



Fisiología hepática y biliar

Ephedra Formación

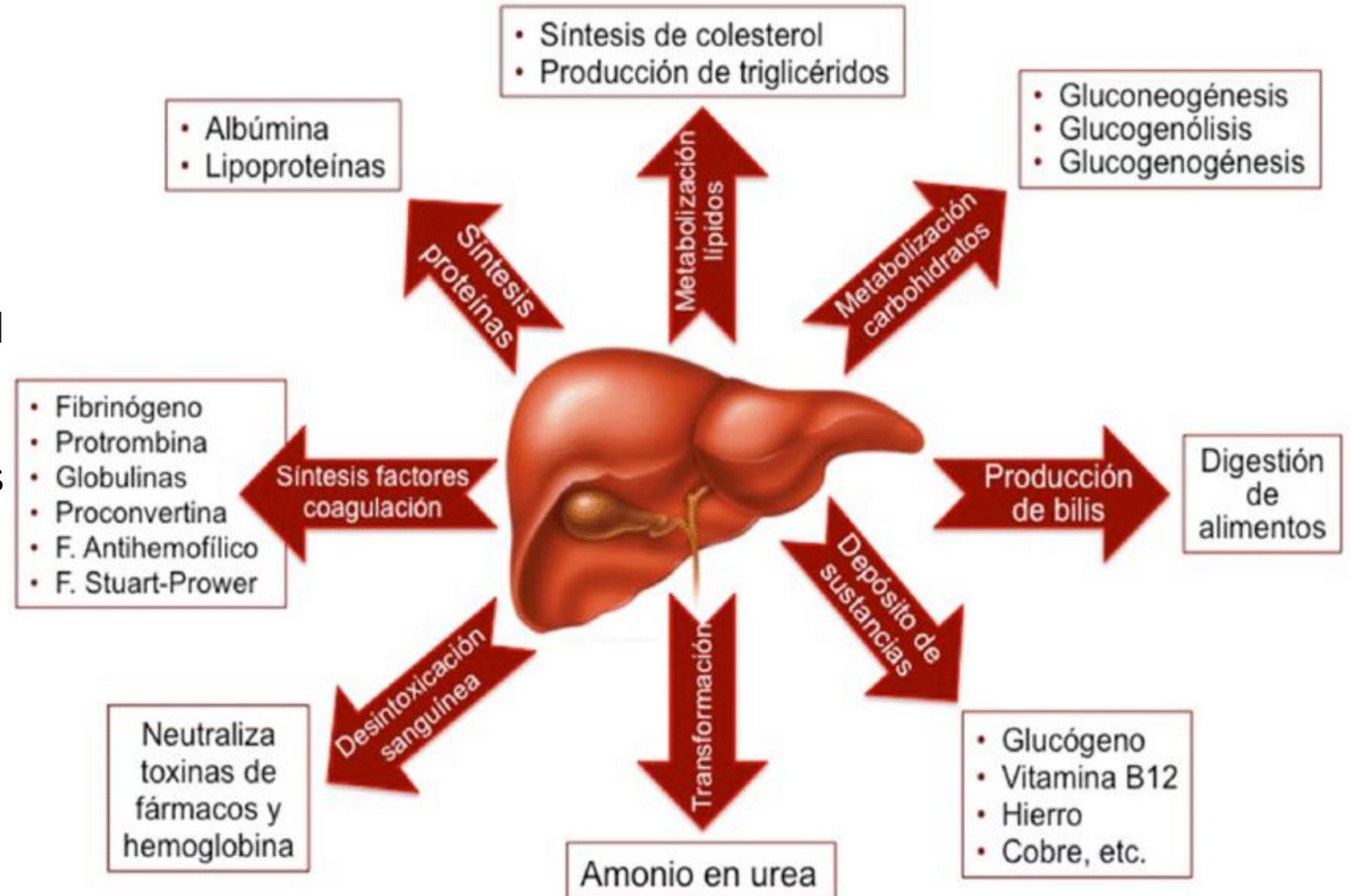
Yolanda Márquez Ascaso

Julio 2021

Contexto

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo.

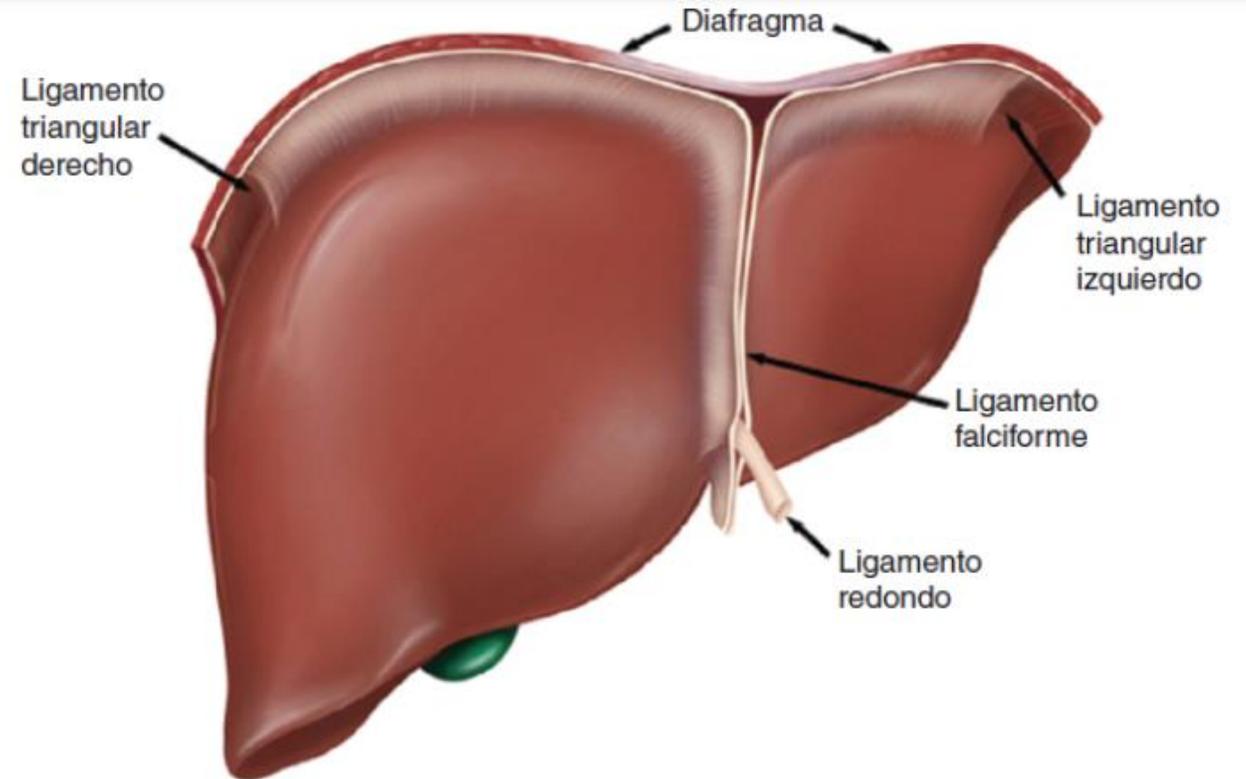
Tiene un papel vital para el organismo, desempeñando múltiples funciones



Anatomía

Es un órgano muy irrigado, siendo el 30% de peso debido a la sangre que contiene. Su peso es de 1500 gr, aproximadamente.

Está rodeado de tejido conjuntivo y mantiene su posición por la vena cava inferior, el ligamento redondo y los repliegues peritoneales.



Fuente: F. Charles Brunicaudi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock: *Principios de cirugía*, 10e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Vascularización

Entrada:

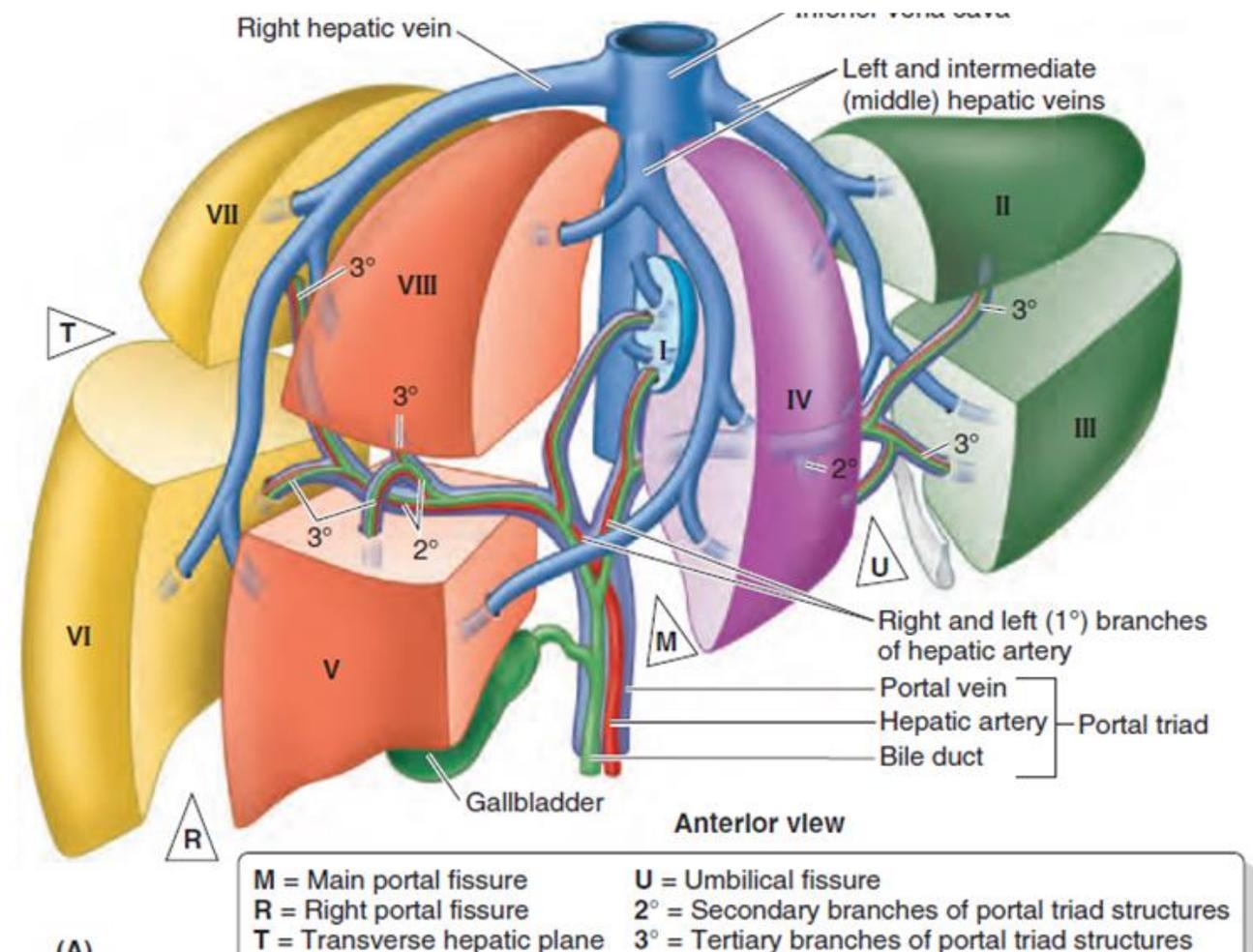
-Vena porta (75% del aporte. Proviene del estómago, intestino, páncreas y bazo).

-Arteria hepática (25% del aporte).

Salida:

La vena hepática drena en la vena cava inferior.

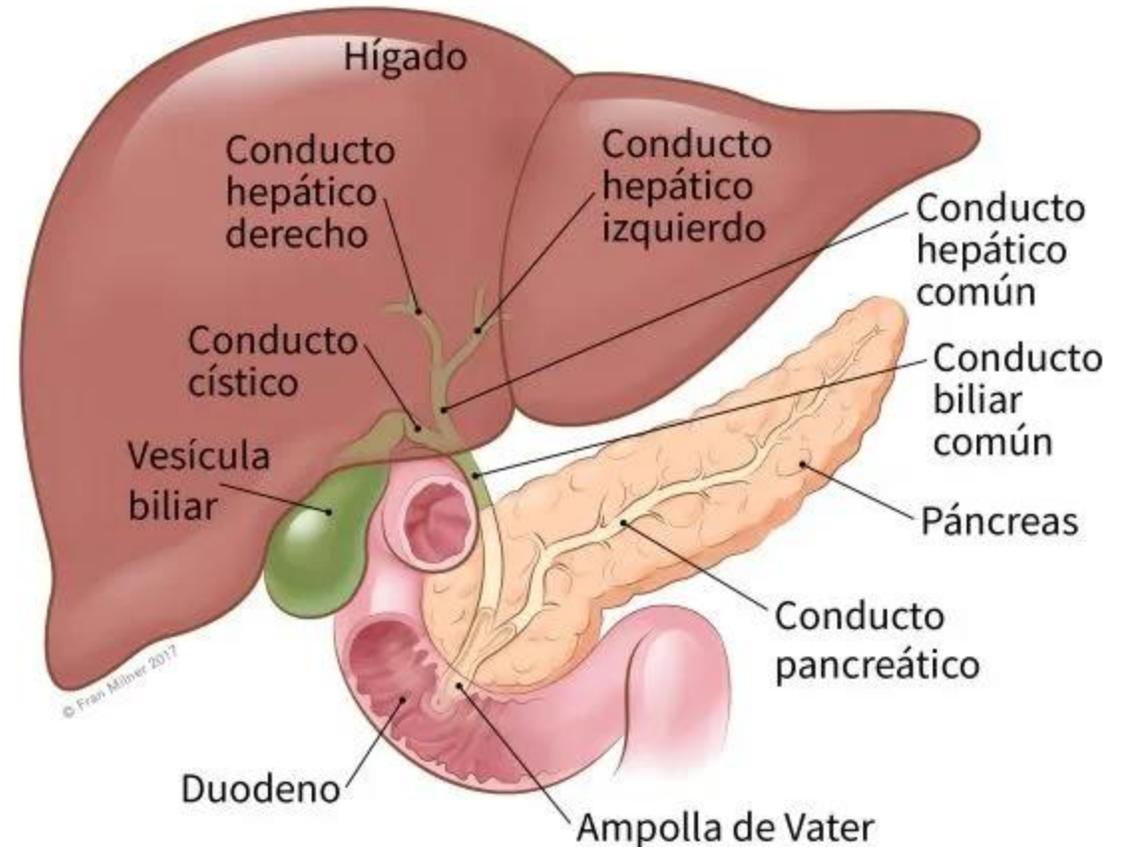
Se diferencia en 3 lóbulos (derecho, izquierdo y caudado) y 8 segmentos.



Irrigación biliar

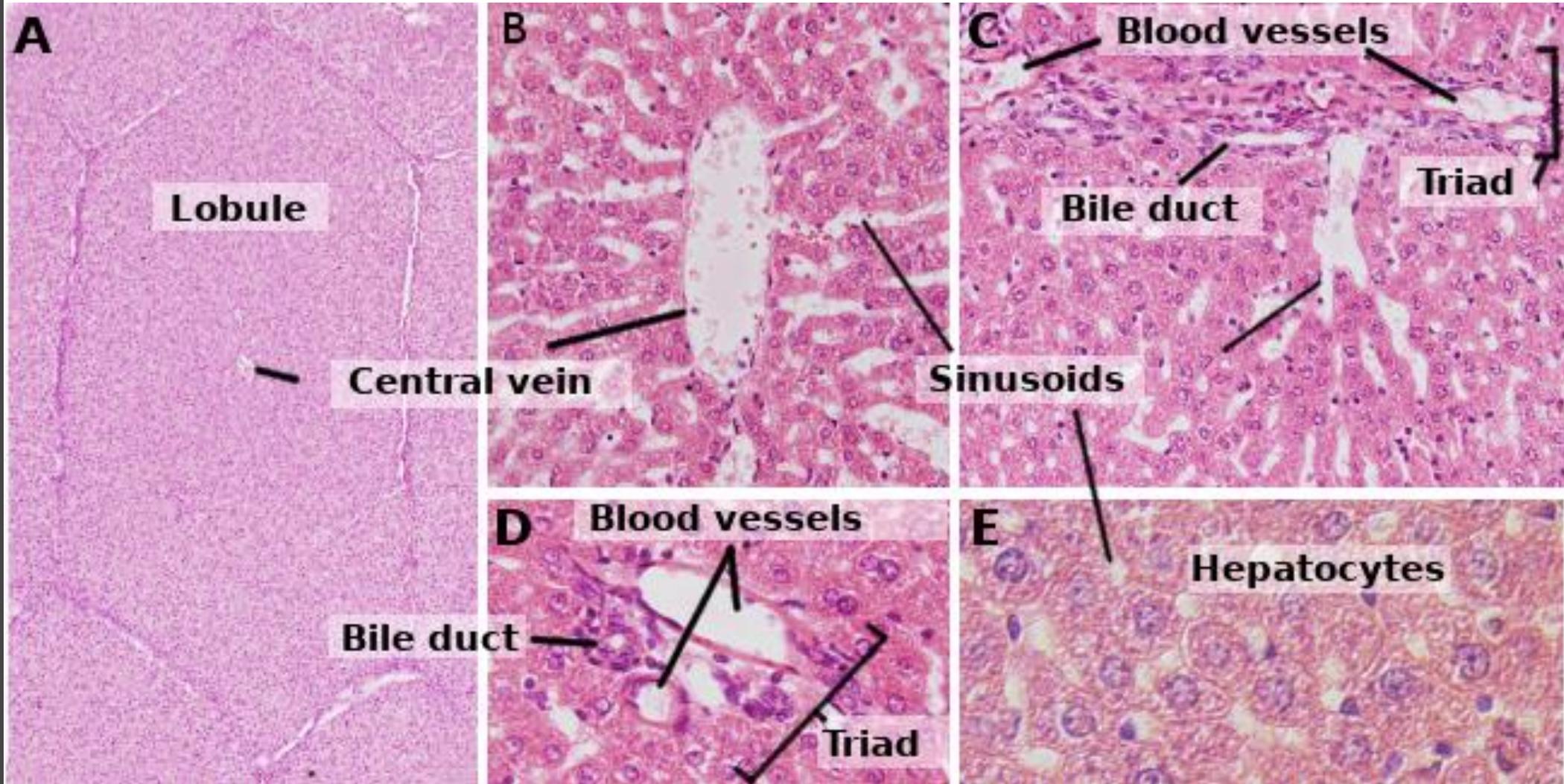
La bilis fabricada en el hígado (conductos de Hering) sale hacia la vesícula biliar por los conductos hepáticos.

Se une con el conducto cístico en la salida de la vesícula y, juntos, forman el conducto colédoco, que desemboca en la ampolla de Vater.



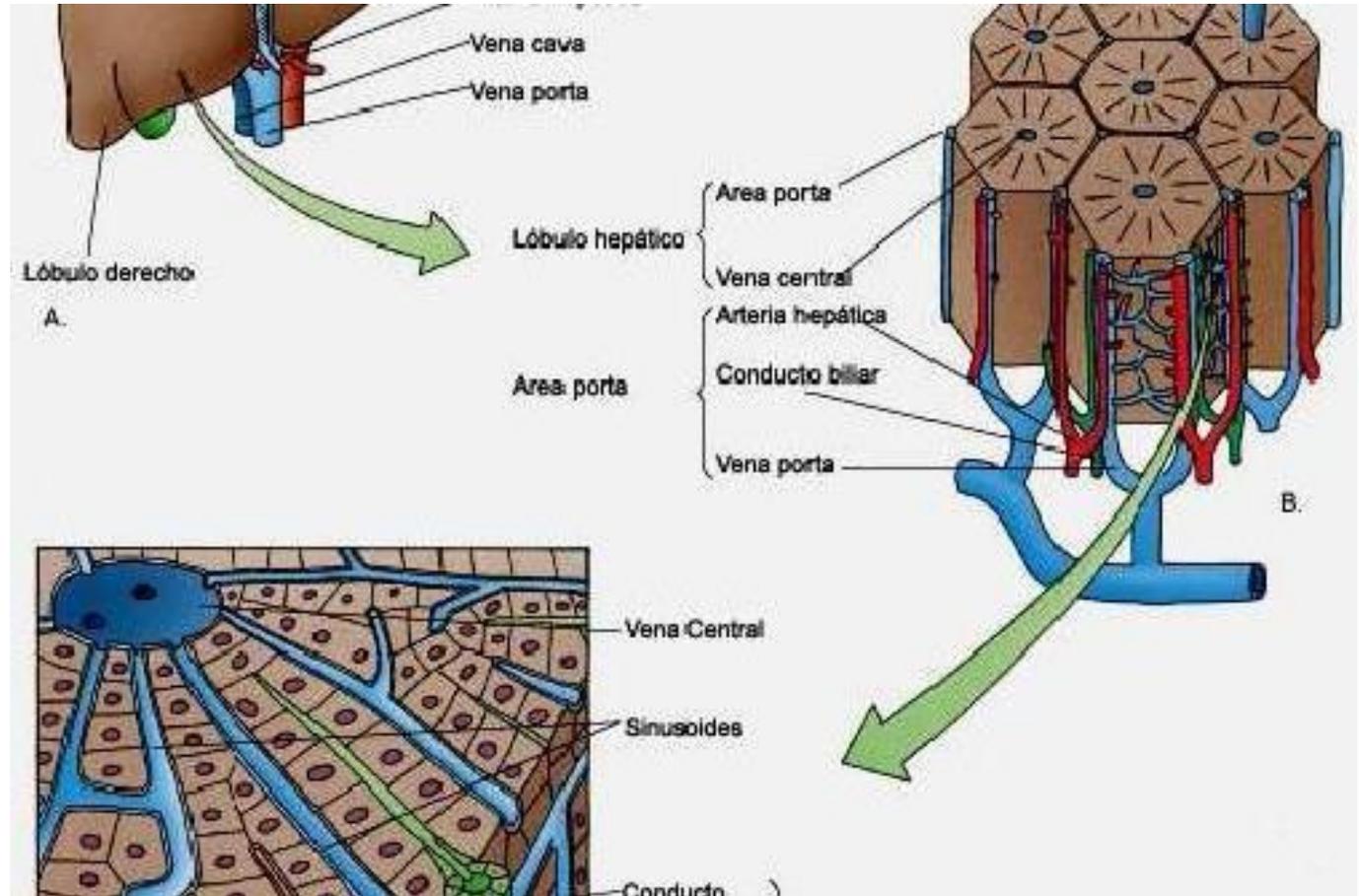
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-vesicula-biliar/si-usted-tiene-cancer-de-vesicula-biliar.html>

Histología hepática



Lobulillo hepático

Unidad básica hexagonal formada por los acinos, vena centrolobulillar y la tríada portal (arteria hepática, vena porta y conductos biliares).

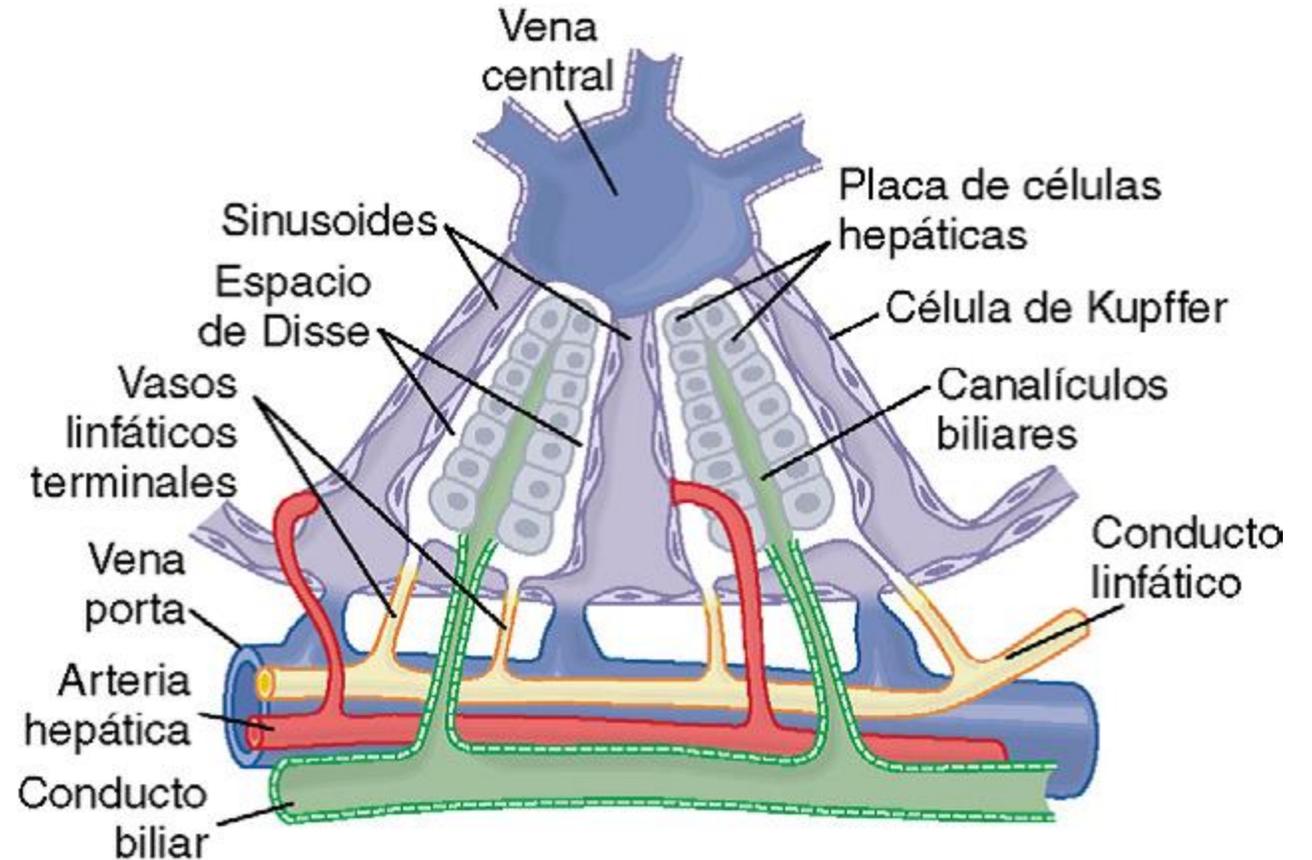


https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8c/2423_Microscopic_Anatomy_of_Liver_es.png/128px-2423_Microscopic_Anatomy_of_Liver_es.png

Acino hepático

Cada acino se diferencia en 3 zonas, según el tránsito de nutrientes y los niveles de oxígeno:

- Zona periportal
- Zona media
- Zona pericentral



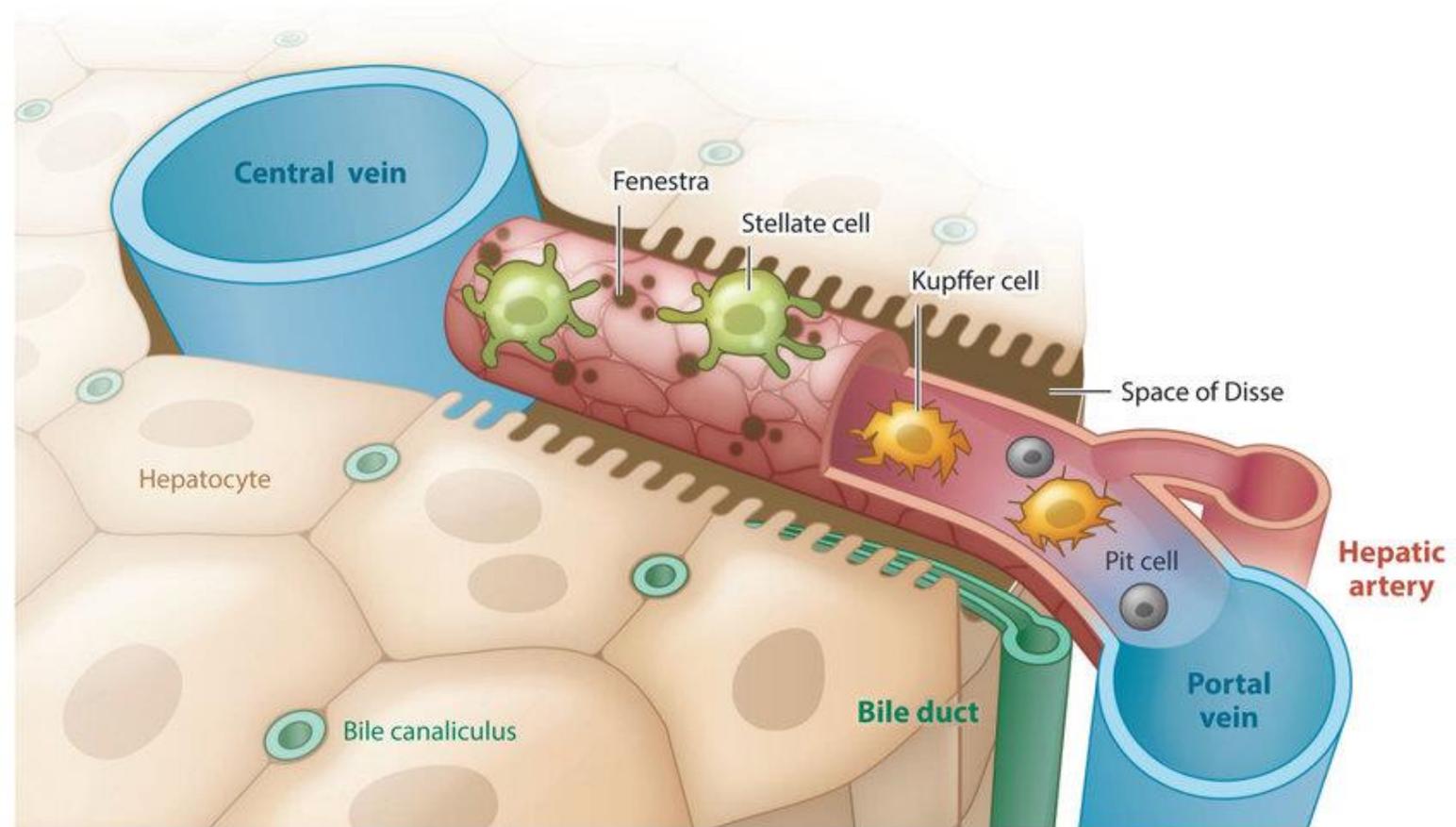
Estructura básica de un acino hepático (Modificado de Guyton Ac, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975).

Vasos sanguíneos

La arteria hepática y la vena porta se unen para formar el sinusoide.

En él se encuentran:

- Células de Kupffer y NK.
- Células de Ito o estelares
- Células endoteliales



Hepatocito

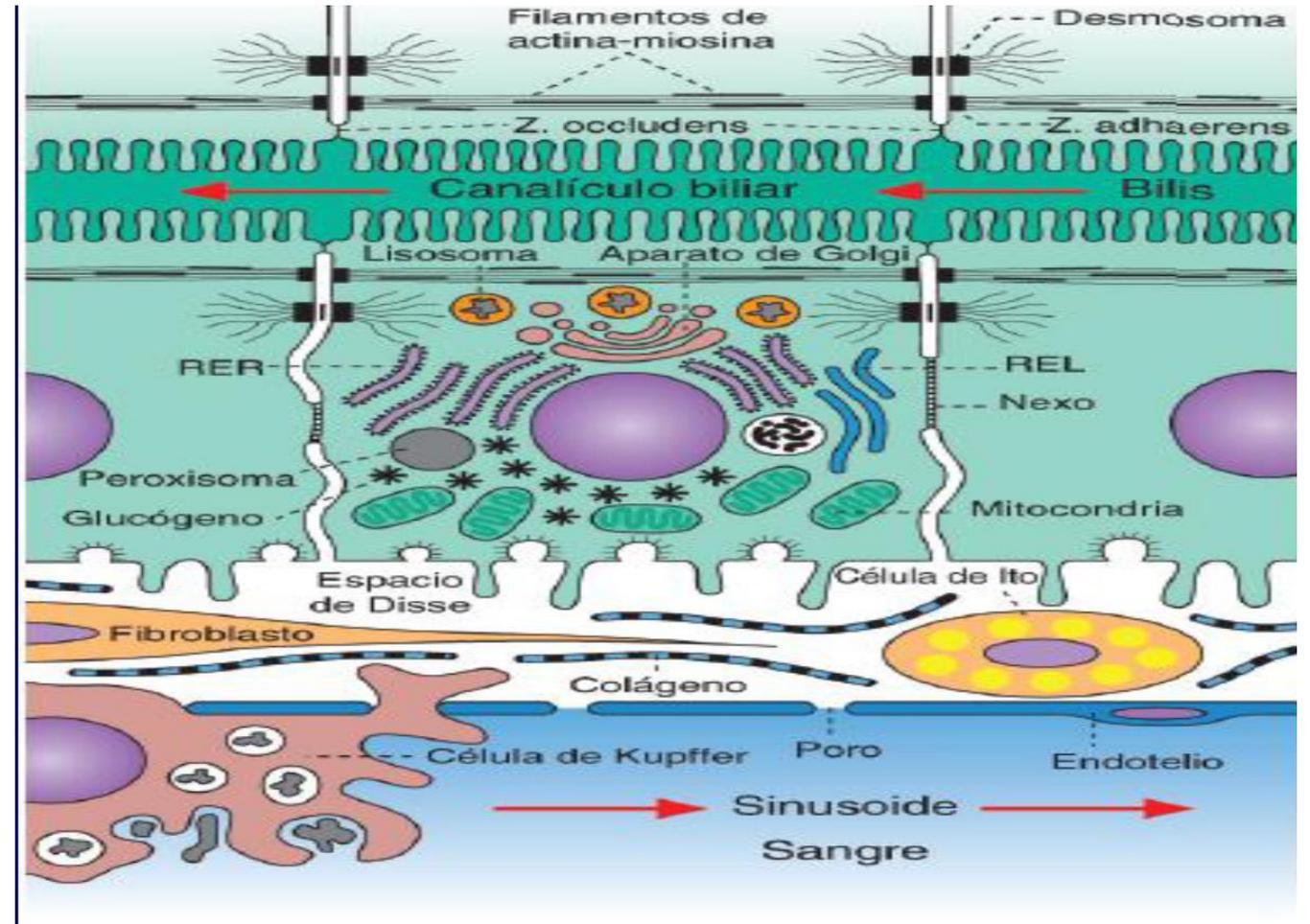
Unidad funcional elemental formado por:

-Cara sinusoidal: con microvellosidades. Forma el espacio de Dissé junto con los sinusoides.

-Cara canalicular: drena la bilis al canalículo y éste al conducto biliar.

Sin membrana basal

Cada estructura celular tiene funciones concretas (gluconeogénesis, síntesis de proteínas, metabolismo lipídico, secreción urea, transformación toxinas..)



Fisiología hepática

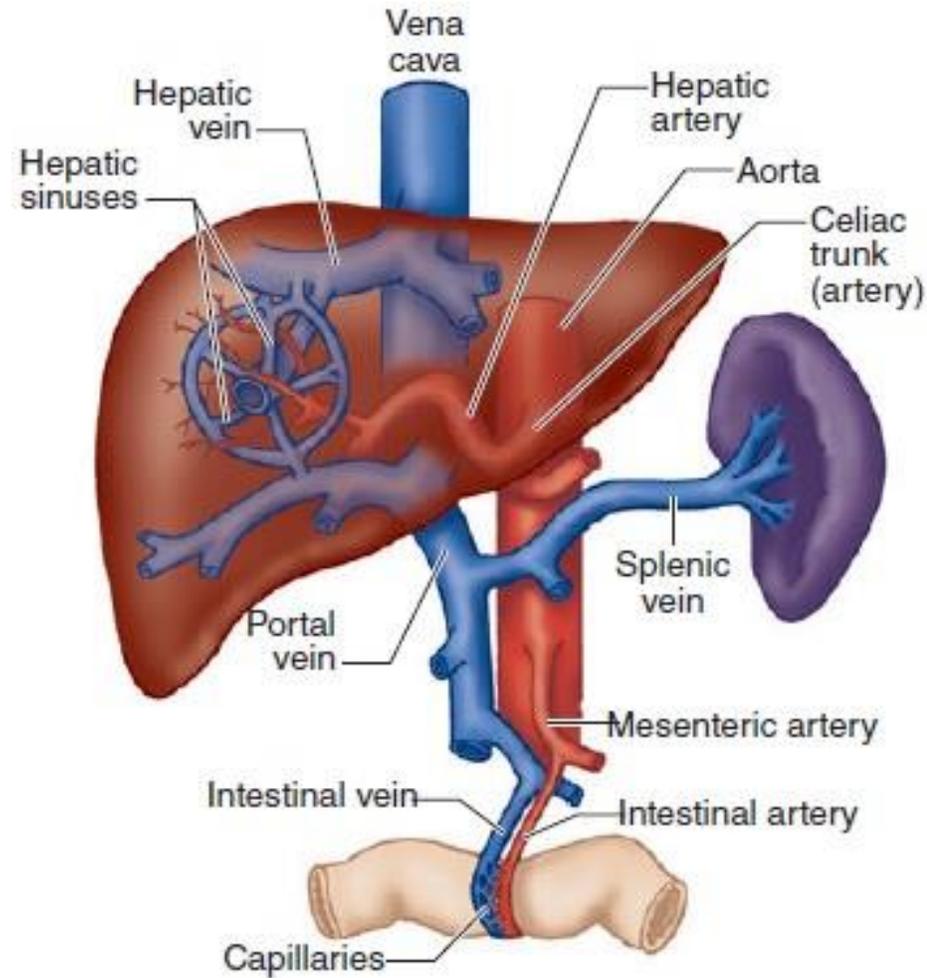


FIGURE 32-2 Hepatic blood flow. (Modified and reproduced, with permission, from Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology*, 7th ed. W.B. Saunders, 1986.)

Funciones vasculares

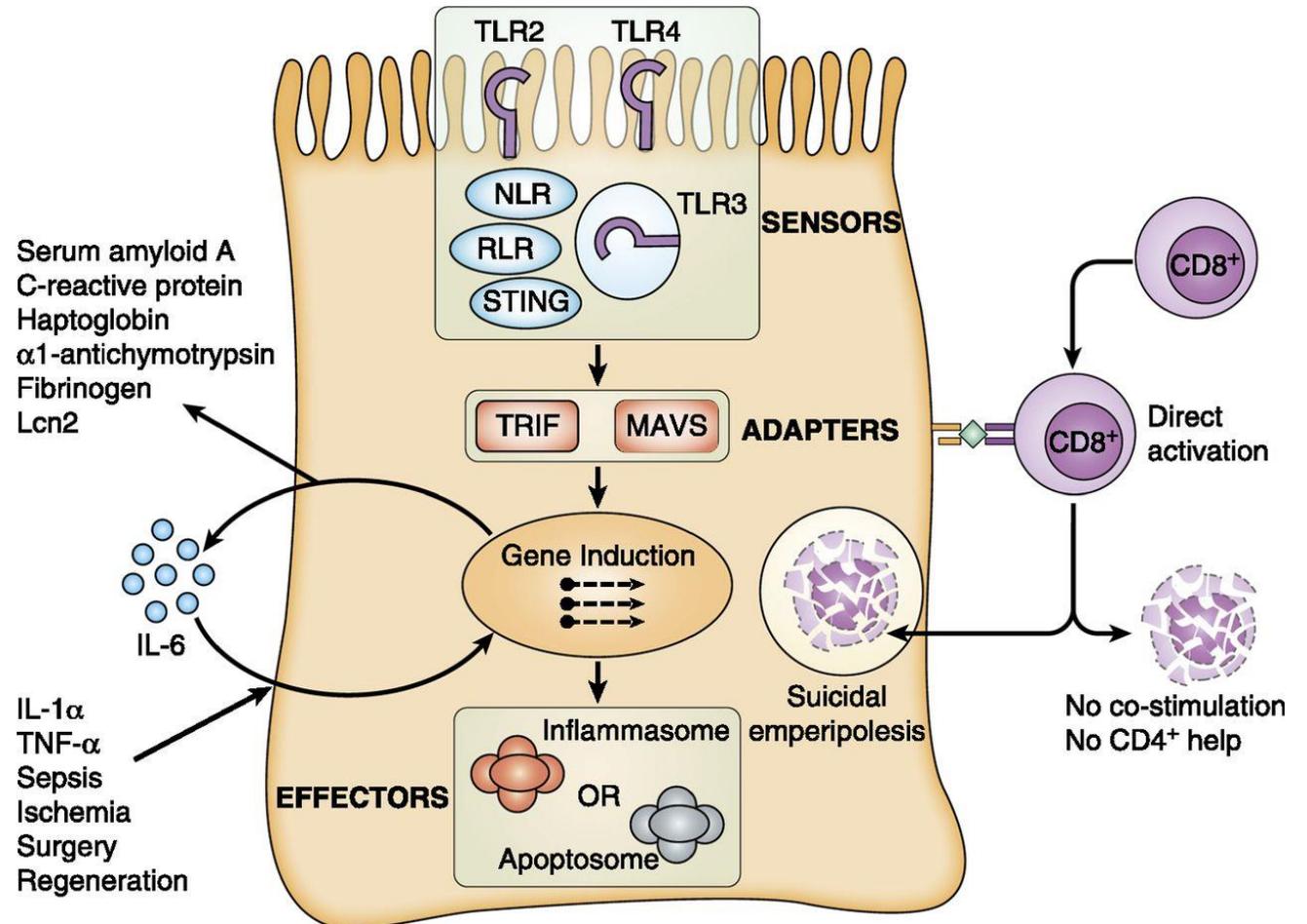
Reservorio sanguíneo para el control de la volemia, debido a que recibe el 30-40% del gasto cardíaco.

Función inmunitaria importante, debido a que recibe el 50% del flujo linfático y sangre portal cargada de antígenos intestinales. Filtra la sangre de toxinas de gran tamaño.

Acute phase response

Innate immunity in hepatocytes

CD8⁺ T cell tolerance

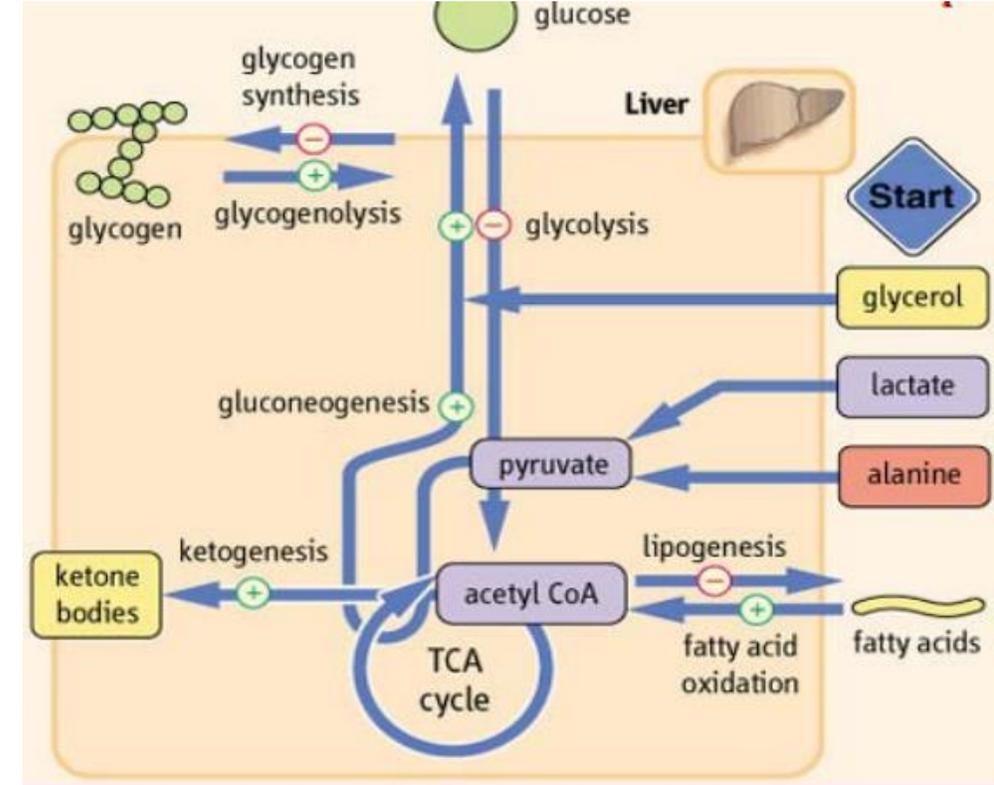
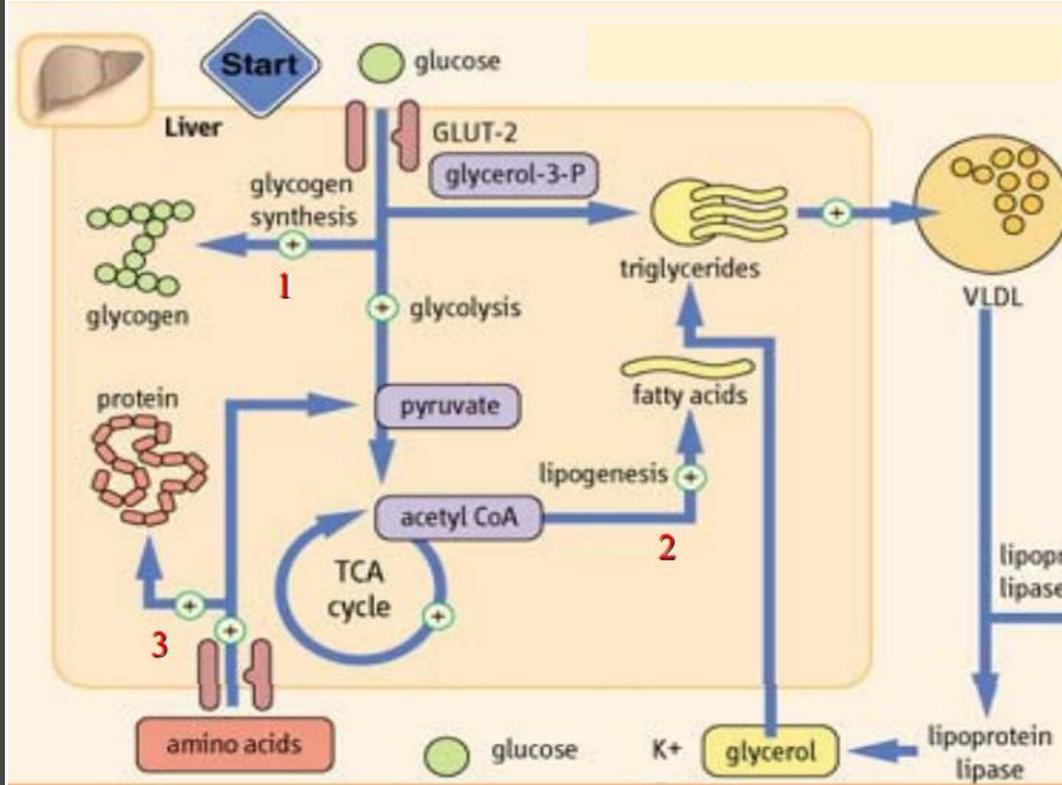


Ian N. Crispe. Hepatocytes as Immunological Agents. *J Immunol* January 1, 2016, 196 (1) 17-21; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501668>



Función metabólica- Carbohidratos

- Regula los niveles de glucosa circulante, mediante:
- Glucogenogénesis: la glucosa que se absorbe por el intestino llega al hígado por la vena porta. En los hepatocitos se transforma y almacena en forma de glucógeno y de ácidos grasos.
- Glucogenólisis: cuando se requiere glucosa, el glucógeno almacenado se descompone para liberarla en sangre.
- Gluconeogénesis: cuando no hay reservas de glucógeno, se sintetiza glucosa a partir de aminoácidos y grasas.
- Glucólisis: en el hígado, la glucosa transformada en acetil-CoA será empleado para la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos o aminoácidos.



https://www.uv.es/jcastell/5_Regulacion_hepatica_del_metabolismo.pdf

Función metabólica- Lípidos

Las grasas de la dieta llegan al hígado en forma de quilomicrones. Allí tiene lugar:

- Lipólisis
- Lipogénesis
- Síntesis de colesterol
- Síntesis de cuerpos cetónicos

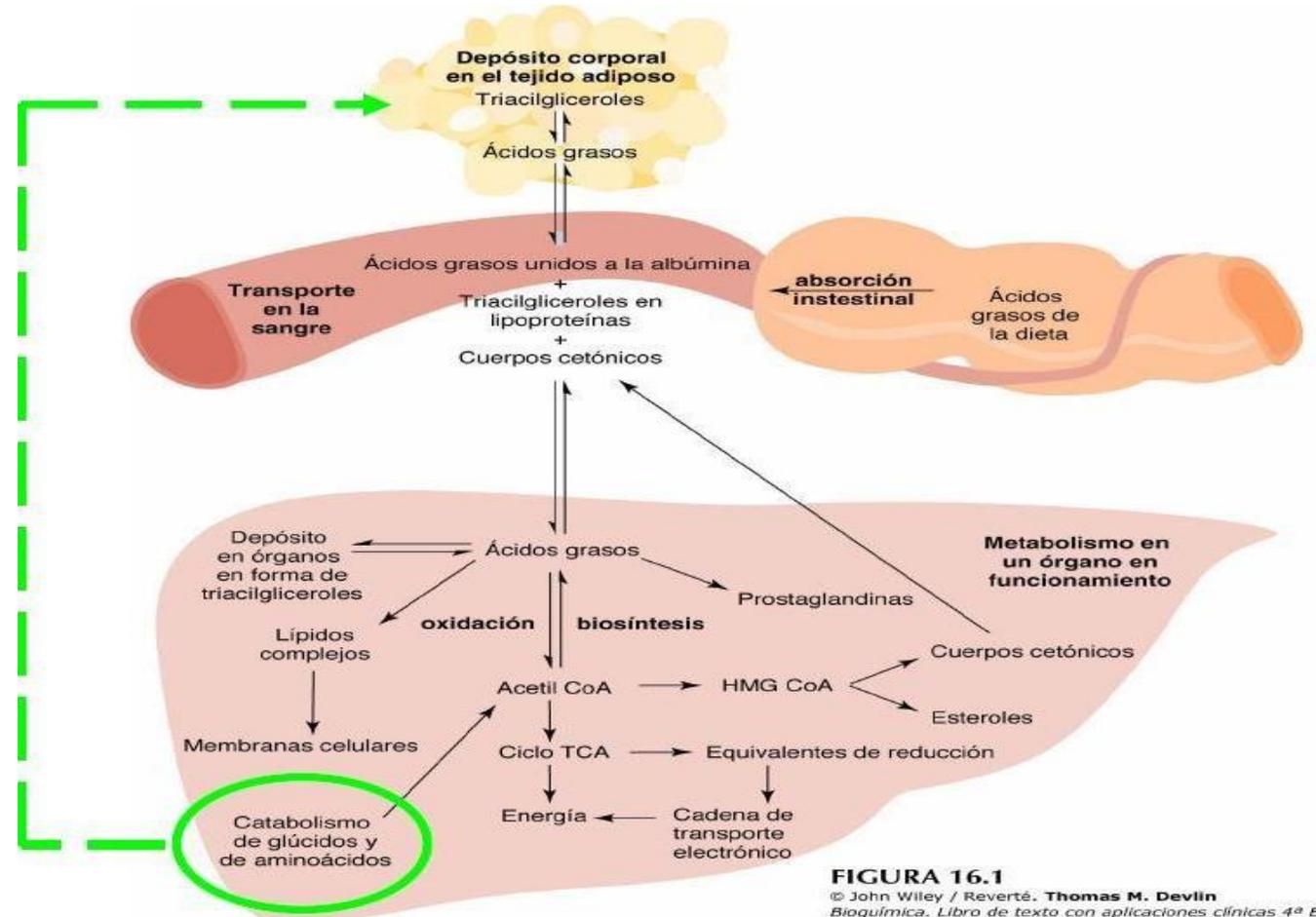
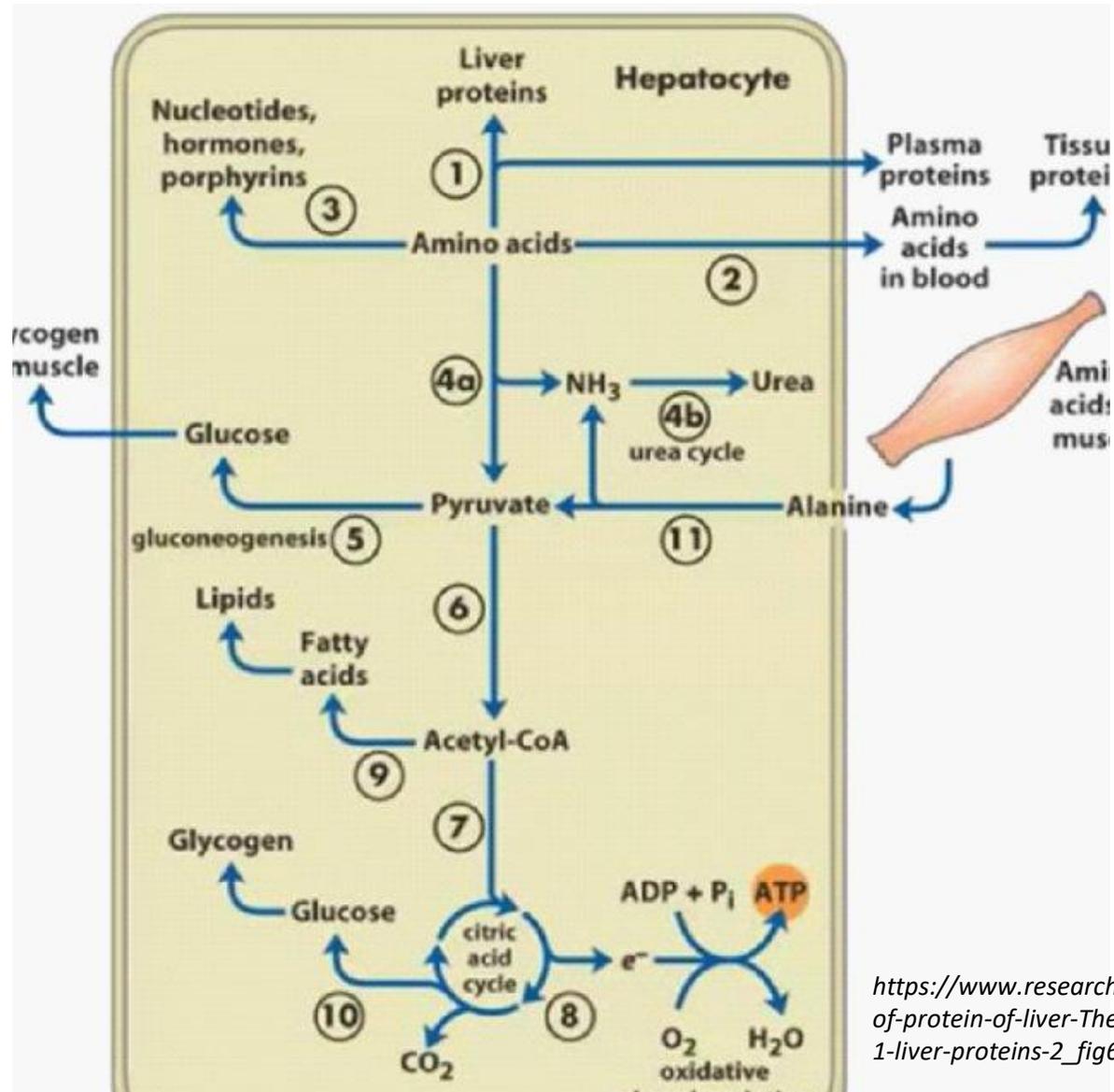


FIGURA 16.1
© John Wiley / Reverté. **Thomas M. Devlin**
Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas 4ª Ed

Función metabólica- Proteínas

En el hígado, los aminoácidos sufren procesos de:

- Transaminación: síntesis de proteínas
- Desaminación: obtención de energía y urea
- Conversión del amoníaco intestinal en urea

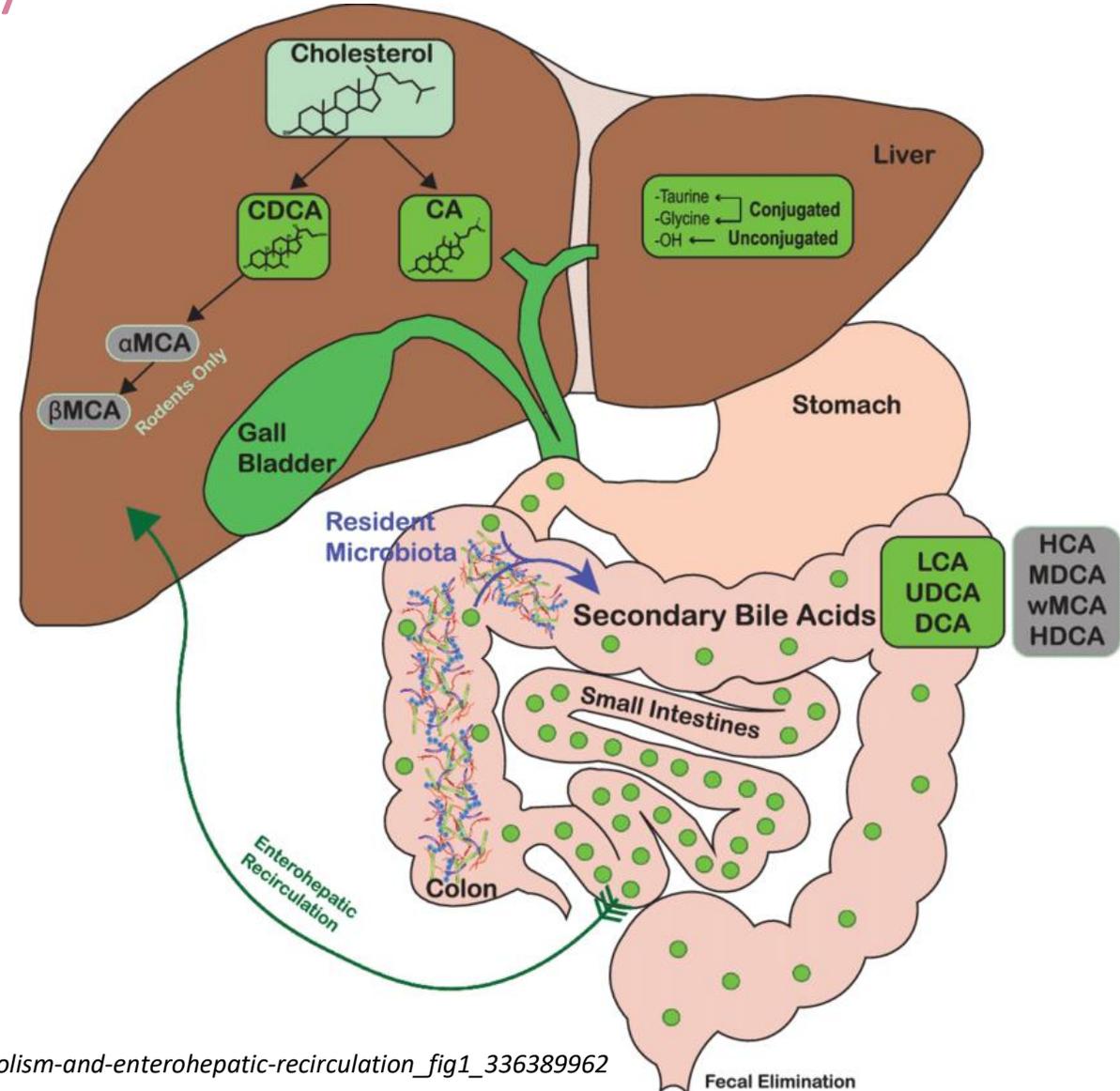


https://www.researchgate.net/figure/Metabolism-of-protein-of-liver-The-figure-show-8-destinations-1-liver-proteins-2_fig6_315832246

Función secretora y excretora

La síntesis y secreción de bilis en el hígado es esencial para:

- emulsión lipídica
- absorción de vitaminas liposolubles
- excreción de metabolitos
- neutralización del pH duodenal





Otras funciones

- Catabolismo de hormonas peptídicas, tiroideas, esteroides gonadales y suprarrenales.
- Síntesis de factores de coagulación.
- Almacenamiento de vitaminas y hierro (ferritina).
- Producción de IGF-1 (factor activado por la Insulina, que inhibe la hormona GH).



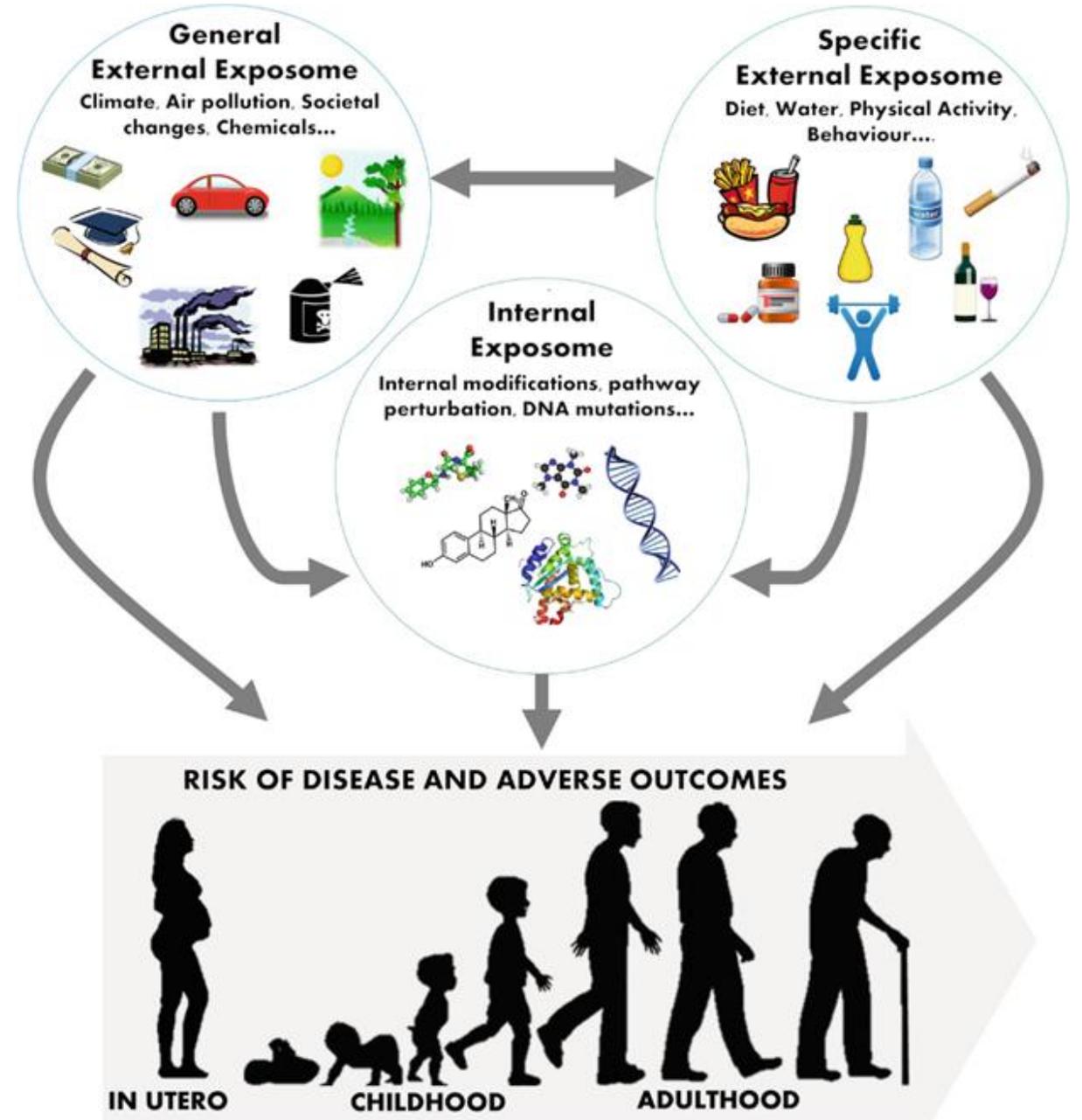
Fases de detoxificación hepática

Ephedra Formación

Yolanda Márquez Ascaso

Contexto

La efectividad de la detoxificación hepática está estrechamente influenciada por el concepto de EXPOSOMA (exposiciones tóxicas internas y externas)

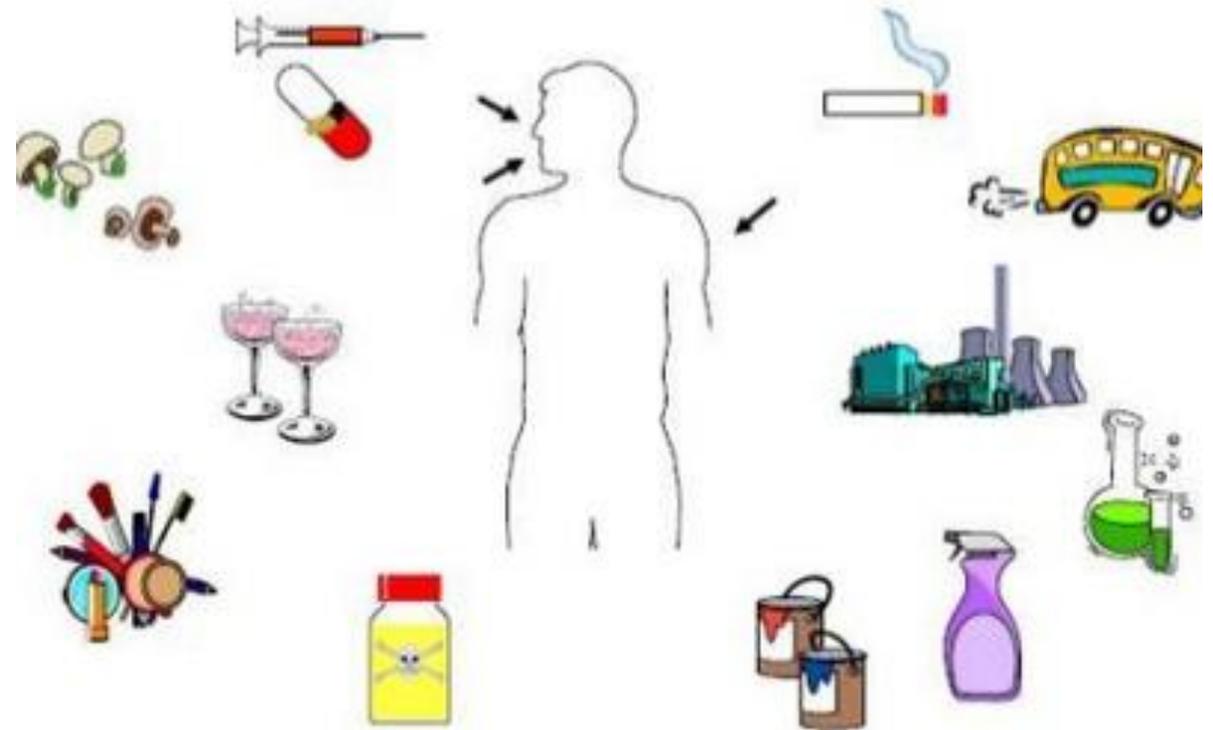


Xenobióticos

Se trata de sustancias:

- 1- químicas exógenas que son extrañas al organismo
- 2- que se encuentran en concentraciones mucho más altas de lo habitual.

Su exposición puede provocar cambios estructurales y funcionales que conlleven la aparición de patologías.

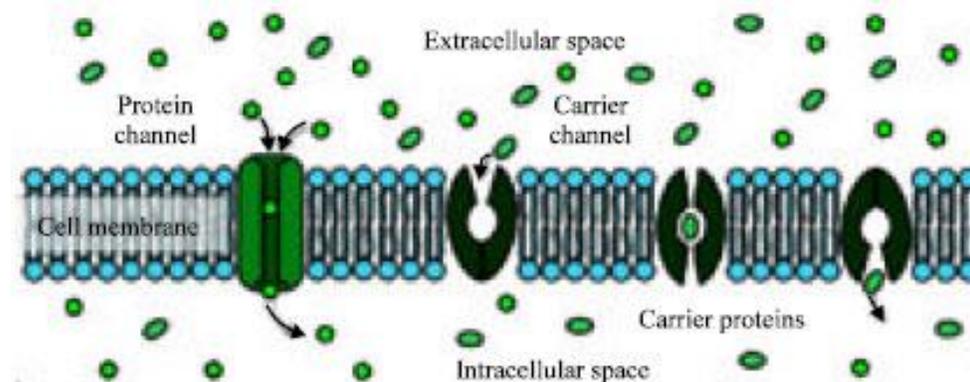


Características

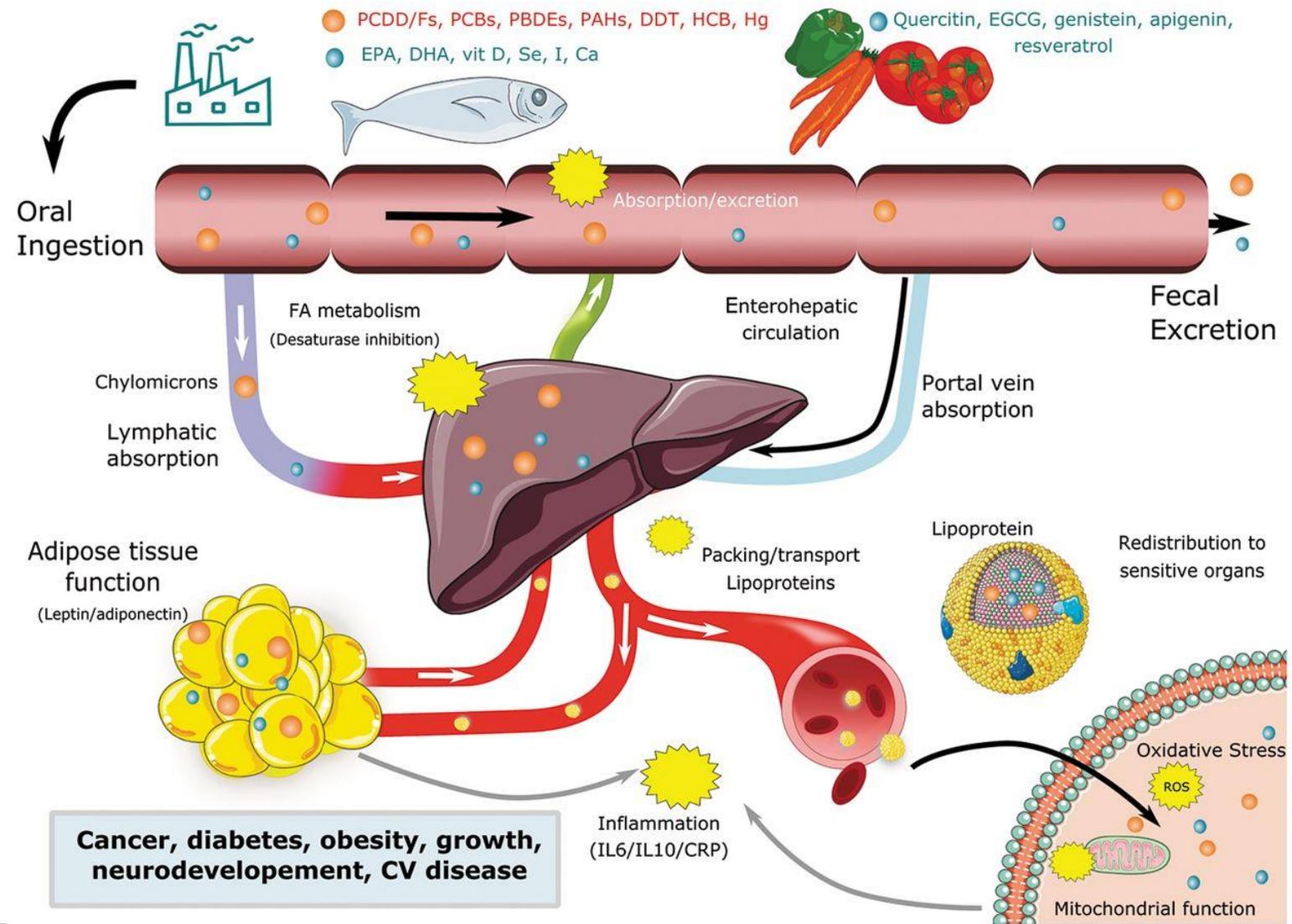
Metales pesados, endotoxinas intestinales, hormonas, aditivos, pesticidas, cosméticos, medicamentos, polución,...

Tienen en común que:

- Son lipofílicos
- Atraviesan las membranas con facilidad
- Se acumulan en tejidos grasos: grasa, hueso.
- Requieren de una biotransformación hepática previa a su eliminación



Abd El-Moneim M.R. Afify, 2010. Biological Function of Xenobiotics through Protein Binding and Transportation in Living Cells. International Journal of Agricultural Research, 5: 562-575.

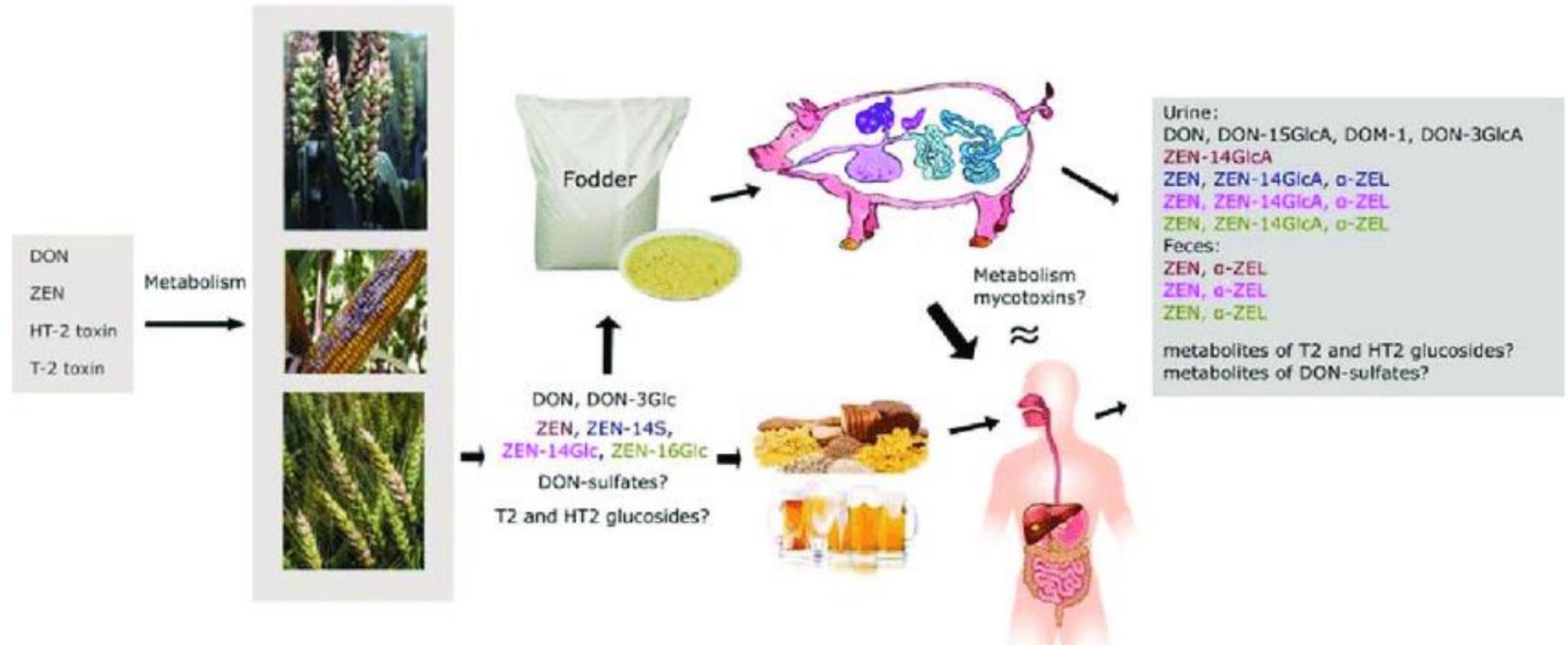


Cano-Sancho, G., & Casas, M. (2020). Interactions between environmental pollutants and dietary nutrients: current evidence and implications in epidemiological research. *Journal of Epidemiology and Community Health*, jech-2020-213789. doi:10.1136/jech-2020-213789

Origen y tipos

- **Biológicos:**

- residuos orgánicos (amoníaco, úrico, oxalato), hormonas, metabolitos microbianos, biotoxinas de origen bacteriano, micotoxinas,...

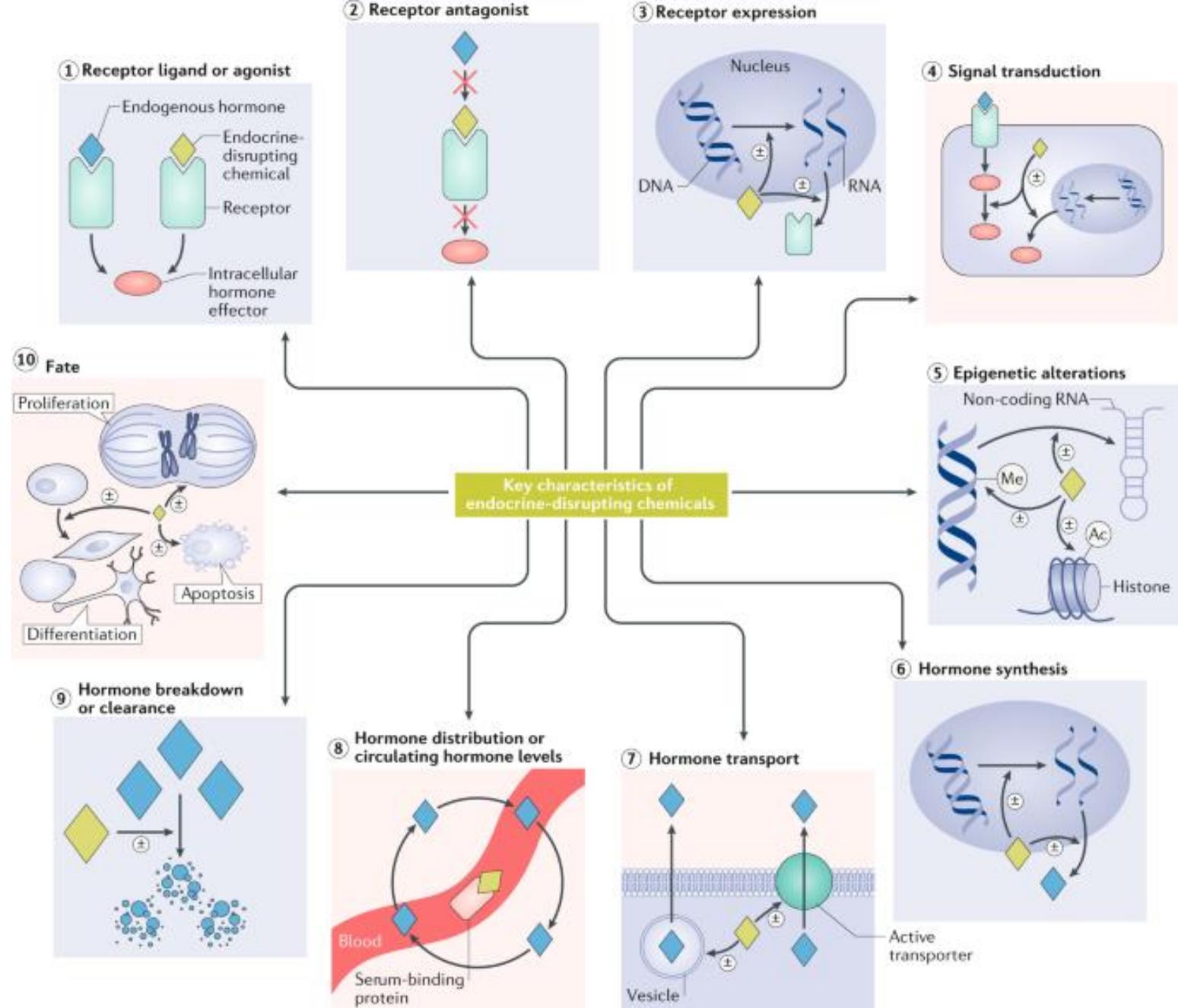


Origen y tipos

- Químicos:
 - Orgánicos:
 - Plaguicidas (insecticidas, Glifosato, Triazinas, Cresol, fungicidas).
 - Compuestos presentes en:
 - Plásticos (Bisfenol A, ftalatos)*
 - Cosméticos (Parabenos, Triclosán)*
 - Combustión del carbón (hidrocarburos aromáticos policíclicos)
 - Carbohidratos con altas temperaturas (Acrilamidas)
 - Proteínas con altas temperaturas (Aminas heterocíclicas)
 - Alimentos con proteínas y grasas de mala calidad (Dioxinas)

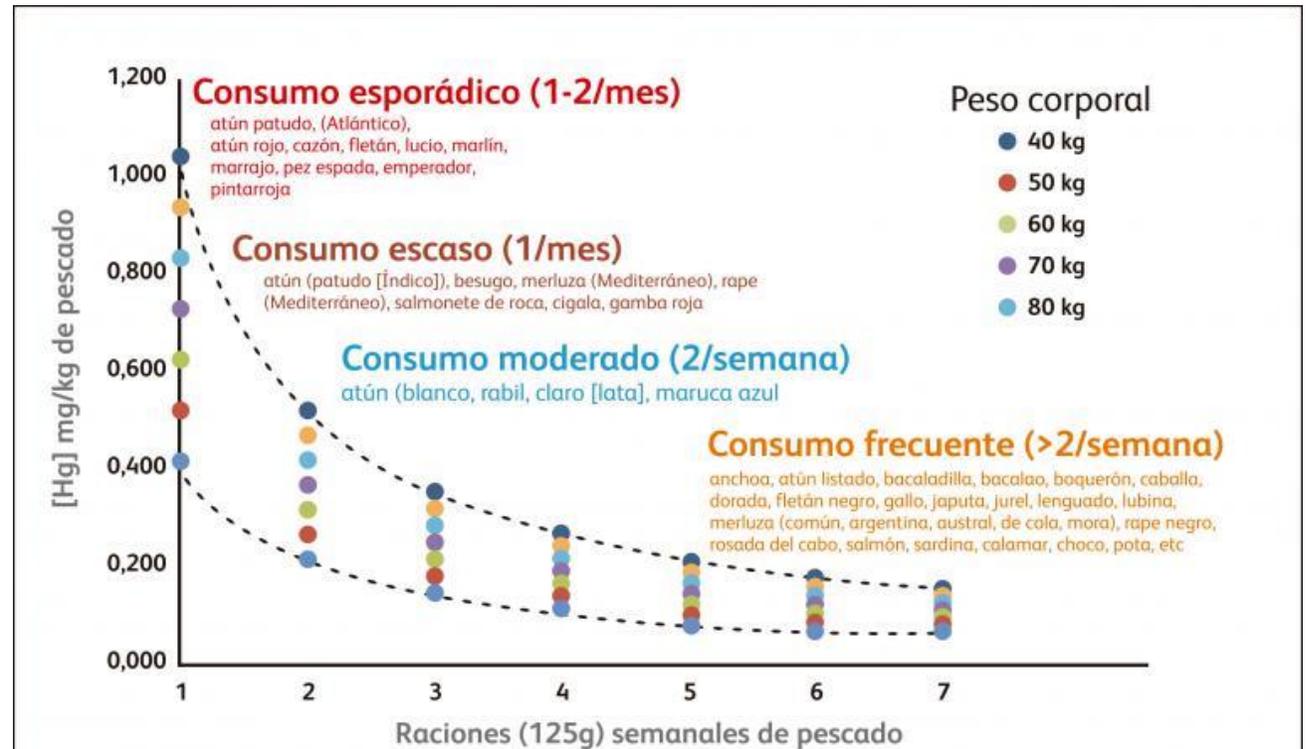
**disruptores endocrinos o xenoestrógenos*





Origen y tipos

- Químicos:
 - Inorgánicos:
 - Nitratos, sulfatos, fosfatos, halógenos, amoníaco, metales pesados



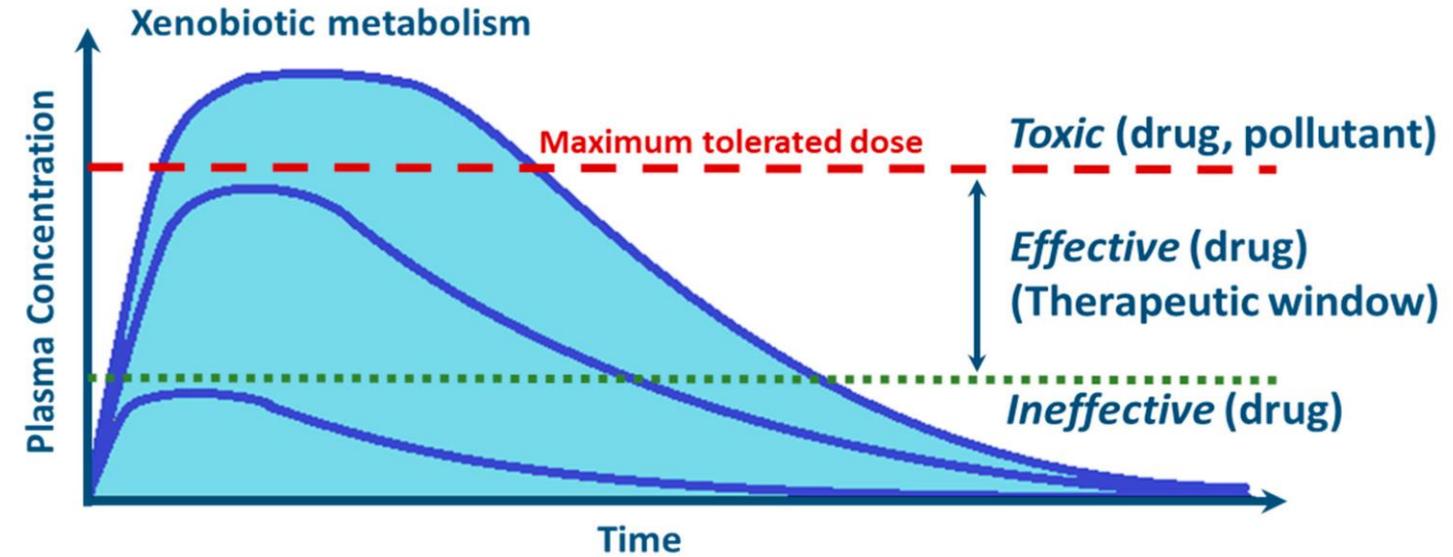
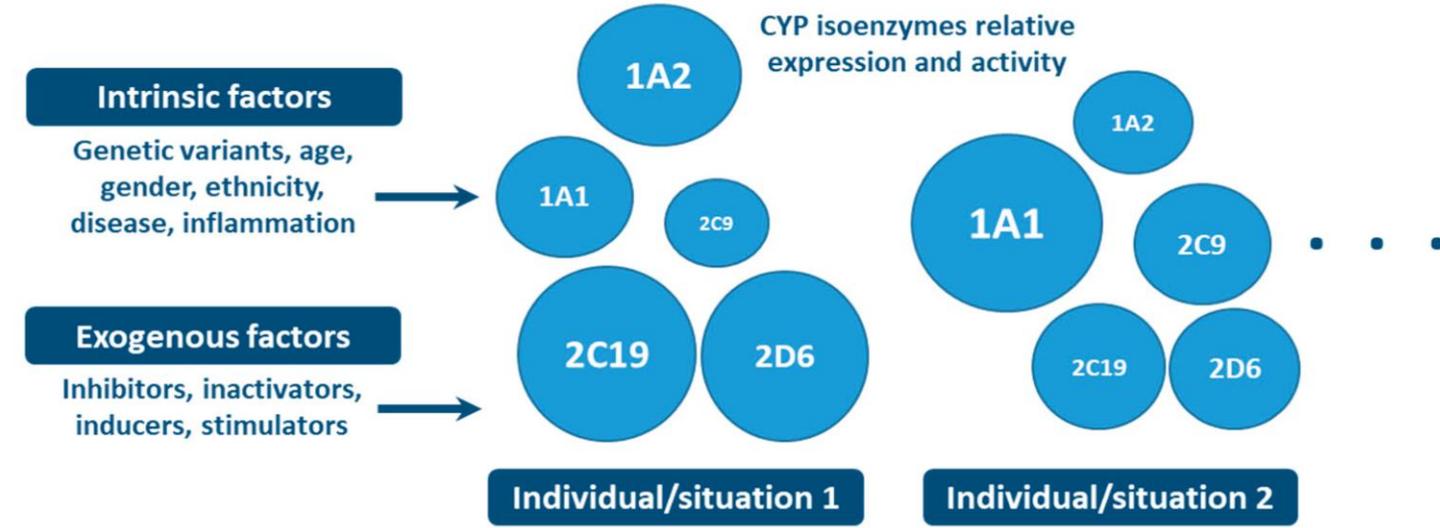
* 1,3 ug MeHg/kg peso

* No consumir: embarazadas, periodo de lactancia, niños hasta 14 años

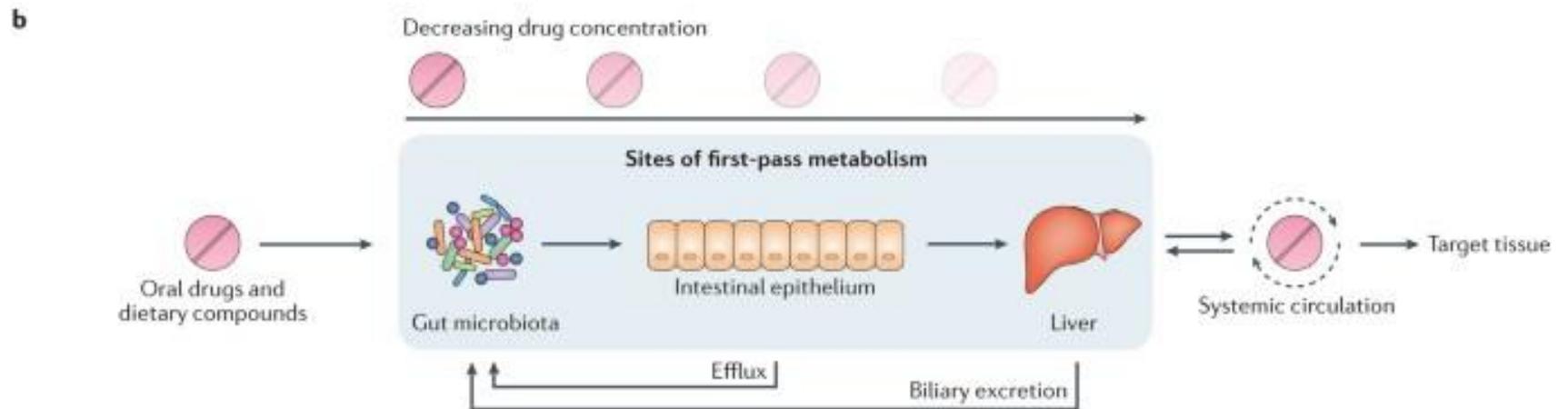
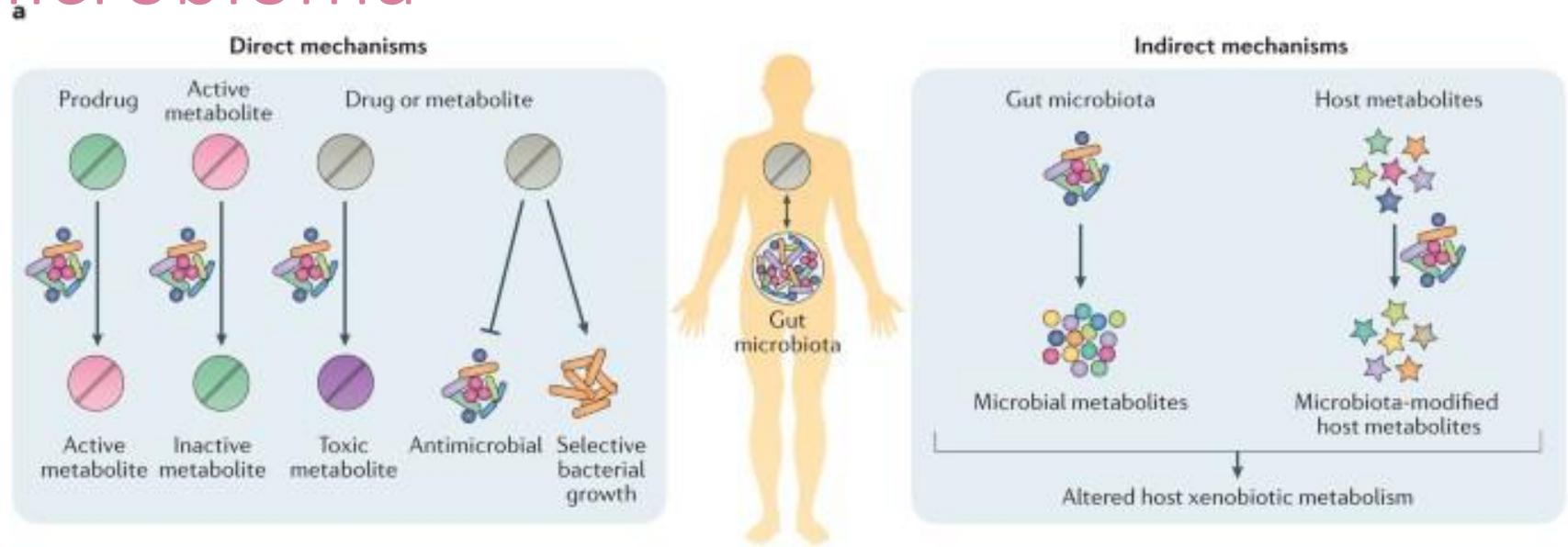
Variabilidad genética

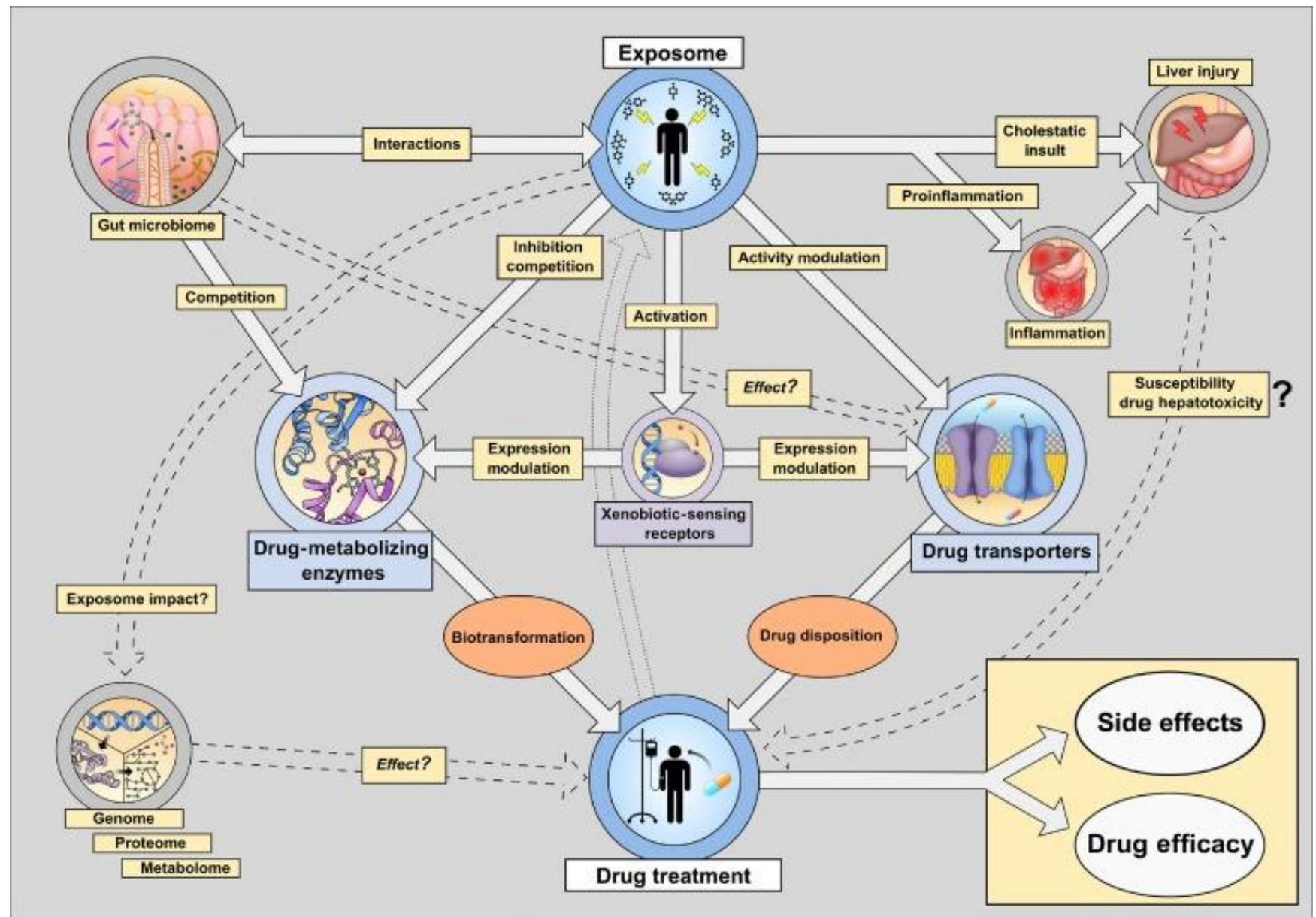
La presencia de polimorfismos genéticos influye en la eficacia en la detoxificación hepática.

El 25% de patologías se relacionan con la susceptibilidad genética.



Microbioma



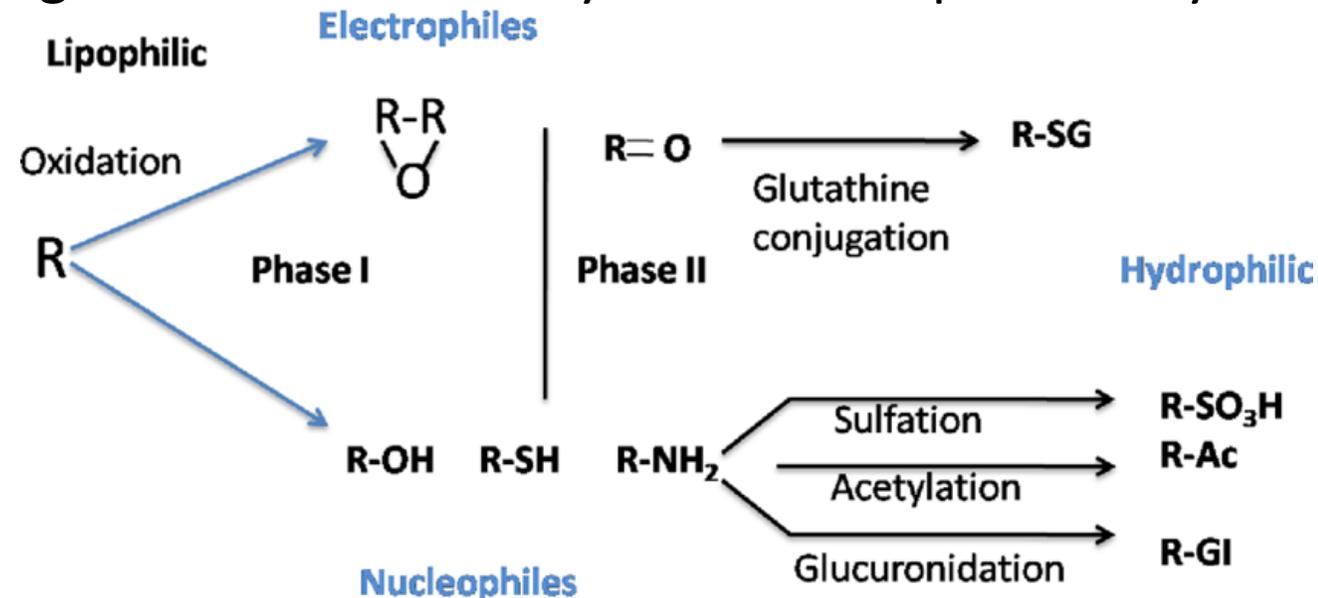


Trends in Pharmacological Sciences

Prister M, Warth B. Drug-Exposome Interactions: The Next Grontier in Precisione Medicine. Trends in Pharmacological Sciences. Review. Vol 41, Issue 12, 99-1005. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.09.012>

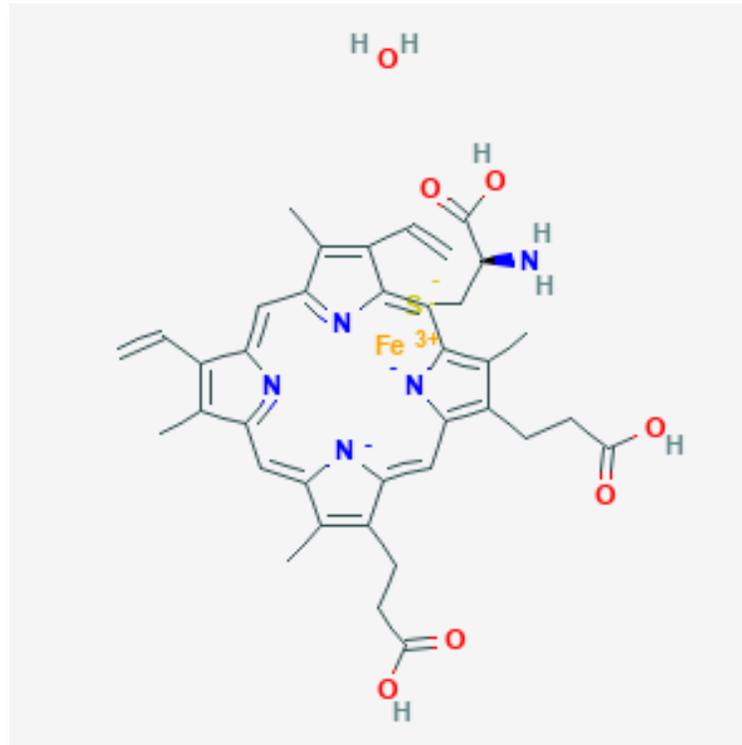
Fase I- Oxidación, reducción e hidrólisis

- Biotransformación que convierte las toxinas en moléculas más disponibles para:
 - Eliminación por orina
 - Conjugación con sustratos y eliminación por orina y heces



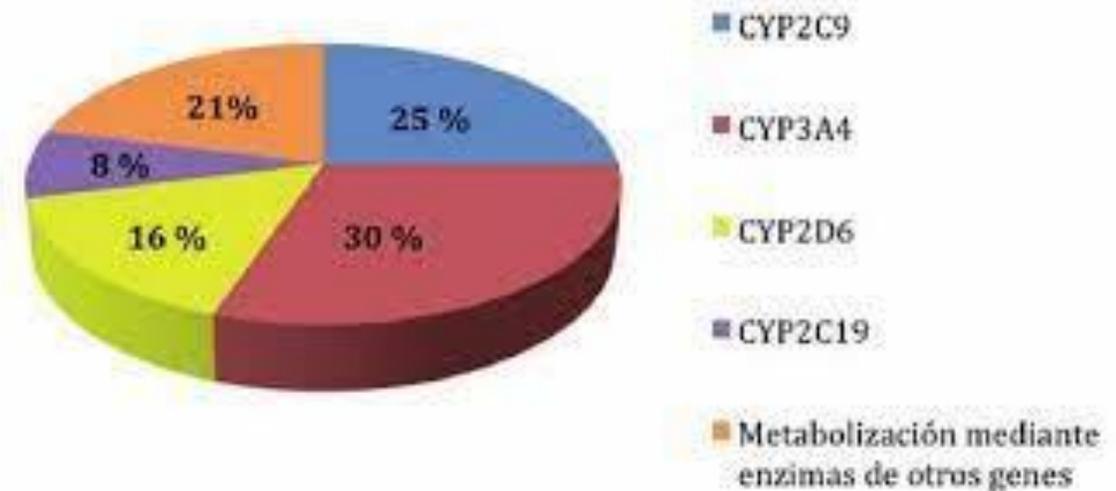
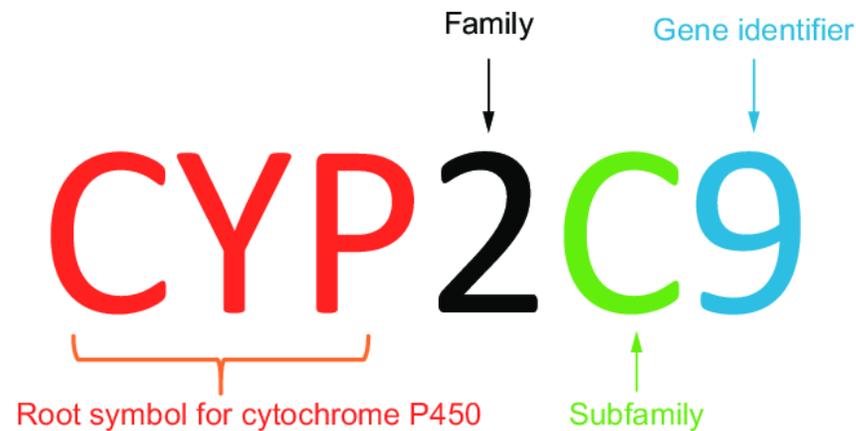
Enzimas: citocromo P450

- Familia compuesta por más de 100 enzimas que se encuentran en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias.
- Son hemoproteínas monooxidasas: el hierro permite el intercambio de electrones y la adición de un grupo carboxilo, hidroxilo o amino a la toxina.



National Center for Biotechnology Information.
"PubChem Compound Summary for CID
121225712, Cytochrome P450
11B1" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cytochrome-P450-11B1>. Accessed 4
August, 2021.

Nomenclatura y distribución



Mittal, Balraj & Tulsyan, Sonam & Kumar, Surendra & Mittal, Rama Devi & Agarwal, Gaurav. (2015). Cytochrome P450 in Cancer Susceptibility and Treatment. *Advances in Clinical Chemistry*. 71. 77-139. 10.1016/bs.acc.2015.06.003.

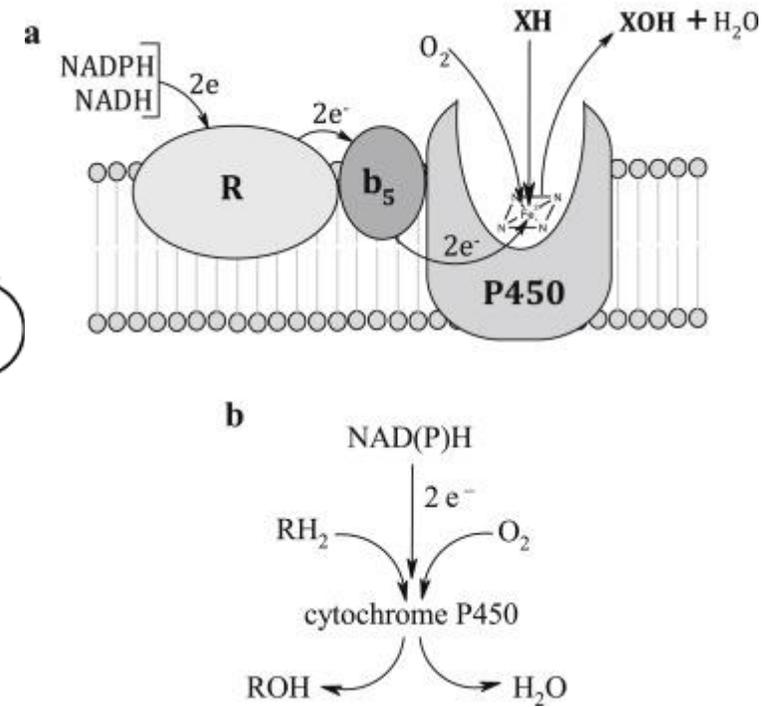
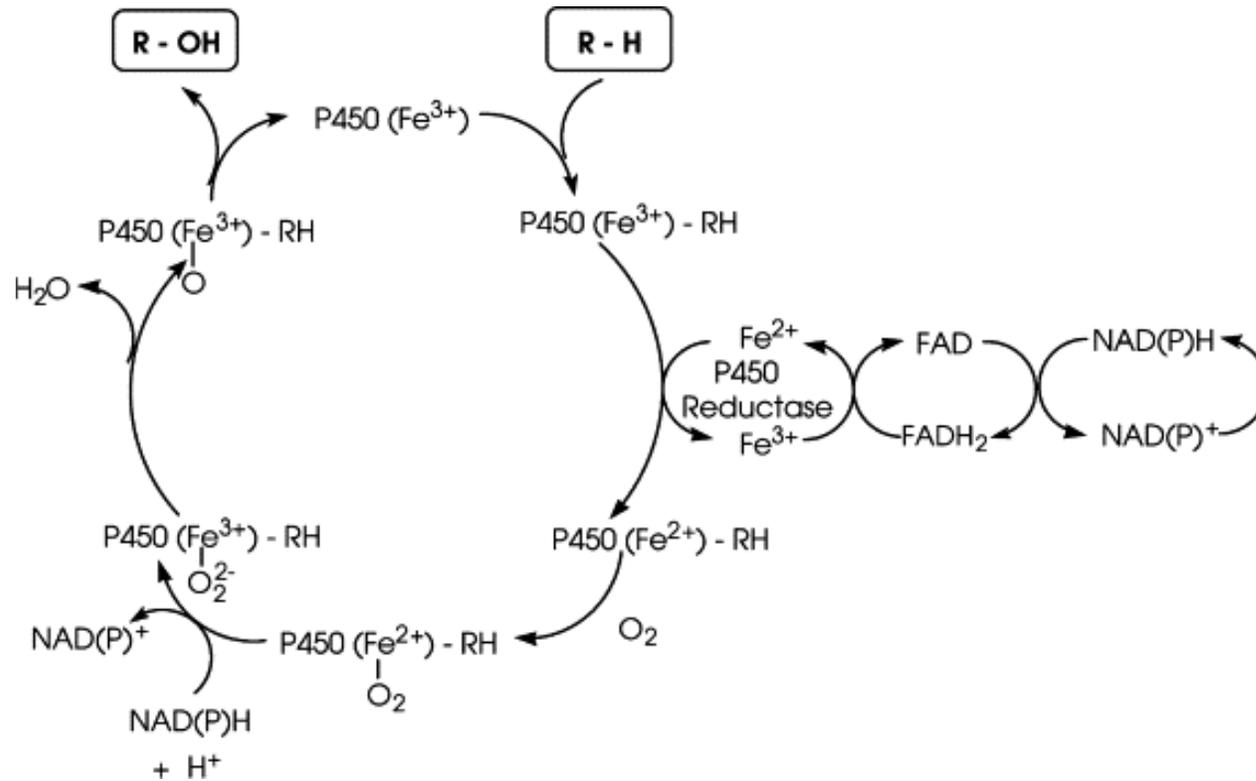
Revista Gen-T. *The Essential Guide To Pharmacogenomics For Medical Practice*. N°9. Enero 2013.



CYP % of all CYP		Substrates		Inhibitors		Inducers	
CYP 1A2 13	3° amine TCAs (N-demethylation) Acetaminophen Caffeine Clozapine (major)	Duloxetine Methadone Olanzapine Phenacetin Propranolol		Cimetidine Fluoroquinolones (cipro- floxacin, norfloxacin) Fluoxetine Fluvoxamine		Mibefradil Moclobemide Naringenin Rozeram Ticlopidine	Char-grilled meat Omeprazole Tobacco
CYP 2C9 20 (for all 2C)	Celecoxib Fluvastatin Glipizide Irbesartan Losartan	NSAIDs Phenytoin (major) Rosiglitazone S-warfarin Tolbutamide		Amiodarone D-propoxyphene Disulfiram Fluconazole Fluvastatin		Fluvoxamine Miconazole Phenylbutazone Sulphaphenazole Zafirlukast	Phenytoin Rifampin Secobarbital
CYP 2C19* 20 (for all 2C)	3° amine TCAs (N-demethylation) Citalopram (partly) Diazepam (partly) (N-demethylation) Hexobarbital Indomethacin Lansoprazole	Mephobarbital Moclobemide Nelfinavir Omeprazole (5-hydroxylation) Phenytoin (minor) R-warfarin S-mephenytoin		Cimetidine Felbamate Fluoxetine Fluvoxamine Imipramine		Ketoconazole Moclobemide Omeprazole Phenytoin Tranylcypromine	Rifampin
CYP 2D6* 2	2° and 3° amine TCAs (2, 8, 10-hydroxylation) Alprenolol Amphetamine Aripiprazole Atomoxetine β-blockers Bupropion Carvedilol Clozapine (minor) Codeine (hydroxylation, O-demethylation) D-fenfluramine Desipramine Dextromethorphan (O- demethylation) Donepezil (partly) Duloxetine Fluoxetine (partly)	Fluphenazine Haloperidol (reduction) Hydrocodone Methadone Mexiletine Mirtazapine (partly) Nortriptyline Oxycodone Paroxetine Perphenazine Propafenone (IC antiarrhythmics) Risperidone Tamoxifen Thioridazine Timolol Tramadol Trazodone		Amiodarone Bupropion Celecoxib Cimetidine Duloxetine Fluoxetine Fluphenazine Fluvoxamine (weak) Haloperidol		Hydroxybupropion Methadone Moclobemide Paroxetine Perphenazine Quinidine Ritonavir Sertraline (weak) Thioridazine Ticlopidine	Phenobarbital Rifampin
CYP 2E1 7	Acetaminophen Chlorzoxazone Ethanol Halothane	Isoflurane Methoxyflurane Sevoflurane		Diethyldithiocarbamate (Disulfiram metabolite)		Ethanol Isoniazid	
CYP 3A4 30 (for all 3A)	3° amine TCAs (N-demethylation) Acetaminophen Alfentanil Alprazolam Amiodarone Androgens	Lidocaine Loratadine Lovastatin Midazolam Mifepristone Mirtazapine (partly) Nefazodone		Amiodarone Aprepitant Cimetidine Clarithromycin Dexamethasone Amiodarone Aprepitant		Ketoconazole (azole anti- fungals) Mibefradil Mifepristone Naringenin (grapefruit) Verapamil	Barbiturates Carbamazepine Glucocorticoids Modafinil Oxcarbazepine Rifampin St. John's wort

Debattista, Charles & Schatzberg, Alan. (2006). *Psychotropic Dosing and Monitoring Guidelines. Primary Psychiatry*. 13.

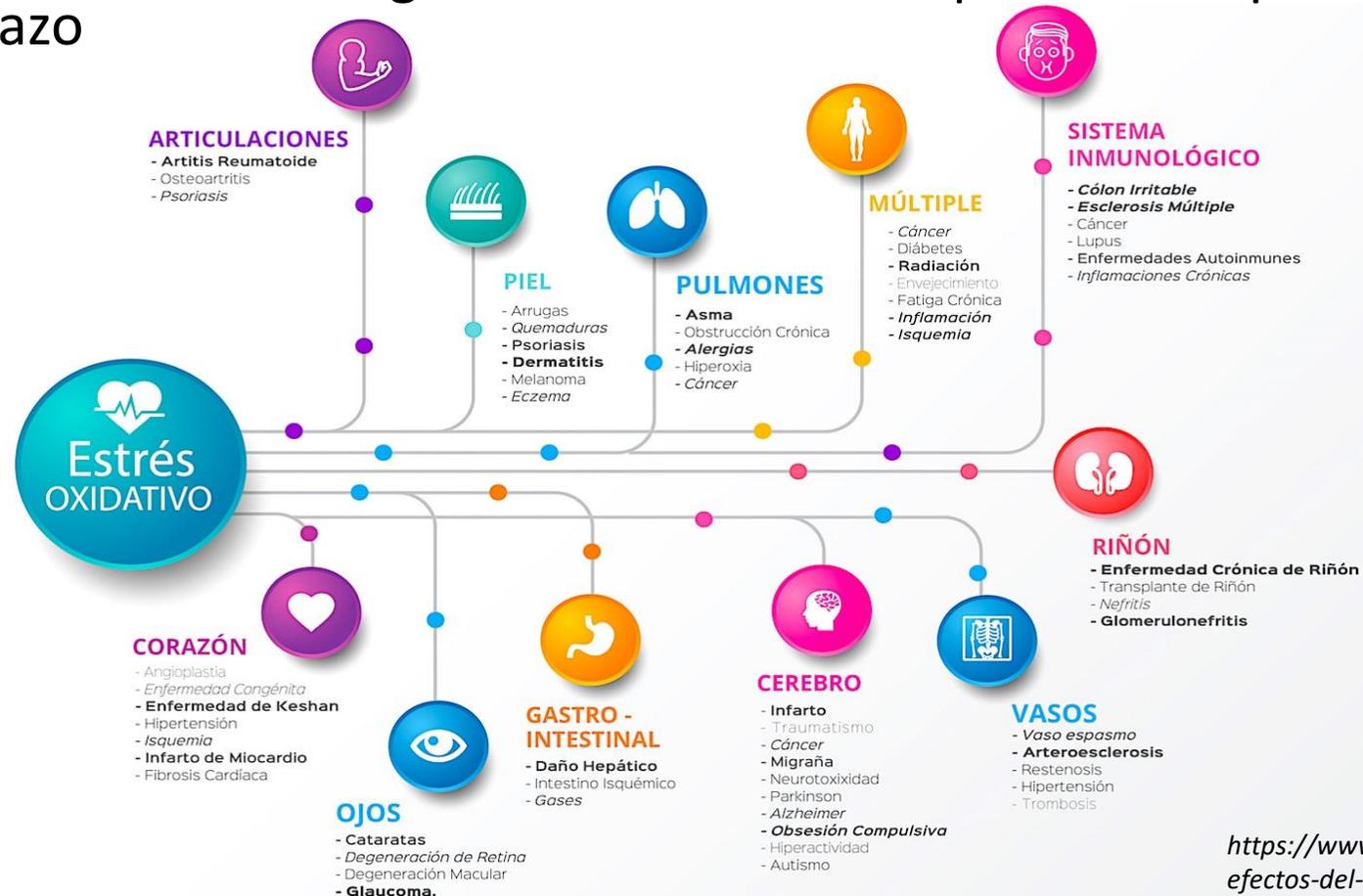
Reacciones bioquímicas



M.S. Gordeziani, T.G. Varazi, M.V. Pruidze. Structural–functional organization of cytochrome P450 containing monooxygenase and some aspects of modeling. *Annals of Agrarian Science*, Volume 14, Issue 2, 2016, Pages 82-94, ISSN 1512-1887, <https://doi.org/10.1016/j.aasci.2016.05.007>.

Radicales libres

- Estas reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, generan radicales libres con capacidad oxidante.
- Si se acumulan en el organismo inducirán la aparición de patologías a largo plazo





Inductores

- Alimentos: crucíferas, ajo, cebolla, bioflavonoides cítricos, carotenoides, ácido α -lipoico.
- Plantas: azafrán, alcaravia, semillas de eneldo, tomillo, hipérico.
- Medicamentos: barbitúricos, glucocorticoides, anticonvulsivos, sulfonamidas, isoniazida, rifampicina.
- Toxinas ambientales: tabaco, alcohol, dioxinas, pesticidas, candidas intestinales.



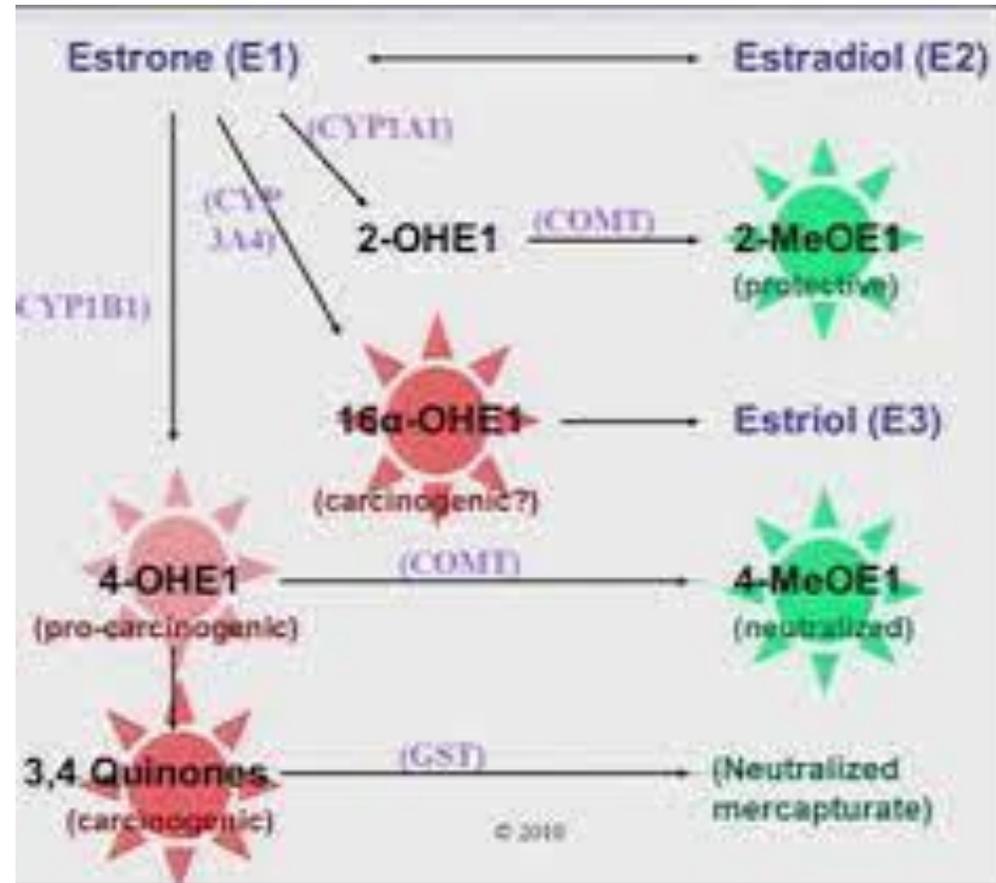


Inhibidores

- Alimentos: Pomelo, consumo excesivo de azúcar, grasas hidrogenadas.
- Medicamentos: Benzodiacepinas, antihistamínicos, ketoconazol, eritromicina, esteroides sintéticos, ISRS.
- Edad
- Sedentarismo



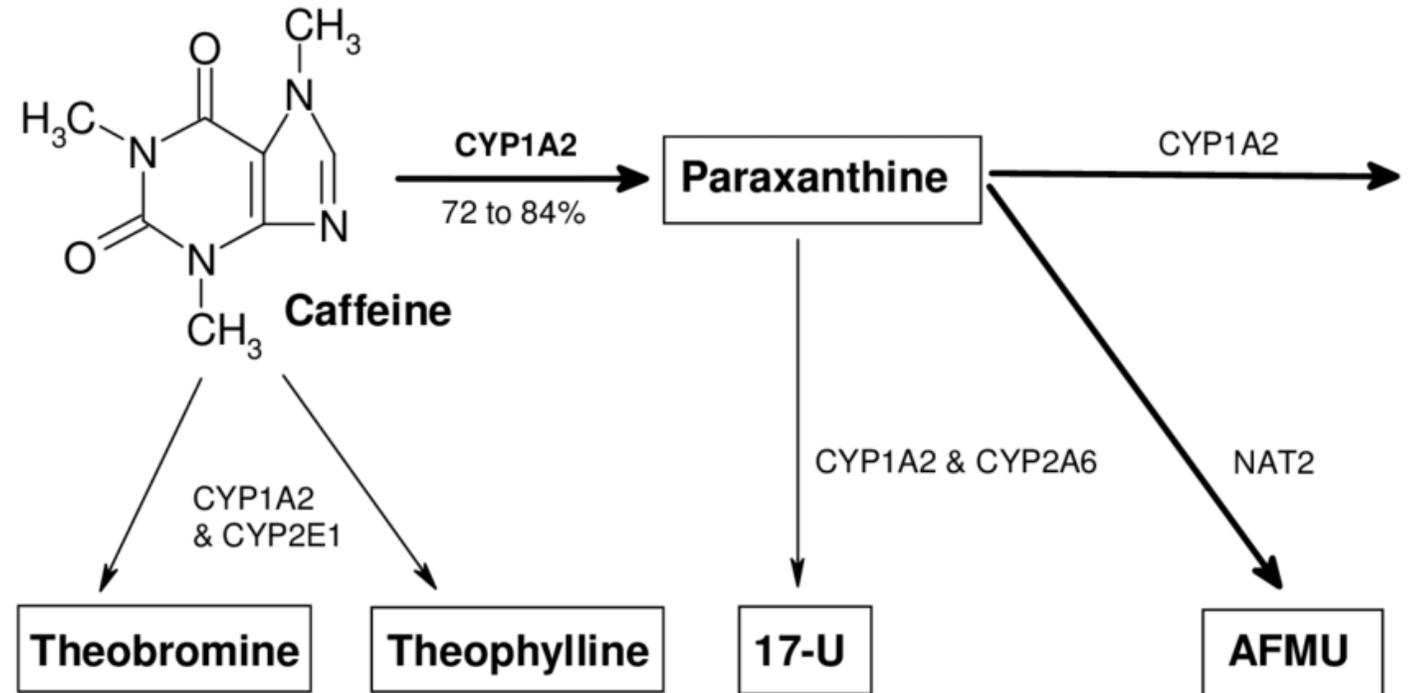
Metabolitos intermedios- Estrógenos



Tara Scott, MD. FACOG, FAAFM, ABOIM.
Estrogen Metabolism. Webinar
15/07/2020.

Metabolitos intermedios- Cafeína

El efecto de la cafeína es un indicador de la eficacia de la enzima CYP1A2.



Granfors, Marika. (2021). Interactions of tizanidine with CYP1A2 enzyme inhibitors : Studies in vitro and in humans.

Intervenciones

- Ayuno intermitente: estimula la autofagia y la flexibilidad metabólica.
- Actividad física: garantiza niveles óptimos de oxígeno.
- Alimentos que aumentan el ratio 2/16 OH estrógenos: crucíferas, pescado azul, Lignanos de las semillas de lino, cereales y legumbres.
- Aporte de antioxidantes: flavonoides (silimarina, catequinas, licopeno, antocianidinas, polifenoles, cúrcuma).
- Aporte de cofactores: vitaminas B y minerales.



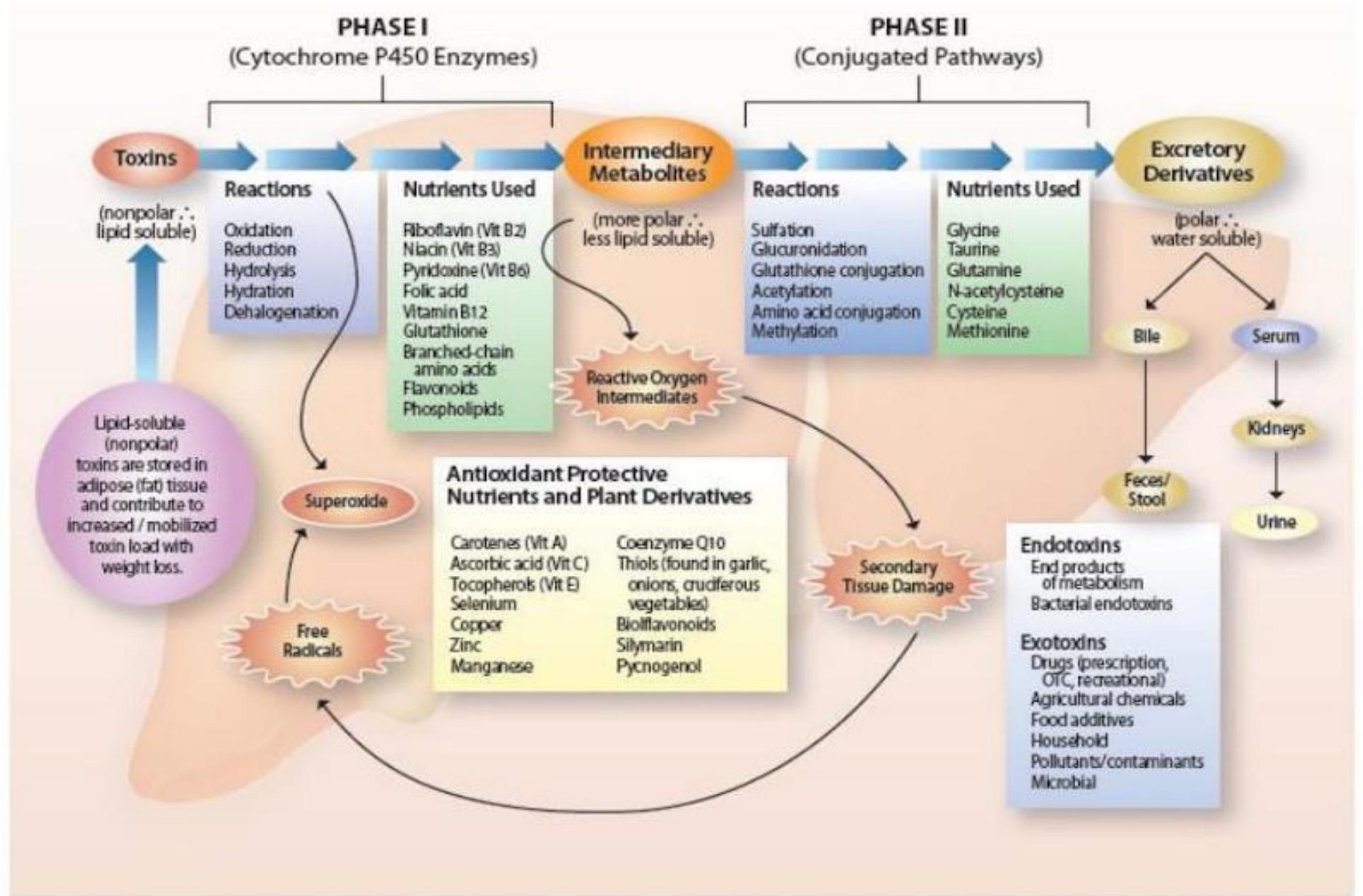


Figure 3.5 Liver detoxification pathways, activities, influences, and effects. (c) 2005 The Institute for Functional Medicine. Used with permission granted by The Institute for Functional Medicine, www.functionalmedicine.org. No part of this content may be reproduced or transmitted in any form or by any means without the express written consent of The Institute for Functional Medicine, except as permitted by applicable law.



Fase II- Conjugación

- El metabolito generado en la Fase I sufrirá una reacción de conjugación mediante enzimas Transferasas.
- Son imprescindibles:

Sustratos

- Glutación (Glutatación)
- Metionina (Metilación)
- Sustratos ricos en sulfato (Sulfatación)
- N-acetilcisteína (Acetilación)
- Ácido glucurónico (Glucuronidación)
- Taurina, Glicina (Aminoconjugación)

Cofactores

- Magnesio
- Zinc
- Molibdeno
- Vitaminas B

Energía

- Metabólica: NADH y glucosa
- Oxígeno (actividad física)



Glutatación

Enzima

- Glutación-S-Transferasa (GST)

Sustrato

- Glutación (Cisteína + Ácido glutámico + Glicina)

Cofactores

- Vitamina B1, B2, B6
- Magnesio, Zinc, Manganeso, Cobre

Metabolitos

- Paracetamol, penicilina, tetraciclina
- Alcohol, metales pesados, nicotina, insecticidas, disolventes

Activadores

- Espárragos, aguacate, nueces.
- Crucíferas, alimentos con limoneno (cítricos, eneldo)
- Papaya, remolacha, sandía, té verde, cardo mariano, sandía, extracto de granada

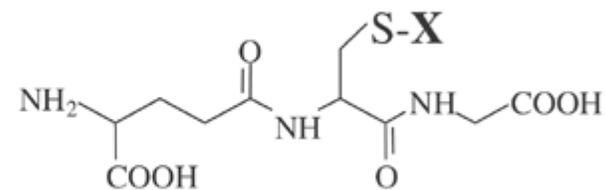
Inhibidores

- Morfina, envejecimiento, estrés crónico, contaminación.



Glutathione

GST



Glutathione-S-Conjugate

Townsend, D., Tew, K. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene* **22**, 7369–7375 (2003).
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206940>



Síntomas de falta de Glutati6n

- Manchas marrones en la piel (oxidaci6n)
- Intolerancia al alcohol
- Alergia a metales pesados
- Afectaci6n de mucosas urogenital, nasal,...

Ser6n necesarios otros mecanismos antioxidantes: vitamina C, selenio, 6cido α -lipoico).





Metilación

Enzima

- Metil-transferasas: COMT, HMT y DAO.

Sustrato

- SAmE (donador de grupos metilo). Se necesita Metionina, Colina, B12 y B9 activas.

Cofactores

- Magnesio

Metabolitos

- Dopamina, Histamina, Estrógenos, Adrenalina, Serotonina
- Arsénico

Polimorfismos

- Metilación lenta
- Metilación rápida

Activadores

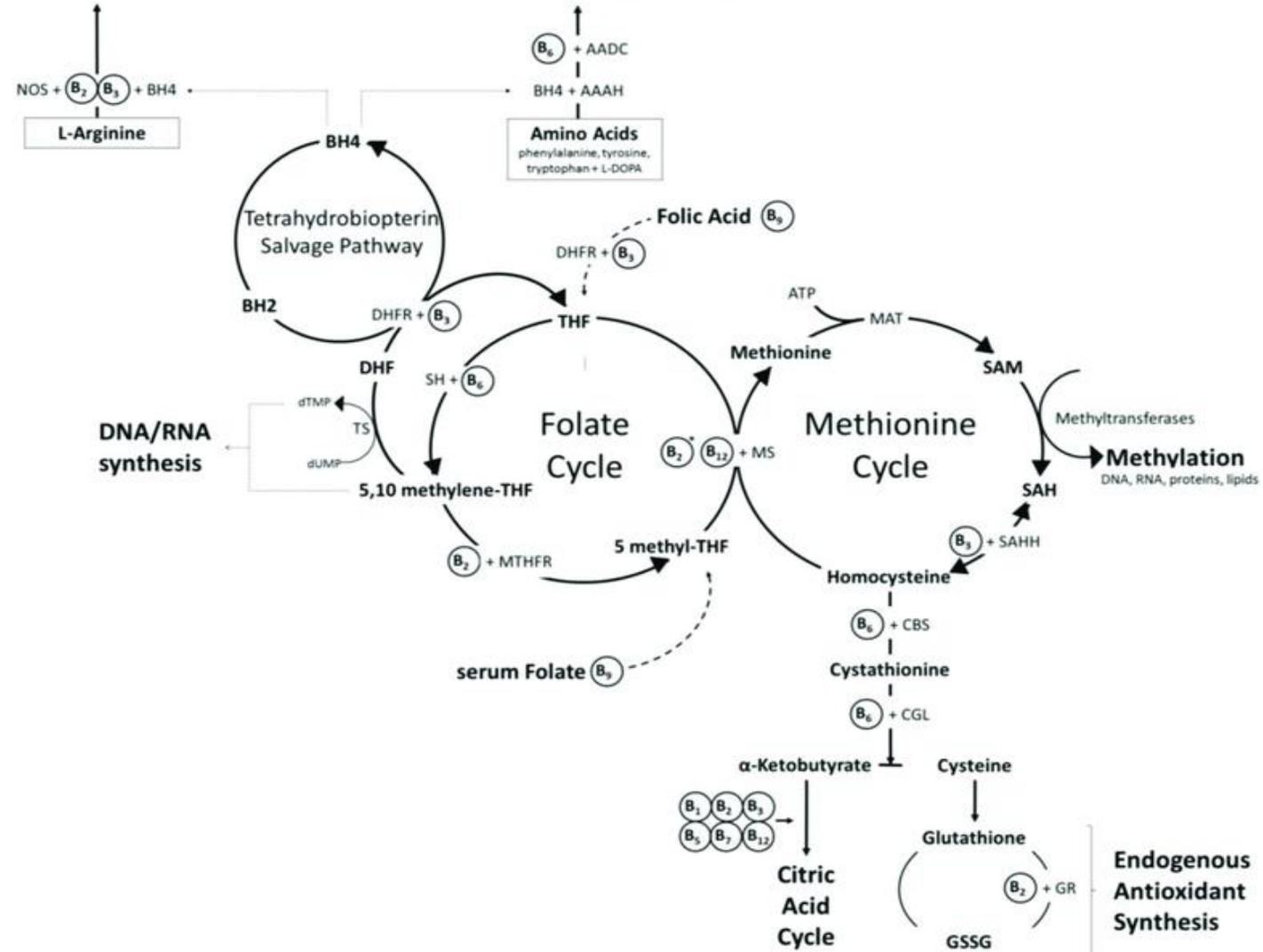
- Lecitina (fuente de colina), remolacha, ajo, cebolla, crucíferas, zanahoria, manzana, cilantro, té verde, pescado azul y marisco



Ciclo de la Metionina

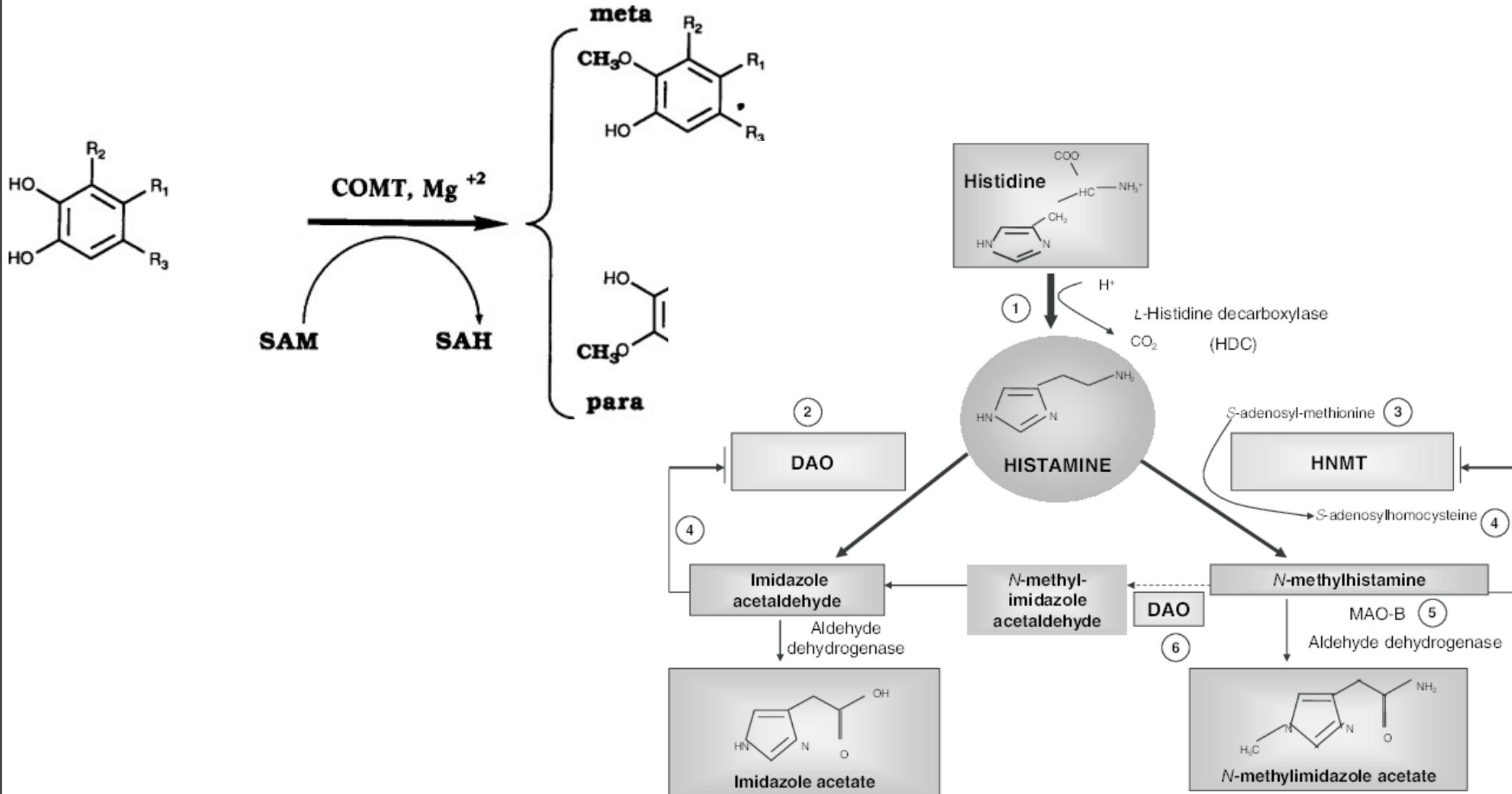
Endothelial, neuronal and inducible
Nitric Oxide synthesis

Trace Amine and Catecholamine
neurotransmitter synthesis



Kennedy, David. (2016). *B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review*. *Nutrients*. 8. 68. 10.3390/nu8020068.

Enzimas

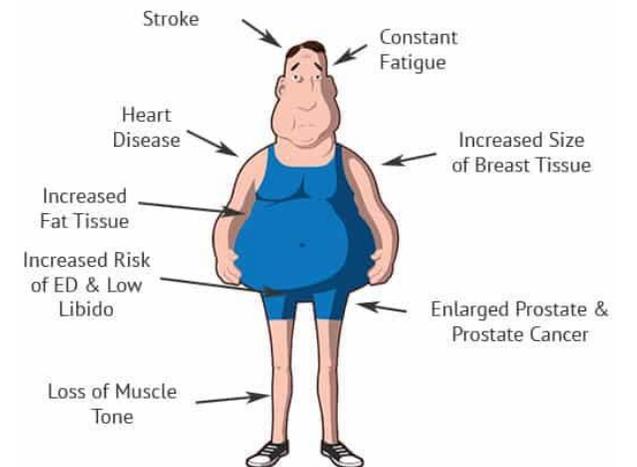


Metilación lenta- Estrógenos

- Tendencia a la obsesión, autoexigencia, perfeccionismo.
- SPM, miomas, endometriosis, mamas fibroquísticas.
- Riesgo de cáncer de útero y mama (ratio 2/16 OH estrógeno)
- Dolor de cabeza, migraña. Cansancio, insomnio.
- Dolor articular i muscular.
- Colon irritable, estreñimiento. Alergia en las mucosas y piel.
- Hombres con mamas, angustia, varices, caspa.



High Estrogen in Men



Metilación lenta- Histamina

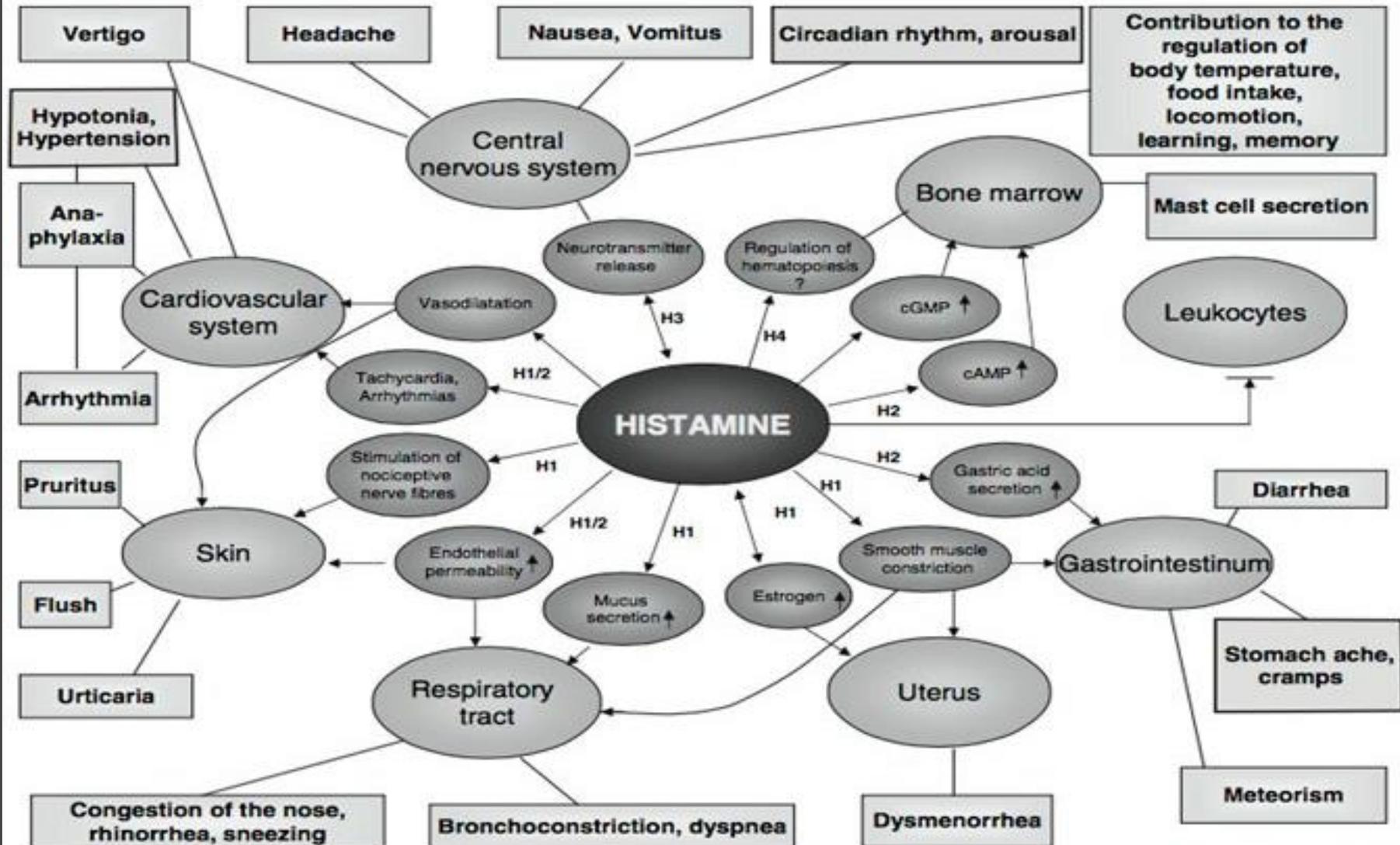


FIGURE 1. Summary of histamine-mediated symptoms. Adapted with permission from Maintz L. et al. Dtsch Arztebl 2006;103:A3477-83.

Maintz, Laura & Novak, Natalija. (2007). Histamine and histamine intolerance. *The American journal of clinical nutrition*. 85. 1185-96. 10.1093/ajcn/85.5. 1185.



Alimentos y Bebidas	Alimentos con BAJO contenido en aminos	Alimentos con ALTO contenido en aminos
Vegetales	Brócoli, coliflor, zanahoria, judías verdes, cebollas, ajo, lechugas, alcachofas, boniato, nabos, endivias.	Espinacas, berenjena, tomate, pepino, calabacín, pimiento verde, col fermentada (chucrut), setas, maíz dulce, brotes de soja.
Frutas	Sandía, melón, melocotón, nectarina, paraguayo, uva, manzana, coco, frutos rojos (no fresas), higo, albaricoque.	Naranja, limón, pomelo, mandarina, kiwi, fresa, piña, papaya, pátano, maracuyá, pera, aguacate, ciruela.
Cereales	Cereales sin aditivos, avena, arroz integral, trigo sarraceno, quinoa, espelta en grano.	Pan y féculas hechas con colorantes, conservantes y levaduras artificiales
Pescados y Mariscos	Pescados blancos frescos.	Pescados azules, mariscos y crustáceos (gamba, langostino, langosta, bogavante), conservas de pescado (atún, anchoas, sardinas).
Productos lácteos	Quesos frescos.	Quesos curados y semicurados, leche, lácteos fermentados (yogur), helados.
Frutos secos y Semillas	Todas las semillas excepto las de girasol, nueces de brasil, anacardos, nueces de Macadamia.	Nuez, cacahuete, pistacho, avellana, pipas de girasol, cacao, almendras.
Legumbres	Todas.	Tofu.
Carnes, aves y huevo	Carnes frescas o con muy pocos días de congelación, yema de huevo.	Carne de cerdo, carnes curadas, embutidos (salchichas, jamón, salami, chorizo...), clara cocida o cruda de huevo.
Bebidas	Agua, infusiones sin especias, te verde y blanco, bebidas vegetales de avena, soja, coco o arroz.	Todas las bebidas alcohólicas, especialmente el vino tinto, cerveza, vino blanco, champán o cava.
Otros	Algas, algarroba, hierbas aromáticas frescas (perejil, cilantro, albahaca), edulcorantes, yogur vegetal (soja, avena).	Chocolate, bollería industrial, platos precocinados envasados, vinagre, mermeladas cítricas, salsa de tomate, curry.



Sulfatación

Enzima

- Sulfo transferasas (SULT).

Sustrato

- Metionina y Cisteína.

Cofactores

- Magnesio. Vitamina B6, B9 y B12. Molibdeno, MSM, SAME.

Metabolitos

- Estrógenos y andrógenos, cortisol, hormonas tiroideas, Histamina, Neurotransmisores (Adr, orA, DA, Ser). Colesterol, ácidos biliares.
- Cumarina, Paracetamol. Aditivos alimentarios. Toxinas intestinales y ambientales.

Activadores

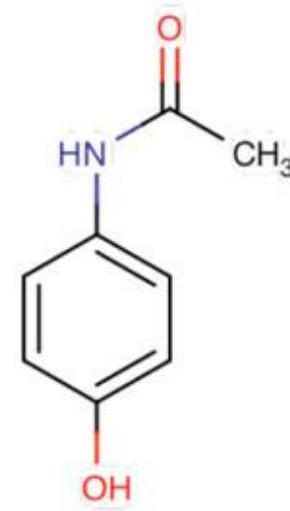
- Alimentos ricos en azufre: yema de huevo, pimiento rojo, ajo, cebolla y crucíferas (col, coliflor, brócoli).
- Judía verde, hummus, miso, tempeh, sésamo, pulpo, calamar, pipas calabaza.

Inhibidores

- Naranja, manzana. Salicilatos. Tóxicos ambientales. Plaguicidas.

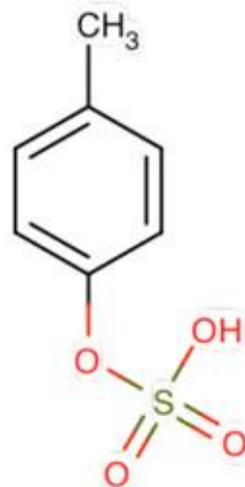


4-cresol

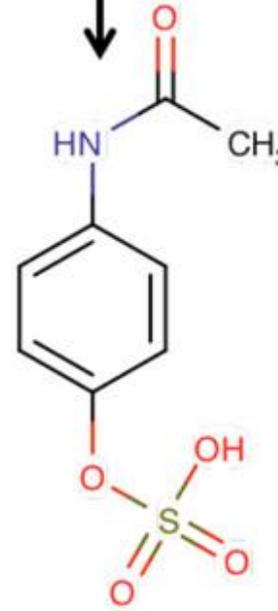


paracetamol

↕ sulphotransferases
e.g. SULT1A1 ↕



4-cresylsulphate (4)

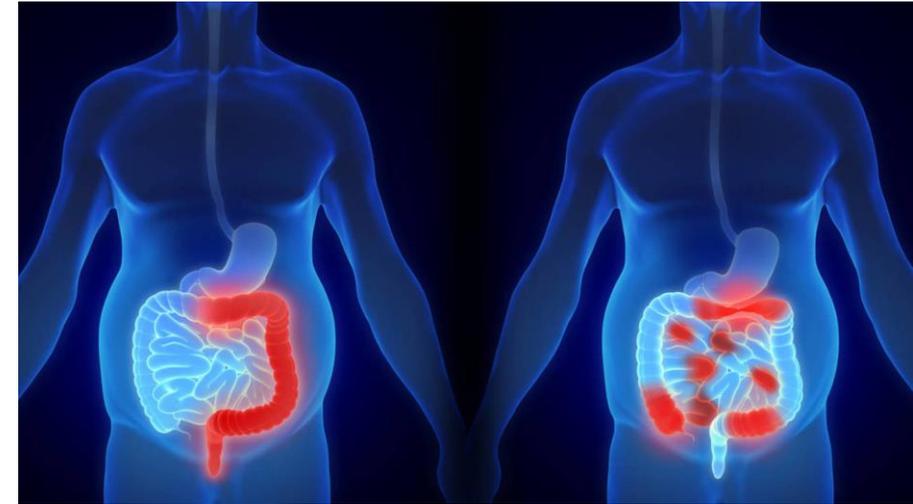


paracetamol sulphate (S)



Sulfatación lenta

- Acumulación de catecolaminas, hormonas sexuales,...
- Riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal, colon irritable, malabsorción, hipoclorhídria, SQM.
- Riesgo de enfermedades neurodegenerativas.
- Mala digestión de alimentos con fenoles (pepino, cebolla, ajo, café, espárragos, apio).
- El vino con sulfitos provoca dolor de cabeza.
- Reacción asmática después de comer en un restaurante.





Acetilación

Enzima

- N-acetil transferasa.

Sustrato

- Acetil-CoA (donador del grupo acetilo).

Cofactores

- Vitaminas B5 y B2. Vitamina C.
- Precursores CoA (Cisteína y ácido pantoténico). Cisteína.

Metabolitos

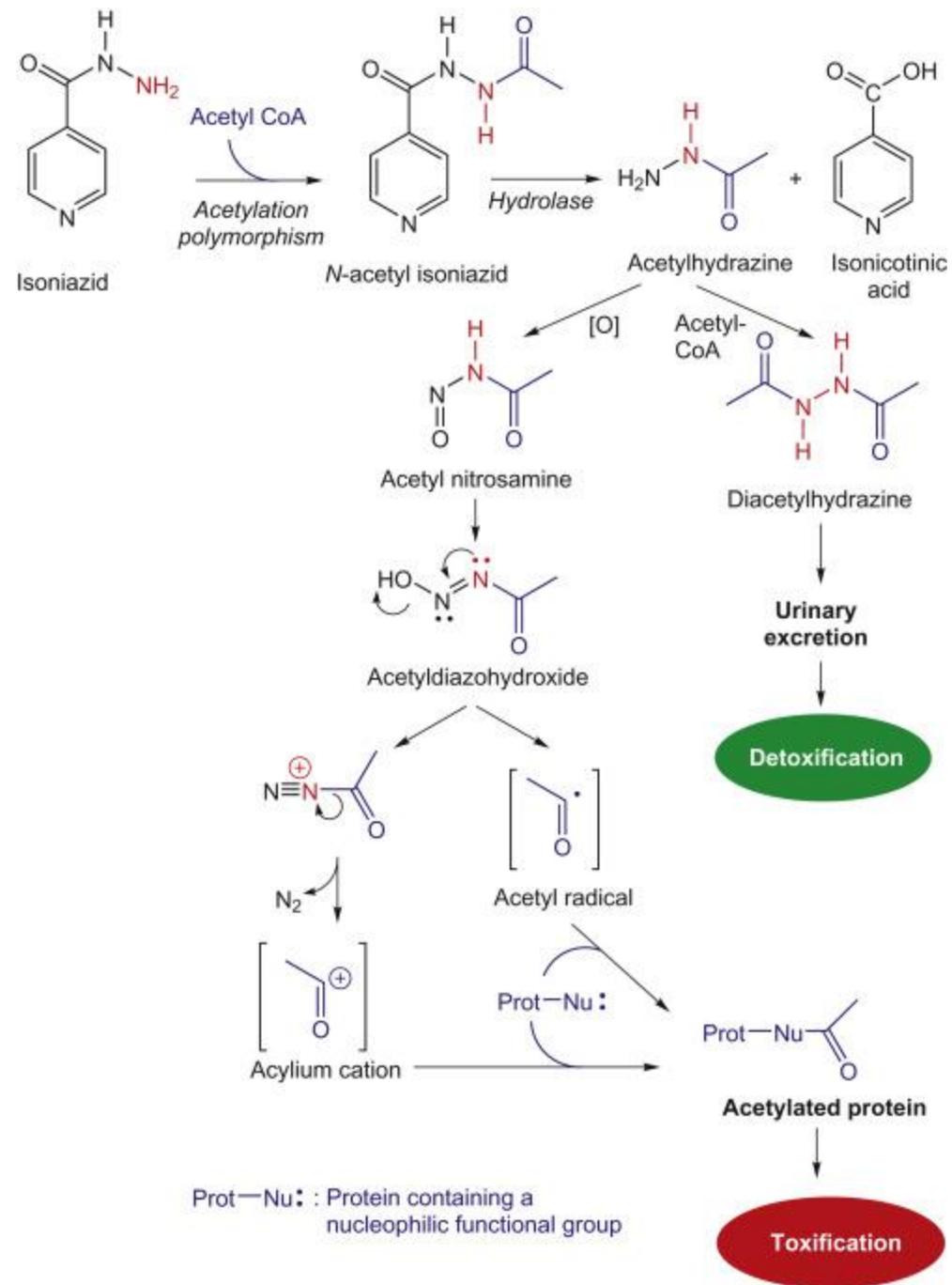
- Aminas aromáticas (Histamina, Serotonina). PABA, procaína, sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, mescalina.
- Toxinas ambientales.

Activadores

- Alimentos ricos en vitaminas B: levadura cerveza, cereales integrales.
- Alimentos ricos en vitamina C: pimiento, crucíferas, frutos rojos, cítricos.

Polimorfismos

- El 50% de la población es acetiladora lenta.
- Existe mayor riesgo de sobrecarga tóxica y de cáncer de vejiga.





Glucuronidación

Enzima

- ADP glucuronil transferasa

Sustrato

- Ácido glucurónico (transformación de la glucosa en el hígado).

Cofactores

- SAMe, Magnesio y vitamina B6.

Metabolitos

- 33% medicamentos: Paracetamol, AINE, BZD, sulfonamidas.
- Hormonas sexuales, adrenales, ácidos biliares, bilirrubina.
- Toxinas químicas, aditivos alimentarios.

Activadores

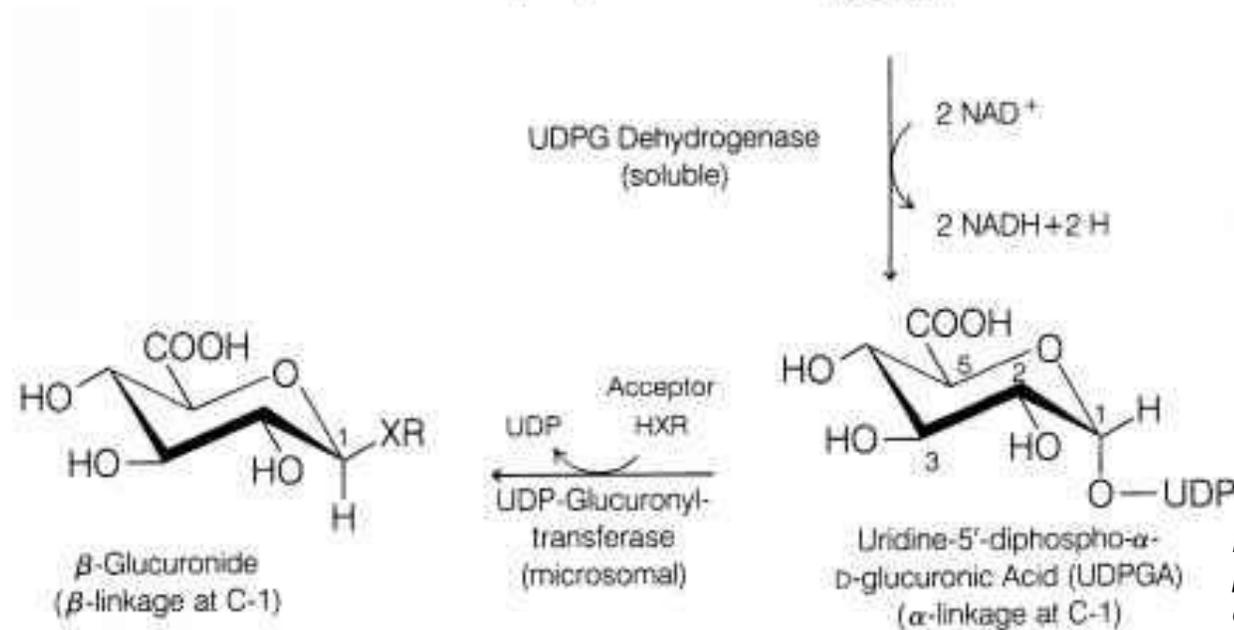
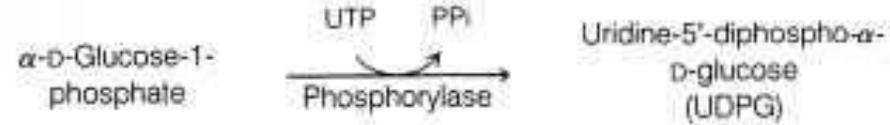
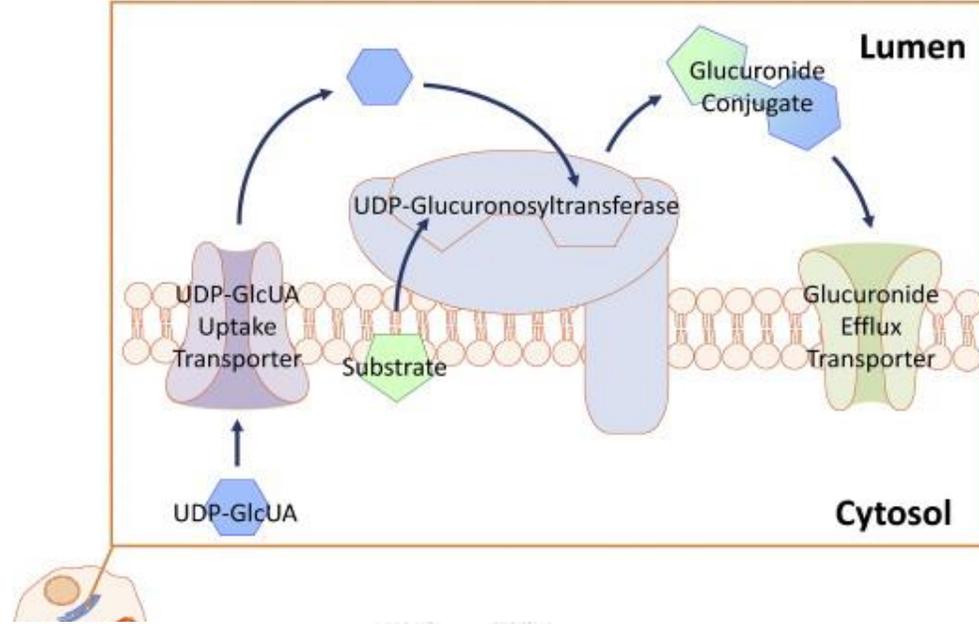
- Alimentos ricos en luteolina: apio, tomillo, diente de león, salvia, pimiento verde y manzanilla. Probióticos, cúrcuma, vitamina A.
- Alimentos ricos en limoneno, en azufre, en ácido glucurónico (té kombucha, hojas de alcachofa, manzana, crucíferas, tупinambo).

Síndrome de Gilbert

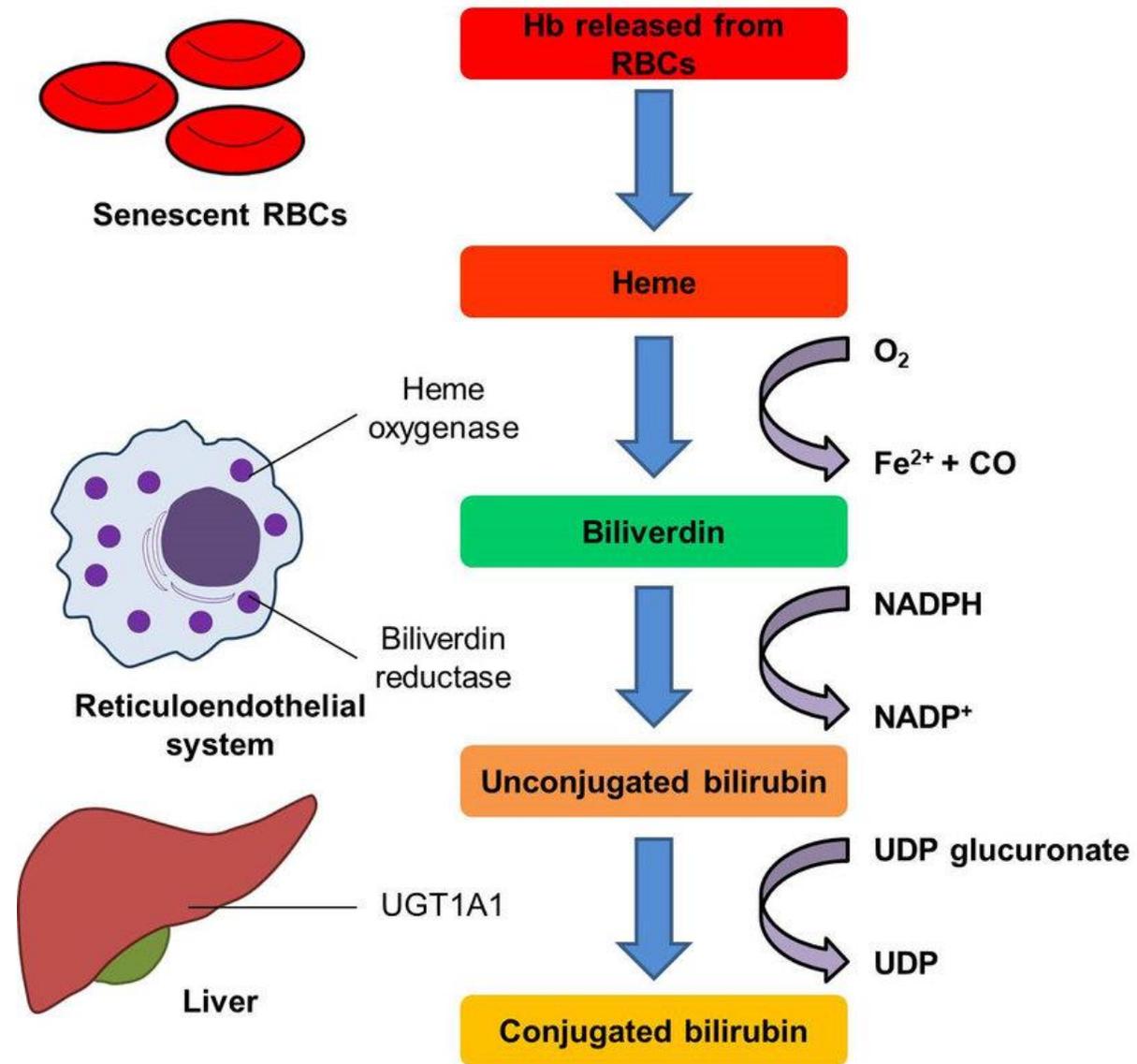
- Acumulación de bilirrubina por glucuronidación lenta. Afecta un 5% de la población.
- Puede haber hambre, fatiga, color amarillento en la piel y en los ojos.



EPHEDRA
FORMACIÓN



<https://www.pharmacologicalsciences.us/pharmaceutical-chemistry/o-phase-ii-or-conjugation-reactions.html>





Aminoconjugación

Enzima

- Aminoacil transferasa.

Sustrato

- Taurina y Glicina.

Cofactores

- Magnesio, Vitaminas B2, B6 y B9.
- Precursores de la Taurina: Cisteína y Metionina.

Metabolitos

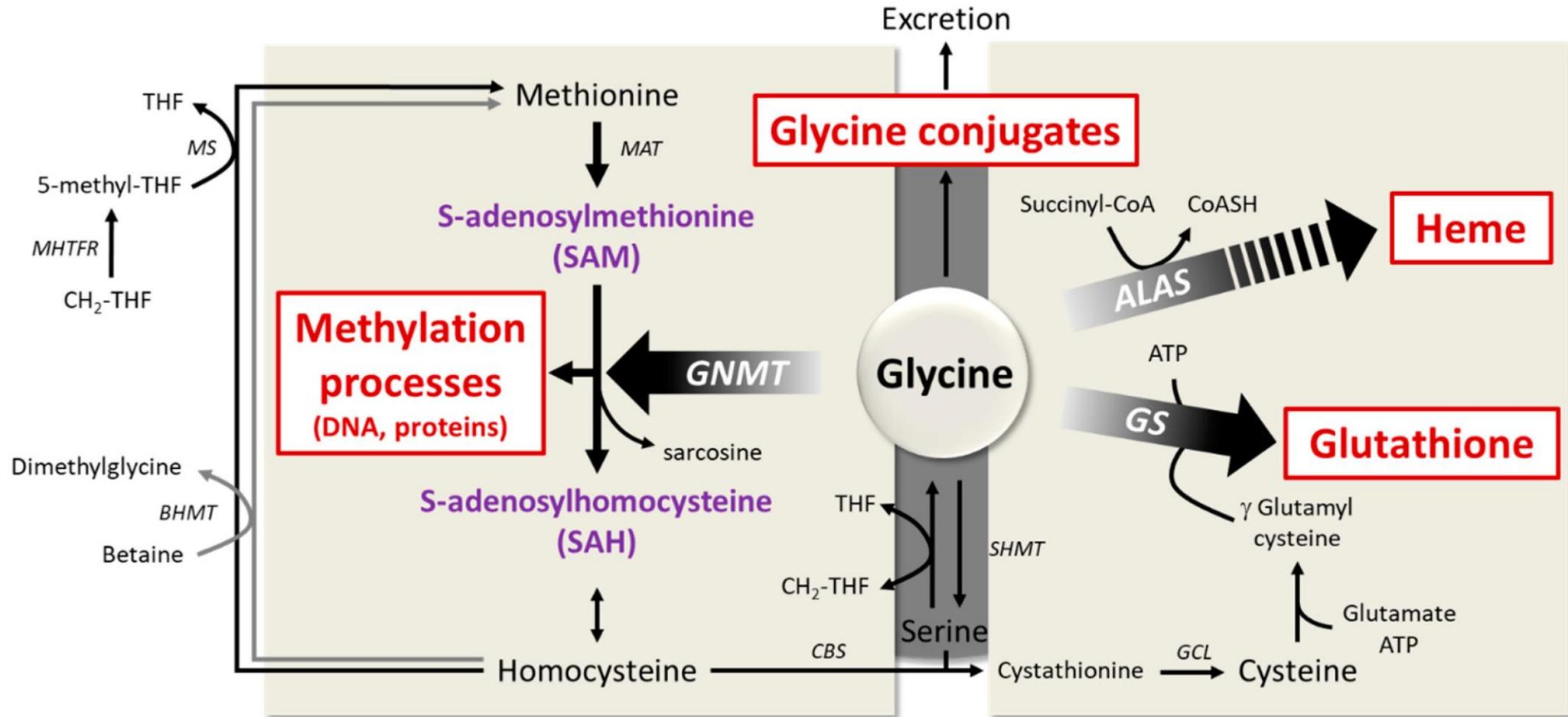
- Ácidos biliares.
- AAS, simvastatina, ácido valproico.
- Conservantes y aditivos alimentarios, herbicidas, insecticidas y disolventes.

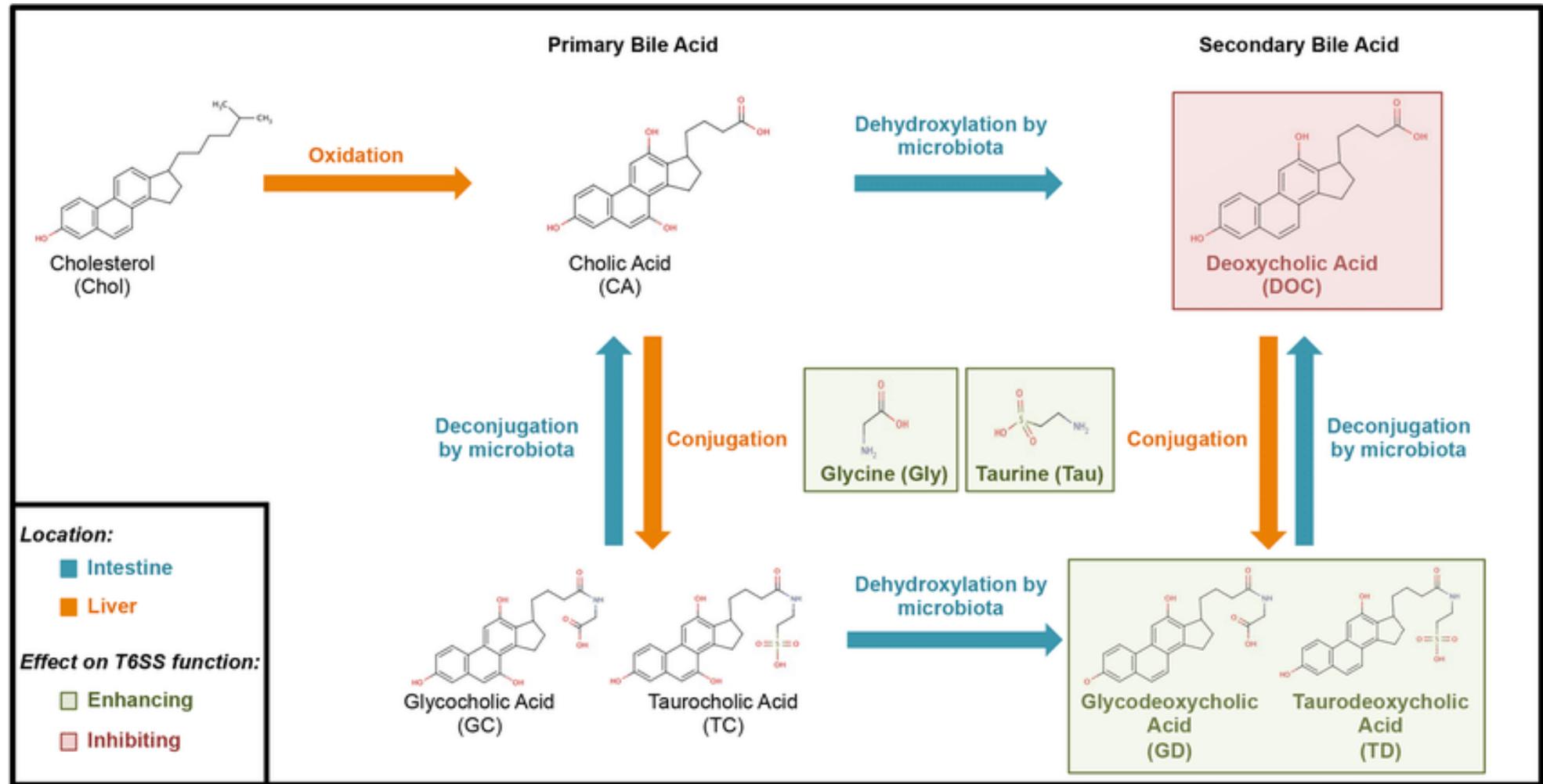
Activadores

- Alimentos ricos en vitaminas B: levadura cerveza, cereales integrales.
- Alimentos ricos en vitamina C: pimiento, crucíferas, frutos rojos, cítricos.

Alteraciones

- Sensibilidad al cloro, clorito, disolventes y amoníaco.
- Existe mayor riesgo de hipotiroidismo, artritis crónica, enfermedades degenerativas, carcinomas.





Bachmann, Verena & Kostiuik, Benjamin & Unterweger, Daniel & Diaz-Satizabal, Laura & Ogg, Stephen & Pukatzki, Stefan. (2015). Bile Salts Modulate the Mucin-Activated Type VI Secretion System of Pandemic *Vibrio cholerae*. *PLoS neglected tropical diseases*. 9. e0004031. 10.1371/journal.pntd.0004031.



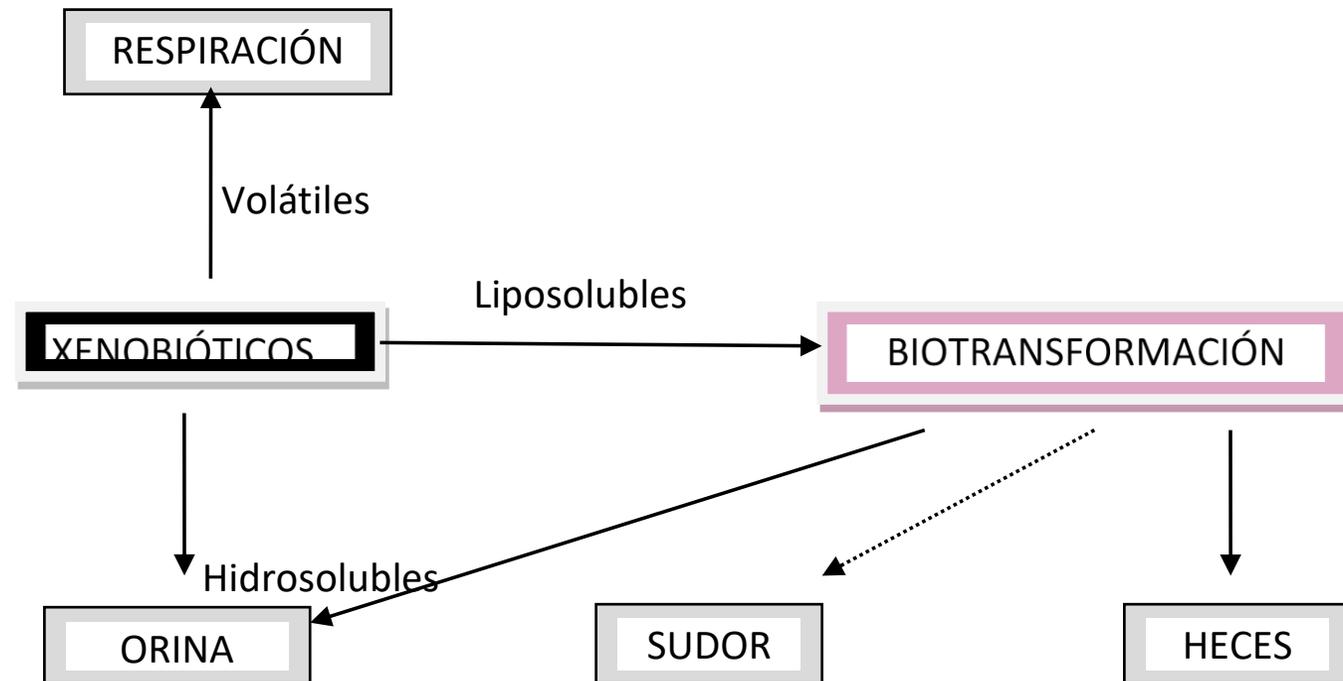
Intervenciones

- Alimentación: ecológica, antiinflamatoria, antioxidante.
- Cocción: vapor, plancha, horno, hervido.
- Hidratación y ayuno intermitente.
- Actividad física diaria i contacto con la naturaleza.
- Eliminar focos de humedad.
- Gestión del estrés y las emociones.
- Suplementación: cofactores, antioxidantes, activadores emuntoriales.



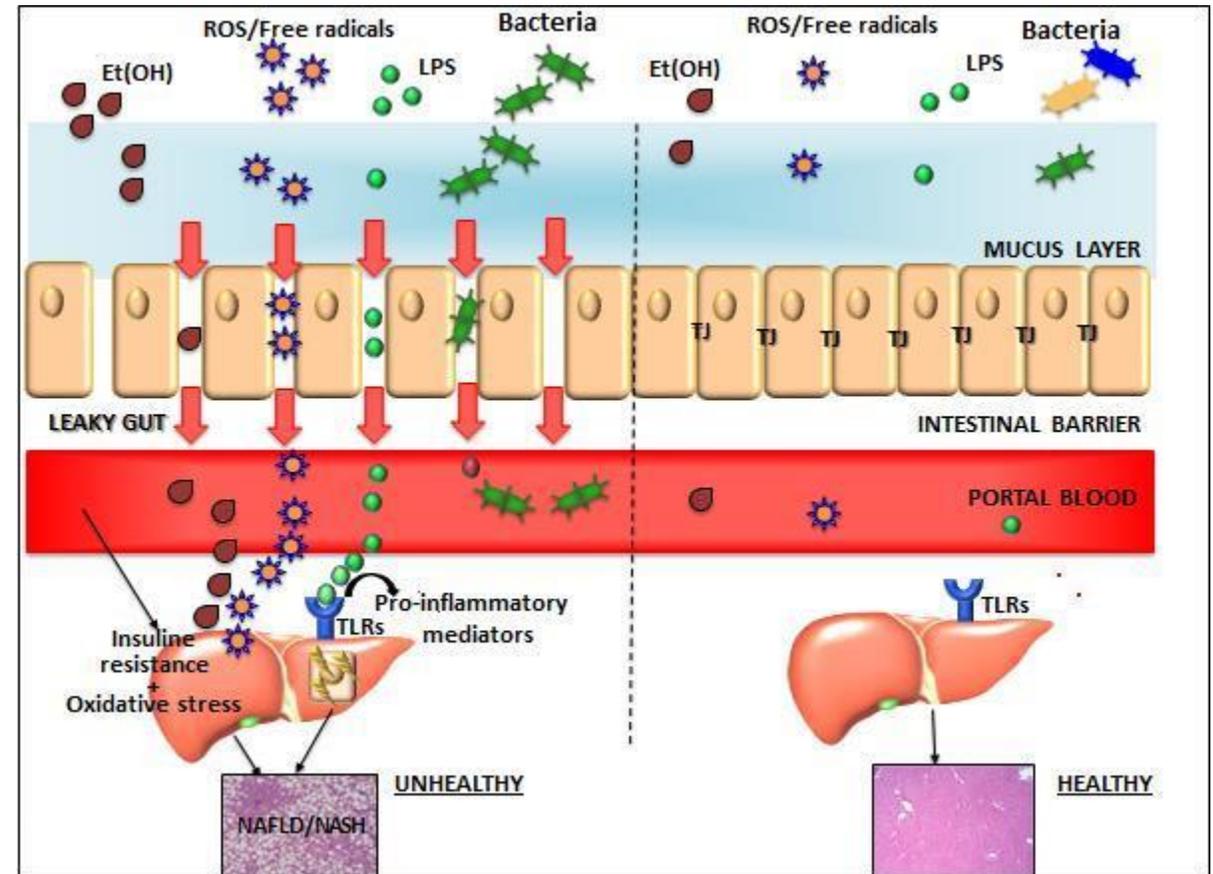
Fase III- Eliminación emuntorial

- Se realiza a través de los riñones, intestinos, piel y pulmones.



Detoxificación intestinal

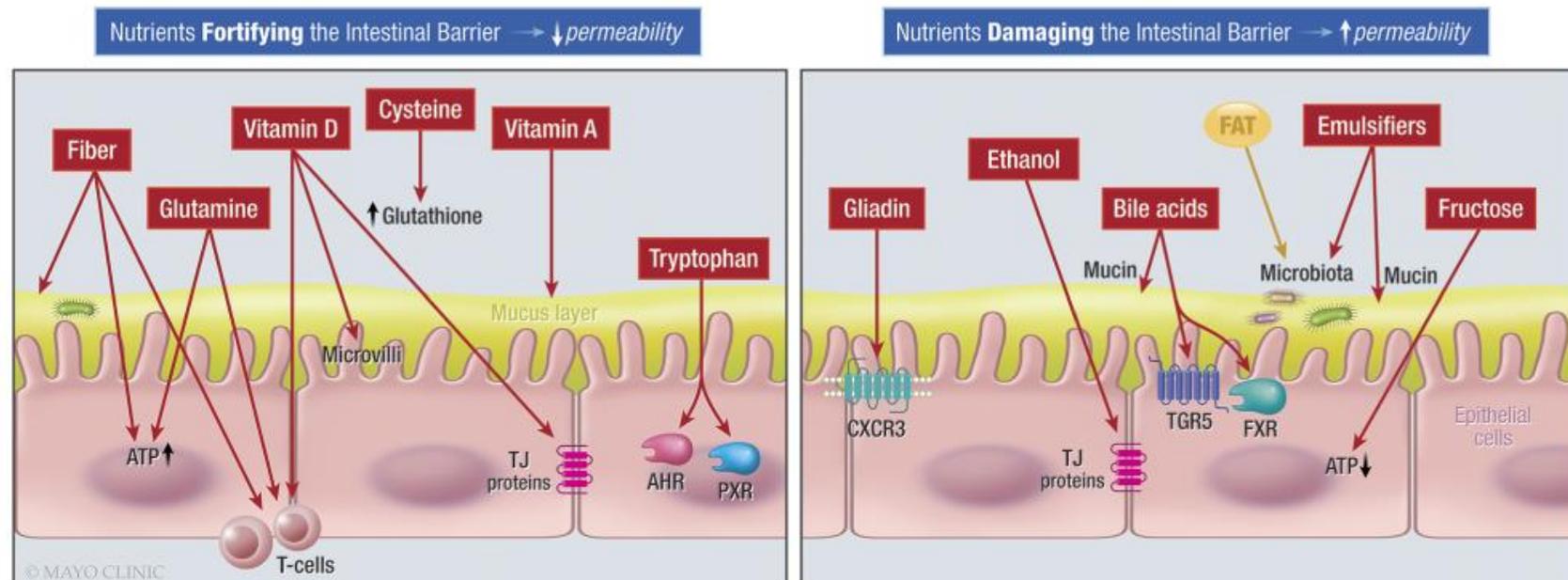
- El intestino se encarga de eliminar los metabolitos conjugados con sales biliares.
- El estado del tracto intestinal será vital para evitar que, tanto toxinas como fármacos o alérgenos se absorban y puedan generar una respuesta inmunitaria o una sobrecarga hepática.



Poeta, Marco & Pierr, Luca & Vajro, Pietro. (2017). Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children*. 4. 66. 10.3390/children4080066.

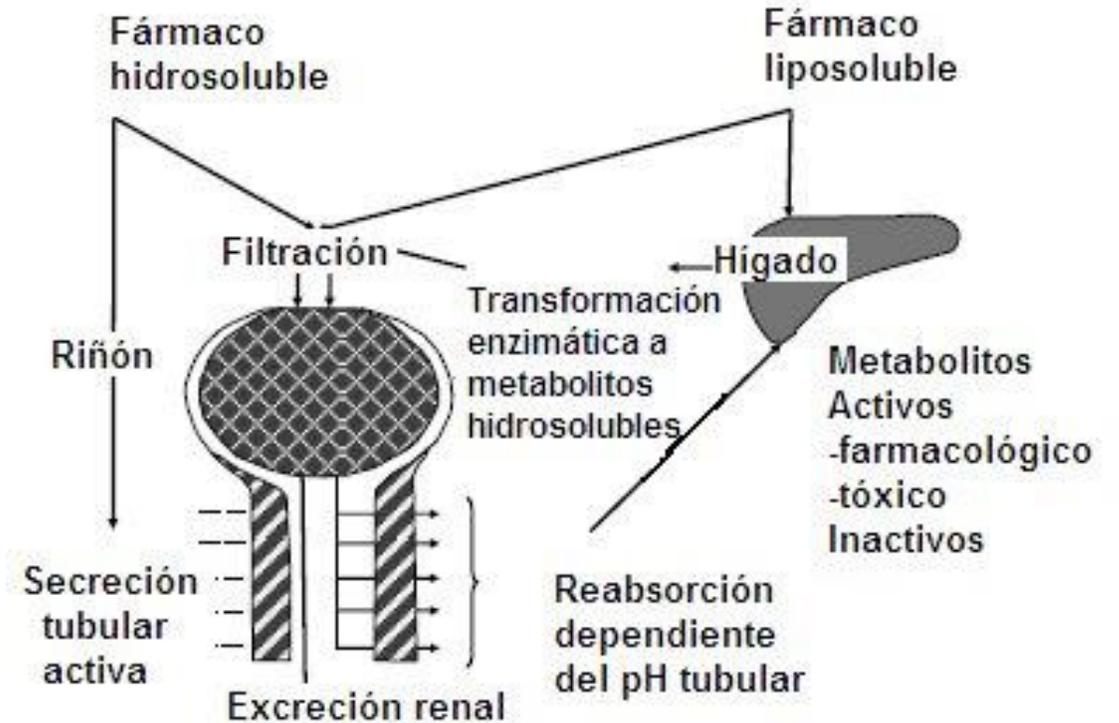
Evaluación de la salud intestinal

- Regularidad intestinal y consistencia de las heces.
- Alimentación: productos procesados, alergénicos, con aditivos, grasas y azúcares modificados.
- Entorno intestinal: microbiota residente alterada por antibióticos, alcohol, tipo de nacimiento, entorno urbano,...



Detoxificación renal

- El riñón se encarga de excretar los metabolitos hidrosolubles.
- La excreción se verá condicionada al pH de la orina.

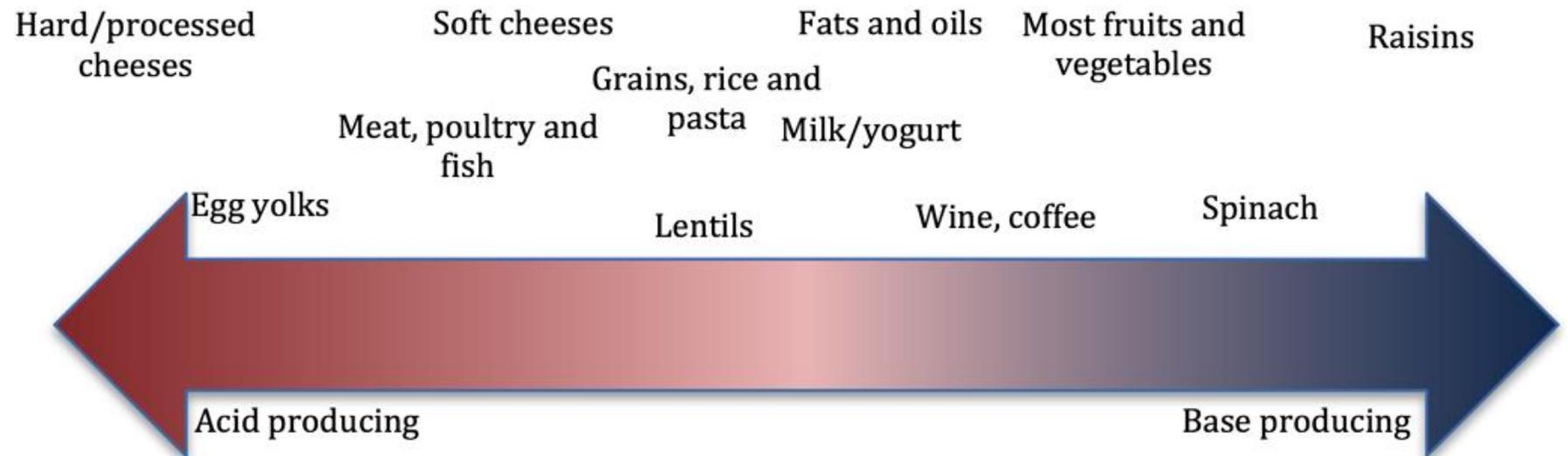


Juan Diego Maya. Farmococinética: eliminación. Medwave 2007 Jun;7(5):e3450 doi: 10,5867/medwave.2007,05,3450



Evaluación de la salud renal

- Hidratación suficiente: mínimo 6 vasos de líquido. Aumentar en verano y con ejercicio físico intenso.
- Alimentación alcalina: para favorecer un pH óptimo de la orina.
- Gestión del estrés



Detoxificación cutánea

- En la hipodermis se pueden acumular toxinas, ya que se trata de tejido adiposo.
- Cuenta con capacidad detoxificante, ya que existen enzimas que transforman las toxinas presentes.
- A través del sudor se pueden eliminar los metabolitos hidrosolubles.

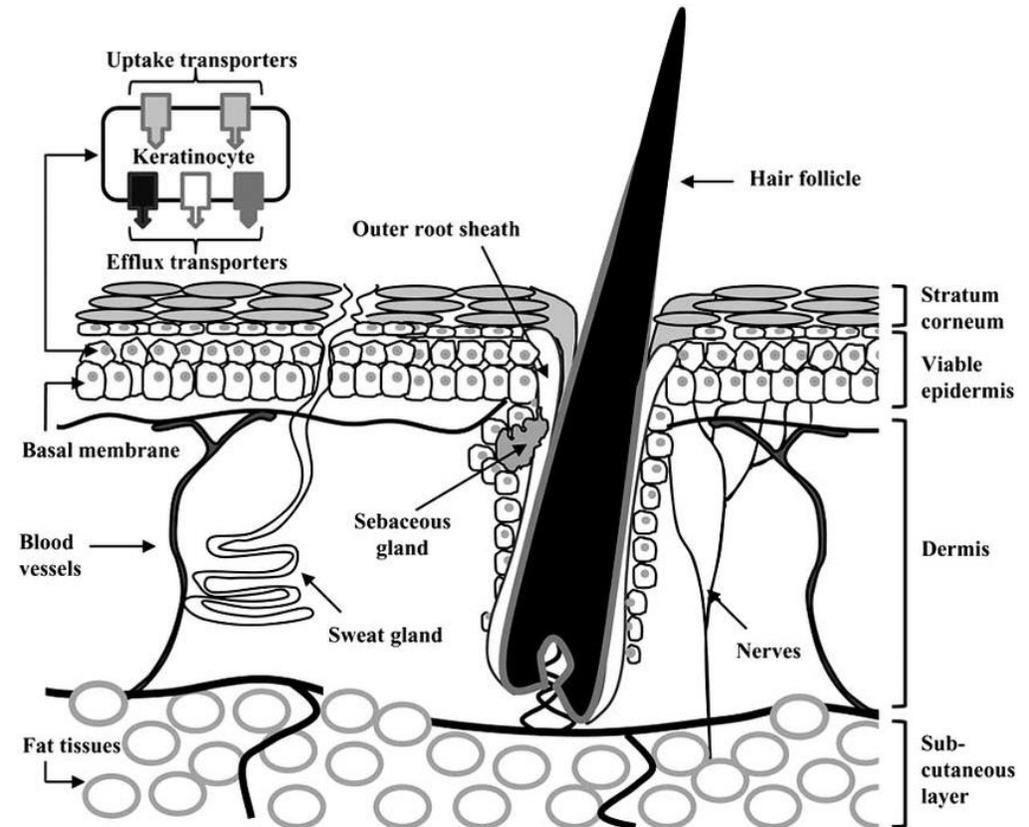




Table 1. Drug Metabolizing Enzymes Identified in the Human Skin and the Types of Cutaneous Xenobiotic Reactions Where the Catalysing Function of Enzymes is Involved [2,5,9,11]

Enzymes	Reaction Type / Main Activity
Phase I Enzymes	Functionalization Reactions-Oxidation, Reduction or Hydrolysis
Main CYPs: 1A1, 1A2, 1B1; 2A6, 2A7, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 2R1, 2S1, 2U1, 2W1, 3A4, 3A5; 4B1 & CYP24; CYP26	Hydroxylation (aliphatic, aromatic); N- hydroxylation; N-oxidation; Oxidative and reductive dehalogenation; O-,N-,S-dealkylation
Flavin-Containing Monooxygenases (FMO): FMO1, 3, 4, 5	Oxidation of substrates containing nucleophilic N-, S-centers
Cyclooxygenases (COX): COX-1, COX-2	Prostaglandin syntheses; COX-2 in disease pathogenesis
Alcohol Dehydrogenase (ADH), Aldehyde Dehydrogenase (ALDH)	Alcohol oxidation
NAD(P)H Quinone Reductase	A direct two-electron reduction of the quinones
Steroid 5-alpha-Reductase	Activation of testosterone to dihydrotestosterone
Esterases/Amidases	Hydrolysis of esters to the parent acid and alcohol molecules
Epoxide Hydrolase (EH)	Hydrolysis
Proteases	Hydrolysis
Phase II Enzymes	Conjugation
Glutathione S-transferase (GST)	Conjugation of a range of electrophilic substrates with the tripeptide glutathione
UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)	Glucuronidation
Sulfotransferase (SULT)	Transformation of sulphate to phenol and amines
N-Acetyltransferase (NAT)	N-acetylation of nitrogen-containing xenobiotics



Evaluación de la salud dérmica

- Evitar cosméticos con disruptores endocrinos y aditivos químicos.
- Tratar el acné y las dermatitis de forma integrativa.
- Mantener una alimentación e hidratación de calidad.
- Evitar la exposición a radiaciones y tóxicos.
- Realizar actividad física para evitar síndrome metabólico.





Crisis curativa de desintoxicación

- La movilización de la toxinas acumuladas puede causar:
 - Dolor de cabeza, cansancio, fiebre.
 - Eccemas cutáneos, mayor sudoración.
 - Resfriados, tos, mucosidad.
 - Diarrea, mal aliento, lengua saburral





Intervenciones

- Intestinal: alimentos con fibra. Pre y probióticos. Ayunos. Suplementos antimicrobianos y antiparasitarios. Glutamina.
- Renal: plantas diuréticas, antioxidantes.
- Dérmica: ejercicio, sauna, plantas diaforéticas, terapias manuales.





Interpretación de análisis y parámetros hepáticos

Ephedra Formación

Yolanda Márquez Ascaso



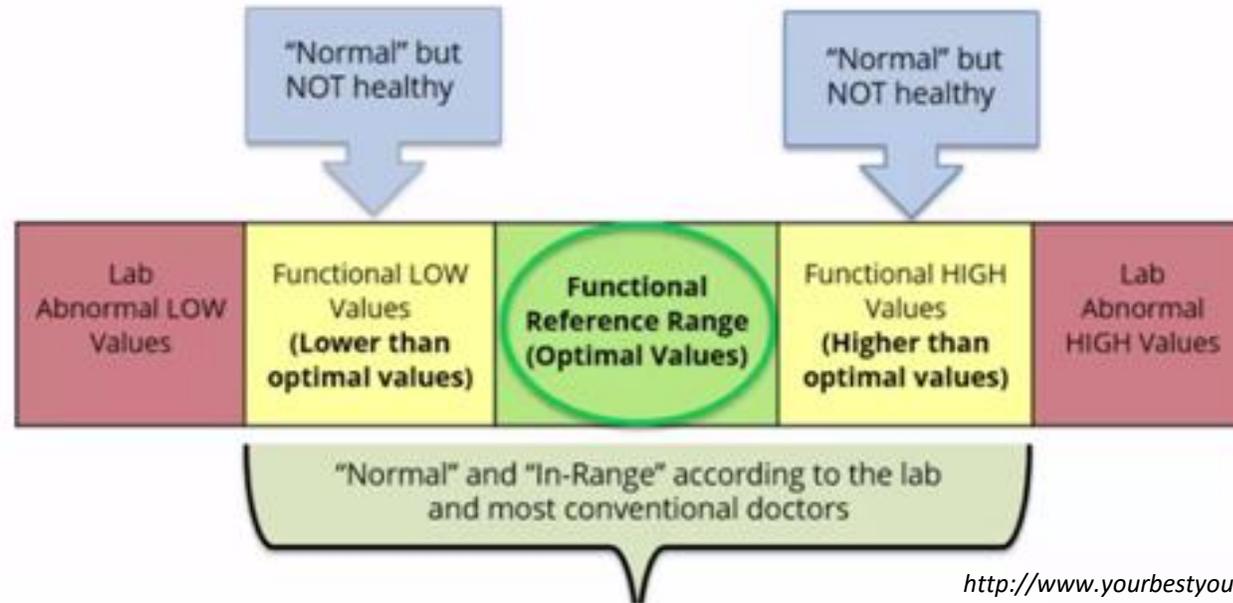
Introducción

- El resultado de una analítica nos muestra el estado del paciente:
 - En el momento de la extracción
 - En referencia a unos límites convencionales
- Es imprescindible contextualizar los valores de forma integrativa. Teniendo en cuenta:
 - Alimentación, sueño, estrés, actividad física, salud digestiva,...



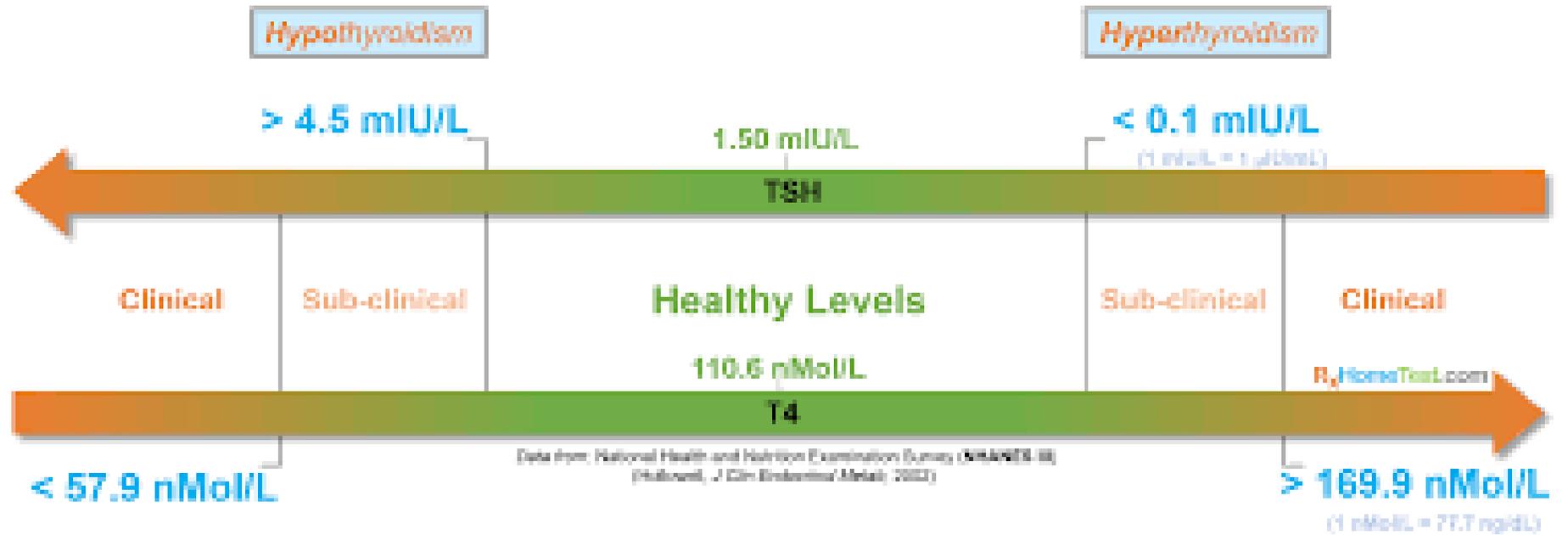
Rango de los valores analizados

This explains why many individuals are told they have “normal” lab values, but they feel sick



<http://www.yourbestyouhealth.com/functional-blood-chemistry-ranges/>

- Valor convencional o “normal”- Dirigido a detectar una patología
- Valor funcional- Dirigido a promover una salud óptima



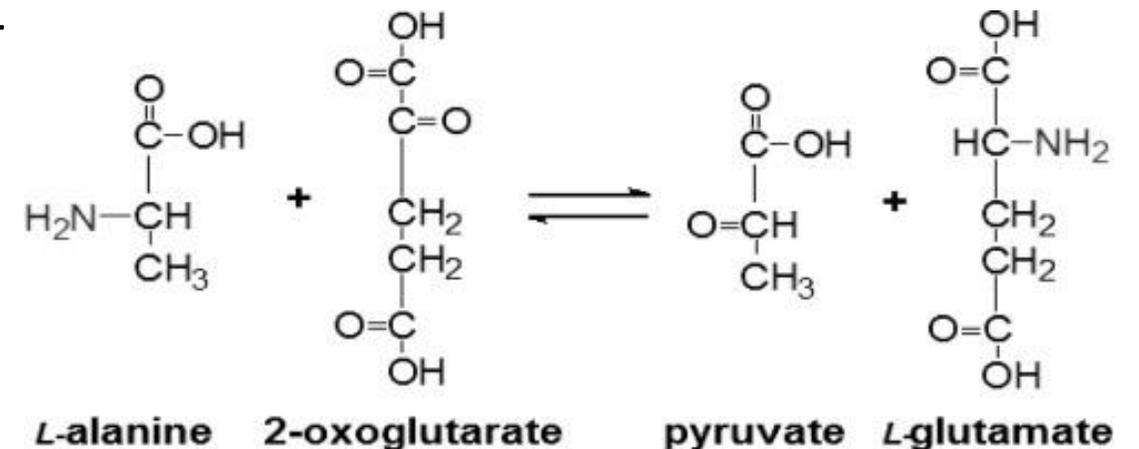
Parámetros hepáticos y valores

- Transaminasas: ALT y AST
- Fosfatasa alcalina
- Γ -Glutamil transferasa
- Lactato deshidrogenasa
- Bilirrubina
- Albúmina



Transaminasas- ALT o GPT

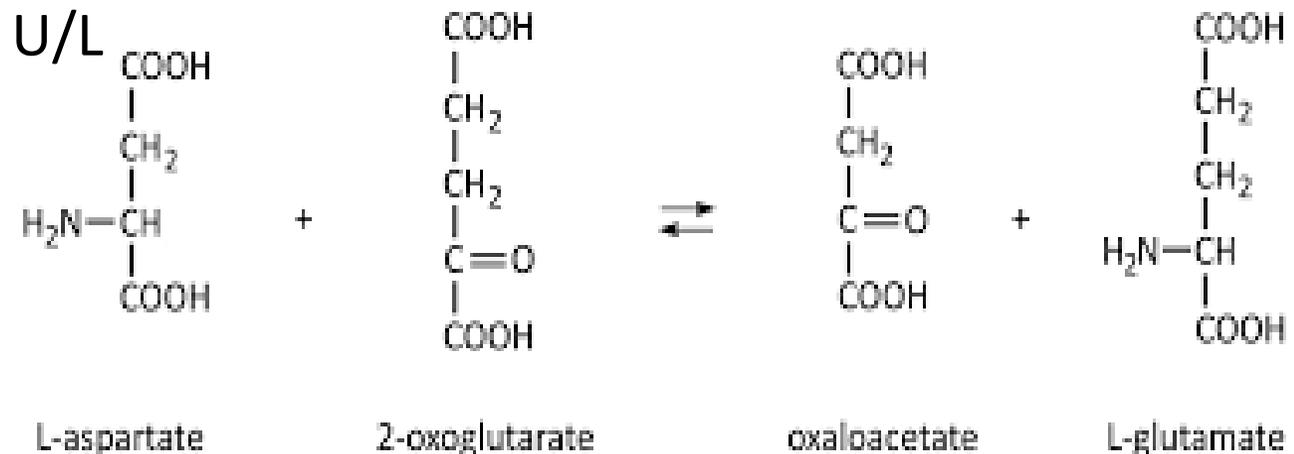
- Alanina aminotransferasa o Glutamil peroxittransferasa.
- Enzima implicada en el ciclo de alanina-glucosa o ciclo de Cahill para la obtención de energía en forma de piruvato.
- Localizada en el hígado, es una enzima específica de daño hepático o afectaciones de la VB y sobre todo de **hígado graso no alcohólico**.
 - Valor normal: 5-40 U/L
 - Valor funcional: 10-30 U/L





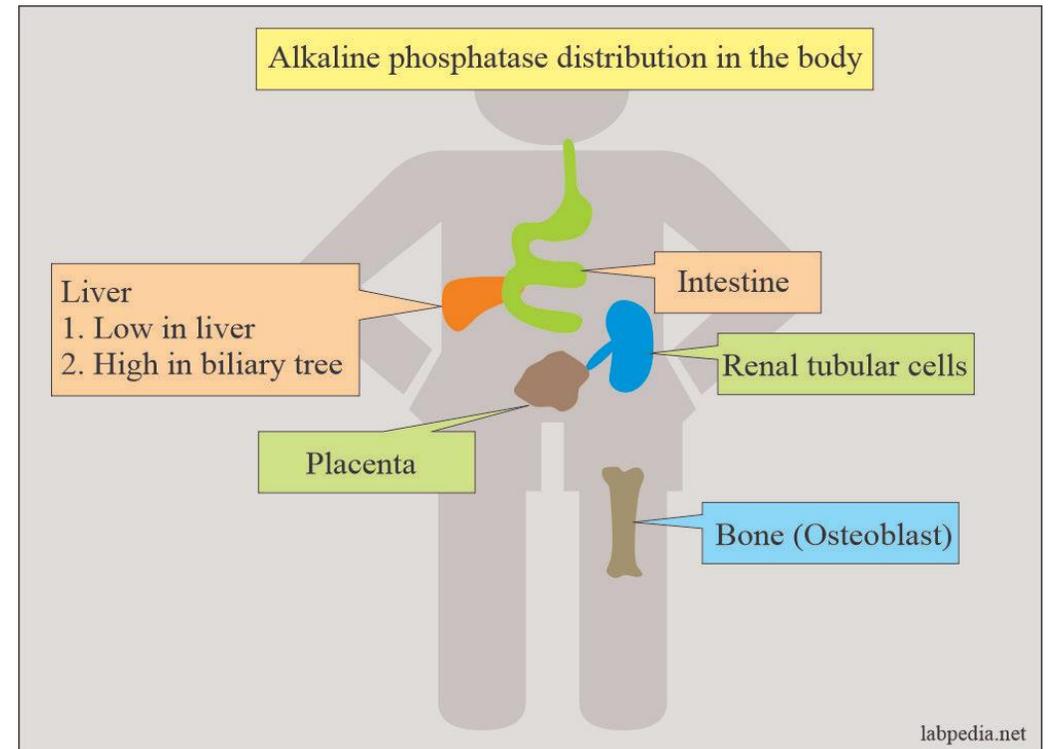
Transaminasas-AST o GOT

- Aspartato aminotransferasa o Glutamil oxidotransferasa.
- Enzima que participa como lanzadera reversible de electrones del citosol a la mitocondria del hígado, tejido muscular y del corazón, principalmente.
- Se encuentra elevada en situaciones de **daño tisular** (infarto miocardio, hepatopatía, daño pulmonar, miopatía).
 - Valor normal: 5-40 U/L
 - Valor funcional: 10-30 U/L



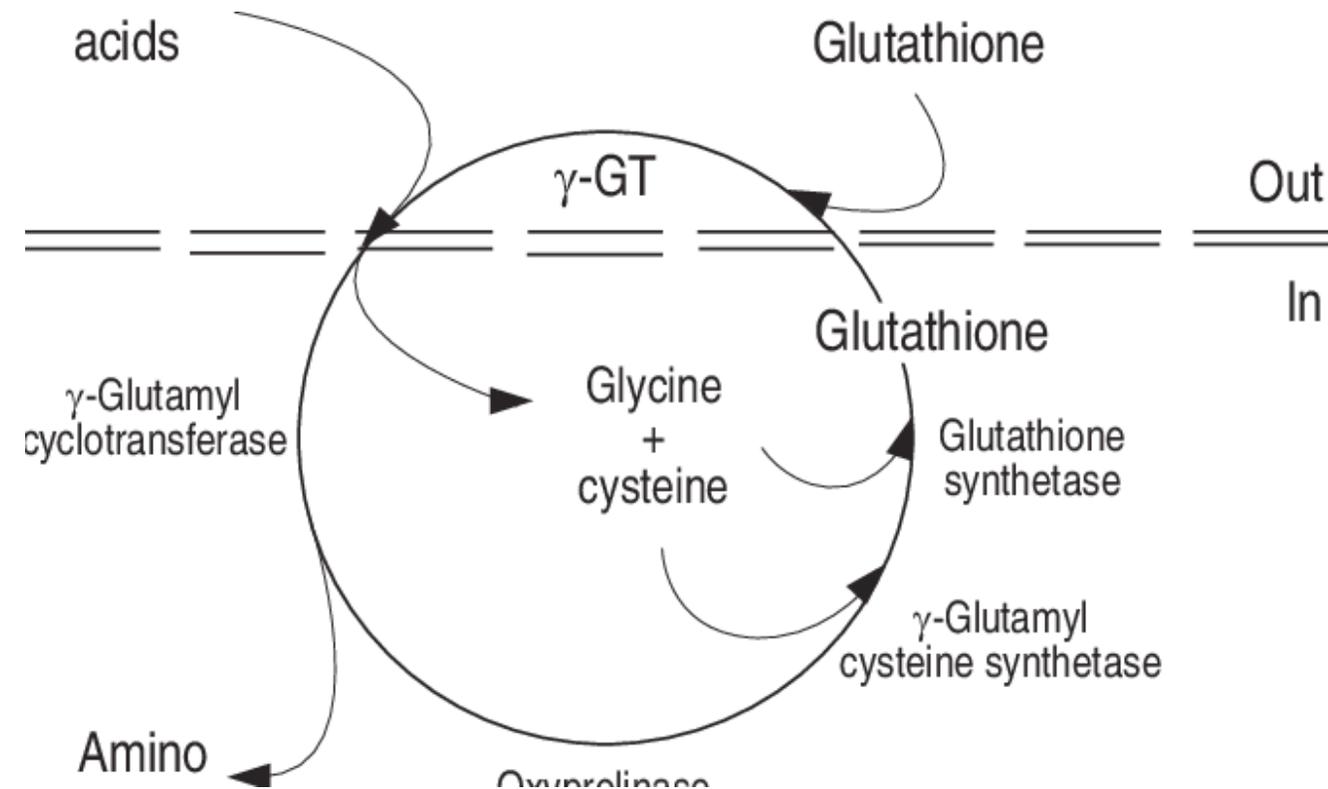
Fosfatasa alcalina- FA

- Enzima hidrolasa de compuestos fosforilados. Es abundante en huesos, hígado, intestino, riñón y placenta.
- Necesita un pH de 9-10 y es dependiente de Zinc.
 - Valor normal: 25-120 U/L
 - Valor funcional: 70-100 U/L



Gamma Glutamyltransferasa-GGT

- Enzima clave en la síntesis y degradación de **glutathión** y en la **detoxificación hepática**.
- Su valor es sensible a las alteraciones hepáticas.
- Es necesario un correcto nivel de antioxidantes.
 - Valor normal: 8-37 U/L en hombres y 5-24 U/L en mujeres.
 - Valor funcional: <30 U/L

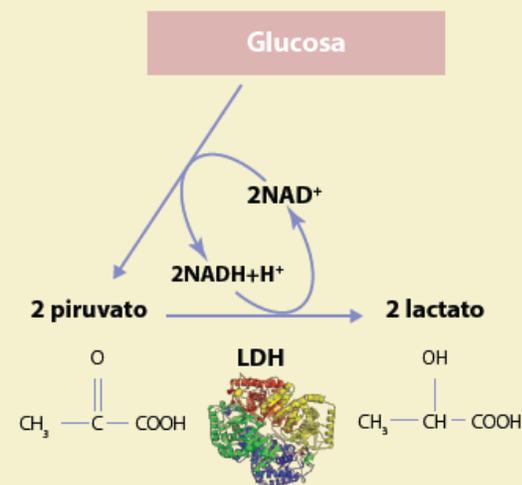


Klaveren, R.J. & Demedts, Maurits & Nemery, Ben. (1997). Cellular glutathione turnover in vitro, with emphasis on type II pneumocytes. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 10. 1392-400. 10.1183/09031936.97.10061392.

Lactato deshidrogenasa

- Enzima implicada en el metabolismo anaerobio que cataliza la reducción de piruvato en lactato y la oxidación de NADH. Interviene en el ciclo de Cori.
- Presente en corazón, hígado, riñones, músculos, eritrocitos, cerebro y pulmones. Las isoenzimas 5 y 6 están presentes en el hígado.
- Indicadora de lesión tisular (trauma, infección, neoplasia, infarto).
 - Valor normal: 100-240 U/L
 - Valor funcional: 140-200 U/L

Glucosa



$2 \text{ piruvato} \xrightarrow{\text{LDH}} 2 \text{ lactato}$
 $2 \text{ NAD}^+ \rightarrow 2 \text{ NADH} + \text{H}^+$

$\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \text{COOH}$

a) Esquema de la oxidación del NADH generado durante la glucólisis, por la LDH.

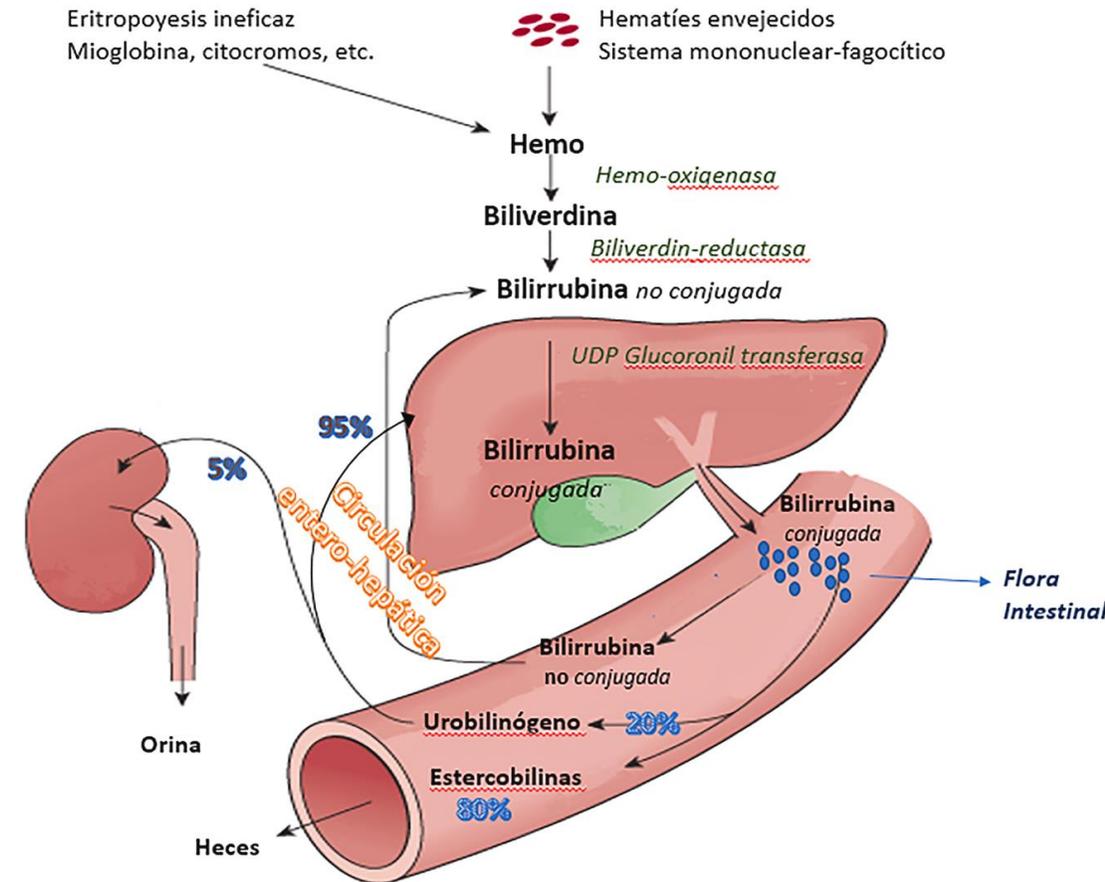
Lactato deshidrogenasa

Tipo	Composición	Localización
LDH ₁	HHHH	Miocardio, eritrocito, riñón, páncreas
LDH ₂	HHHM	Miocardio, eritrocito, riñón
LDH ₃	HHMM	Páncreas, pulmón, leucocitos
LDH ₄	HMMM	Hígado, músculo esquelético
LDH ₅	MMMM	Hígado, músculo esquelético

b) Se muestran las 5 isoformas de la LDH y su principal localización.

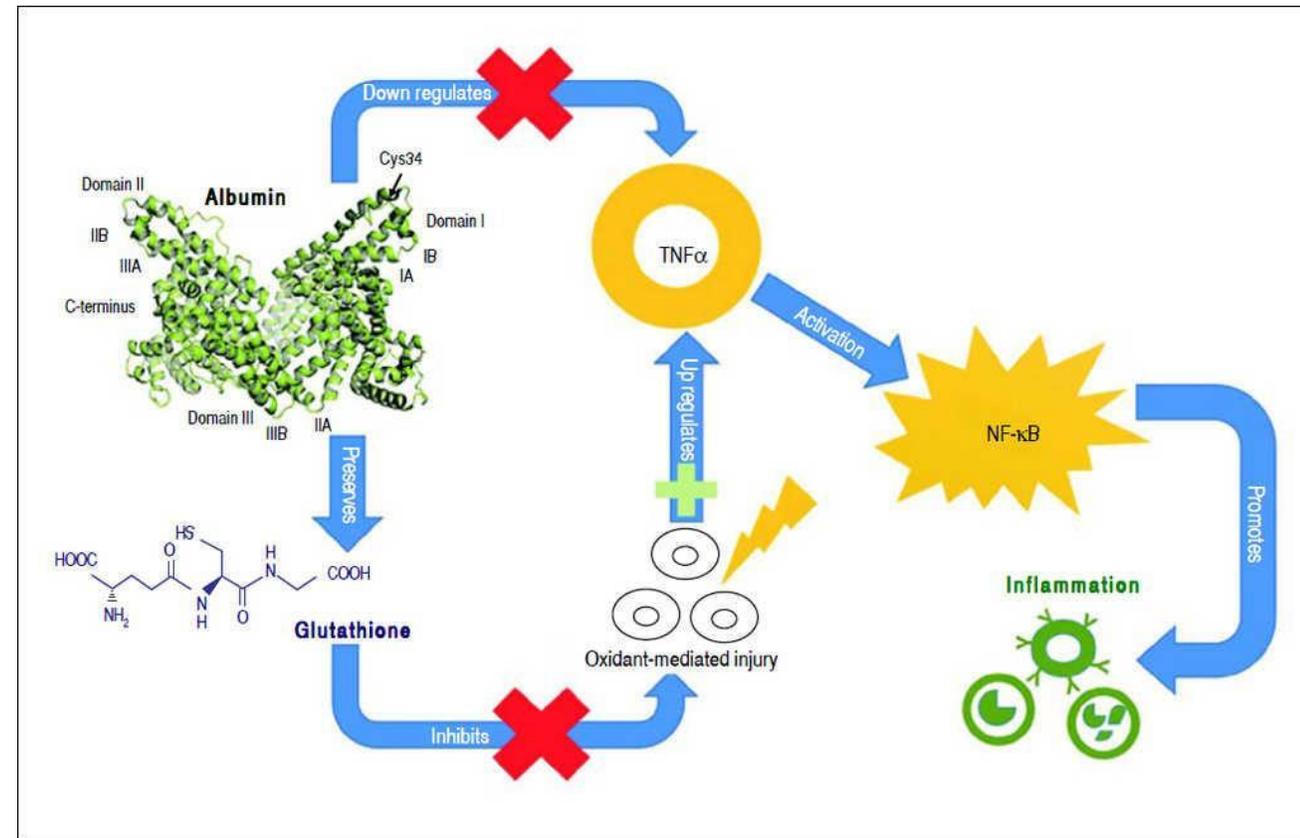
Bilirrubina

- Pigmento resultante de la degradación de la hemoglobina en el bazo.
- Se almacena en el hígado, en forma no conjugada (unida a albúmina) o conjugada con ácido glucurónico, para ser almacenada en la vesícula biliar y formar parte de la bilis.
 - Valor normal Bil no conjugada: 0,1-1 mg/dL
 - Valor normal Bil conjugada: 0-0,3 mg/dL
 - Valor normal Bil total: 0,1-1,2 mg/dL



Albúmina

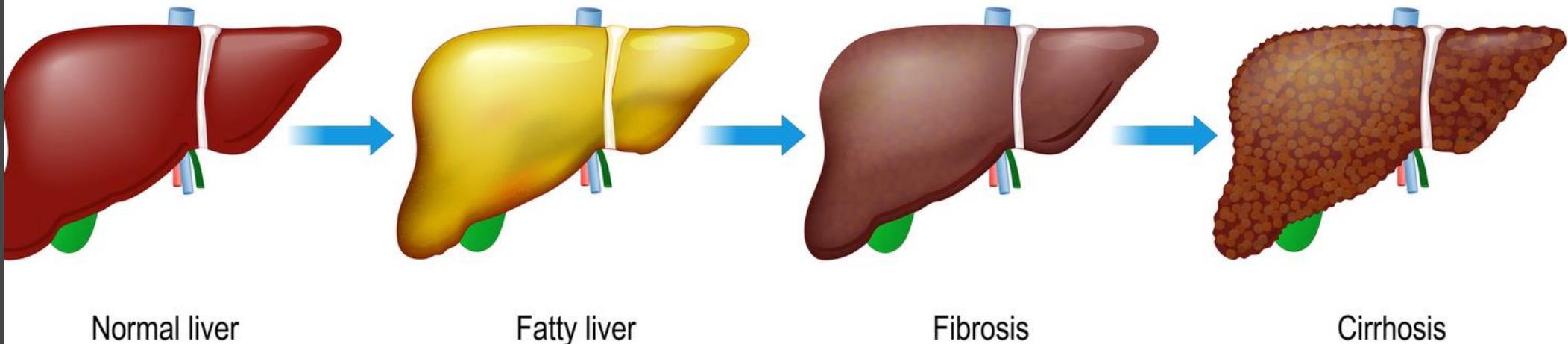
- Principal proteína de transporte sanguíneo. También interviene en la regulación del pH y del equilibrio osmótico. Es sintetizada en el hígado y puede indicar daño hepático y renal.
- La carencia de albúmina será causante de ascitis (acumulación de líquido en el abdomen).
 - Valor normal sérico: 3,4-5,4 g/dL



Ann Hepatol. 2018;17:547-60

Interpretación y patologías

- La alteración de los parámetros hepáticos nos puede indicar un desorden de forma:
 - Aislada- sólo con la alteración de un parámetro podemos deducir el desorden.
 - Conjunta- la alteración de varios parámetros conforma la aparición del desorden.





ALT (GPT)

NIVELES BAJOS	NIVELES ALTOS
Déficit de vitamina B6	Daño/disfunción intrahepática
Alcoholismo	Esteatosis, cirrosis
	Obstrucción biliar
	Alcoholismo
	Mononucleosis
	Pancreatitis



AST (GOT)

NIVELES BAJOS	NIVELES ALTOS
Déficit de vitamina B6 (AST<10)	Insuficiencia cardíaca, coronopatía
Alcoholismo	Obstrucción biliar extrahepática
Falta de proteínas	Hepatitis, cirrosis (x100)
	Polimiositis, daño muscular
	Mononucleosis

Si la AST es > ALT y GGT, el problema es extrahepático (corazón, VB, conducto biliar o páncreas).



Fosfatasa alcalina

NIVELES BAJOS	NIVELES ALTOS
Déficit de Zinc	Obstrucción biliar
Ingesta baja en proteínas o grasas	Daño hepático
Consumo de estrógenos	Intestino permeable
	Osteomalacia, enfermedad de Paget, cáncer óseo
	Toxicidad farmacológica

Alteraciones fisiológicas:

FA elevada en 3r trimestre embarazo, crecimiento.

FA disminuida con anticoagulantes



Gamma-glutamil transferasa

NIVELES BAJOS	NIVELES ALTOS
Déficit de vitamina B6	Obesidad
Déficit de Magnesio	Alcoholismo
	Obstrucción o esteatosis biliar
	Daño hepático
	Pancreatitis aguda o crónica. Insuficiencia pancreática exocrina
	Intestino permeable. Celiaquía.
	Abuso de paracetamol



Lactato deshidrogenasa

NIVELES BAJOS	NIVELES ALTOS
Hipoglucemia (<140)	Disfunción hepatobiliar
	Enfermedad cardiovascular
	Anemia (B12, folato, hemolítica)
	Inflamación inespecífica. Destrucción tisular
	Infección vírica
	Hipotiroidismo
	Disfunción mitocondrial
	Cáncer



Bilirrubina

NIVELES BAJOS	NIVELES ALTOS
Insuficiencia del bazo	Obstrucción o esteatosis biliar
	Estrés oxidativo (destrucción hematíes)
	Daño hepático (aumento transaminasas)
	Hemolisis
	Síndrome de Gilbert



Daño hepatocelular

Aumento de ALT y AST <5 veces

Predominio ALT

- Hepatitis viral aguda (A, E, EBV, CMV), crónica (C y B), autoinmune.
- Esteatosis. Hemocromatosis. Medicamentos/toxinas. Celiaquía.

Predominio AST

- Alcoholismo. Esteatosis. Cirrosis.

No hepáticas

- Hemólisis, miopatía. Enfermedad tiroidea. Ejercicio extremo



Daño hepatocelular

Aumento de ALT y AST > 15 veces

- Hepatitis viral, isquémica o autoinmune.
Medicamentos/toxinas. Obstrucción biliar aguda.

Aumento de GGT > 4-5 veces

- Posible hepatitis o pancreatitis



Colestasis. Obstrucción biliar

Obstrucción biliar actual

- Bilirrubina total $>1,2$

Obstrucción biliar

- FA >100 y GGT >30

Conducto biliar afectado

- FA y GGT $> ALT$



Otras pruebas analíticas

Mineralograma de pelo- Metales pesados

Ácidos orgánicos en orina (MB, metabolismo, nutrientes, toxinas)



Nº de petición: 315606 Fecha de recepción: 04/10/2011

Elementos		Valores (mg%)	MINERALES NUTRIENTES				
			Carente	Intervalo Normalidad			Elevado
Calcio	Ca	93,8448	28	42	56	70	84
Magnesio	Mg	8,3616	4	6	8	10	12
Sodio	Na	23,8649	12	24	36	48	60
Potasio	K	9,3403	5	10	15	20	25
Cobre	Cu	1,8560	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
Zinc	Zn	17,7823	13	20	27	34	41
Hierro	Fe	1,0890	1,1	2,2	3,3	4,4	5,5
Fósforo	P	16,1839	10	16	22	28	34
Selenio	Se	0,0535	0,04	0,11	0,18	0,25	0,32
Boro	B	0,2672	0,02	0,47	0,92	1,37	1,82
Manganeso	Mn	0,0045	0,01	0,07	0,13	0,19	0,25
Cromo	Cr	0,0213	0,02	0,05	0,08	0,11	0,14
Cobalto	Co	0,0024	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005
Molibdeno	Mo	0,0010	0,003	0,006	0,009	0,012	0,015
Germanio	Ge	0,0053	0,007	0,009	0,011	0,013	0,015
Silicio	Si	0,1351	0,040	0,190	0,340	0,490	0,640
Azufre	S	4.490,5	3.540	4.441	5.341	6.243	7.144
Vanadio	V	0,0018	0,002	0,008	0,014	0,020	0,026

BIOQUÍMICA

METABOLITOS ORGÁNICOS EN ORINA

Módulo bacteriano

PARACRESOL	13,9	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,0 - 65,0 mmol/mol creat		
BENZOATO	1,17	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,0 - 3,8 mmol/mol creat		
2-OH-BENZOATO	0,00	mmol/mol creat
En condiciones normales no se detecta		
4-OH-BENZOATO	1,400	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 1,500 mmol/mol creat		
HIPURATO	184	mmol/mol creat
Valores Normales: 0 - 535 mmol/mol creat		
FENILACTATO	0,000	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,080 mmol/mol creat		
FENILACETATO	0,000	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 1,200 mmol/mol creat		
2-OH-FENILACETATO	0,379	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,430 mmol/mol creat		
4-OH-FENILACETATO	21,30	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,00 - 13,80 mmol/mol creat		
4-OH-FENILACTATO	1,030	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,410 mmol/mol creat		
3-OH-FENILPROPIONATO	0,000	mmol/mol creat
En condiciones normales no se detecta		
TRICARBALLILATO	0,716	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,200 mmol/mol creat		
INDOL-3-ACETATO	0,000	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,280 mmol/mol creat		
4-OH-HIPURATO	0,000	mmol/mol creat
En condiciones normales no se detecta		
HIDROXICAFEATO	0,636	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,130 mmol/mol creat		
FENOL	8,4	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,0 - 11,4 mmol/mol creat		
INDICAN	0,000	mmol/mol creat
Valores Normales: 0,000 - 0,070 mmol/mol creat		
D-LACTATO	6,00	mmol/mol creat



Otras pruebas analíticas

Alérgenos específicos en sangre

Resultados analíticos

Negativo ● Positivo (+) ● Positivo (++) ● Positivo (+++) ●

ESPECIAS	FÉCULAS	FRUTAS
Canela	Trigo sarraceno/Alforfón	Albaricoque
Sésamo	Garbanzo	Aguacate
Orégano	Maiz/Aceite de Maiz	Plátano
Mostaza	Guisante	Melón
Perejil	Lentejas	Dátil
Pimienta negra	Habas	Uva
Laurel	Avena	Pomelo
Menta	Patata	Limón
Albahaca	Arroz	Naranja
Clavo	Centeno	Melocotón
Semilla de eneldo	Soja/Aceite de Soja	Pera
Hinojo	Boniato/Batata	Piña
Jengibre	Trigo	Ciruela
Nuez moscada	Cacao	Fresa
Romero	Alubia pinta	Kiwi
Tomillo	Mijo	Sandía
Vainilla	Quinoa	Higo
Semillas de anís	Espelta	Cerezas
Hojas de cilantro	Alubia blanca	Arándano azul
Comino	Sémola de trigo duro	Coco
Regaliz	Yuca	Mandarina

Estrógenos en orina- Ratio 2/16 OH-estrona



EstroBalance

Evaluación del metabolismo de los estrógenos



El metabolismo de los estrógenos juega un papel importante en el organismo, estando implicados en una gran variedad de condiciones clínicas.

Los estrógenos pueden metabolizarse a través de dos vías: la vía protectora, en la que los estrógenos se metabolizan en 2-hidroxiestrona (2-OHE1) y 2-hidroxiestradiol (2-OHE2); y la vía más potente, en la que los estrógenos se metabolizan en 16-alfa-hidroxiestrona (16α-OHE1). Los metabolitos de estas dos vías tienen propiedades biológicas opuestas, por lo que es aconsejable que el ratio de metabolización entre ellas (ratio 2/16) esté equilibrado y se mantenga en valores óptimos (es decir, igual a 2).

La monitorización del metabolismo de los estrógenos identifica aquellos pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar un desequilibrio hormonal con consecuencias clínicas.

Estrógenos, dieta y estilo de vida

El 2-OHE2 no favorece ni estimula la proliferación celular en tejidos estrógeno dependientes, y al unirse a los receptores estrógenos puede tener una acción bloqueante de otros metabolitos estrógenos más potentes y activos, como el 16α-OHE1. Esta vía de metabolización estrógenica está catalizada por la enzima CYP1A1.

El 16α-OHE1 es el metabolito estrógeno más potente y activo, presentando una importante actividad de proliferación celular y pudiendo incrementar la probabilidad de aquellas enfermedades dependientes de los estrógenos. A su vez, esta vía de metabolización estrógenica está catalizada por la enzima CYP1B1.

Ciertos componentes dietéticos y determinados estilos de vida pueden inducir la actividad de las enzimas CYP1A1 y CYP1B1, modificando el ratio 2/16. Así, por ejemplo, el indol-3-carbinol (I3C) y el diindolimetano (DIM), componentes dietéticos característicos de las verduras crucíferas, inducen la actividad hepática de la enzima CYP1A1, incrementando la 2-hidroxiación estrógenica y aumentando el ratio 2/16. Otras sustancias que elevan el ratio 2/16 son los ácidos grasos Omega-3 (pescado azul) y los fitoestrógenos (semillas de lino, soja y legumbres). Por el contrario, la exposición continuada a pesticidas y la obesidad inducen la actividad de la enzima CYP1B1, incrementando la 16α-hidroxiación y reduciendo el ratio 2/16.



El análisis del metabolismo de los estrógenos mediante EstroBalance posibilita implementar medidas sencillas y efectivas para normalizar el ratio 2/16, con la consiguiente repercusión en la salud del individuo.

Metabolitos de estrógenos en orina

EstroBalance analiza los metabolitos estrógenos 2-hidroxi-estrógenos (2-OHE1 y 2-OHE2) y 16α-OHE1 en orina, y determina si estas dos vías metabólicas están equilibradas (ratio 2/16 óptimo igual a 2.0) o si, por el contrario, alguna de las dos es la vía de metabolización predominante.

Un ratio 2/16 bajo o inferior a 2 indica una producción reducida de 2-OH-estrógenos y un predominio del metabolito activo 16α-OHE1, lo que comporta una probabilidad incrementada de patologías ligadas a un exceso de estrógenos, como son los cánceres estrógeno dependientes, como el cáncer de mama, de endometrio o de próstata.

Por el contrario, un ratio 2/16 alto o superior a 2.8 indica una producción reducida del metabolito activo 16α-OHE1 y un predominio del metabolito inactivo 2-OH-estrógenos, comportando una probabilidad incrementada de patologías ligadas a un déficit estrógeno, como es la osteoporosis.

Estos metabolitos estrógenos se eliminan por orina y sus niveles no experimentan variación circadiana, por lo que pueden analizarse en una muestra aislada de orina.

Indicaciones

El análisis puede realizarse tanto en mujeres como en hombres, estando especialmente indicado en:

- Personas que desean gestionar proactivamente su salud.
- Personas con antecedentes familiares de cáncer de mama, de endometrio o de próstata.
- Personas con antecedentes familiares o con factores de riesgo de osteoporosis.

Requisitos

No es necesario estar en ayunas ni preparación especial.

Muestra: mínimo 10 ml de orina de la primera micción de la mañana. Conservar y enviar refrigerada.

Documentación: Peticionario general.



Otras pruebas específicas

Test Detox SYNLAB



Detox Test Evaluación de la detoxificación hepática

El hígado desempeña un papel predominante en el metabolismo, estando implicado en más de 13,000 reacciones. Una de sus funciones principales es la de detoxificación (o neutralización) de productos tóxicos, procedan estos del medio ambiente o sean generados por nuestro organismo.

Fases de la detoxificación hepática

La detoxificación hepática es el resultado de dos procesos enzimáticos: la fase I y la fase II.

Las enzimas de fase I transforman los productos tóxicos en formas intermedias más accesibles para la fase II. Estas formas intermedias son mucho más activas químicamente y, por lo tanto, más tóxicas. En la fase I participan un grupo numeroso de enzimas, que en conjunto se denominan citocromo P450. Un efecto secundario importante de esta fase es la producción de radicales libres. El antioxidante idóneo para neutralizar los radicales libres de la fase I, y que además sirve de plataforma para los procesos enzimáticos de la fase II, es el glutatión.

Las enzimas de fase II transforman los productos intermedios mediante diferentes vías, con el objetivo de neutralizarlos o de facilitar su eliminación por orina, heces o sudor. Estas vías son: glucuronidación, sulfatación, conjugación con glutatión, conjugación con glicina, metilación y acetilación. La adecuada actividad de estas vías depende de la disponibilidad de aquellos nutrientes (cofactores) que intervienen en las reacciones enzimáticas de fase II.



Alteraciones de la detoxificación hepática

Una fase I muy activa o rápida genera un incremento de productos tóxicos intermedios y de radicales libres. Asimismo, una fase II lenta da lugar al acúmulo de productos tóxicos intermedios.

En consecuencia, el desequilibrio entre las dos fases de la detoxificación hepática ocasiona el acúmulo de toxinas en el organismo, con los consiguientes efectos adversos para la salud.

Entre las enfermedades resultado de alteraciones de la detoxificación hepática caben destacar: sensibilidades químicas múltiples, reacciones farmacológicas adversas, alteraciones neurológicas, alteraciones del humor y del comportamiento, fibromialgia y fatiga crónica, alteraciones inmunitarias, inflamación crónica y cáncer, entre otras.

El buen funcionamiento de los sistemas de detoxificación hepática es fundamental para preservar la salud y evitar el desarrollo de enfermedades por acúmulo de productos tóxicos.

Test Detox

Los perfiles de evaluación de la detoxificación hepática actualmente disponibles son:

Perfil DEHE

Evaluación de la fase I y la fase II de la detoxificación hepática

- Fase I. Clearance de cafeína en saliva
- Fase II. Test de acetaminofeno y ác. acetilsalicílico en orina. Determinación de la glucuronidación, sulfatación, conjugación con glutatión y conjugación con glicina

Perfil DEHE2

Evaluación de la fase II de la detoxificación hepática.

Los mecanismos de la detoxificación hepática presentan una gran variabilidad individual, resultado de factores ambientales, de estilo de vida y también genéticos. En consecuencia, los resultados de los análisis posibilitan diseñar un programa personalizado de detoxificación hepática, focalizado en la nutrición, los suplementos nutricionales y en el estilo de vida.

Indicaciones

Los perfiles Test Detox están especialmente indicados en:

- Personas que deseen gestionar proactivamente su salud
- Pacientes con sensibilidades químicas múltiples, fibromialgia o fatiga crónica
- Pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo alteraciones metabólicas, de la inmunidad o inflamación

Requisitos

No es necesario estar en ayunas. Imprescindible seguir cuidadosamente las instrucciones facilitadas por el laboratorio para la correcta toma de la muestra. Incluye lista de medicamentos, alimentos y productos a evitar durante las 12 horas previas.

Muestra: Kit específico proporcionado por el laboratorio. Seguir instrucciones de toma de muestra. Muestra de Saliva o/y orina. Conservar y enviar las muestras refrigeradas.

Documentación: Peticionario general.

Test de polimorfismos genéticos

Gen	Polimorfismo	Alelos	Resultados
CYP1A1	rs1048943	*2	wt/wt
CYP1A2	rs2069514	*1C	wt/wt
CYP1A2	rs762551	*1F	wt/*1F
CYP1B1	rs1056836	*3	wt/wt
OGG1	rs1052133	Ser326Cys	Ser/Ser
SOD2	rs4880	Ala16Val	Val/Ala

Gen	Polimorfismo	Alelos	Resultados
APOE	rs7412	Cys158Arg	CC
APOE	rs429358	Cys112Arg	TT
GSTM1	N/A.	*0	*0/*0
GSTM3	rs7483	3209G>A	AG
GSTP1	rs1695	Ile105Val	Ile/Val
GSTT1	CNV	*0	*1*1
COMT	rs4680	Val158Met	Val/Met
MTHFR	rs1801133	677C>T	TC
MTHFR	rs1801131	1298A>C	AC
NAT2	rs1801280	*5A	wt/wt
NAT2	rs1799931	*7A/B	wt/wt
NAT2	rs1799930	*6A	wt/*6A
SULT1A1	rs9282861	*2	*2/*2



Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

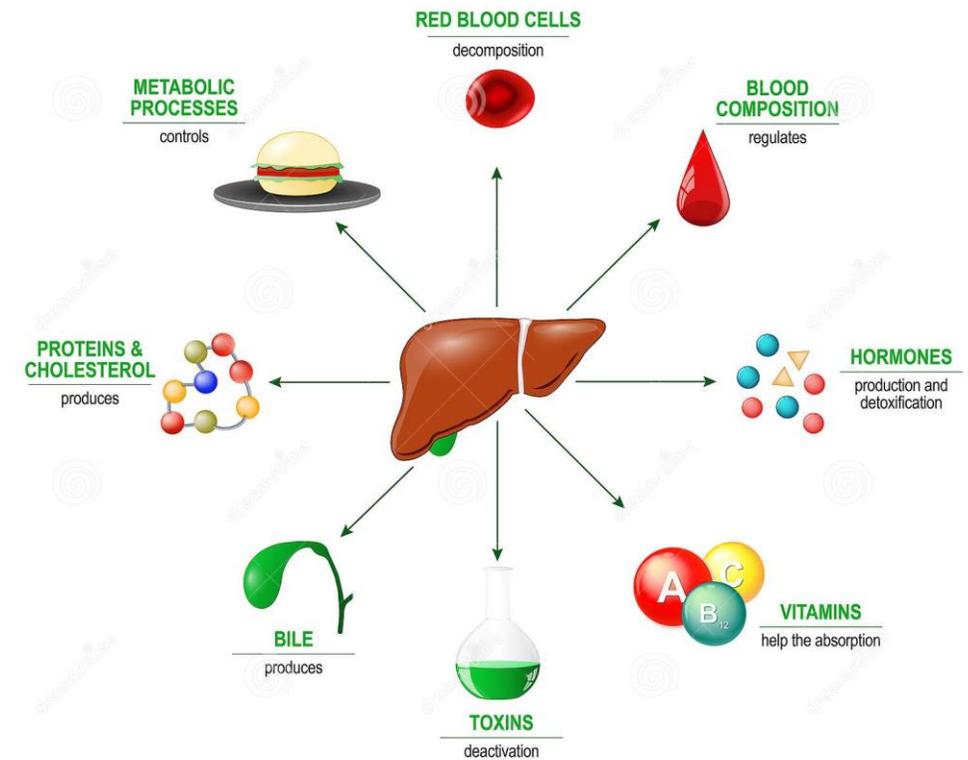
Patología y casos prácticos

Yolanda Márquez Ascaso

Patologías hepáticas

Los síntomas que pueden aparecer en alteraciones hepáticas pueden ser muy claros o se pueden confundir con otras patologías.

Functions of the healthy liver

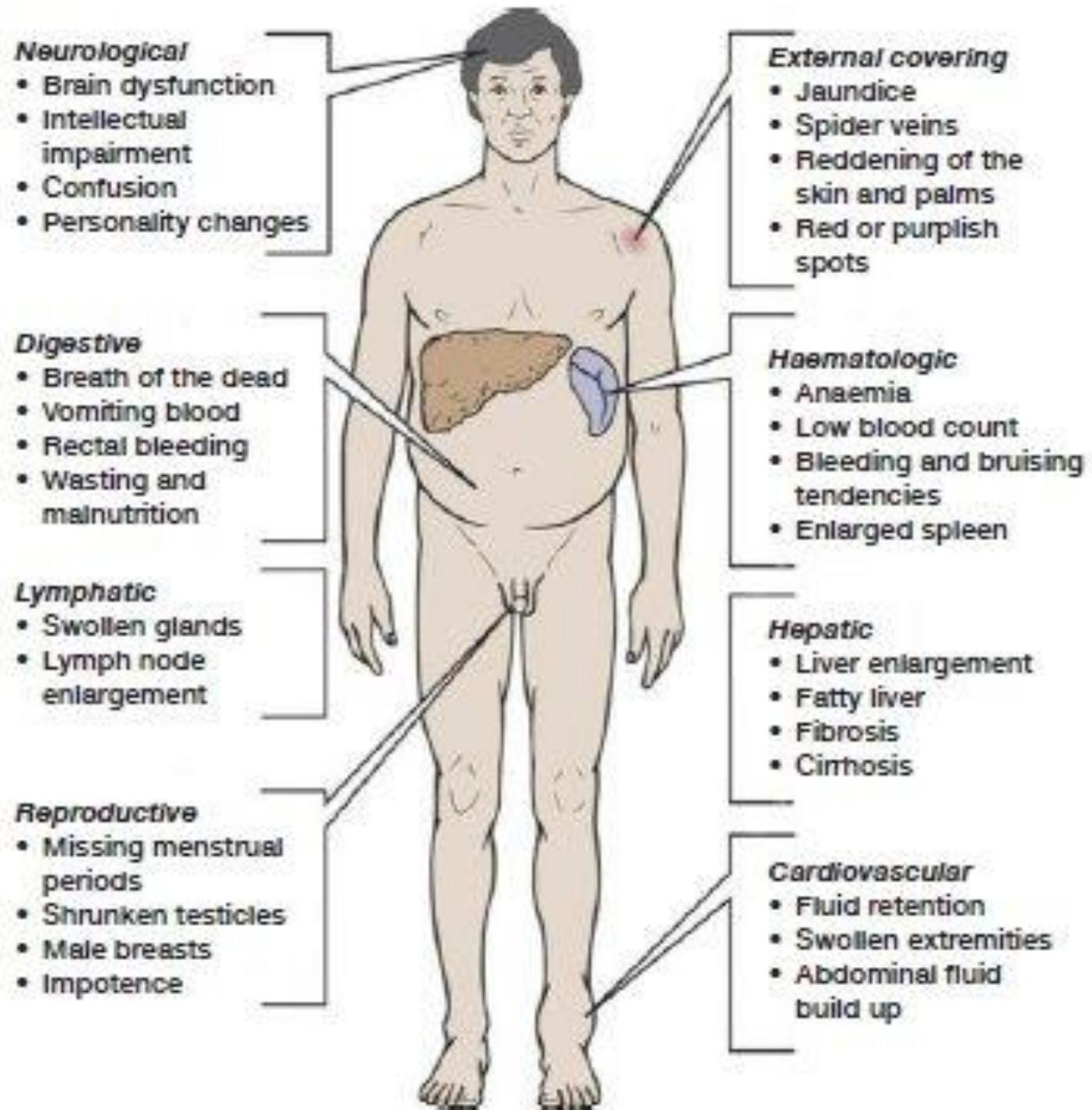




Síntomas de desequilibrio hepático

- Fatiga crónica. Debilidad.
- Afectación de la memoria. Dificultad de concentración. Migraña. Dolor de cabeza. Confusión. Desorientación. Cambios de humor.
- Sensibilidad a productos químicos, aditivos.
- Dolor articular, muscular. Calambres.
- Hipersensibilidad en la piel. Escozores. Sed excesiva.
- Respiración entrecortada. Congestión en los senos. Tos persistente.
- Visión borrosa. Sudores nocturnos.
- Alteraciones del apetito. Dolor abdominal. Diarrea. Sabor metálico.
- Electricidad estática. Vértigo.

SE PUEDE CONFIRMAR INTOXICACIÓN CUANDO EXISTEN 8 O MÁS SÍNTOMAS



DISRUPCIÓN ENDOCRINA

- Algunas toxinas se unen a receptores estrogénicos y pueden:
 - Mimetizar el efecto hormonal
 - Interferir en su actividad, transporte, eliminación
 - Activar genes que alteran el crecimiento y división celular-
Causan proliferación de tejido neoplásico.

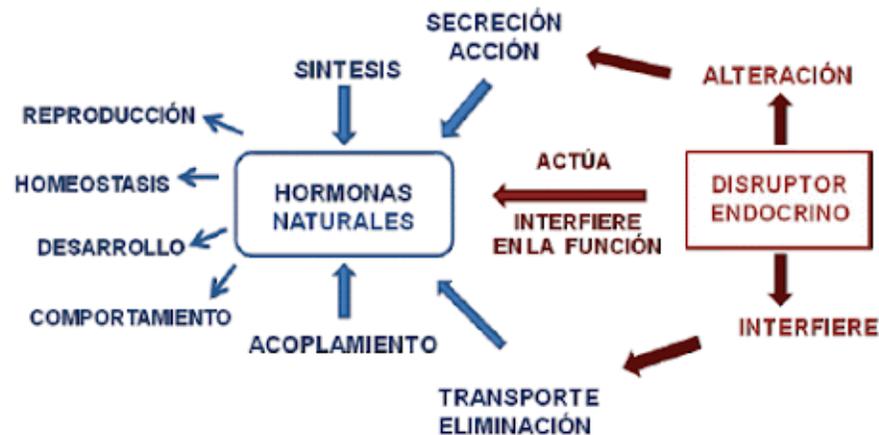
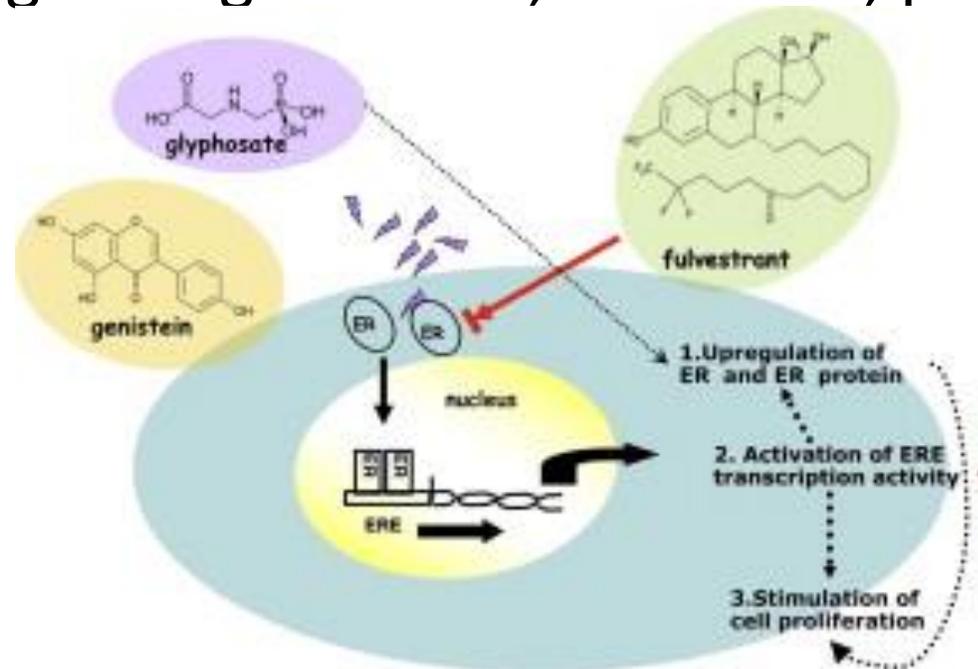


Fig. 1. Función y acción de las hormonas naturales y de los disruptores endocrinos en el organismo.

DISRUPTORES ENDOCRINOS

- Pesticidas: Atrazina, Glifosato
- PCB
- Fitoestrógenos: genisteína, cumestrol, β -sitosterol



Siriporn Thongprakaisang, Apinya Thiantanawat, Nuchanart Rangkadilok, Tawit Suriyo, Jutamaad Satayavivad. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 59, 2013, Pages 129-136, ISSN 0278-6915, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>.

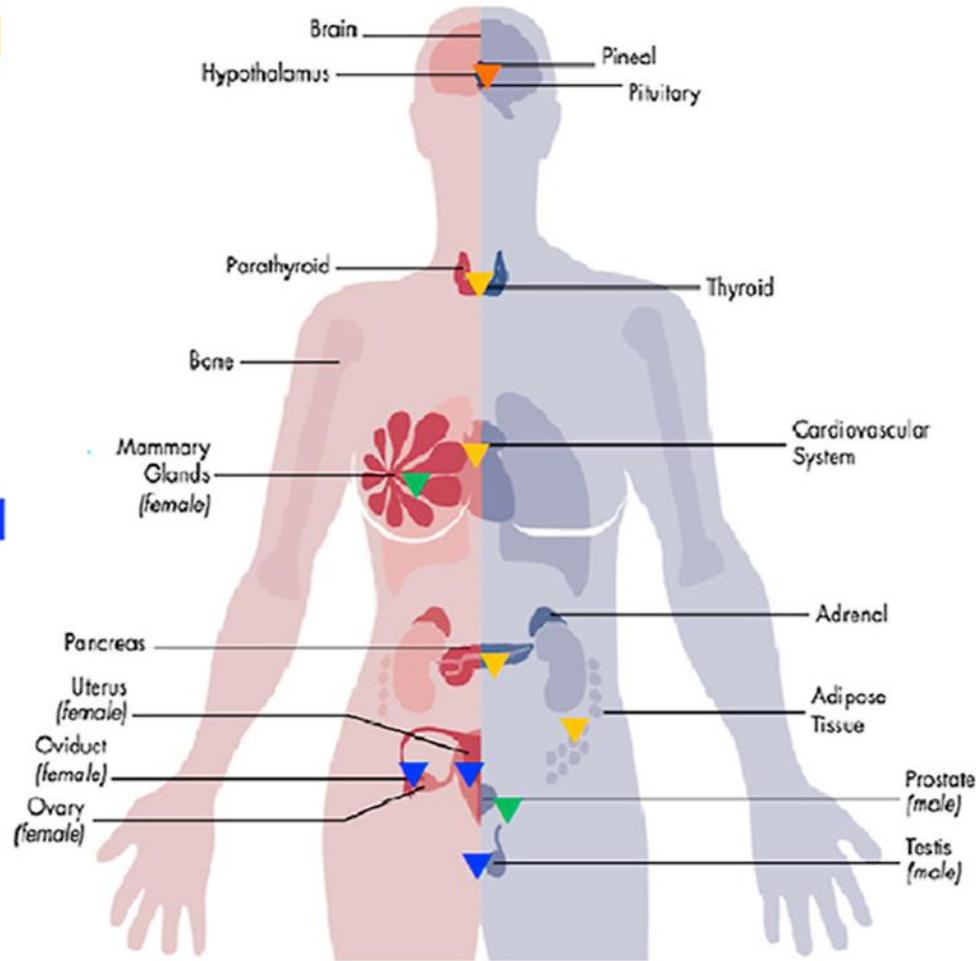
Bisfenol A

Metabolic alterations

- Overweight and obesity
- Fat tissue dysfunction
- Increase of body fat mass
- Hyperglycemia
- Insulin resistance
- Type 2 diabetes mellitus
- Thyroid dysregulation
- Hypertension
- Coronary heart disease

Reproductive disorders

- Hormonal alterations
- Precocious puberty
- Fetal growth restriction
- Preterm births and abortions
- Decreased fertility
- Ovarian and uterine hypertrophy
- Premature ovarian failure
- Reduced semen quality



Neurological disorders

- Psychomotor and mental development alterations
- Reduced cognitive ability
- Depression and anxiety
- Internalizing and externalizing behavior alterations
- Reduction of sexually dimorphic behavior

Hormone-dependent tumors

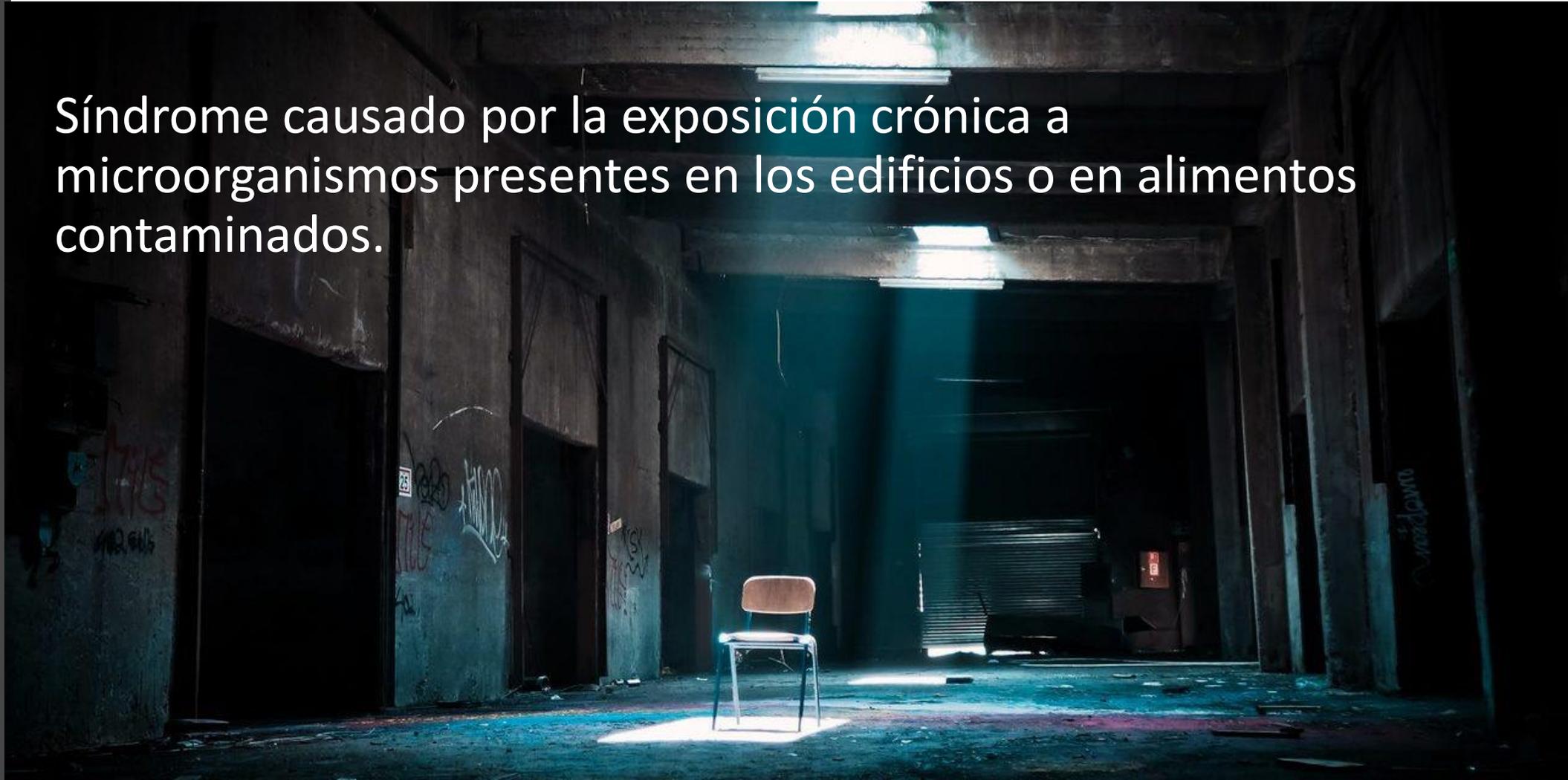
- Uterine leiomyoma
- Advanced endometriosis
- Malignant endometrial hyperplasia
- Endometrial, breast and prostate cancer

Modified from Gore et.al., 2015.



SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA (CRIS)

Síndrome causado por la exposición crónica a microorganismos presentes en los edificios o en alimentos contaminados.

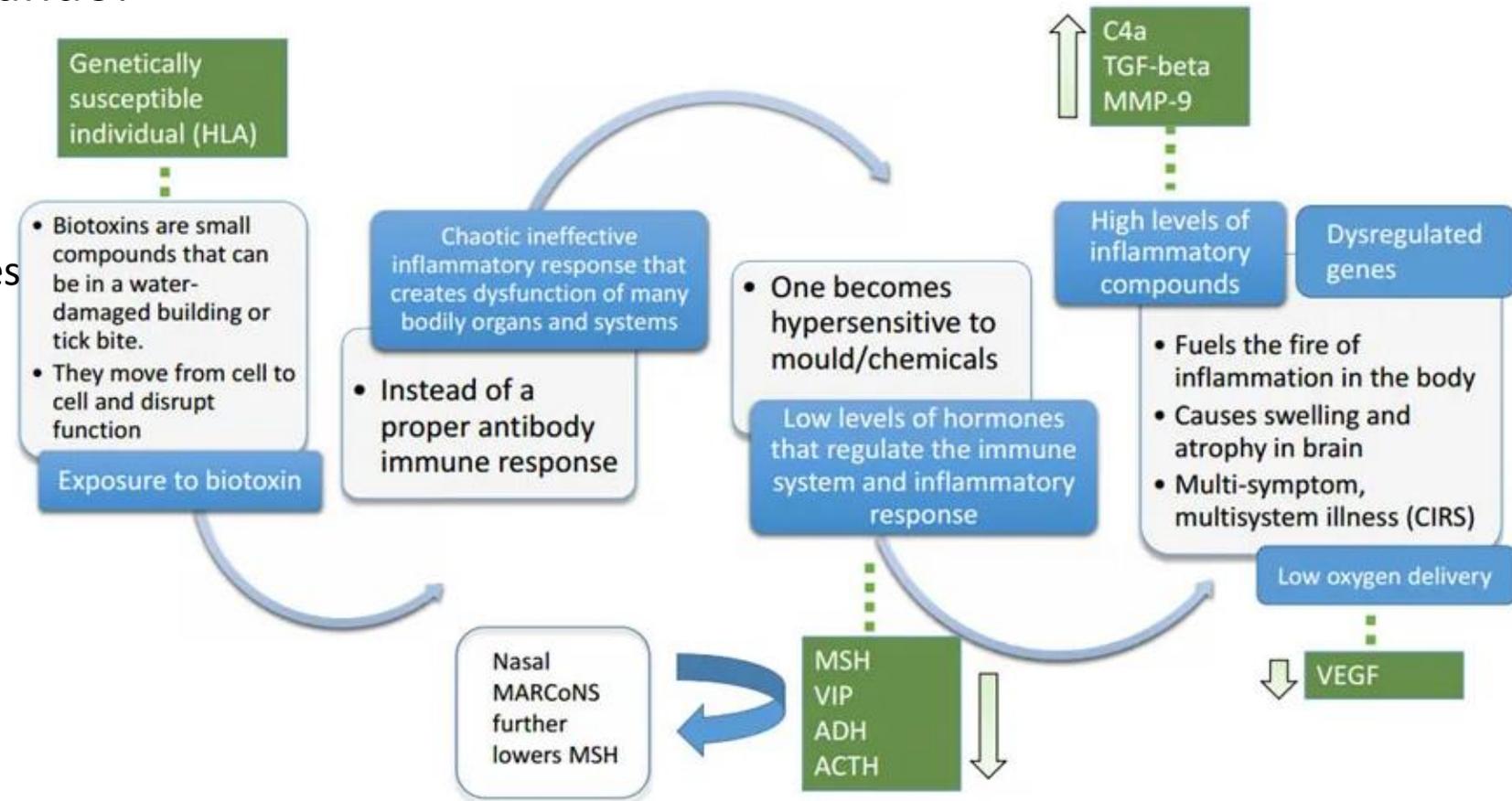




SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA CRÓNICA (CRIS)

Estos microorganismos producen biotoxinas que activan el sistema inmune, causando:

- Cansancio, irritación de mucosas, alteraciones gastrointestinales
- Dolor hipóxico, fibrosis, resistencia a la leptina, biofilm resistente a antibióticos...





RECOMENDACIONES INTEGRATIVAS

EVITAR EXPOSICIÓN

- Ambientes ventilados y secos
- Alimentación ecológica
- Agua filtrada
- Cosméticos y productos de limpieza naturales
- Evitar contaminación i productos con plásticos

RECUPERAR NEUROPEPTIDOS

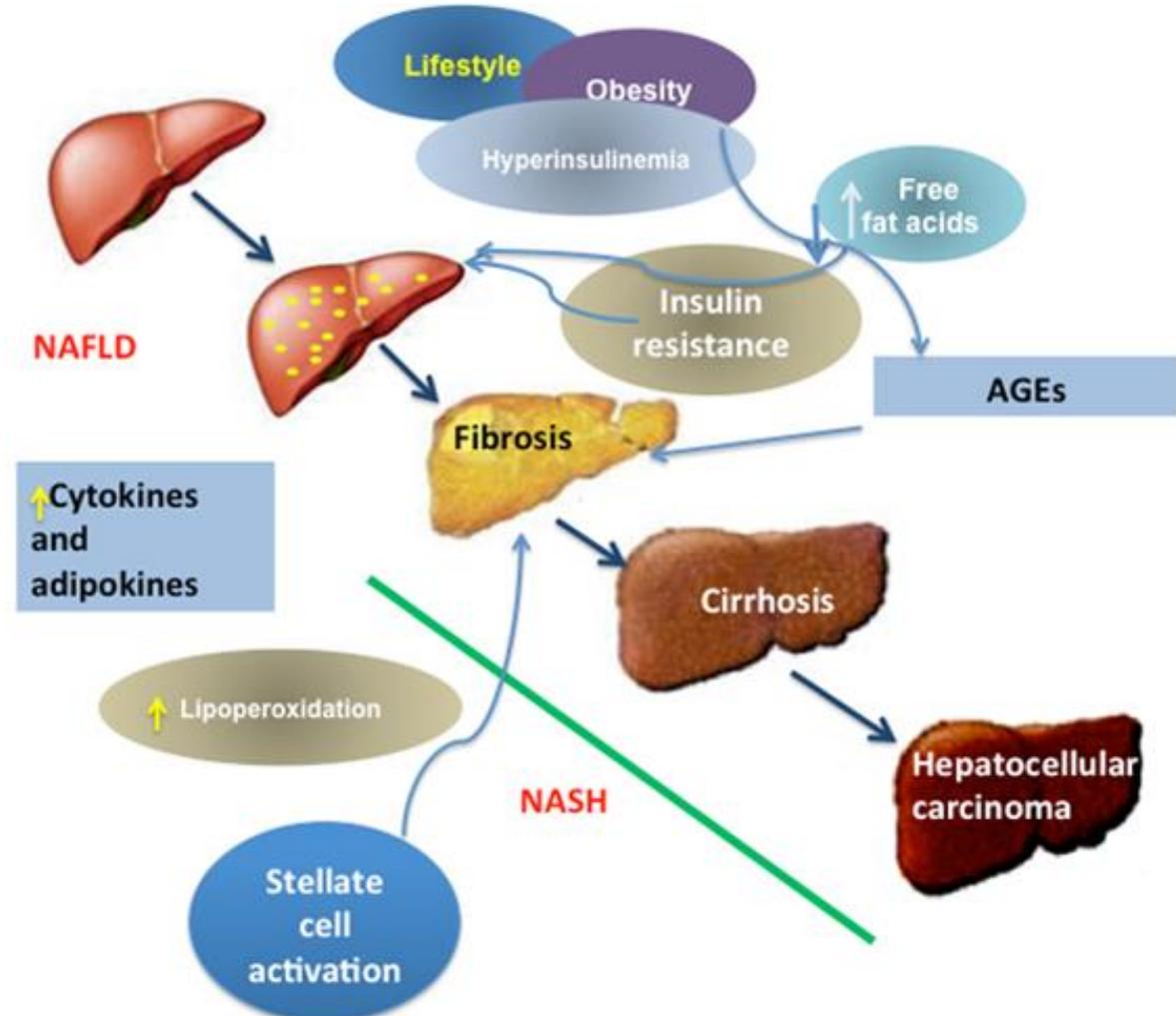
- Sol
- Ayuno intermitente
- Relaciones sociales
- Técnicas de relajación
- Sauna
- Ejercicio

SUPLEMENTACIÓN

- Clorella, Glutati3n
- Trifala
- Lactoferrina
- AE tomillo, clavo
- B3lsamo de Per3

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFL)

La acumulación de triglicéridos en más del 5% de hepatocitos será la causante de la esteatosis, que puede empeorar hasta cirrosis (fibrosis de los hepatocitos y pérdida de función) o cáncer hepático.

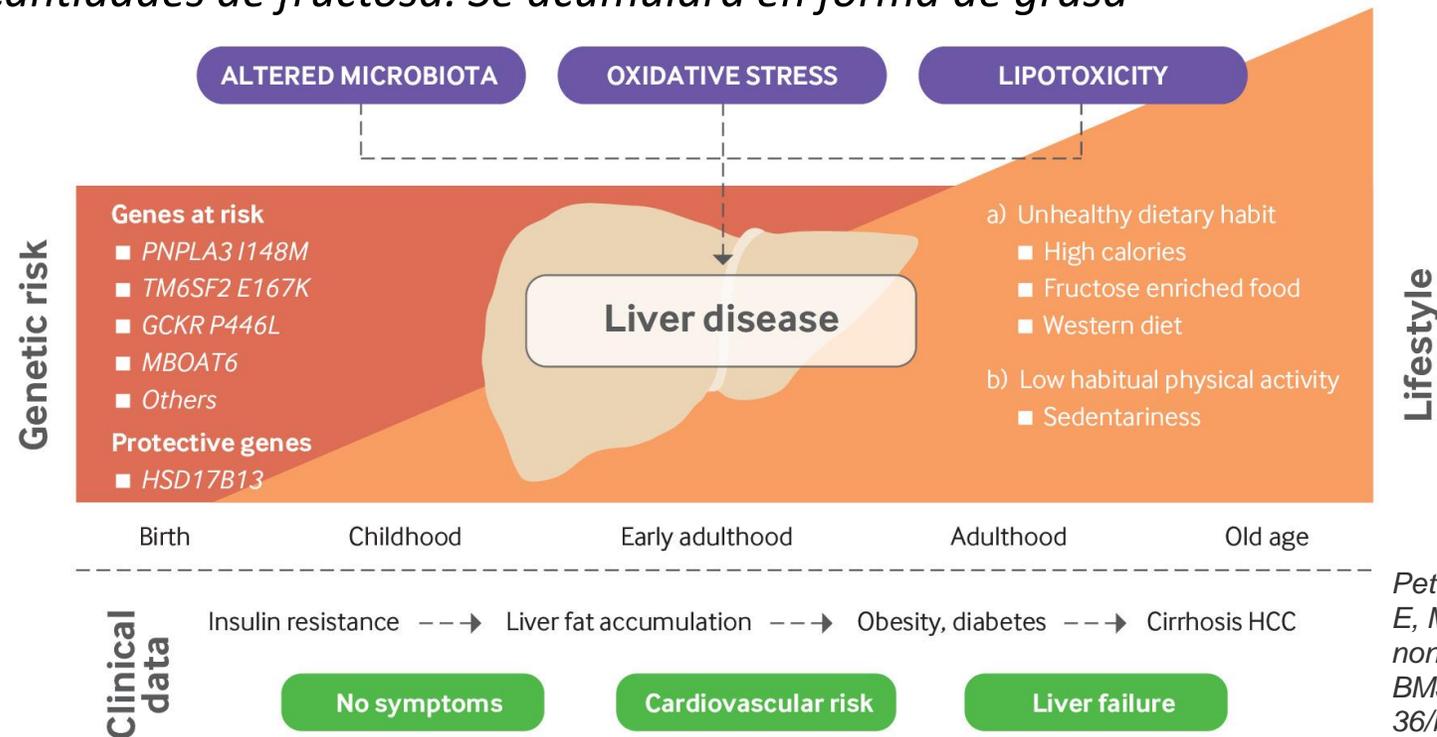


HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFL)

Las causas más comunes son:

- Alimentación: consumo de FRUCTOSA*, carbohidratos y grasas modificadas.
- Infecciones.
- Tóxicos.

**nuestro organismo no está preparado bioquímicamente para el procesamiento de grandes cantidades de fructosa. Se acumulará en forma de grasa*



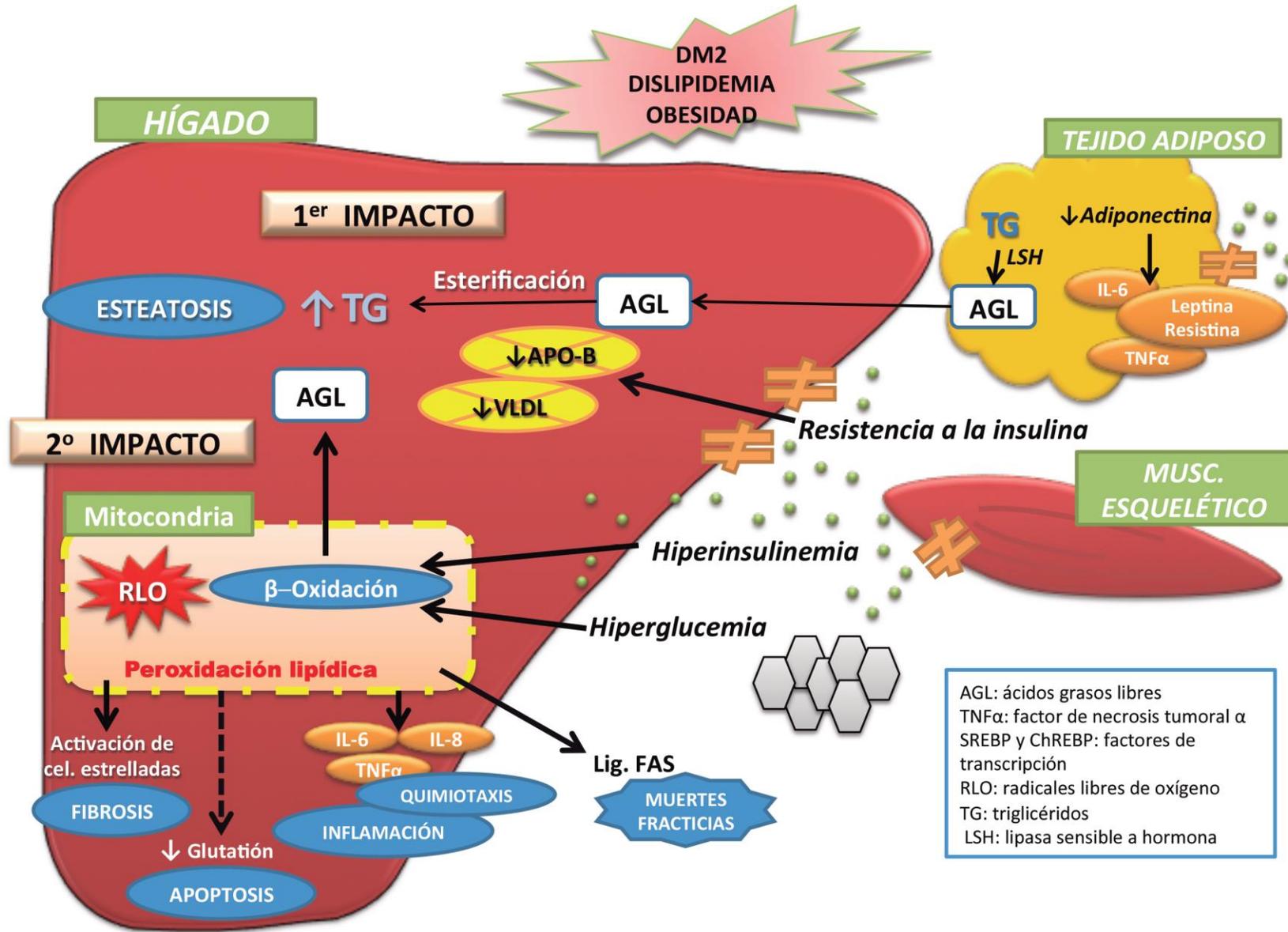
Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. BMJ 2021; 372 :m4747 doi:10.1136/bmj.m4747

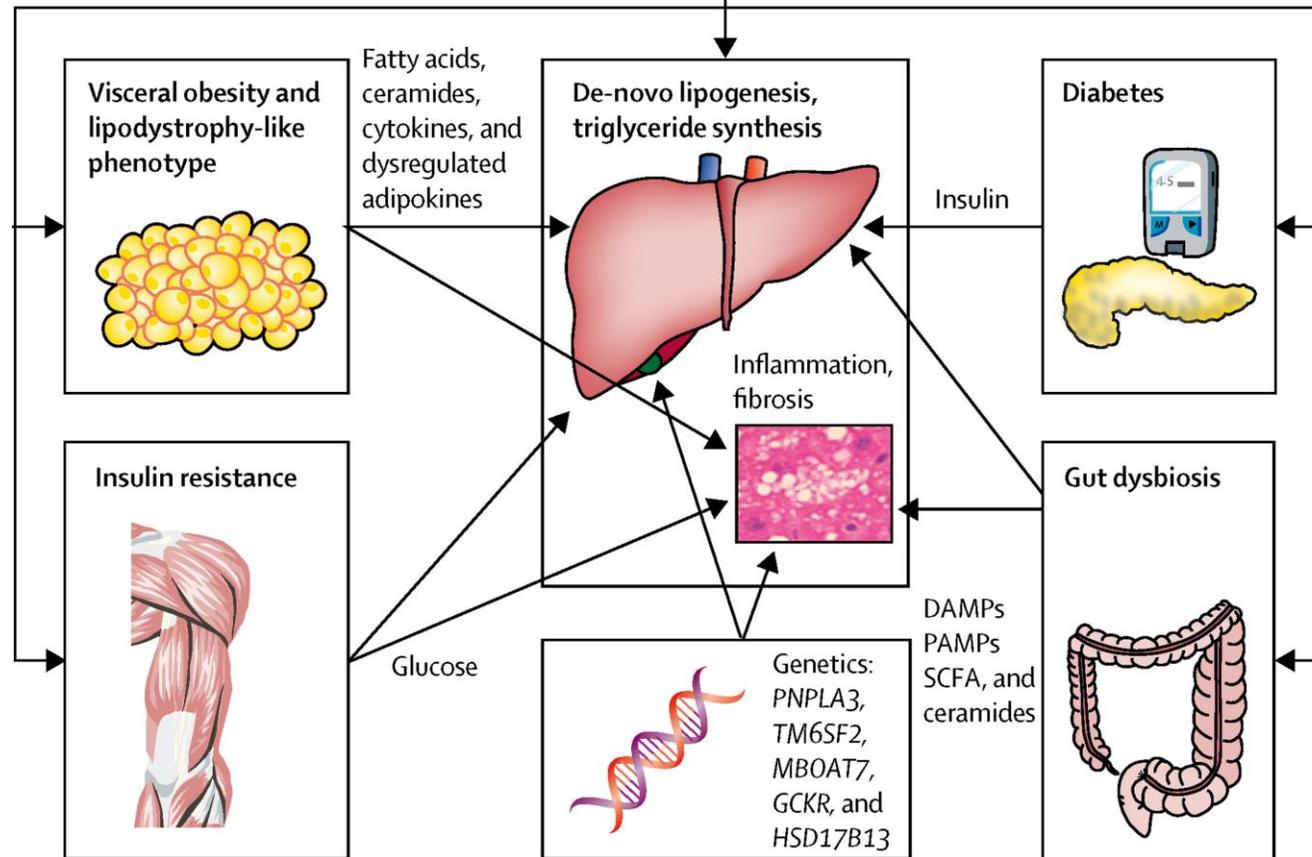
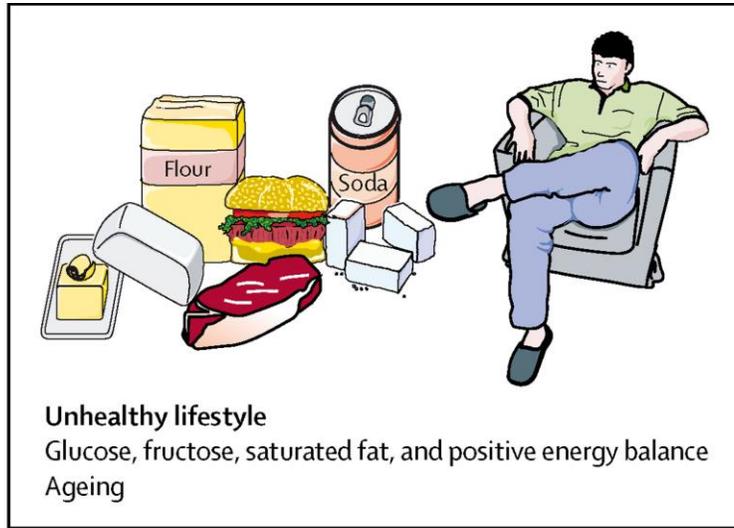


HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFL)

- El origen de la esteatosis puede ser por:
 - Llegada de quilomicrones desde el intestino (ingesta de grasa)
 - Lipólisis de adipocitos hipertrofiados- Llegada de AG libres, reacción inmune e inflamación de bajo grado.
 - Lipogénesis hepática de novo- la resistencia a la insulina periférica causa un aumento en la captación de glucosa hepática (ingesta de carbohidratos)

Etiopatogenia de la EHGNA





Stefan, Norbert; Häring, Hans-Ulrich; Cusi, Kenneth (2018). Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, (), S2213858718301542-. doi:10.1016/S2213-8587(18)30154-2



RECOMENDACIONES INTEGRATIVAS

ALIMENTACIÓN

- Evitar productos industriales ricos en:
 - Fructosa
 - Grasas procesadas

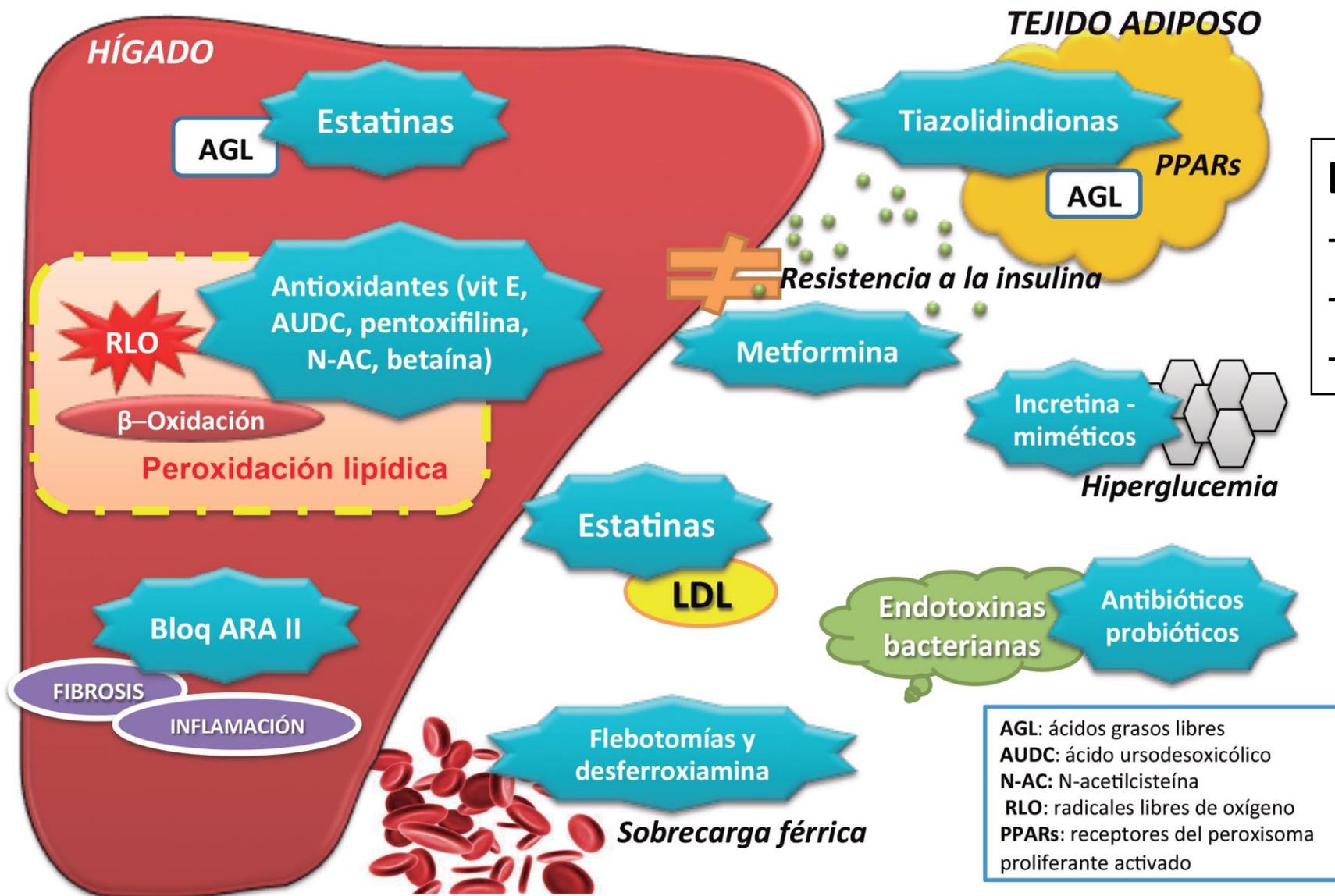
RITMO CIRCADIANO

- Sincronizar las ingestas con el ciclo de la insulina
- Restringir los carbohidratos por la noche

ESTILO DE VIDA

- Actividad física
- Sueño de calidad
- Contacto con la naturaleza
- Relaciones sociales

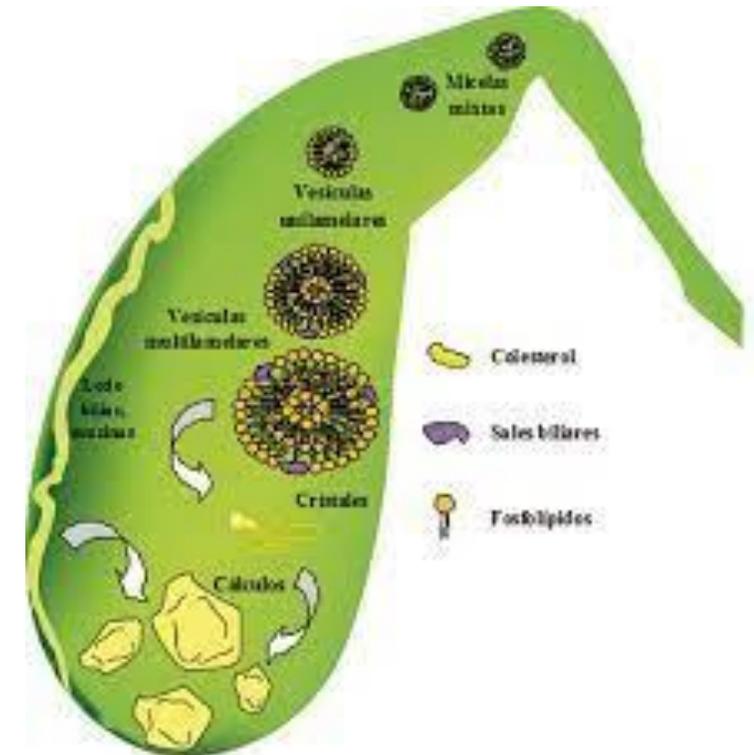
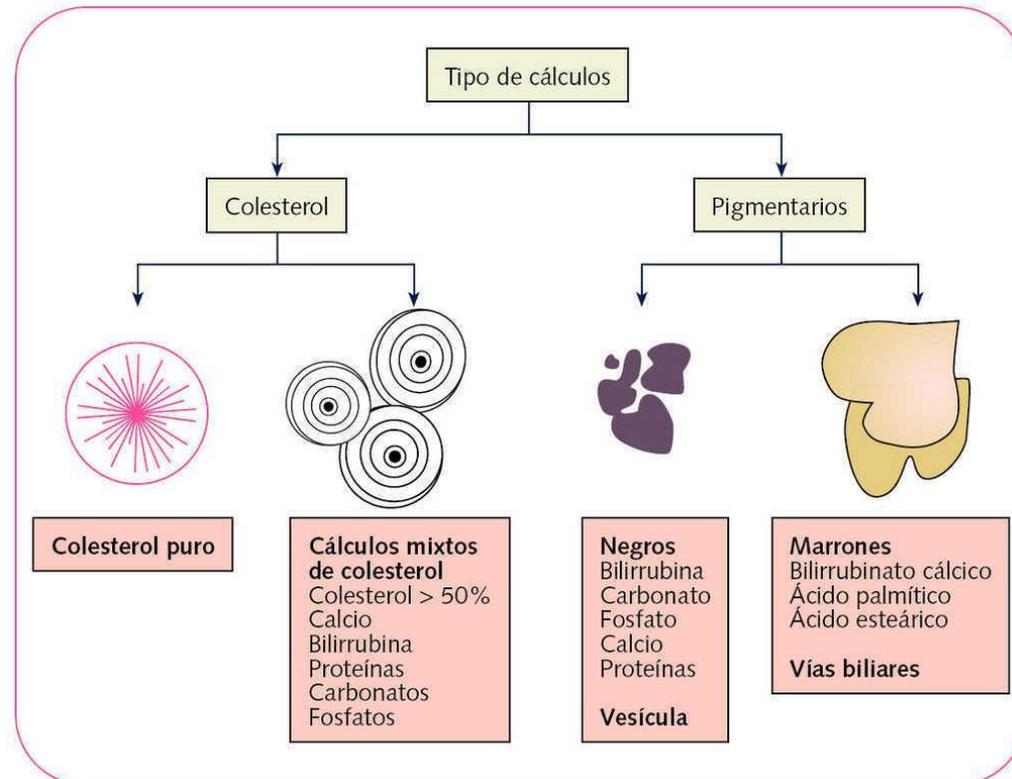
Opciones terapéuticas en la EHGA



Martín-Domínguez, Verónica, González-Casas, Rosario, Mendoza-Jiménez-Ridruejo, Jorge, García-Buey, Luisa, & Moreno-Otero, Ricardo. (2013). Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(7), 409-420. <https://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000700006>

CÁLCULOS BILIARES

- Las litiasis se producen por sedimentación de partículas (80% de colesterol y el resto de calcio y/o bilirrubina).





CÁLCULOS BILIARES

- Son 4 veces más frecuentes en mujeres, en obesidad, diabetes, dislipemias y consumo de anticonceptivos.
- También influye la ingesta frecuente de alimentos y el tipo de alimentación.

Características de los cálculos biliares			
Tipos	Colesterol puros/mixtos	Pigmentarios negros	Pigmentarios pardos
Predominio geográfico	Países desarrollados	Mundial	Oriente
Origen	Vesicular	Vesicular	Vesicular y VBP
Condiciones asociadas	Obesidad Embarazos Historia familiar Rápida pérdida peso Diabetes Hipertrigliceridemia Nutrición parenteral total THS Bajo nivel de HDL	Hiperhemólisis primaria o adquirida Abuso de alcohol Cirrosis Caquexia en ancianos	Estasis biliar Infección biliar
Radiopacidad	50% aprox.	50% aprox.	No
Recurrencia tras cirugía	Posible	No	Frecuente

HDL: lipoproteínas de alta densidad; THS: terapia hormonal sustitutiva; VBP: vía biliar principal.



CÁLCULOS BILIARES

La mayoría de los casos cursan de forma asintomática, en otros pueden aparecer:

DISPEPSIA BILIAR:

- Flatulencia
- Náuseas, vómitos
- Inflamación abdominal
- Intolerancia a las grasas

COLECISTITIS:

- Inflamación de la vesícula
- Cólicos biliares
- Dolor epigástrico

Pancreatitis

Ictericia obstructiva

Orina oscura, heces arcillosas

Dolor irradiado en escápula derecha

Fiebre o escalofríos

En 15min-5h, elevación de:

- Bilirrubina sérica
- Fosfatasa alcalina



RECOMENDACIONES INTEGRATIVAS

- En ayunas, tomar una cs de AOVE y una cs de zumo de limón o vinagre de manzana.
- Suplementación con jarabes de hierbas amargas con efecto colerético y colagogo.
- En caso de extracción de VB, suplementar con enzimas digestivos y bilis.

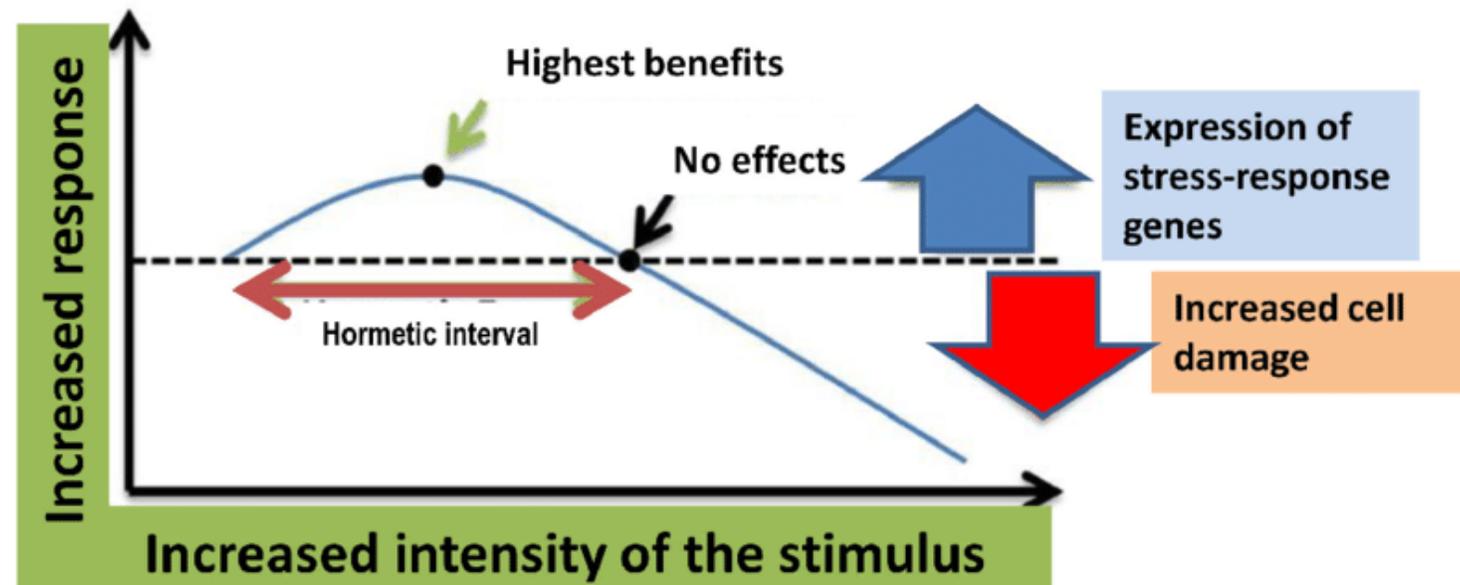


HORMESIS

Es la respuesta adaptativa celular a un estrés moderado y, generalmente, intermitente.

Hormesis: lo que no mata, nos hace más fuertes

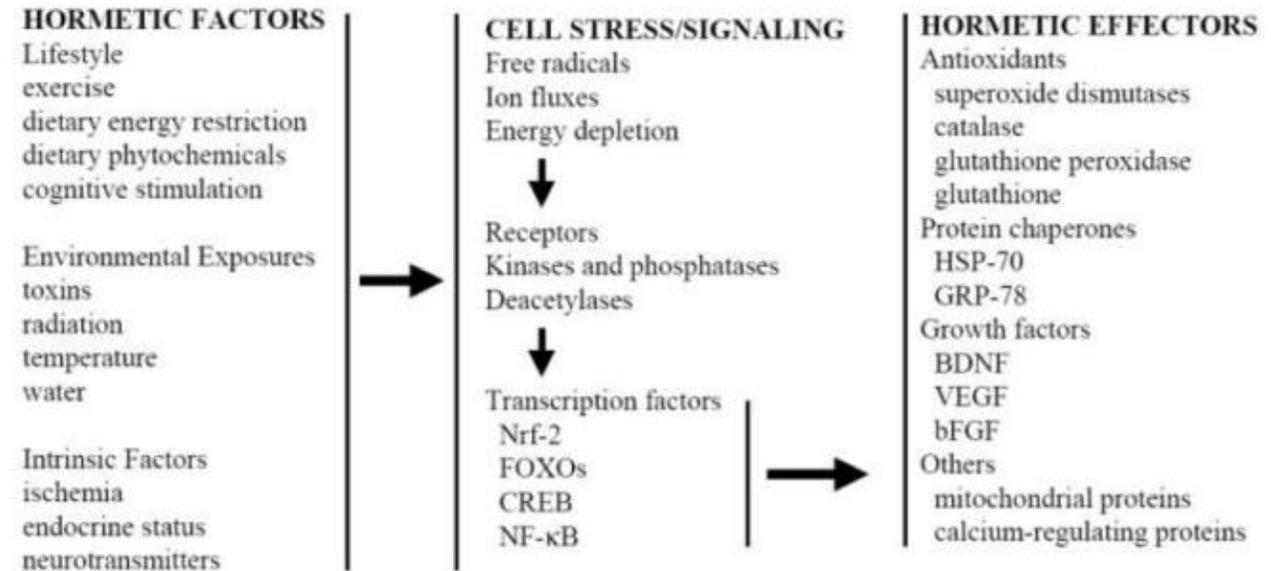
The biphasic hormetic response to stressors





HORMESIS

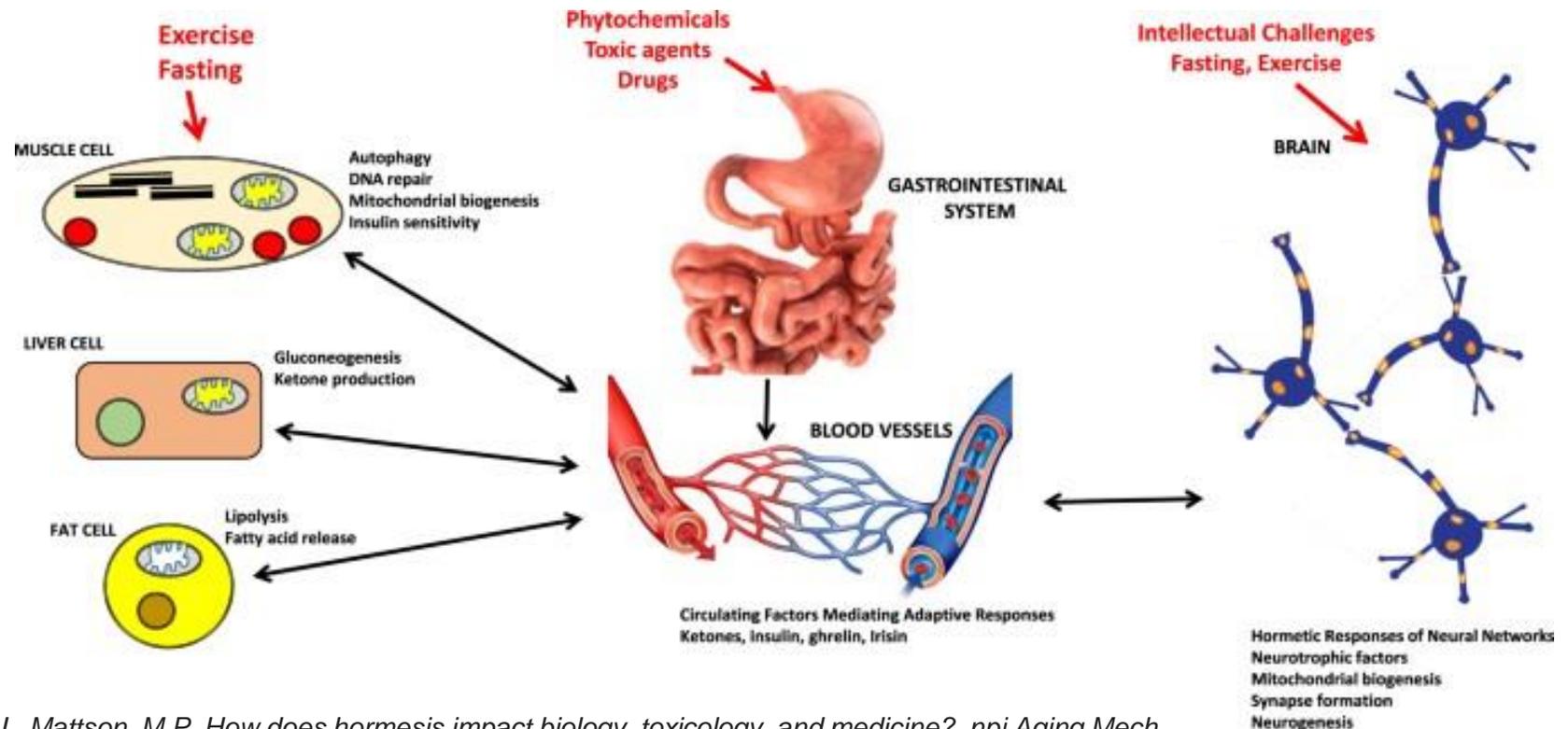
Los factores estresantes pueden ser: ejercicio, ayuno, temperatura, estimulación cognitiva, exposición a fitoquímicos (espinacas, crucíferas, aceite de oliva, alimentos con AGPI, ajo, té verde, uvas).



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2248601/>

HORMESIS

Suplementación con efecto hormético: flavonoides, zinc, resveratrol, vitamina C, selenio, *Terminalia chebula*, ácido lipoico, sulforafano...



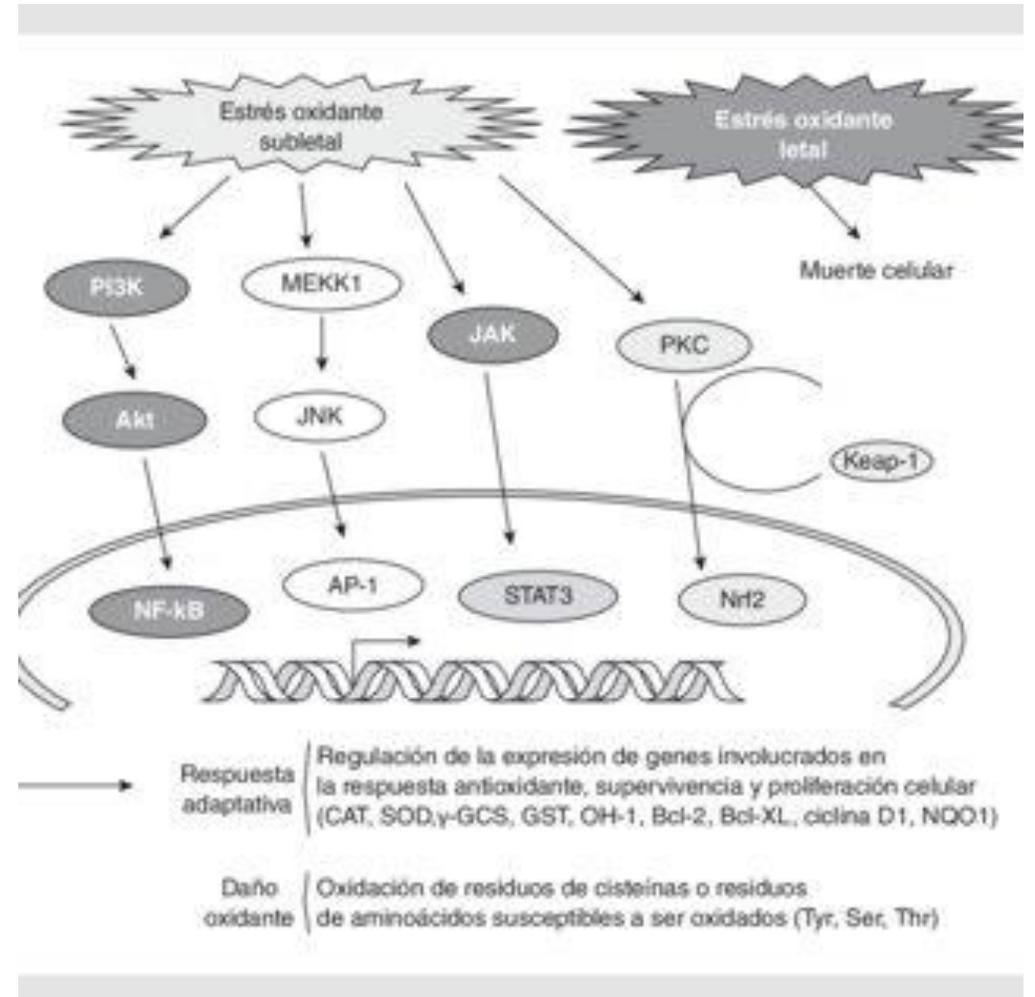
HORMESIS

- Esta situación activa enzimas y factores de transcripción que sintetizan:

Proteínas protectoras* y de restauración, factores de crecimiento, enzimas antioxidantes, proteínas mitocondriales.

*Proteína NrF2- reguladora de genes implicados en la síntesis de enzimas antioxidantes, reparación de proteínas y control de la inflamación.

(En situaciones de permeabilidad intestinal o disbiosis se bloquea el gen de NrF2)





CASO PRÁCTICO 1

Una mujer de 30 años nos pide un antiinflamatorio para sus dolores de regla. Le hacemos preguntas para conocer sus períodos menstruales, la calidad del sueño, el estrés, otras patologías que sufra, y nos comenta que:

- Lleva un ritmo de vida bastante acelerado y le cuesta descansar bien por las noches.
- sufre rinitis i alergia primaveral.
- Acostumbra a tener síndrome premenstrual y dolor de cabeza días antes de la menstruación.





CASO PRÁCTICO 1- PROPUESTA

Se trata de una mujer metiladora lenta con acumulación de estrógenos después de la ovulación. Su descanso es de mala calidad, de manera que, no podrá realizar correctamente la detoxificación hepática nocturna.

Tratamiento integrativo:

- Alimentación antiinflamatoria: pescado azul, semillas de sésamo, nueces, cúrcuma.
- Alimentos ricos en Magnesio y donadores de grupos Metilo (cebolla, ajo, crucíferas, alcachofa, zanahoria y remolacha. Té verde).
- Suplementación: plantas detoxificantes hepáticas. Melatonina. Control del estrés.





CASO PRÁCTICO 2

Un chico de 20 años nos consulta sobre su estado de salud. No se termina de encontrar bien y busca una solución natural efectiva, ya que lleva mucho tiempo con tratamiento antihistamínico, corticosteroide y antibiótico.

Nos cuenta que de siempre ha sufrido infecciones de repetición del aparato respiratorio (bronquitis, sinusitis, rinitis...).

Para tener una visión más integrativa de su salud, le preguntamos sobre antecedentes importantes y su entorno.

Descubrimos que es celíaco y que se alimenta habitualmente con maíz y productos elaborados con harina de maíz.

Nos comenta que vive en una casa antigua con humedades en algunas zonas.

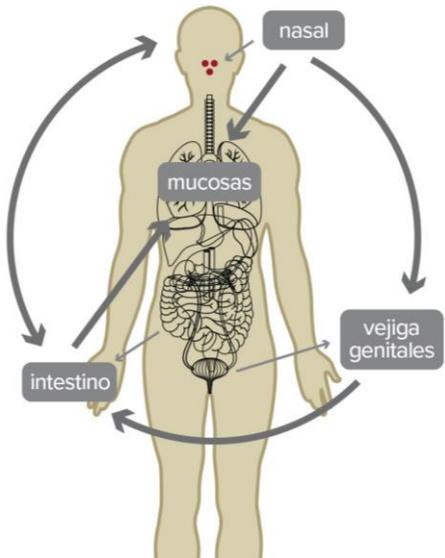


CASO PRÁCTICO 2- PROPUESTA

Sufre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Crónica, debido a la posible intoxicación por hongos (Biotoxinas) presentes en las humedades de la casa y en los alimentos de maíz.

Tratamiento integrativo:

- Regular el sistema inmunitario a través de los intestinos (Glutamina).
- Solucionar las humedades de la casa
- Alimentación con maíz ecológico o otros cereales sin gluten.





CASO PRÁCTICO 3

Un cliente de 60 años, habitual de la farmacia, viene a buscar su medicación habitual para el colesterol, hipertensión arterial, hiperuricemia y EPOC. Nos comenta que últimamente está notando que la medicación no le siente bien.

Por los síntomas que nos describe, tiene muchas probabilidades de Reacción Adversa a Medicamentos.

Sus hábitos de vida no son muy saludables, ya que: consume alcohol, fuma, es sedentario y su alimentación incluye carne de cerdo, embutidos, snacks y bollería industrial.





CASO PRÁCTICO 3- PROPUESTA

Nuestro cliente se está intoxicando con su medicación, debido a un enlentecimiento de la Fase I hepática. Los CYPs están inhibidos por los hábitos de vida que sigue y su posible competitividad con los medicamentos.

Tratamiento integrativo:

- Reeducación en hábitos de vida: fruta, verdura, pescado, huevos, legumbres. Limitar el alcohol, tabaco, grasas industriales y alimentos procesados.
- Sugerir la realización de una prueba para identificar los polimorfismos hepáticos (Detoxgenes).
- Suplementación para ayudar la Fase I: plantas amargas, cofactores implicados (vitaminas y minerales).
- Plan integrativo para el síndrome metabólico: ejercicio, biorritmos, sueño...





Gracias ;)