aumenten su sensibilidad provocando que estímulos de muy poca intensidad (por ejemplo un leve roce) sean suficientes para generar una señal dolorosa. Este fenómeno es la sensibilización y se puede dar a nivel somático y también a nivel visceral.

En las vísceras existe un gran número de neuronas aferentes, que en ausencia de lesión o inflamación no responden a estímulos mecánicos o térmicos (por lo que se denominan nociceptores silenciosos) y se vuelven sensibles a estos estímulos en presencia de los mediadores químicos antes citados. Esto explica el fenómeno de que las estructuras profundas sean relativamente insensibles en condiciones normales y se conviertan en una fuente de intenso dolor cuando se encuentran **inflamadas**.

Los nociceptores, además de desencadenar la señal de dolor, liberan mediadores, como la sustancia P, que produce vasodilatación y induce la producción y liberación de **mediadores inflamatorios**.

Las fibras aferentes penetran en la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris. Ahí contactan con neuronas

medulares que llevan la señal a las regiones cerebrales encargadas de la (Elvira, 2017) percepción del dolor. El hecho de que con una neurona medular contacten numerosas aferentes, provoca que el cerebro pueda localizar erróneamente la fuente del dolor, dando lugar así al fenómeno del **dolor referido**.

Las neuronas medulares transportan la señal al tálamo y de aquí a la corteza frontal.

Hay otros circuitos de neuronas que también modulan el dolor y que están relacionados con factores afectivos y emocionales. Las estructuras de estos circuitos moduladores poseen receptores sensibles a los **opioides endógenos**.

DOLORES NO NOCIOCEPTIVOS

Hablaremos del dolor neuropático como ejemplo, que puede originarse por una lesión nerviosa. Otros dolores de esta naturaleza son los ya mencionados dolor psicógeno o de origen desconocido.

Las lesiones y los trastornos funcionales de los **nervios periféricos** producen dolores intensos (como la neuropatía diabética o el dolor postherpético). Ese tipo de dolores aparecen también cuando se afectan el tálamo y son bastante difíciles de tratar. Esto es debido a que:

las neuronas lesionadas se vuelven muy sensibles a los estímulos e incluso se activan espontáneamente, generando impulsos dolorosos donde no hay daños.

Continuando con el símil del perro, es cuando el perro ladra por todo. Cuando no hay una razón. Lo mismo pasa con el dolor: Si siento dolor pero este dolor no es debido a ninguna razón, éste es improductivo y lo que hace es alterar nuestro cuerpo para nada. Estos dolores se producen por sensibilización.

Y aquí radican muchos de los problemas del dolor difíciles de solucionar ya que lo sentimos donde no hay daño aparente y por tanto la causa del dolor no la podemos remitir.

Cómo abordamos el dolor desde el punto de vista integrativo

Hemos de tener en cuenta que la visión integrativa se mira desde un todo, de una manera global y no por partes.

Nuestro caballo de batalla es tratar las disfunciones y no tanto las enfermedades.

Entre un cuerpo sano y un cuerpo enfermo hay un paso en medio que muchas veces se obvia. Podemos definirlo como que estamos en un estado de salud pero que el cuerpo genera una serie de avisos que no invalidan, a los que no solemos hacer caso. Este estado entre la salud y la enfermedad es el de las disfunciones.

El cuerpo es un conjunto de reacciones metabólicas, enzimáticas donde los cofactores son importantes. Si algunos de estos mecanismos (por falta de los elementos anteriormente citados) empieza a fallar, entraremos en el terreno de la disfunción. En este estadio aún hay vuelta atrás. Si estas disfunciones no se arreglan y perduran en el tiempo acaban empeorando y dejando paso a la enfermedad.

Tenemos pues que la disfunción proviene de un fallo bioquímico donde se alteran funciones naturales del organismo. En este estadio estamos alrededor del 90% de la población (Master Nutrición Celular Activa. Nutergia). Algo nos incomoda pero si vamos al médico todo sale bien (analíticas*, pruebas...). En este caso lo que se suele hacer es esperar a que se solucione solo o bien a que empeore. Si esto empeora entraremos en la 3ª fase que es la enfermedad orgánica, la real, donde la vuelta atrás ya es más complicada porque hay tejidos o funciones comprometidas más gravemente.

*el rango convencional y el funcional no son los mismos.

FALLO BIOQUÍMICO -----> DISFUNCION, ENFERMEDAD FUNCIONAL -----> NO
RESOLUCION DEL PROBLEMA -> ENFERMEDAD ORGÁNICA

El objetivo de algunas terapias preventivas es tratar las disfunciones para no llegar a las enfermedades.

En Nutrición Celular Activa nos centramos en parar o enlentecer los procesos degenerativos cuando aún no están comprometidos excesivamente. De estos procesos degenerativos destacamos:

1. Toxicidad
2. Hiperpermeabilidad intestinal
3. Alteraciones del PH intersticial.
4. Producción exagerada de mediadores inflamatorios
5. Glicación
6. Oxidación, producción de radicales libres

En este módulo nos centraremos en los 3 últimos por tener una importancia más directa en el dolor aunque ya veremos que todo está interconectado

1. Toxicidad:

Es un factor muy importante a tener en cuenta. Si el organismo no está limpio, no habrá un estado de buena salud.

Y porqué nos podemos intoxicar?

Entran en el cuerpo sustancias o situaciones que nos ensucian:

- Malos hábitos alimentarios

2. Hiperpermeabilidad intestinal

Altera lo que entra por el intestino. Este tiene la función de filtro: Es un primer filtro donde se separa lo que es bueno para nosotros de lo que no. Si este “colador” (por hacerlo gráfico) está roto o los agujeros son demasiado grandes van a penetrar organismos y sustancias que no deberían pasar y esto conllevará a que nuestra segunda barrera, la del sistema inmunitario, tenga mucho más trabajo.

Habrà una sobrecarga de los emuntorios, de los órganos de detoxificación que si perdura en el tiempo puede llegar a saturarlos y agotarlos.

El 95% de la serotonina está en el intestino. Ya sabemos que ésta es un pilar importante en abordaje del dolor ya que interviene en la vía de los opioides.

3. Alteraciones del PH intersticial

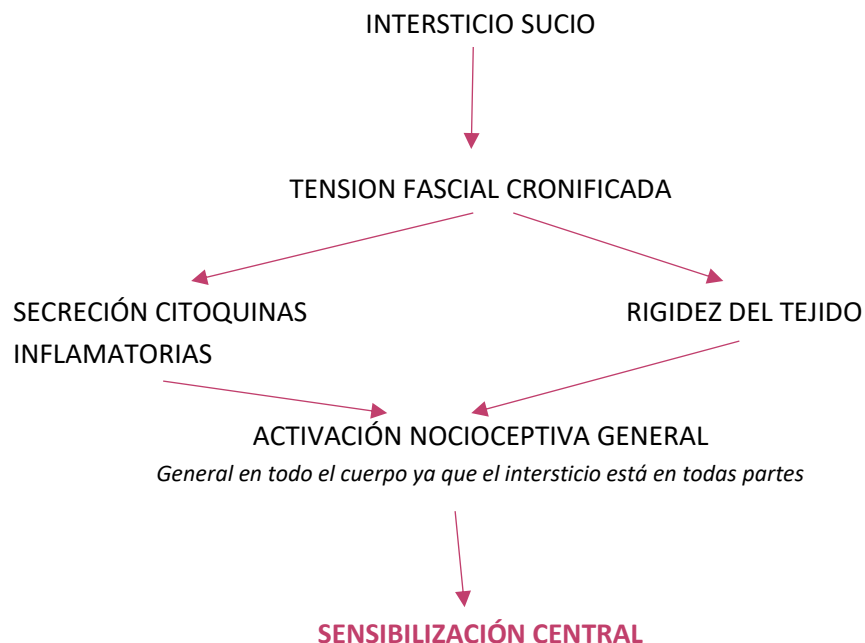
La célula vive en un medio líquido que le proporciona los intercambios ya sea de nutrientes, donde poder desechar residuos, donde vivir... Es el líquido intersticial.

El líquido intersticial es el que contiene los nutrientes que la célula necesita y recoge los desechos de la misma que hay que hacer desaparecer. Estos desechos podemos diferenciar-los en 2:

- Moléculas tóxicas (que pueden entrar a través del intestino permeable o que un hígado no metabolice bien) que son muy diferentes a las de nuestro cuerpo. Éstas enseguida son captadas y no pueden entrar en la célula. Pero pueden quedarse en el líquido intersticial.
- Otras moléculas que se parecen más a las nuestras y éstas pueden traspasar la membrana y quedarse dentro de la célula. Son más difíciles de eliminar. Gliadina (gluten) y caseína (leche) son algunas de estas moléculas similares que hacen daños en el interior

Si la matriz intersticial está sucia su PH aumenta (acidosis tisular) y las células viven en peores condiciones y los emuntorios sufren y se sobrecargan.

A nivel de célula, si el intersticio está sucio, la membrana celular se vuelve rígida y esto tendrá consecuencias a corto y largo plazo.



4. Producción exagerada de mediadores inflamatorios

Hablaremos de la inflamación en un apartado entero porque es crucial si hablamos de dolor

5. Glicación

Hablaremos de la glicación en un apartado entero porque es crucial si hablamos de dolor

6. Oxidación. Producción de radicales libres

Los radicales libres son sustancias muy inestables y activas (les falta un electrón) que pueden ocasionar daños importantes en tejidos, células y sistemas del cuerpo. Se adhieren a otras células ya que necesitan robar ese electrón que les falta. El cuerpo ya dispone de sustancias que los neutralizan, como puede ser el glutatión que es el antioxidante por excelencia.

Los radicales libres envejecen el cuerpo, lo deterioran. Es inevitable tenerlos ya que el cuerpo los genera por ejemplo con la respiración. Es imposible no generarlos pero hay que tener la capacidad de poder eliminarlos

Qué causas pueden hacer que tengamos más radicales libres?

- Demasiados tóxicos que entran o no se metabolizan bien
- Poca capacidad de generar los anti-radicales (excreción) por disfunción de las fases del hígado (no segregar suficiente glutatión)

Éste está formado por la unión de 3 péptidos: glicina, cisteína y ácido glutámico. Actúa como un donante de electrones. Niveles bajos de estos aa puede generar poco glutatión y por tanto, exceso de radicales libres.

Dolor y inflamación

Cogiendo de referencia Bordés González, R, Martínez Beltran y otros. Universidad de Granada. Dpto. enfermería y fisioterapia. EUCS. , describiremos la inflamación de la siguiente forma:

La inflamación es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares defensiva frente a agresiones físicas, químicas o biológicas (..)

El objetivo es limitar el daño celular, eliminar el agente causal y reparar el tejido dañado. Si la inflamación es un arma que tiene el cuerpo para reparar, por qué queremos anularlo? No sería mejor modularlo?

El proceso de tiene que darse. Lo que hay que evitar es que este proceso no se resuelva bien o entre en una resolución no completa.

La inflamación excita al sistema inmune donde éste activará citoquinas y otros elementos para favorecer esta inflamación en esta primera fase.

Las principales características de la inflamación son:

- Aumento del flujo sanguíneo
- Aumento de la permeabilidad capilar y de las venas
- Movilización de células inflamatorias hacia el foco de la lesión o el daño.

esquema general del proceso inflamatorio

FASE I: Desde el inicio hasta 6 h

- VASODILATACIÓN CAPILAR
- HIPEREMIA
- EXTRAVASACIÓN DE PLASMA
- HIPOXIA (ausencia de oxígeno)
- AUMENTO DE LA ACIDEZ
- EXHUDADO

Todo esto es necesario para que la inflamación se de cabo

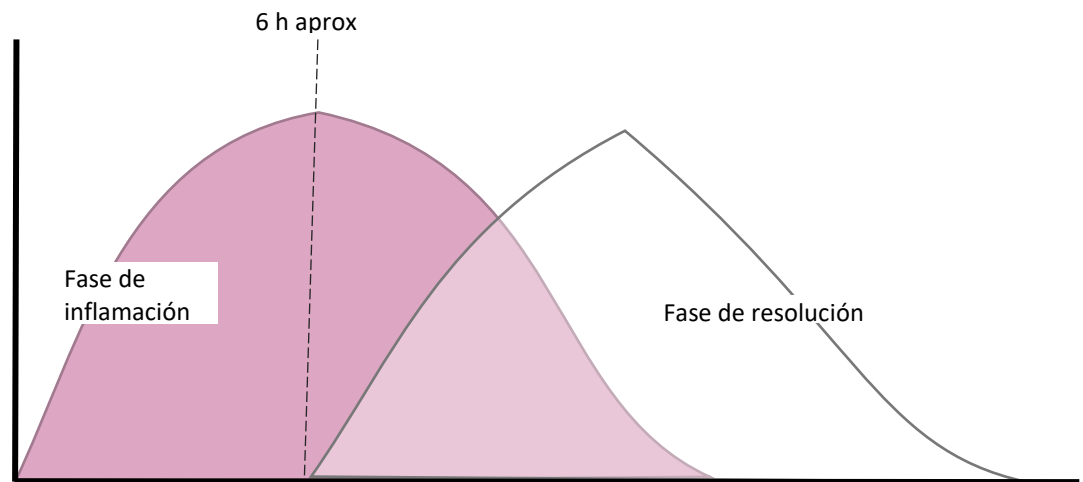
FASE II: De 6 a 48 h

- RESOLUCIÓN DE LA FASE HIPÓXICA. Ya empieza a oxigenarse el tejido.
- Migración de células a los capilares próximos y una resolución de la fase hipóxica, es decir, ya empieza a haber una oxigenación

FASE DE RESOLUCIÓN: en adelante

- AUMENTO PRESIÓN EXTRACAPILAR
- REABSORCIÓN DE PROTEINAS
- REABSORCIÓN DE PLASMA

Mediado por el nervio vago, anexas (pequeñas proteínas) y ecosianoides. Aquí es donde podremos incidir.



Este es el gráfico donde podemos ver que las fases de inflamación y resolución no van una después de la otra sino que actúan a la vez. Cuando la fase I (a las seis h) tiene el pico máximo, empieza la fase III que coincide en el tiempo con la fase II. Si nosotros cortamos o bloqueamos la inflamación y el pico no se da, tenemos muchas posibilidades que la etapa III no actúe o no lo haga correctamente.

Si bloqueamos con un AINE este proceso vamos a conseguir que la fase de la resolución no se de correctamente. De esta resolución exitosa va a depender la calidad de la reparación, el aspecto de la cicatriz.

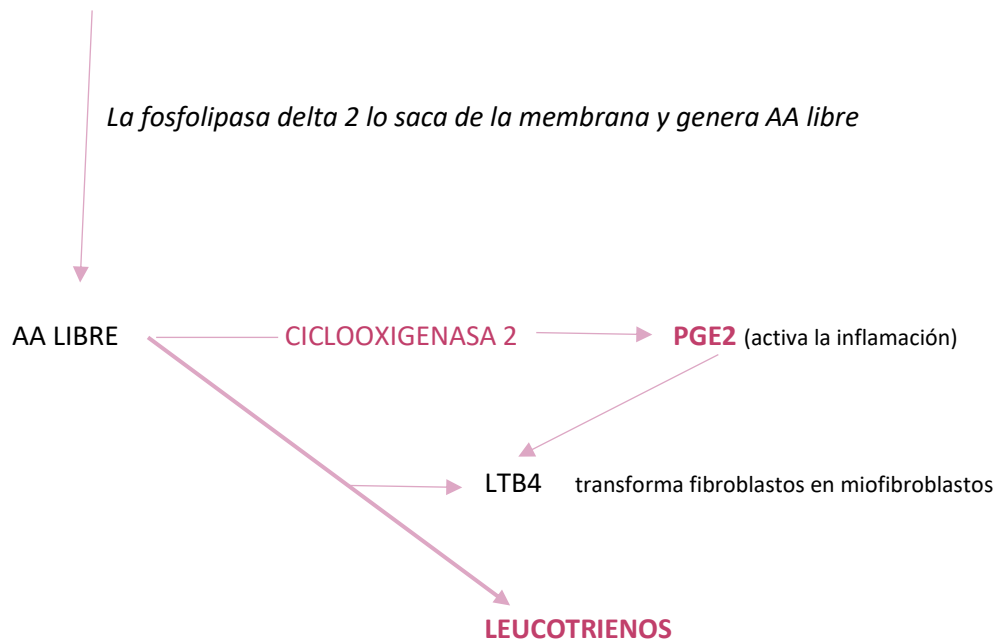
Traumatismo --> produce citokinas pro-inflamatorias --> produce llegada de neutrófilos que van a tener una acción local.

Cuando se llega a las 6 h, que es el pico máximo de inflamación, se inicia la fase de resolución donde se segregan mediadores pro-resolución que llevarán a buen puerto el proceso inflamatorio. Estos mediadores inducen que los macrófagos NM1 se transforman en M2 y éstos se “comerán” (alrededor de las 12 horas) a los neutrófilos. Los restos de los neutrófilos atraen a los fibroblastos que son los que van a cicatrizar la herida.

Si este proceso se lleva a cabo y no se bloquean (por ejemplo con AINES) se reparará bien la herida.

Por tanto, la inflamación es un proceso fisiológico natural que tendríamos de ACOPANAR y no bloquear. Esto siempre en inflamaciones que no comprometan la vida o en un alto grado comprometa la salud, puesto que en este caso hay que bloquearla enseguida. Nos referimos más a traumatismos y otras lesiones musculares.

ACIDO ARAQUIDÓNICO en membrana



El AA libre genera prostaglandinas proinflamatorias por acción de la ciclooxygenasa 2. Si bloqueo la autopista principal (la de la ciclooxygenasa) con AINES durante más de 3 semanas, el cuerpo va a tomar una segunda vía que es la de la lipooxygenasa 5 (FLAP). En esta se formaran leucotrienos que pueden favorecer que aparezca asma, edemas....

El leucotrieno B4 que transforma fibroblastos en miofibroblastos: Cuando los neutrófilos son fagocitados por los macrófagos, sus restos atraen los fibroblastos que son los encargados de cicatrizar, estos fibroblastos para cerrar la herida han de transformarse en células contráctiles, es decir, en miofibroblastos, mio (músculo). Pero después estos miofibroblastos tienen que volver a convertirse en fibroblastos una vez cerradas las heridas y hay que bloquearlo. Y quien lo bloquea? Las PG2, por tanto no podrá darse y se producirá una tensión en la herida.

Por tanto tenemos que los dos procesos se superponen y si bloqueamos uno, bloqueamos el otro.

Los mediadores pro-resolución vienen básicamente de las grasas.

Elementos que participan en el proceso inflamatorio.

Los mediadores de la inflamación pueden ser de 2 orígenes: plasmáticos y celulares. Son sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Son secretados por células centinelas (macrófagos células dendríticas y mastocitos) o producidas por proteínas plasmáticas.

1. Mediadores plasmáticos:

- sistema de complemento
- sistema de coagulación. Produce trombina
- sistema fibrinolítico. Produce fibrinopéptidos
- sistema de quininas, que genera bradiquinina.

Cuando se produce daño se activa inicialmente el **sistema de complemento**, el que induce una activación simultánea de la cascada de la coagulación, del sistema fibrinolítico y de la vía de la bradiquinina. La activación de estos sistemas conduce a un aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación, entre otros.

El **sistema del complemento** produce aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite la extravasación de plasma, inmunoglobulinas y células que participarán en la inflamación; también tiene un rol en la liberación de citoquinas y en el reclutamiento celular, lo que determina un medio **proinflamatorio**.

Muchas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) son mediadas por complejos antígeno-anticuerpo que activan al sistema del complemento.

2. Mediadores celulares:

- **MASTOCITOS:** Pueden activarse si detectan citoquinas o antígenos con los receptores que tienen en la membrana. Éstos liberan Histamina (vasodilatador, alergias), serotonina (vasoactiva), heparina y prostaglandinas, entre otros, que ponen en marcha el proceso inflamatorio. Estos junto con el PAF (factor activador plaquetario) entre otros actúan en la **fase inicial del proceso inflamatorio**

NEUTRÓFILOS: Aparecen a las 6-24 h desde el inicio de la inflamación. Es un tipo de glóbulo blanco, un tipo de granulocito y un tipo de fagocito que va al sitio de la infección y ayudan a combatirla porque ingieren los microorganismos y elaboran enzimas que los destruyen.

Estan en la 1ª línea de acción y duran poco. Desaparecen muy rápido. Solamente los encontraremos en caso de infección aguda, crónica o intoxicaciones crónicas como el tabaquismo.

- **24-48 H después de la infección: MONOCITOS-MACRÓFAGOS:** Son un tipo de glóbulos blancos que forman parte del sistema inmune. Intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes patógenos. Son los principales en la respuesta inmunitaria innata.

Estas células circulantes atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos y se dirigen a los diferentes órganos y sistemas tisulares, donde se transforman en **macrófagos**.

Los macrófagos cumplen varias funciones: En primer lugar, son los principales fagocitos dentro de los tejidos: Son células capaces de captar diferentes cuerpos extraños que penetran en nuestro organismo (bacterias, parásitos, virus), y sustancias de desecho de los tejidos, y de introducirlas en su interior con el fin de eliminarlas (fagocitosis).

Cada macrófago tiene varios tipos de receptores en su superficie que ayudan a reconocer las partículas que tienen que fagocitar. Una vez activados los macrófagos liberarán diferentes citoquinas que favorecerán la respuesta inflamatoria con el fin de neutralizar al agente patógeno y favorecen la migración de otras células del sistema inmune al lugar de la infección.

Los macrófagos también tienen la capacidad de inducir la respuesta inmune adaptativa: Cuando fagocitan sustancias extrañas al cuerpo, presentan estos antígenos en su superficie, donde serán reconocidos por los linfocitos T y B. Por lo tanto, los juegan un papel importante en la activación de esta respuesta.

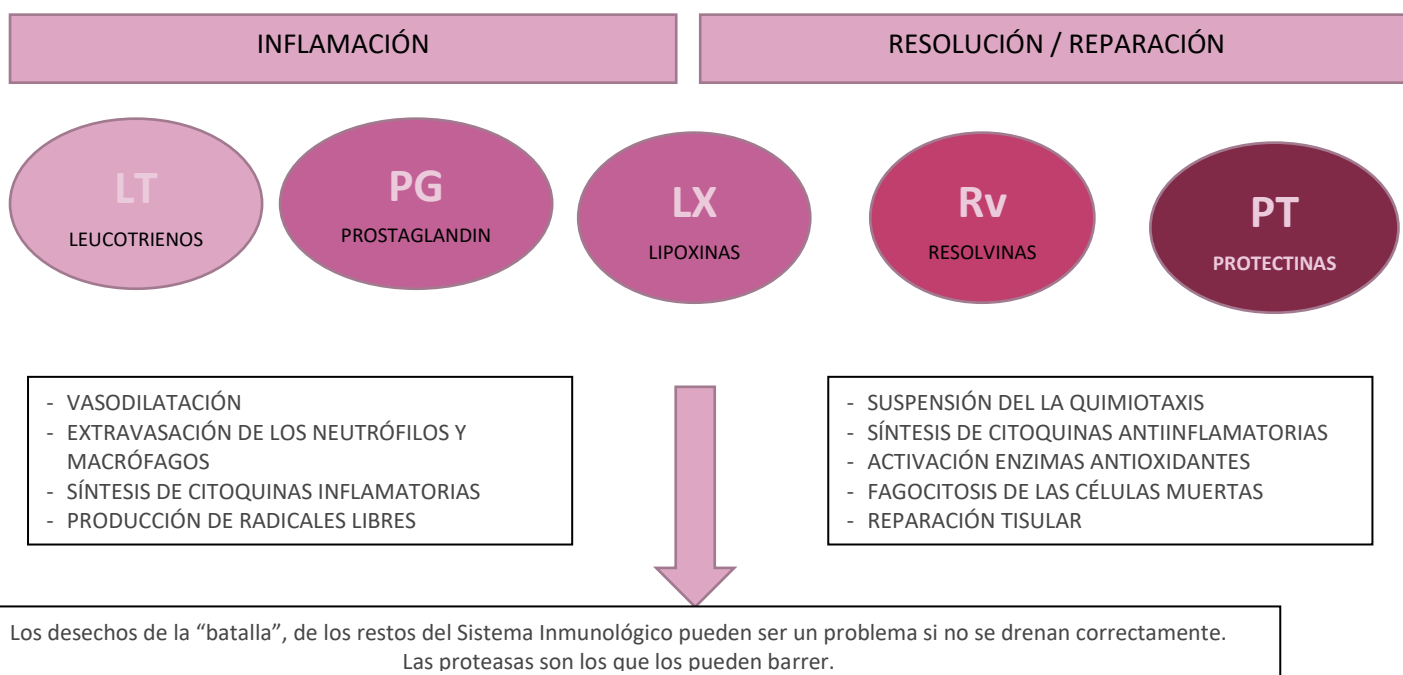
El MACRÓFAGO es el principal productor de citoquinas en la inflamación crónica; cuando es activado por distintas señales de peligro, como agentes patógenos, complejos inmunes y otras citoquinas, esta célula:

Libera IL-1, que activa a endotelio y linfocitos

Produce TNF (factor necrosis tumoral) alfa, que también actúa sobre el endotelio, donde induce reclutamiento celular, favorece la expresión de moléculas de adhesión y estimula la extravasación de plasma.

Otras citoquinas importantes en la inflamación aguda y que son sintetizadas por los macrófagos son IL-8, IL-6 e IL-12.

Cómo y cuándo actúan los mediadores de la inflamación:



MEDIADORES (casi todos pro-inflamatorios)	FUNCIÓN
PROSTAGLANDINAS (PGD2, PGE2)	Vasodilatación, dolor y fiebre



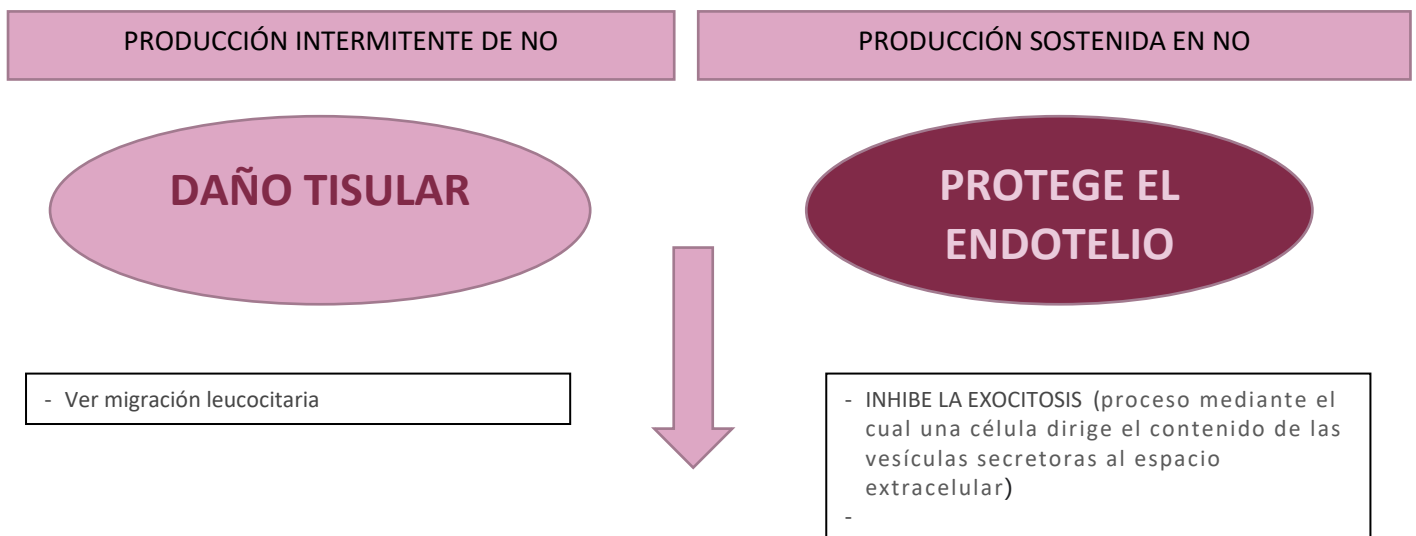
	Activan la agregación plaquetaria
TROMBOXANOS (TXA2)	Vasoconstricción y activación de la agregación plaquetaria
LEUCOTRIENOS (LT) <i>son moléculas derivadas del ácido araquidónico por la acción oxidativa de la 5-lipoxygenasa.</i>	Activador de los neutrófilos (quimiotaxis) lo hace el LTB4 Otros: vasoconstrictores, inducen al broncoespasmo participan en los procesos de inflamación crónica, aumentando la permeabilidad vascular y favoreciendo, por tanto, el edema en la zona afectada.
LIPOXINAS	Vasodilatación e inhibición de la adhesión de los neutrófilos. Estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación

EFECTOS QUE PROVOCAN	QUIEN LOS PROVOCA?
VASODILATACIÓN	Prostaglandinas (PG) Óxido nítrico histamina
AUMENTA LA PERMEABILIDAD VASCULAR	Histamina y serotonina Bradicinina Moléculas del complemento Leucotrienos (LT) Substancia P
RECLUTAMIENTO Y ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS	TNF (Factor de necrosis Tumoral), IL1 (interleucina 1) Leucotrienos Productos bacterianos
PIEBRE	IL1, TNF Prostaglandinas
DOLOR	Prostaglandinas Bradicinina Neuropéptidos
DAÑO TISULAR	Enzimas lisosomales de leucocitos Especies reactivas de oxígeno NO (óxido nítrico)

Rol del endotelio en la inflamación

La célula endotelial produce una serie de mediadores con función biológica, entre ellos el óxido nítrico (NO). La producción intermitente de NO favorece el daño tisular, pero si se sintetiza de manera sostenida y continua juega un rol protector contra el daño, al inhibir la producción de quimioquinas e impedir el reclutamiento celular. De hecho, el efecto antiinflamatorio del uso crónico de ácido acetilsalicílico (AAS) en la microvasculatura se debe a la inhibición de la interacción entre leucocito y célula endotelial. El NO tiene además la capacidad de inhibir la exocitosis de ceramidas por parte de los gránulos de las células endoteliales. Estos gránulos, contienen sustancias procoagulantes y proinflamatorias.

Óxido nítrico y inflamación

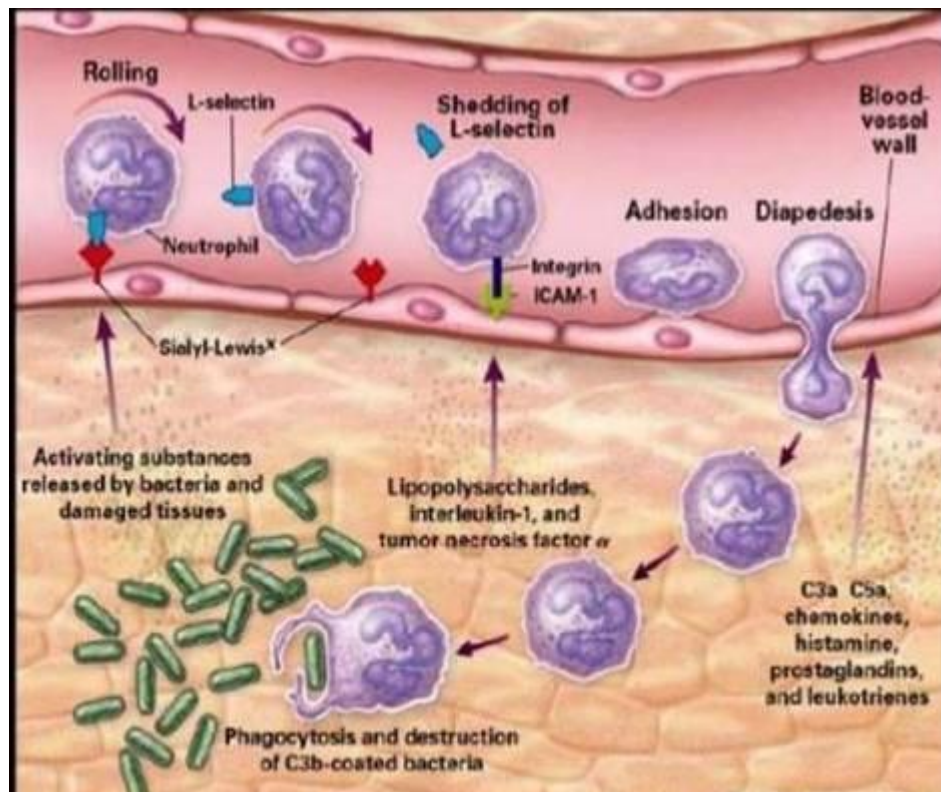


Mecanismos de migración leucocitaria

La movilización de los leucocitos hacia el foco inflamatorio se realiza mediante un conjunto de procesos seriados: marginación, adhesión, diapedesis y quimiotaxis. Normalmente los leucocitos se ubican en el centro del vaso sanguíneo, pero cuando se inicia el proceso inflamatorio se marginan y luego, por la acción de distintas moléculas de adhesión, ruedan sobre la pared endotelial, en lo que se denomina la etapa de adhesión laxa.



En ese momento los leucocitos se activan y expresan otras moléculas de adhesión, que determinan la unión con el endotelio, dando paso a la etapa de adhesión firme. Después el leucocito se “despega” del endotelio y atraviesa el vaso entre las células endoteliales (diapédesis), atraído por factores quimiotácticos, producidas por las células que se encuentran infiltrando el tejido dañado, con la consiguiente formación de pannus que genera y perpetúa la inflamación y, por tanto, la enfermedad.



The New England journal of medicine

Reparación y fibrosis

En el proceso de reparación de tejido conectivo o fibrosis, se distinguen cuatro etapas:

Angiogénesis.

Formación de tejido de granulación, por migración y proliferación de fibroblastos.

Depósito de matriz extracelular (colágeno, elastina, etc.)

Remodelación u organización de tejido fibroso.

La angiogénesis o desarrollo de nuevos vasos sanguíneos es un proceso normal, necesario para la reparación tisular y el restablecimiento del flujo sanguíneo luego de una lesión.

Sin embargo, en muchas enfermedades el organismo pierde el control sobre este proceso y, como consecuencia, se establecen estados de enfermedad dados por exceso o déficit de angiogénesis.

Entre las enfermedades reumatológicas que cursan con exceso de angiogénesis están la AR y la psoriasis, mientras que en la esclerodermia existe una angiogénesis deficiente.

El proceso de neovascularización es un problema en la inflamación crónica y fibrosis: Una vez que se produce la lesión y se desarrolla un trombo las plaquetas comienzan a producir quimioquinas las cuales tienen como función reclutar neutrófilos hacia el foco inflamatorio agudo, mientras que otras favorecen la angiogénesis y la formación de tejido.

Posteriormente el epitelio dañado mantiene la producción de sustancias que favorecen la reparación del mismo.

Por otro lado, algunas quimioquinas inhiben la inflamación e inmovilizan a los fibroblastos, lo que constituye una **forma de regulación del proceso**.

Frente al daño endotelial se activa el sistema inmune innato, comenzando por la activación de los macrófagos; posteriormente se activa el sistema inmune adaptativo, lo que lleva a la producción de citoquinas, sobre todo aquellas de tipo Th2 que activan al fibroblasto y favorecen la angiogénesis.

Entre las células que promueven la proliferación de los fibroblastos están los **mastocitos** (mediante la producción de histamina, serotonina y heparina) y los **eosinófilos, macrófagos, células epiteliales y los propios fibroblastos**.

El fibroblasto activado produce una serie de sustancias proinflamatorias, Y también componentes de la matriz extracelular que llevan a la reparación, como colágeno, elastina, fibronectina y proteoglicanos.

Fibrosis

La fibrosis es el resultado final de la inflamación crónica y la reparación.

Consiste en una acumulación excesiva de componentes de la matriz extracelular, especialmente el colágeno.

Los macrófagos y fibroblastos son los principales efectores involucrados en la patogenia de la fibrosis.

Factores involucrados en el paso de inflamación aguda a crónica:

La inflamación aguda puede evolucionar de distintas formas:

- Resolución completa.
- Formación de abscesos.
- Curación con destrucción tisular, formación de fibrina y sustitución por tejido conectivo.

La progresión hacia inflamación crónica, depende de la persistencia del agente causal y de factores propios de la persona.

Importancia de la producción de una respuesta inmune adaptativa en la progresión de inflamación aguda a crónica.

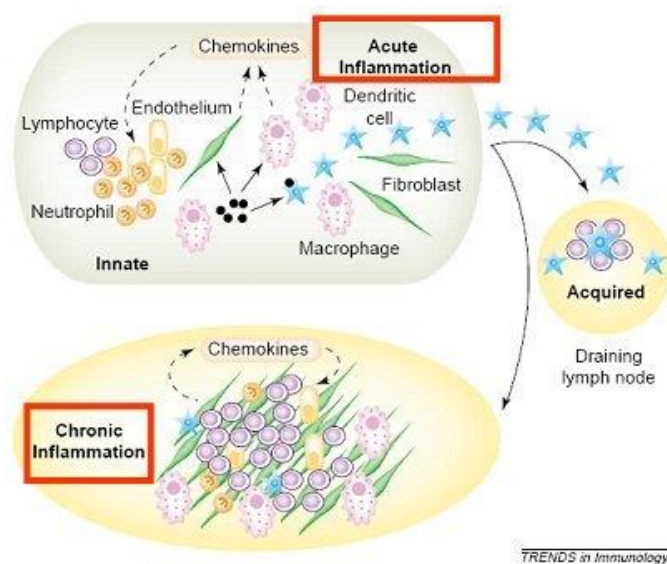
Como ya sabemos, la inflamación crónica es la que se prolonga más allá de un tiempo con signos de inflamación aguda, destrucción tisular y no reparación. Su inicio puede ser solapado y asintomático.

Se caracteriza por existencia de células linfocitos y macrófagos, evidencias de destrucción tisular provocada por estas células e intentos de reparación, mediante angiogénesis y fibrosis.

El macrófago tisular es la célula dominante en la inflamación crónica. Durante las primeras 48 horas que siguen al daño tisular, el monocito migra hacia el extravascular, donde se diferencia a macrófago tisular y se localiza en el foco inflamatorio, adoptando distintos nombres según el tejido en cual se sitúe. En la inflamación crónica, la acumulación de macrófagos persiste por distintos mecanismos, entre ellos, reclutamiento continuo desde la circulación y proliferación local de los macrófagos; recientemente se ha propuesto que estas células tendrían una sobrevivencia prolongada en el foco inflamatorio. Los fibroblastos jugarían un rol importante en la mantención de esto.

En la figura se ve gráficamente la diferencia que hay entre inflamación aguda y crónica. El balance dinámico de la acumulación celular, en cualquier tejido, depende del balance entre reclutamiento celular, división, migración y muerte. En la inflamación aguda normal esta homeostasis se mantiene, permitiendo la resolución de la inflamación, mientras que en la inflamación crónica se produce una acumulación inapropiada de leucocitos, especialmente de macrófagos, debido a una producción también inapropiada de elementos que favorecen la retención y la supervivencia, por parte de los fibroblastos. Así, estas células

aumentan la producción de interferón beta, que inhibe la muerte celular, prolongando la sobrevivencia de linfocitos y macrófagos que inhibe la migración de los leucocitos.



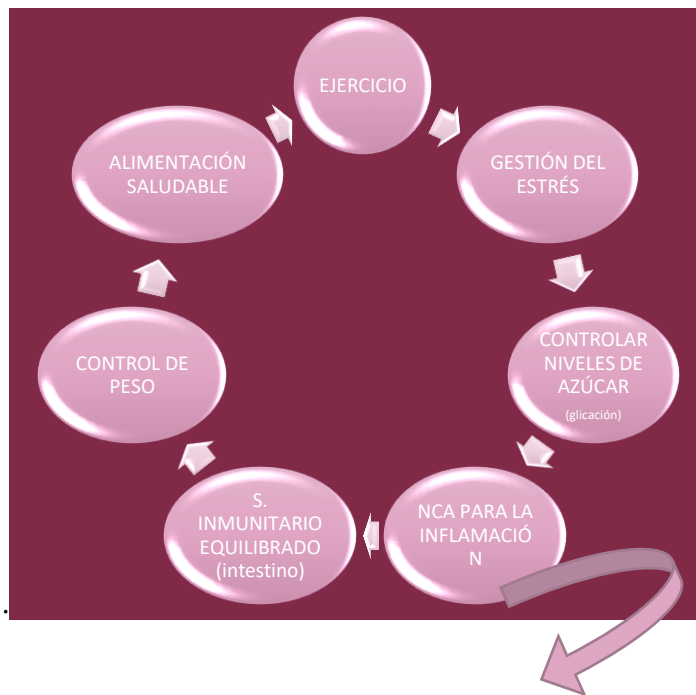
Así, durante la inflamación crónica los macrófagos eliminan al agente que está causando el daño y dan inicio a la reparación, pero al mismo tiempo son responsables de gran parte de la lesión tisular circundante. Esto provoca:

Daño tisular

Creación de fibrosis, a través de la producción de factores de crecimiento involucrados en la proliferación de fibroblastos entre otras cosas

Cómo podemos modular la inflamación crónica desde la terapia integrativa

Recordemos que tenemos que incidir en el terreno, en modificar los factores epigenéticos, que es donde nosotros podemos incidir. Sabiendo los efectos que la inflamación genera en nuestro cuerpo y más, sabiendo que casi todo el mundo que tiene un dolor crónico toma AINES de manera continuada y de qué manera éstos inciden en la resolución de la inflamación y por ende, del dolor, podemos modularlo de esta manera:



NCA para la inflamación:

BROSWELIA SERRATA: Tiene propiedades antiinflamatorias, capacidad para modular lipooxigenasas, la 5-LOX entre otras (ésta transforma a los ácidos grasos en leucotrienos y es uno de los más recientes enfoques farmacológicos para intervenciones en un variado número de enfermedades, incluyendo el asma)

CÚRCUMA LONGA: Moduladora de la inflamación actuando sobre los ROS, IL-1, LOX i COX-2

HARPAGOFITO: inhiben la COX-2 sin afectar la COX 1 y reducen algunas prostaglandinas

SAUCE BLANCO: Contiene salicina, que el hígado transforma en AAS. Inhibe prostaglandinas i Tromboexanos y bloquea la percepción de dolor en el cerebro.

TÉ VERDE: Contiene un flavonoide que modula la inflamación

MATRICARIA CHAMOMILLA: Inhibe la COX-2 sin afectar la COX-1

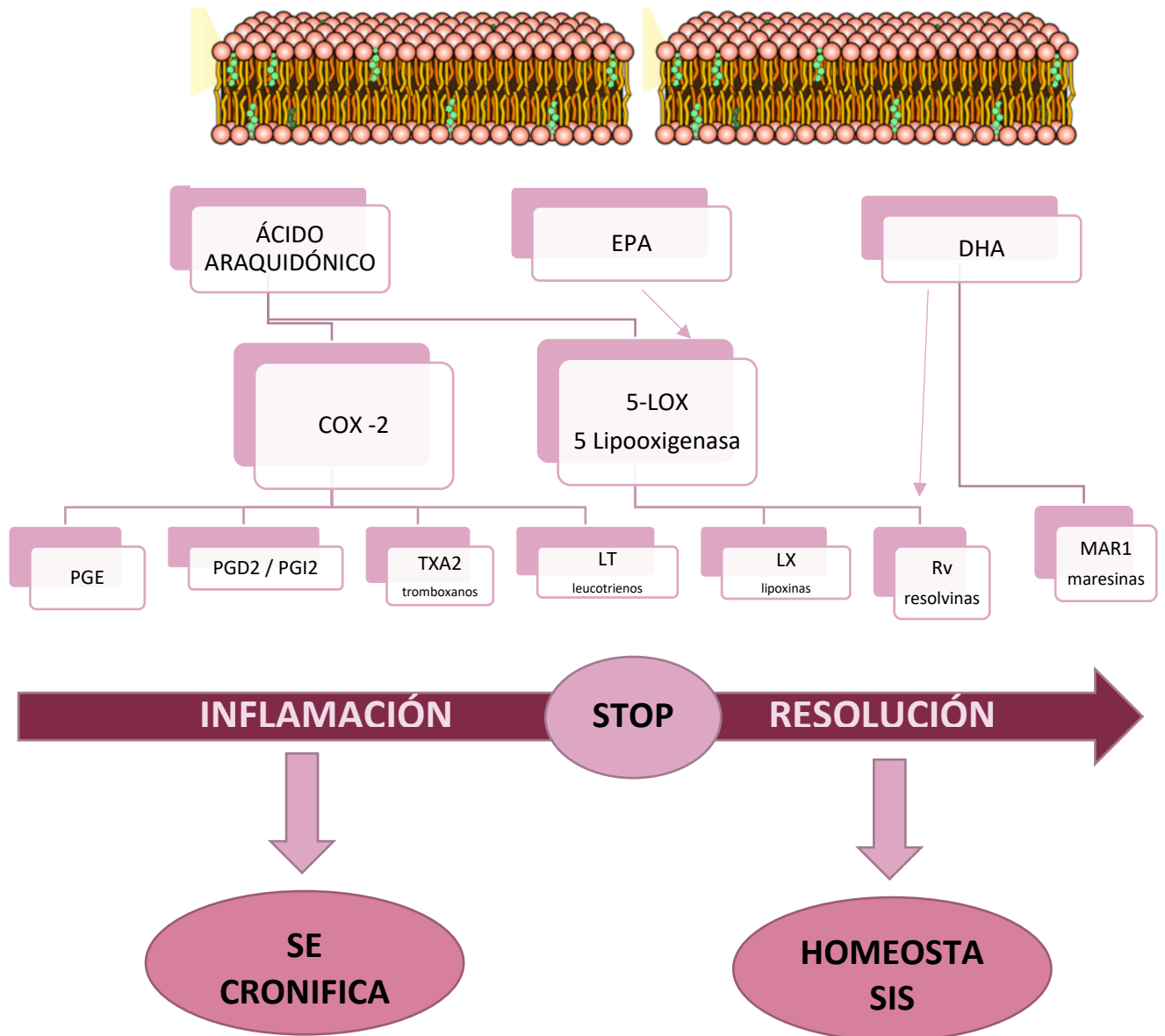
AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los OMEGA 3 i alguno de los OMEGA 6 que son los precursores importantes en la modulación de la inflamación. Ver gráfico más abajo.

ENZIMAS PROTEOLÍTICAS: Las enzimas proteolíticas modulan la inflamación si se toman fuera de las comidas. Limpian, estabilizan el contenido en citoquinas, drenan y participan en la resolución de la inflamación.



AGPI:

Son los precursores de resolvinas, protectinas y prostaglandinas pro-resolución de la inflamación, sobre todo los OMEGA 3



La inflamación es una cascada de reacciones que se mezclan y se autoregulan. Si bloqueamos el inicio de estas reacciones bloquearemos la cox-2 pero también

bloquearemos las resolvinas, maresinas... y esto puede mantener la inflamación en el tiempo

A través de los ácidos grasos vemos que también intervienen en la pro-resolución

El AA activa la inflamación, cierto pero también interviene en la resolución de la inflamación.

Inflamación de bajo grado

Se diferencia de la INFLAMACIÓN DE ALTO GRADO así:

	INFLAMACIÓN DE ALTO GRADO	INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO
ubicación	localizada	No se tiene consciencia de dolor
	Concentraciones elevadas de marcadores y células inflamatorias activadas en el lugar del daño tisular y circulación	No hay manifestaciones clínicas evidentes. Es subclínica. Marcadores inflamatorios no muy pronunciados
inmunidad	Neutrófilos, eosinófilos, células NK, linfocitos T, monocitos	Macrófagos, linfocitos T
lesión tisular	Presente	Ausente
provocan	Son inflamaciones de alto grado: dermatitis atópica, artritis reumatoide, psoriasis, asma, enf. Intestinales inflamatorias como colitis, peritonitis...	Patologías crónicas i/o degenerativas en un futuro si no se resuelve: Dislipidemia, aterogénesis, diabetes M II, HTA sistémica

Cómo podemos detectar una inflamación de bajo grado?

En las analíticas mirando los valores:

- PCR: proteína C reactiva. Ésta manda respuestas cuando hay una inflamación. Se mide en sangre
- RECUENTO LEUCOCITOS TOTALES:
 - o Monocitos ligeramente superiores sostenidos en el tiempo
 - o Eosinófilos elevados. Pueden indicar un terreno alérgico/inflamatorio (rinitis, asma alérgico) pero también una vasculitis o parasitosis
- LIMFOCITOSIS: Puede ser signo de infecciones, autoinmunidad crónica y otros.

- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular elevada. Indica que hay inflamación pero también puede indicar algunos tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes

La inflamación de bajo grado está presente en muchos procesos de disfunción, es decir, cuando el cuerpo no está enfermo pero tampoco funciona bien. Es el precursor de enfermedades graves como favorecer tumores, daños cardiovasculares y metabólicos

La glicación

La glicación consiste en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares como glucosa y ribosa con grupos aminoácidos de una proteína. En poco tiempo (días), la proteína que ha sufrido la glicación alcanza un equilibrio más estable, aún reversible. Pero tras algunas semanas puede sufrir reacciones espontáneas como deshidrataciones y condensaciones y se generan un conjunto de productos irreversibles: Estos productos se denominan PGA (productos de glicación avanzada)

Estos pGA se acumulan tanto dentro como fuera de las células y se unen a proteínas de la membrana plasmática, a proteínas circulantes y a proteínas estructurales, las altera y provoca una alteración de sus funciones biológicas además de su estructura provocando envejecimiento prematuro y diabetes.

La formación de PGA depende de un número de variables: temperatura, pH, concentración de proteínas y glucosa y de la tasa de renovación (*turnover*) del sustrato. La que sufre mayores modificaciones es el nivel de glucosa en sangre.

Las proteínas que están expuestas a la glucosa circulante, como las proteínas extracelulares o séricas (como la hemoglobina de los eritrocitos), serán más vulnerables a la acción de la glicación. Por ello, en la diabetes, en la que los niveles de glucosa en sangre están elevados de forma permanente (una condición denominada hiperglicemia crónica), las tasas de acumulación de proteínas modificadas por PGA son elevadas.

Los PGA pueden ser formados en el organismo o ser incorporados a través de los alimentos o el tabaco.

Las modificaciones estructurales asociadas a los PGA producen alteraciones funcionales en las moléculas afectadas. Este tipo de modificaciones se han detectado asociados con el envejecimiento y la diabetes, lo que sugiere que los efectos de una hiperglicemia crónica serían similares a un envejecimiento acelerado.

La primera molécula afectada por la glicación que se identificó es un tipo minoritario de hemoglobina, denominada **HbA1c**, en los eritrocitos. Más tarde, se observó que este tipo de hemoglobina era más abundante en los individuos diabéticos en comparación con los no diabéticos. Este valor se ha convertido en indicador de los niveles de glucosa circulantes en sangre, y se utiliza de forma rutinaria para confirmar el control de la diabetes durante el periodo de 3-4 semanas previo al muestreo

Las proteínas extracelulares, como las proteínas presentes en células independientes de insulina, están expuestas directamente a las variaciones plasmáticas de glucosa. La proteína predominante en la matriz extracelular y el componente principal de los tejidos conectivos, como piel, tendones y huesos, es el colágeno.

Al ser abundante, tener larga vida media y su exposición a la glucosa circulante, es una buena candidata a sufrir acumulación de PGA.

Una de las características del envejecimiento es un incremento de la rigidez y la dureza del colágeno. La modificación por PGA del colágeno también podría contribuir en la aterosclerosis, nefropatías y alteraciones vasculares periféricas. El colágeno modificado por PGA puede formar ligamientos cruzados con proteínas séricas, como lipoproteínas de baja densidad, contribuyendo a la formación de las placas de aterosclerosis, afectar tejidos renales y cerrar vasos periféricos.

Estudios recientes sugieren que las modificaciones por PGA podrían contribuir al desarrollo de otras enfermedades relacionadas con la edad, como el Alzheimer y el infarto cerebral.

La acumulación progresiva de placas de β -amiloide en el cerebro es la característica fundamental del Alzheimer. En estudios recientes se ha detectado que dichas placas contienen casi tres veces más PGA que controles de edad similar. Estos y otros estudios sugieren que la glicación podría estar implicada en procesos neurotóxicos.

La glicación no enzimática del ADN puede tener efectos mutagénicos, ya que compromete de forma permanente la integridad del genoma y puede alterar las funciones celulares.

La hiperglucemia prolongada conduce a un aumento de la glucosilación del colágeno, estos productos finales forman puentes entre las fibras de colágeno alterando su estructura y función. El colágeno está en las articulaciones y si lo altera esta disfunción producirá dolor

En este estudio vemos la implicación de la diabetes (que es el resultado final si no se frena antes la glicación) en los dolores y procesos articulares:

- La diabetes mellitus (DM) se relaciona principalmente con síndromes de limitación de la movilidad articular, sobre todo en manos y hombros.
- La queiroartropatía diabética limita la flexión y la extensión completa de los dedos de las manos.
- En los pacientes diabéticos es característica la tenosinovitis estenosante del pulgar, segundo y tercer dedo, y la afectación bilateral en la contractura de Dupuytren.
- La capsulitis del hombro presenta peor evolución en los pacientes con DM, y la clínica, ya desde el inicio, es más aparatosa.
- La neuroartropatía de Charcot aparece en DM de larga evolución, mal control metabólico y con neuropatía periférica asociada.
- El síndrome del túnel carpiano tiene una prevalencia de hasta el 20% en los pacientes con DM.
- Los pacientes con DM tienen mayor riesgo de fracturas por alteraciones de la densidad mineral ósea y por el aumento del riesgo de caídas

Font: Anna Escalé Besa, Meritxell Sallés Lizarzaburu. Manifestaciones osteoarticulares de la diabetes mellitus. Secció de Reumatologia. Xarxa Asistencial Universitària de Manresa Althaia. Barcelona

Por tanto, a nivel integrativo, luchar contra esta glicación, para que no se de o para que se pueda revertir o al menos parar (y con ello EVITAR llegar a situaciones que producen lesiones y, por ende dolor) esta situación.

Y cómo luchamos frente a esto? Básicamente podemos hacerlo por la vía de la dieta y los buenos hábitos. Una vez más, intuimos que la epigenética tiene un papel importante también en este proceso.

(León-Pedroza, 2015)

Estrés oxidativo

La oxidación celular es una reacción química donde hay una formación inevitable de **radicales libres**. Éstos son moléculas que les falta un electrón, lo que les hace altamente inestables y por tanto, van a intentar estabilizarse “robando” electrones de las células que tienen alrededor. Debido a esto, influyen en el envejecimiento y en enfermedades como el cáncer o las patologías cardiovasculares, entre otros.

El cuerpo es capaz de mantener este proceso bajo control siempre que sea dentro de unos límites.

Los [radicales libres](#) son átomos que contienen un electrón desapareado. Una vez en el cuerpo humano, encuentran un electrón adecuado se lo quitan a una molécula de una célula viva. La molécula, de la que se tomó el electrón, comienza a buscar un reemplazo. Así comienza una reacción en cadena, que provoca el envejecimiento del cuerpo y puede conducir al desarrollo de enfermedades

Como los neutralizan:

- Los descompone para hacerlos inofensivos
- Les da algunos de sus propios electrones.

Esto ayuda a romper la reacción en cadena que puede afectar a otras células del cuerpo

Qué factores influyen en la oxidación?

- Malos hábitos de vida
- tabaquismo
- Estrés
- Una mala función del hígado

- Alimentación inadecuada rica en grasas saturadas, alimentos procesados, margarinas hidrogenadas,
- exceso de azúcares..
- Intestino permeable
- polución atmosférica, rayos ultravioletas,
- metales pesados como el plomo, aluminio, mercurio... presentes en pescado grande, alimentos procesados
- aditivos alimentarios, pesticidas...

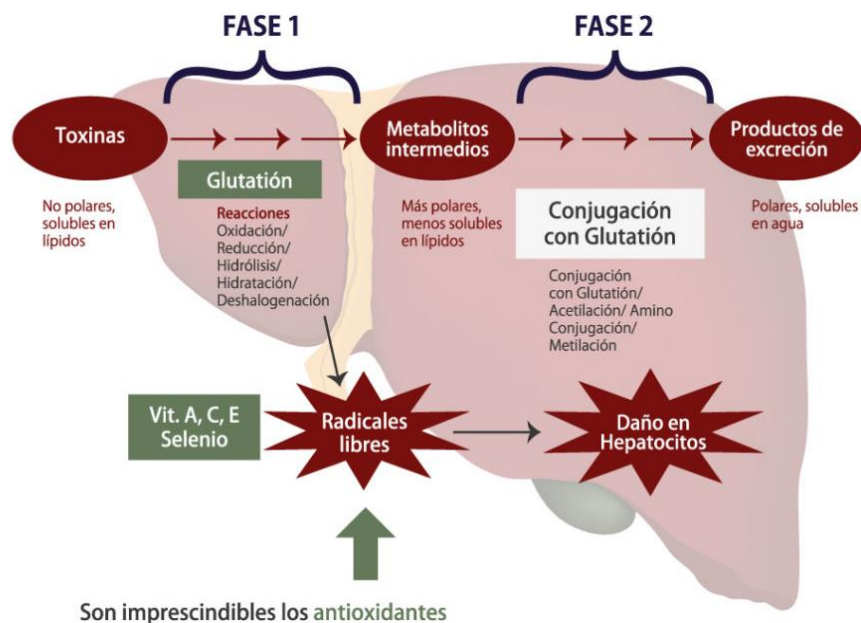
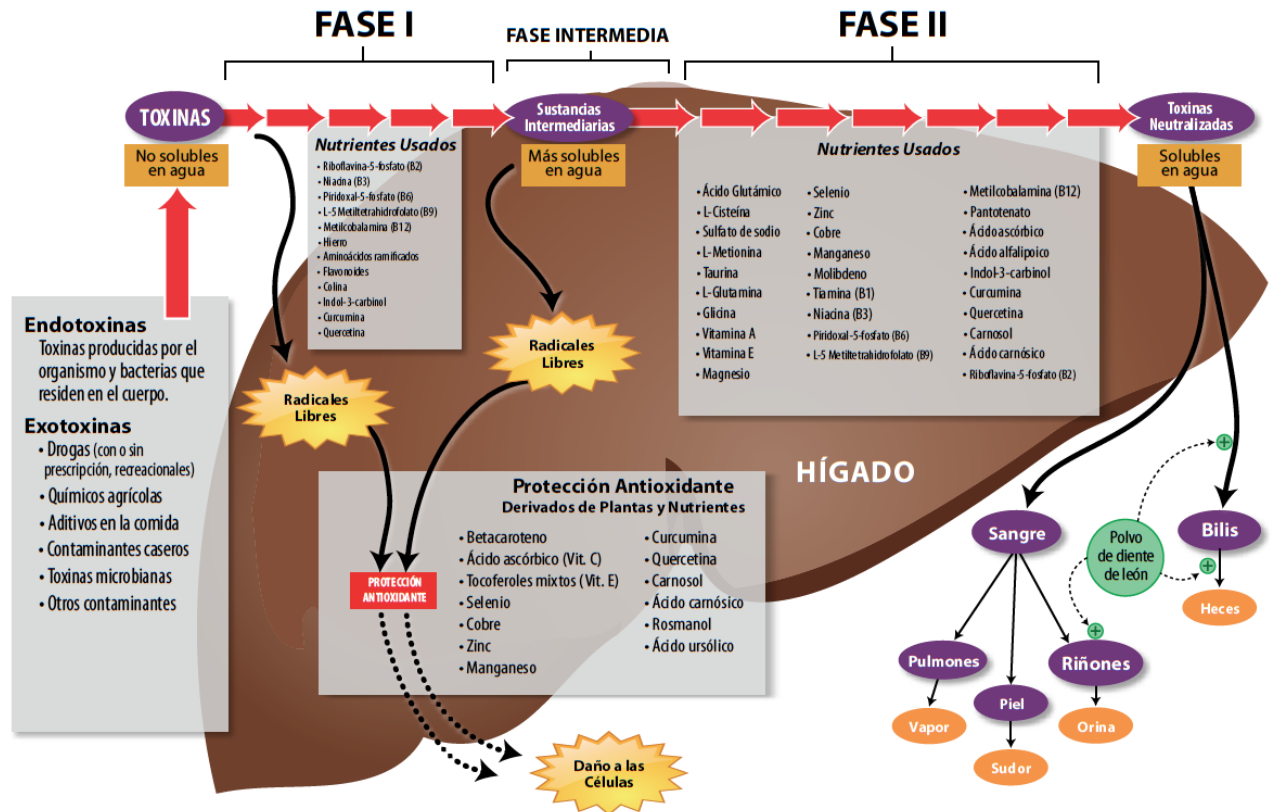
De todos estos factores, nos centraremos en el Hígado. Este órgano, que es el laboratorio de nuestro cuerpo es un potente detoxificador de todo lo que comemos, bebemos, respiramos... es decir, de todo lo que aportamos desde fuera hacia nuestro organismo. Pero también es el encargado de eliminar sustancias de desecho que nuestro cuerpo, para vivir i/o sobrevivir tiene que hacer. Tener una mala función de este órgano puede comprometer la salud gravemente.

Y qué tiene que ver el hígado con el dolor?

El hígado también es el principal metabolizador de los medicamentos. Es por eso que si este órgano funciona correctamente no solamente los analgésicos podrán eliminarse mejor sino que no darán tantos efectos nocivos.

Por otra parte Una fase I lenta, también ayuda a que los radicales libres se desborden.

De manera muy resumida y solamente para tener una idea general vamos a explicar cómo desintoxica el hígado, sus fases y dónde se generan radicales libres en este proceso



Respecto a la alimentación sabemos que hay alimentos que son una buena fuente de antioxidantes: frutos secos, el brócoli, la uva, las zanahorias, el ajo, el chocolate amargo o el té, en especial el té verde.

Los 4 radicales libres más importantes que se metabolizan en nuestro cuerpo y sus órganos diana:

AFECTA A:	RADICAL LIBRE	QUIEN LO NEUTRALIZA
- Membranas celulares, mitocondrias y cromosomas	SUPERÓXIDO	SOD SUPERÓXIDO DISMUTASA
- Oxidación de los lípidos, mutaciones en ADN, hígado	PERÓXIDO DE HIDRÓGENO	CATALASA GLUTATION PEROXIDASA
- Cualquier molécula y de forma muy rápida	RADICAL HIDROXILO (OH)	METIONINA REDUCTASA
- Tejido conjuntivo y membranas	OXÍGENO SIMPLE (O2)	PIGMENTOS VEGETALES VIT. E

QUÉ PROVOCAN	ENFERMEDADES RELACIONADAS
- Envejecimiento celular - Grasas mal metabolizadas - Transtornos en la permeabilidad celular - Mal funcionamiento de los receptores celulares de membrana - Provocan que se den instrucciones erróneas en el ADN	- Provoca enfermedades con mutaciones celulares - Enf. Cardiovasculares porque dañan las paredes vasculares, aumentan el colesterol - Enf. Reumáticas porque destruyen el líquido de las articulaciones y los meniscos..

Para minimizar los daños tendremos:

- Selenio
- Vit. A: Protege la epidermis neutralizando el ox. Libre, Completa la acción protectora de la vit E y economiza la Vit C

- Vit. C: Estabiliza los RL superóxido y inactiva el ox. libre
- Vit. E: Protege la membrana celular estabiliza el superóxido y el hidroxilo i inactiva el oxígeno libre
- Cu, Zn, Mn, Se, Fe...

El abordaje integrativo es un compromiso con nuestra salud. Recordemos el Ferrari y el 600. Cuidar el cuerpo que se nos ha dado sabiendo cómo funciona y qué nos está diciendo es básico.

Desde la farmacia podemos informar, prevenir, acompañar en la enfermedad. Una tarea muy importante que no se debe hacerse de manera consciente, con fundamento, con formación y con mucha escucha activa.

Bibliografía:

- <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
- Vázquez, Gorka. Seminario artritis y artrosis. Laboratorios Nutergia. 2019.
- Varios Profesores: Máster en Antropología de la alimentación. Laboratorios Nutergia. 2018
- María Angélica Marinovic M.. Medwave. Inflamación, daño y reparación en enfermedades reumáticas. 2008 Jul;8(6):e502 doi: 10.5867/medwave.2008.06.502.
<https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/502>
- <https://es.slideshare.net/ManuelZunigaCaballero/los-mediadores-de-la-inflamacin>
- <https://mederinutricion.com/terapia-enzimatica-para-el-tratamiento-de-la-inflamacion-y-el-dolor/>
- Wikipedia
- <https://fundanatura.com/como-desintoxicar-tu-cuerpo/>
- <https://www.fitnessrevolucionario.com/2021/04/24/inflamacion-cronica-de-bajo-grado/>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001188>
- <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/266/1994-5.pdf?sequence=5>

- <https://www.iztacala.unam.mx/rrivas/NOTAS/Notas7Patpulpar/infcronica.html>
- Elvira, B. (9 / 2 / 2017). Dolor, deporte y nutrición. Recollit de <https://rehabilitacionpremiummadrid.com/blog/barbara-elvira/dolores-referidos-viscerales/>
- González de Arriba, I. (sense data). la magia desde la alimentación. Nutrigenómica y fisiogenómica. San Sebastián: Nutergia.
- Jerez Fernandez, C. (sense data). fisiopatología - inflamacion. Recollit de <https://www.youtube.com/watch?v=PyBqWN3aYV8>
- León-Pedroza, J. A.-T.-G. (noviembre, diciembre / 2015). Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: From the molecular evidence to the clinical practic. Recollit de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001188>

Fotos: Bajadas de internet, pixabay, pexels