



MÓDULO 1.

Fundamentos del sistema nervioso y la mitocondria

Introducción al sistema nervioso central

Raquel García y Maria Cosp

2021



Bases estructurales de la neurobiología	4
Estructura y función general del tejido nervioso.....	4
Tipos celulares.....	4
Morfología de la neurona.....	6
Potenciales de membrana.....	6
Potencial de membrana en reposo	6
Potencial de acción.....	7
Sinapsis	9
Sistema nervioso central.....	11
Sistema límbico	11
Corteza cerebral	16
Neurotransmisores y sus receptores	17
GABA	17
Glutamato	20
Acetilcolina	22
Dopamina	23
Noradrenalina y Adrenalina	30
Serotonina	31
Apéndices.....	38
Planos y cortes cerebrales.....	38
Lóbulos y áreas cerebrales	39
Resumen de los neurotransmisores más importantes del SNC.....	40
Bibliografía	41



Bases estructurales de la neurobiología

Estructura y función general del tejido nervioso

El tejido nervioso es un derivado ectodérmico, por tanto un tejido epitelial altamente especializado. No hay matriz extracelular, ya que el espacio extracelular está muy reducido (10 nm). A diferencia de otros tejidos epiteliales, este tejido está vascularizado pero nunca hay contacto entre el sistema vascular y las neuronas. Además, es un tejido con células excitables y responde a estímulos produciendo respuestas. El sistema nervioso comprende toda la masa de tejido nervioso presente en el organismo.

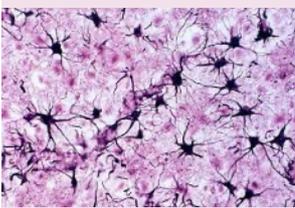
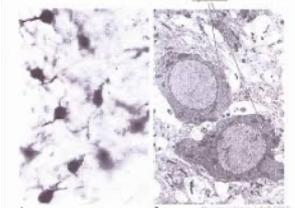
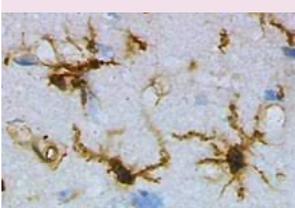
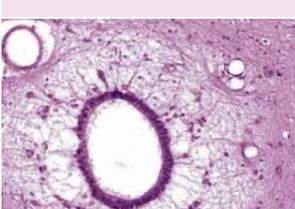
La función del tejido nervioso es la comunicación: recepción, generación y transmisión de señales. Las señales viajan por las neuronas en forma de corrientes iónicas (oscilaciones puntuales en la membrana) a lo largo de la superficie neuronal. La transmisión de estas señales de una neurona a otra se produce principalmente mediante receptores químicos acoplados a canales iónicos: sinapsis química.

La membrana celular de las neuronas (formada por una bicapa lipídica de fosfolípidos) garantiza la estructura y actividad eléctrica: soporta canales iónicos, proteínas de membrana, receptores de neurotransmisores y enzimas. Su composición es fundamental para garantizar la función cognitiva y emocional (muchas enfermedades del sistema nervioso tiene origen en alteraciones de la membrana neuronal).

Tipos celulares

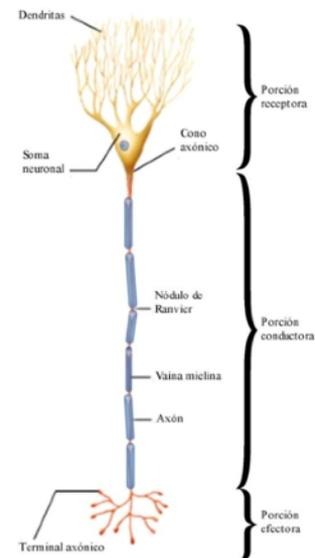
El tejido nervioso está constituido por neuronas y células de glía que se agrupan para formar el parénquima nervioso del sistema nervioso central, los ganglios y las terminaciones nerviosas.

- **Neuronas.** Son las unidades básicas del sistema nervioso (10^{10} - 10^{12}). Generan y transmiten señales eléctricas (base de la función). Hay una gran diversidad morfológica, molecular (neuroquímica) y funcional.
- **Células de glía.** Rellenan los espacios entre las neuronas, haciendo de sostén, nutriendolas y modulando su función. Se diferencian 4 tipos: astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células ependimarias.

Células neurogliales		Estructura	Función
Asrocitos		Tienen cuerpos celulares pequeños y prolongaciones que se ramifican y extienden en todas las direcciones	Sostén, aislantes eléctricos, limitan la diseminación de los neurotransmisores, almacenan glucógeno, captan K^+ y fagocitan. Son la base anatómica de la barrera hematoencefálica.
Oligodendrocitos		Tienen cuerpos celulares pequeños y prolongaciones delicadas	Son los responsables de la formación de la vaina de mielina de las fibras nerviosas (las células de Schwann son las células mielinizantes del sistema nervioso periférico)
Microglía		Son las más pequeñas, están dispersas por todo el SNC. De sus cuerpos celulares se originan prolongaciones ramificadas con numerosas proyecciones	Están inactivas y proliferan en respuesta al daño o patología volviéndose activamente fagocíticas. Morfológicamente pasan de un estado ramificado a un fenotipo redondeado, similar al de los macrófagos.
Ependimarias		Forman una capa única de células cúbicas que poseen microvellosidades y cilias.	Revisten las cavidades del encéfalo y el conducto central de la médula espinal. Las cilias son móviles y contribuyen al flujo del líquido cefalorraquídeo.

Morfología de la neurona

1. **Soma neuronal** (pericarion): Contiene el núcleo y ramificaciones (neuritas). Dos tipos: dendritas y axón.
2. **Dendritas**: Ramificaciones que emergen del soma. Se ramifican y adelgazan, normalmente con forma de Y. Patrón complejo y variable de ramificación. Contienen espinas dendríticas, protuberancias de las dendritas que son zonas de contacto sináptico.
3. **Axón**: Normalmente único. Emerge del soma o dendrita 1ª. Adelgazan pronto y mantienen un grosor constante y fino. Forman ramificaciones o colaterales axónicas.



Potenciales de membrana

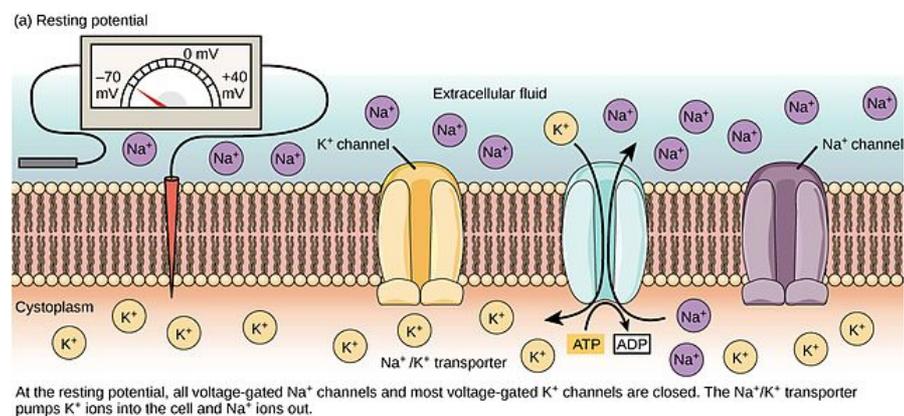
Potencial de membrana en reposo

Como hemos dicho, las señales viajan por las neuronas en forma de cambios en el potencial eléctrico de sus membranas. Cuando la neurona está en reposo la distribución de los electrolitos a ambos lados de la membrana neuronal es asimétrica, de manera que se acumula un exceso de iones negativos (aniones) en el interior y un exceso de iones positivos (cationes) en el exterior. El efecto resultante es el establecimiento de un "potencial de membrana" entre el interior y el exterior de la célula. Los iones sodio, potasio y cloro (especialmente los dos primeros), son los que participan de manera importante en el desarrollo de los potenciales de membrana. Los principales factores que explican esta distribución asimétrica de los iones y el potencial negativo dentro de la célula son:

1. La actividad de la bomba Na^+/K^+ : saca 3 iones Na^+ e introduce únicamente 2 iones K^+ (en cada ciclo se pierde una carga positiva dentro de la célula).

2. La membrana es más permeable al K^+ que al Na^+ , por lo que el K^+ se mueve más fuera de la célula a favor de gradiente de concentración que el Na^+ .
3. En el interior de la célula hay un exceso de proteínas y fosfatos orgánicos de carga negativa con respecto al exterior.

Todo esto hace que el potencial de membrana en reposo de las células nerviosas sea de **-70mV**.



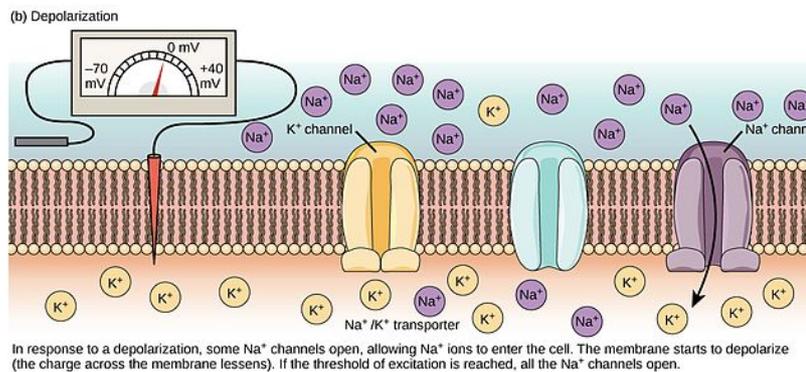
Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana, 2016

Potencial de acción

Repasemos qué ocurre en la membrana de nuestras neuronas antes, durante y después de su activación:

1. **Reposo:** la célula en condiciones normales presenta un potencial de reposo negativo en la cara interna de la membrana y se dice que está polarizada (-70 mV).
2. **Potencial graduado:** tras la aplicación de un estímulo algunos canales del Na^+ se abren, despolarizando a la célula.
3. **Potencial de acción:** si se alcanza el umbral de despolarización de disparo (del orden de 15-30 mV por encima del de reposo) se produce el potencial de acción que se transmitirá de forma autorregenerativa por toda la membrana. Se abren los canales de Na^+ dependientes de voltaje, por lo que la membrana se vuelve

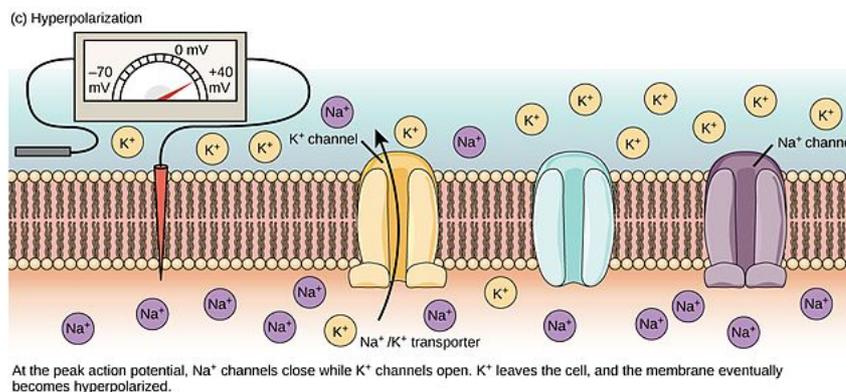
muy permeable a la entrada de Na^+ y se produce la espiga de despolarización, el potencial se incrementa con rapidez en dirección positiva (se invierte).



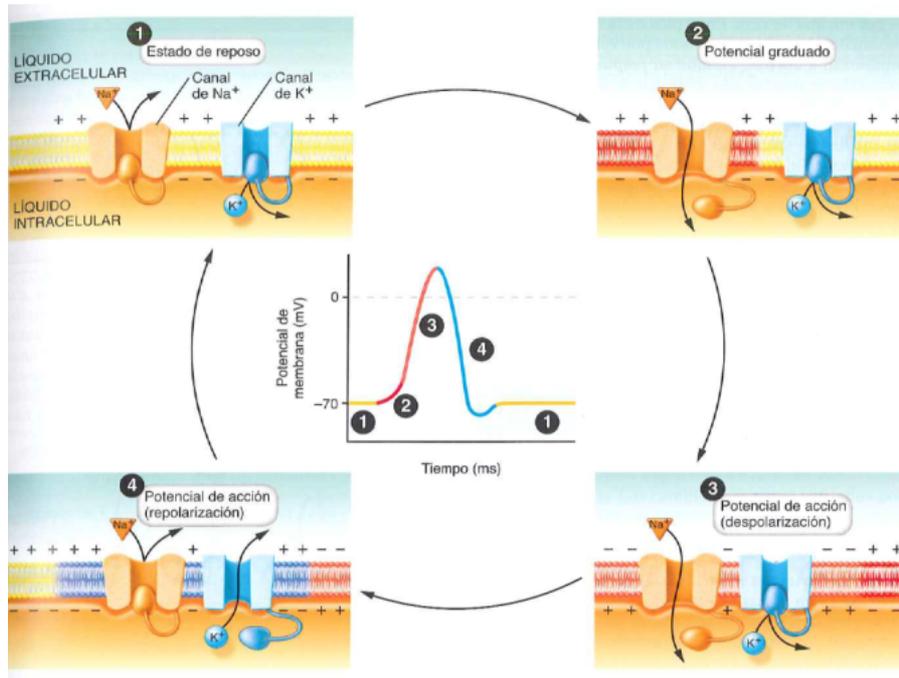
Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana, 2016

4. **Repolarización:** es la vuelta al estado de reposo. Se cierran los conductos de Na^+ dependientes de voltaje y se abren los de K^+ por lo que salen los iones K^+ fuera de la membrana. En ocasiones el potencial de membrana se hace aún más negativo de lo normal durante varios milisegundos después que ha terminado el potencial de acción (hiperpolarización) y es producido por el retraso del cierre de los canales de K^+ .

Igual que el potencial de membrana se vuelve menos negativo dando lugar a un potencial activador, se puede volver aún más negativo si la estimulación que recibe la neurona es inhibitoria (**potencial inhibitorio**)



Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana, 2016



Bear Mark F Neurociencia La Exploracion Del Cerebro (3ed). El color de la membrana corresponde con el potencial de acción trazado.

Sinapsis

Una **sinapsis eléctrica** es aquella en la que la transmisión entre la primera neurona y la segunda no se produce por la secreción de un neurotransmisor, como en las sinapsis químicas, sino por el paso de iones de una célula a otra a través de uniones gap o en hendidura (pequeños canales formados por el acoplamiento de complejos proteicos, basados en conexinas) entre células estrechamente adheridas. Son más rápidas que las sinapsis químicas pero menos plásticas.

La **sinapsis química** se establece entre células que están separadas entre sí por un espacio de unos 20-30 nanómetros (nm), la llamada hendidura sináptica.

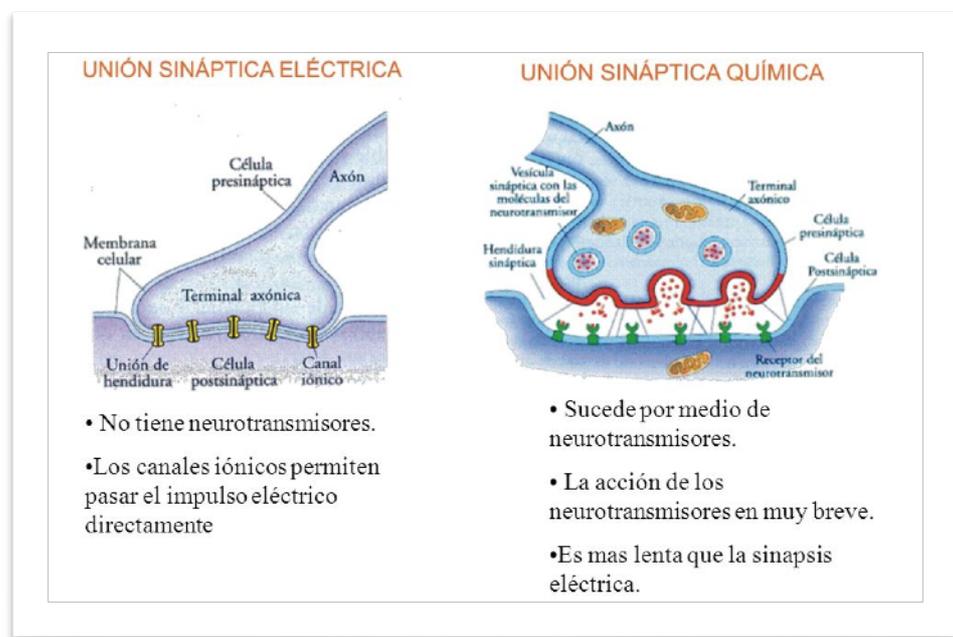
La liberación de neurotransmisores es iniciada por la llegada de un impulso nervioso (o potencial de acción), y se produce mediante un proceso muy rápido de secreción celular: en el terminal nervioso presináptico, las vesículas que contienen los neurotransmisores permanecen ancladas y preparadas junto a la membrana sináptica. Cuando llega un potencial de acción se produce una entrada de iones calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje. Los iones de calcio inician una cascada de reacciones que terminan haciendo que las

membranas vesiculares se fusionen con la membrana presináptica y liberen su contenido a la hendidura sináptica. Los neurotransmisores liberados se unen a los receptores del lado opuesto de la hendidura y fuerzan la apertura de los canales iónicos de la membrana postsináptica, haciendo que los iones fluyan hacia o desde el interior, cambiando el potencial de membrana local. El resultado es *excitatorio* en caso de flujos de despolarización, o *inhibitorio* en caso de flujos de hiperpolarización. El que una sinapsis sea excitatoria o inhibitoria depende del tipo o tipos de iones que fluyen a través de los canales, que a su vez depende del tipo de receptores y neurotransmisores que intervienen en la sinapsis.

La suma de los impulsos excitatorios e inhibitorios que llegan por todas las sinapsis que se relacionan con cada neurona (1000 a 200.000) determina si se produce o no la descarga del potencial de acción por el axón de esa neurona.

Se distinguen tres tipos principales de transmisión sináptica; los dos primeros mecanismos constituyen las fuerzas principales que rigen en los circuitos neuronales:

- Transmisión excitadora: aquella que incrementa la posibilidad de producir un potencial de acción;
- Transmisión inhibitoria: aquella que reduce la posibilidad de producir un potencial de acción;
- Transmisión moduladora: aquella que cambia el patrón y/o la frecuencia de la actividad producida por las células involucradas.



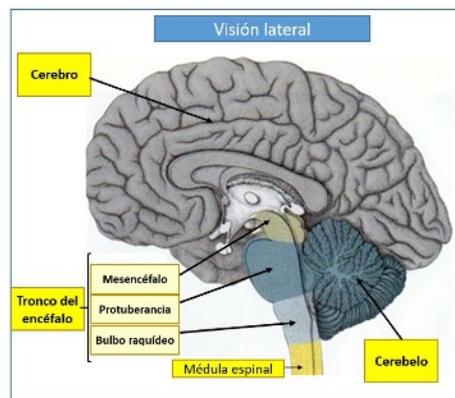
Sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) se compone de:

- ENCEFALO

- Cerebro
- Cerebelo
- Diencéfalo
- Mesencéfalo
- Puente
- Bulbo raquídeo

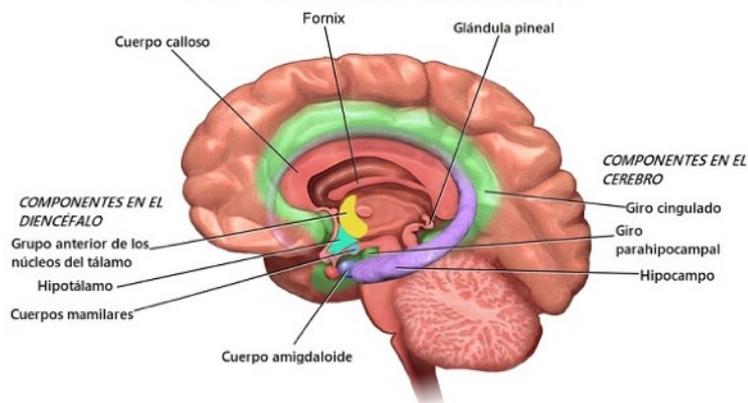
- MEDULA ESPINAL



Sistema límbico

Responsable del procesamiento afectivo de los estímulos. Está involucrado en la memoria, emociones, motivación, conducta, iniciativa y aprendizaje. Formado por un conjunto de estructuras evolutivamente muy primitivas cuya función principal es la de la supervivencia de la especie.

El Sistema Límbico



<https://www.lifeder.com/sistema-limbico/>

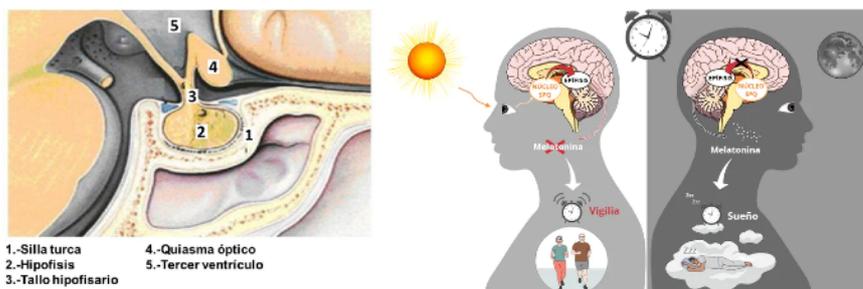
Algunas de las áreas cerebrales que forman parte del sistema límbico son:

Hipocampo: Se sitúa en la parte media del lóbulo temporal y se comunica con la corteza cerebral, el hipotálamo y la amígdala. Es la principal estructura cerebral implicada en la memoria y el aprendizaje. También es la estructura encargada de la orientación espacial y el reconocimiento del entorno. Como veremos más adelante, es extremadamente sensible a los efectos del estrés y el aumento de cortisol.

Hipotálamo: Se sitúa en la parte inferior del tálamo. Está en contacto con muchas estructuras: lóbulos frontales, médula espinal, hipocampo, hipófisis, amígdala... Es la estructura responsable de mantener la homeostasis de nuestro organismo (temperatura, volemia, presión sanguínea, salinidad, acidez sanguínea, nivel de oxígeno, glucemia...). La regulación hipotalámica de la homeostasis se inicia con la transducción de señales (olfativas, visuales, térmicas, hormonales, etc.). Entonces, el hipotálamo genera diferentes respuestas para devolver los parámetros desequilibrados a sus valores óptimos. Estas respuestas pueden ser humorales (inhibiendo o estimulando la liberación de hormonas hipofisarias, ej: liberación de TSH si hace frío), visceromotoras (a través del SNA, ej: tiritar si hace frío aumentando la actividad simpática) y conductuales (ej: motivar a una conducta de movimiento si hace frío o comer si tengo hambre).

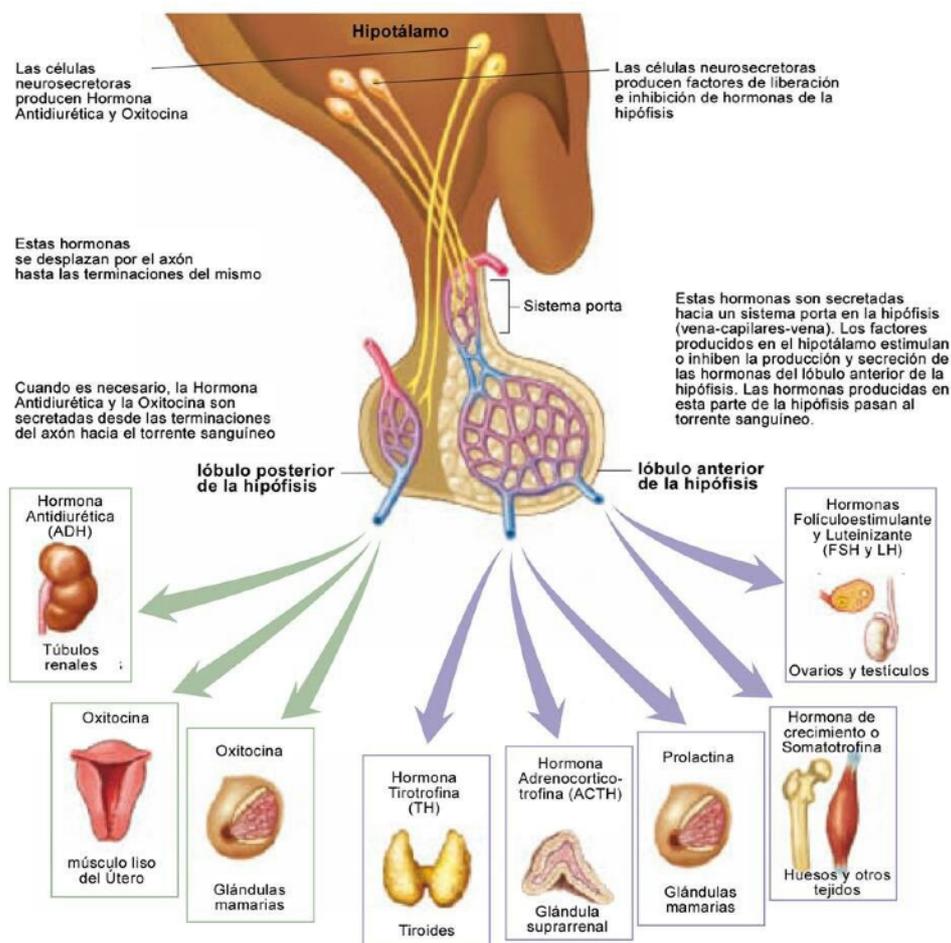
Un grupo importante de células del hipotálamo forman el **núcleo supraquiasmático (NSQ)** que reciben inervación directa de la retina y actúan sincronizando los ritmos circadianos con el ciclo de luz y oscuridad mandando

señales a la glándula pineal (epífisis) que es la responsable de la liberación de melatonina.



<https://theconversation.com/la-glandula-pineal-el-enigmatico-relojero-del-sueno-156661>

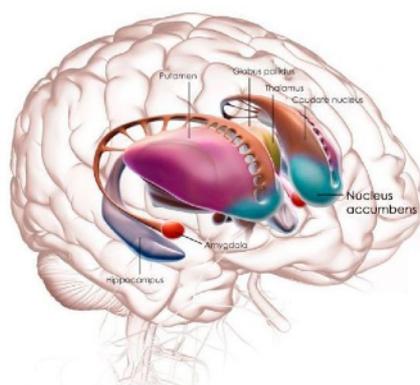
Otro grupo importante son las **células neurosecretoras** que liberan neurohormonas que actuarán sobre la hipófisis (pituitaria) produciendo la activación de diferentes rutas que garantizan la estabilidad de nuestro organismo.



Por otro lado, las **neuronas del núcleo arqueado** del hipotálamo tienen receptores para la leptina (liberada por los adipocitos) que regulan la masa corporal disminuyendo la sensación de apetito e incrementando el gasto energético y para la grelina (liberada por el estómago cuando este está vacío) que estimulan el apetito y el consumo de alimentos.

Pituitaria o hipófisis: se la conoce como glándula "maestra" del cuerpo ya que regula muchos procesos vinculados con el control del estrés (eje HPA), hormonal, de crecimiento y tiroidal. Está estrechamente relacionada con la función hipotalámica.

Amígdala: se trata de una estructura muy primitiva es por ello que su estimulación se asocia con conductas variables evolutivamente destinadas a la mera perpetuación de la especie. La estimulación de diversos grupos amigdalinos es capaz de dar patrones de cólera, huida, castigo, dolor intenso y miedo. La activación de otros núcleos genera reacciones de recompensa y placer. La excitación de otras zonas de la amígdala puede provocar diversas actividades sexuales como erección, movimientos de cópula, eyaculación, ovulación, actividad uterina y parto prematuro. También cumple una función clave en la codificación emocional de los estímulos ambientales y es el lugar donde se integran las respuestas de ira o temor relacionadas con la ansiedad. Madura totalmente a los 21 años.



<https://www.psicoactiva.com/blog/nucleo-accumbens-anatomia-funcion/>

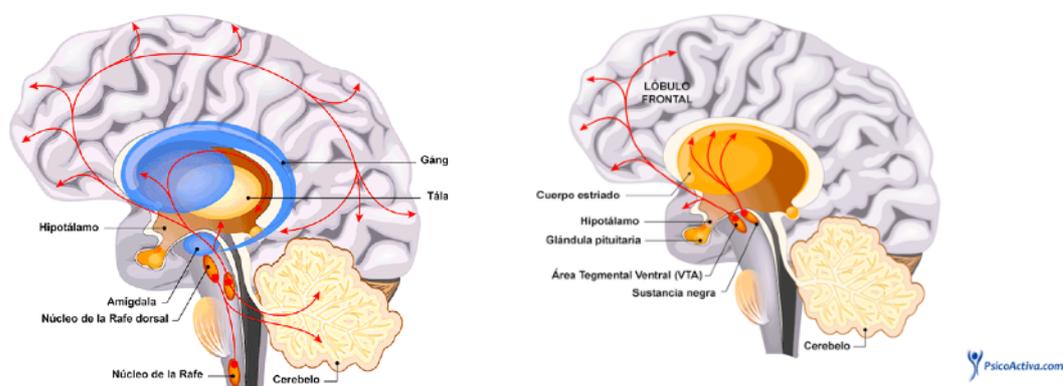
Núcleos del Rafe: son conjuntos de neuronas que se encuentran en la línea media del tronco encefálico. Contiene los cuerpos de las neuronas productoras de serotonina que proyectan hacia la corteza cerebral y hacia la médula. Actúan

también sobre la amígdala frenando el miedo, la ansiedad, la compulsión y la agresividad. Estos núcleos también están implicados en el control del sueño-vigilia y el dolor.

Área tegmental ventral (VTA): se encuentra en el mesencéfalo, muy cerca de la sustancia negra. Está formada por neuronas dopaminérgicas que proyectan hacia el núcleo accumbens en el prosencéfalo. El núcleo accumbens a su vez conecta con otras estructuras como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Estas vías dopaminérgicas están implicadas en los sistemas de "recompensa" que refuerzan determinadas conductas adaptativas, de forma que los animales se motivan para la realización de conductas que estimulan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Conductas que en un principio sirven para preservar la supervivencia.

Sin embargo, las conductas asociadas con la administración de sustancias que actúan estimulando fuertemente la liberación de dopamina en esta vía, como son las drogas adictivas (cocaína, heroína, nicotina) resultan también altamente reforzadas. Esto explica la conducta de los animales de laboratorio que tienen que recibir una descarga eléctrica dolorosa para recibir una droga y aún así siguen queriendo recibir la droga o porque las personas adictas a las drogas sufren pérdidas personales tremendas para conseguir drogarse.

El sistema de recompensa también influye sobre la memoria y el aprendizaje, ya que el individuo recuerda y repite las acciones que le generan placer, y evita aquellas que le producen una sensación desagradable.



<https://www.psicoadictiva.com>

Corteza cerebral

Es la parte más evolucionada del sistema nervioso central y la más grande del cerebro. Su papel se fundamenta en la gestión de la memoria, la conciencia, el lenguaje y el pensamiento.

Corteza prefrontal: esta estructura cerebral nos diferencia del resto de primates en cuanto a su mayor expansión. Es la estructura que define nuestra personalidad y raciocinio. Gracias a sus funciones podemos elaborar juicios, planificar, focalizar nuestra atención y concentrarnos, integrar sentimientos, controlar nuestros impulsos...

Corteza cingulada anterior: contiene núcleos determinantes en la motivación y procesamiento de las emociones

Neurotransmisores y sus receptores

Principales neurotransmisores		
Aminoácidos	Aminas	Péptidos
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Acetilcolina (Ach)	Colecistocinina (CCK)
Glutamato (Glu)	Histamina	Encefalinas
Glicina (GLY)	Adrenalina*	Neuropéptido Y
	Dopamina*	Sustancia P
	Noradrenalina (NA)*	Hormona liberadora de tirotropina
	Serotonina (5-HT)**	Polipéptido intestinal vasoactivo

*catecolaminas

**indolamina

En esta clase, hablaremos solo de los NT que mayor impacto tienen en el SNC a nivel emocional y que son los que un farmacéutico de mostrador debe conocer para “detectar y comprender” a los clientes/pacientes. No se trata de tener conocimientos profundos de neurología sino de las aplicaciones prácticas.

GABA

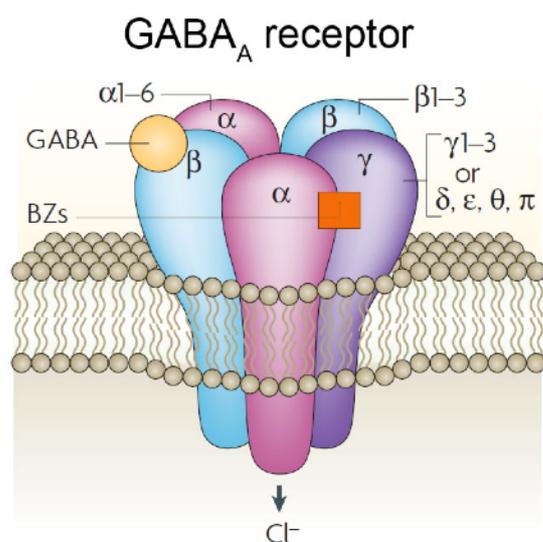
GABA es el acrónimo de ácido gamma aminobutírico y es el NT inhibitorio de la actividad de la corteza cerebral mas importante del SNC.

Fue descubierto al 1950 por Roberts y Frankel pero hasta el 1957 no se conoció su mecanismo de acción y desde entonces que es uno de los mas estudiados.

Es el resultado de la conversión del ácido glutámico (que a su vez proviene de la glutamina) a partir de la acción de la enzima glutamato descarboxilasa. Su función es la de reducir los niveles de estrés fisiológico (un déficit en el mismo puede asociarse a la aparición de trastornos de la ansiedad o del estado de ánimo). También actúa después de una intensa actividad simpática para recuperar el cuerpo y llegar a la homeostasis (relajación y sedación).

La inhibición sináptica cerebral se debe regular estrechamente. Un exceso provoca pérdida de consciencia y coma, y un déficit provoca convulsiones. Se ha visto que este neurotransmisor es esencial para la memoria y la cognición ya que su déficit produce disfunción y daño en el hipocampo y corteza prefrontal.

El GABA media la mayoría de las inhibiciones sinápticas en el SNC y la glicina la mayoría del resto. La mayor parte de las acciones fisiológicas del GABA son mediadas por receptores GABA_A. GABA_A es un canal iónico de cloro controlado por ligando, formado por subunidades α , β , γ y δ . Cuando el GABA se uno a su lugar de unión en el receptor GABA_A, éste se abre y deja pasar selectivamente iones cloruro y en menor grado a los iones bicarbonato.



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

El receptor GABA_A tiene, además del lugar de unión al GABA, otros lugares donde diversas sustancias pueden modular drásticamente su función. Por ejemplo, las **benzodiazepinas y los barbitúricos** se unen a un sitio diferente en la cara externa del canal. Por sí mismos, estos fármacos prácticamente no afectan al canal. Pero cuando está presente el GABA, las benzodiazepinas incrementan la frecuencia de apertura del canal, mientras que los barbitúricos incrementan la duración de la

apertura. El resultado es una mayor corriente inhibidora de Cl⁻ y potenciales postsinápticos inhibitorios mayores.

Otra sustancia que también potencia la función del receptor de GABA_A es el etanol, la forma del **alcohol** que está presente en las bebidas alcohólicas.

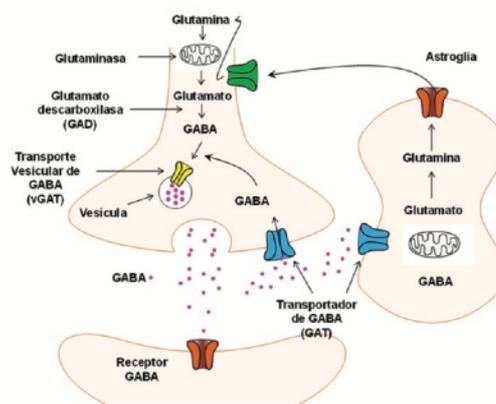
El receptor GABA_A no evolucionó presentando estos sitios de unión moduladores para permitir el efecto de los fármacos y drogas, si no que deben existir sustancias naturales que se unan a los sitios de acción de las benzodiazepinas y barbitúricos, el problema es que es difícil identificarlos. Los neuroesteroides (metabolitos naturales de las hormonas esteroideas) parecen ser alguno de los candidatos naturales que modulan este receptor.

Funciones “terapéuticas” del GABA

- Control de la **ansiedad y miedo**: los trastornos de ansiedad pueden deberse a una alteración del mecanismo gabaérgico que no permite al individuo regular las respuestas emocionales (o físicas) ante un estado de alarma o estrés. En la situación de miedo, pánico o estrés agudo, la corteza prefrontal y la amígdala están altamente implicadas. En una situación normalizada, para controlar el estímulo estresante y volver a la normalidad (después de la reacción), el GABA de las neuronas gabaérgicas de la corteza actúa sobre sus receptores situados en las neuronas de la amígdala, lo que se traduciría en una respuesta inmediata de relax post estrés: reducción de la sudoración, taquicardia, taquipnea y ansiedad.
- GABA y **depresión**: existen estudios que demuestran que el GABA no solo está vinculado con la ansiedad y el miedo sino que influye en los estados del ánimo, en concreto en la gestión de la depresión mayor. Distintos estudios de neuroimagen han demostrado que en esta patología los niveles de GABA estaban fuertemente disminuidos en distintas áreas cerebrales (en la depresión mayor coexisten tristeza, con nerviosismo y ansiedad).
- GABA y **sueño**: el hipotálamo es una zona cerebral que acumula gran número de neuronas gabaérgicas y éstas se activan intensamente durante el sueño profundo (ondas lentas). Al parecer, el GABA puede inducir un estado de sueño mediante la inhibición de estructuras cerebrales vinculadas con la vigilia, por eso se denomina el segundo oscilador del sueño (el primero es la melatonina).

- GABA y **adicciones**: las adicciones alteran el sistema de recompensa y esto sucede cuando ciertas estructuras cerebrales se activan ante una circunstancia motivadora (con el impulso de la dopamina) de una forma desorganizada y sin control. Los receptores del GABA_B están siendo estudiados como elementos de mediación y regulación inhibitoria del centro de la recompensa.

Glutamato



Cedillo-Zavaleta et al., 2018

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, y es liberado tanto por neuronas como por las células de la glía. Las vías glutamatérgicas están implicadas en la plasticidad neuronal, en la memoria y el aprendizaje, así como en otras funciones complejas.

Desempeña un papel fundamental en la neurología clínica, ya que las concentraciones extracelulares elevadas de este neurotransmisor, liberadas como resultado de una lesión nerviosa, son tóxicas para las neuronas. A su vez, al ser precursor de GABA, niveles bajos generan ansiedad, insomnio, depresión y esquizofrenia.

El glutamato es un aminoácido no esencial que no atraviesa la BHE y por lo tanto, debe ser sintetizado en las neuronas por la glutaminasa a partir de la **glutamina** (principalmente) liberada por las células gliales. GABA se sintetiza también en esta ruta por la glutamato descarboxilasa. Es importante tener suficiente reserva de glutamina para la síntesis de estos dos neurotransmisores.

El déficit de glutamina produce: problemas de concentración, fatiga mental, menor capacidad de alerta, menos memorización y aprendizaje, ansiedad y estrés, y distimia.

Distinguimos dos tipos de receptores para el glutamato: los canales iónicos dependientes de glutamato (NMDA-R, AMPA-R y receptores de kainato) y los receptores metabotrópicos.

Dentro de los canales iónicos dependientes de glutamato distinguimos 3 tipos acuñados según el nombre de sus agonistas selectivos. Los canales dependientes de AMPA y NMDA median gran parte de las sinápsis excitatorias de cerebro; los receptores de kainato también median la neurotransmisión pero su función no se conoce con exactitud.

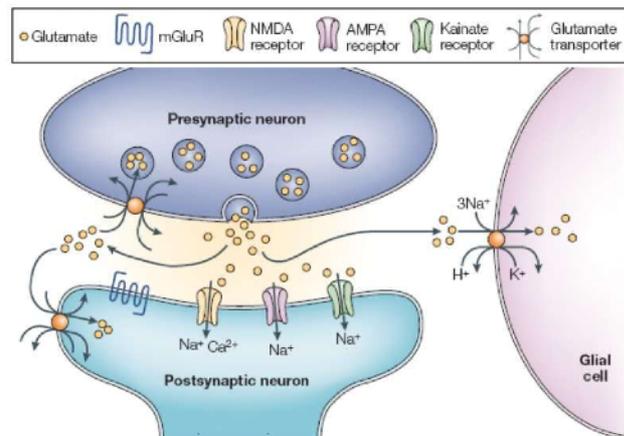
Los **canales dependientes de AMPA** son permeables tanto al Na^+ como al K^+ y la mayoría no permiten el paso de Ca^{2+} . El efecto de su activación es la entrada neta de iones Na^+ al interior de la célula, lo que produce una rápida despolarización.

Los receptores AMPA coexisten con los de NMDA en muchas sinápsis cerebrales. Los **canales dependientes de NMDA** también producen la excitación de la célula permitiendo la entrada de un exceso de Na^+ , pero a diferencia de los AMPA, también permiten la entrada de iones Ca^{2+} . Otra de las cosas que los diferencia del receptor AMPA, es que su apertura es dependiente de voltaje. El canal del receptor NMDA en condiciones normales se encuentra taponado por iones Mg^{2+} , impidiendo que otros iones pasen libremente a través del canal. El Mg^{2+} solo se libera del canal cuando la membrana se despolariza, lo que habitualmente ocurre tras la activación de los canales AMPA en la misma sinápsis o en sinápsis vecinas. Por lo que la activación de este receptor depende de la unión del Glu (como en el caso de los AMPA) y además de que haya una despolarización. Otra propiedad de los receptores AMPA es que requieren de la presencia de un coagonista, el aminoácido glicina, para que se produzca la apertura del canal.

Los **receptores metabotrópicos** para glutamato (mGlu) son receptores acoplados a proteínas G. Estos receptores modulan los canales iónicos postsinápticos de forma indirecta. Este tipo de transmisión implica 3 pasos:

1. Unión del neurotransmisor al receptor
2. La unión activa a las proteínas G, que tienen la libertad de moverse a lo largo de la cara intracelular de la membrana postsináptica.
3. La proteína G activada activa proteínas efectoras (canales iónicos o enzimas que sintetizan segundos mensajeros que difunden al citosol) y se activan otras rutas de señalización.

La activación de muchos de estos receptores conduce a la inhibición de los canales de Ca^{2+} y Na^+ postsinápticos. A diferencia de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos excitadores, los mGluR producen respuestas postsinápticas más lentas que pueden aumentar o disminuir la excitabilidad de las células postsinápticas.



The Neuroscience of Relapse. <https://www.thefix.com/living-sober/neuroscience-relapse>

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) fue la primera sustancia identificada como neurotransmisor. Actúa a nivel periférico (neurotransmisión de las uniones neuromusculares esqueléticas y cardíacas y ganglios del sistema motor visceral) y también en la neurotransmisión en muchos sitios en el interior del SNC. Es fundamental para la consolidación del aprendizaje. Su precursor directo es la colina bitartrato. Es un neurotransmisor vinculado en procesos de:

- Vigilancia
- Atención selectiva
- Programación sueño REM
- Concentración
- Pensamiento lógico
- PROTECCIÓN DEL CEREBRO (es la sustancia más afectada en el Alzheimer)

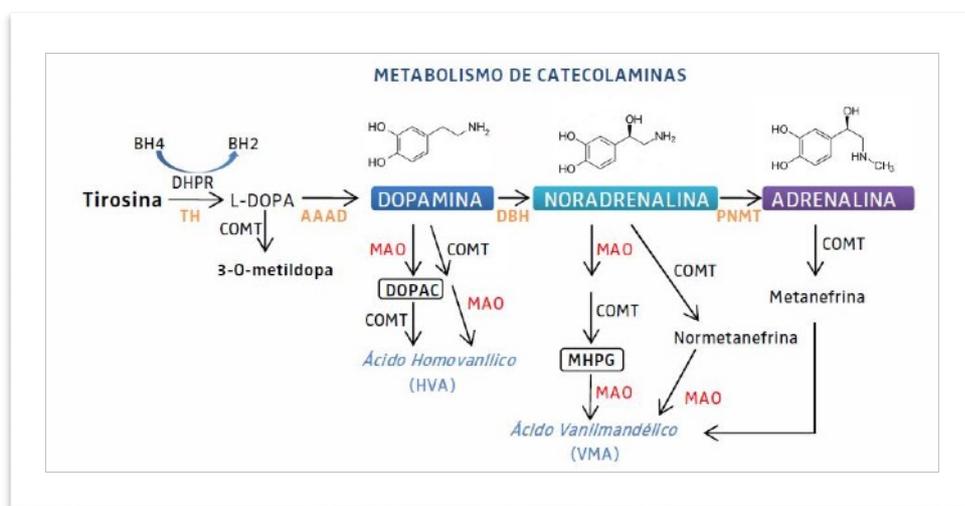
Otros: contracción muscular, modula tensión arterial, sexualidad, sed, agresividad, enfado, percepción del dolor...

La Ach se sintetiza a partir de la colina y la acetil CoA mediante la acción enzimática de la colina acetiltransferasa (CAT).

Muchas de las acciones postsinápticas de la Ach están mediadas por el receptor colinérgico nicotínico (nAChR), denominado así, porque la nicotina también se une a estos receptores. Los nAChR son canales catiónicos no selectivos que generan respuestas postsinápticas excitatorias. Están formados por cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro central. Se requiere la unión de dos moléculas de Ach para que el canal se abra, por lo que sólo concentraciones relativamente altas de este neurotransmisor conducen a la activación del canal.

Una segunda clase de receptores colinérgicos son los muscarínicos (mAChR) que median la mayor parte de los efectos de la Ach en el encéfalo. Se expresan de forma importante en el estriado y otras regiones del encéfalo anterior, donde ejercen una influencia inhibitoria sobre los efectos motores mediados por dopamina. Estos receptores son metabotrópicos acoplados a proteína G, que activan otros canales iónicos por medio de una cascada mediada por un segundo mensajero. Los receptores M1, M2 y M5 conducen a la activación de la proteína Gs y consecuentemente la producción del segundo mensajero AMPc (acción excitatoria). La activación de los receptores tipo M2 y M4 inhibe la formación de AMPc (acción inhibitoria).

Dopamina



La Dopamina es un neurotransmisor de la familia de las catecolaminas junto con la Adrenalina y Noradrenalina. Proviene de la TIROSINA, que a su vez proviene de la Fenilalanina.

Una vez la DA se ha sintetizado se almacena en vesículas en la neurona esperando un potencial de acción. En este punto entrará Ca^{2+} a la célula y la vesícula con la DA se unirá a la membrana y se liberará en el espacio sináptico donde será capturada por un receptor específico.

Se han identificado 5 tipos de receptores dopaminérgicos, todos ellos acoplados a proteínas G y divididos en dos familias farmacológicas denominadas D1 y D2.

- D1: están acoplados a proteínas G_s y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales (excitatorios).
- D2: están acoplados a proteínas G_{ai} y G_{ao} e inhiben la formación de AMPc, activan canales de K^+ y reducen la entrada de iones de Ca^{2+} a través de canales dependientes del voltaje (inhibitorios).

La dopamina que queda en el espacio sináptico es:

- a) Degradada por COMT (catecol-O-metiltransferasa).
- b) Recapturada por DAT (transportador de DA).
- c) Dentro de la célula (si no es guardada en vesículas) es degradada por MAO (monoaminoxidasa).

La DA es fundamental en el control de las siguientes funciones:

Proporciona energía y concentración necesarias para ser productivos.

Nos señala que algo tiene suficiente valor para que nosotros le prestemos atención e invirtamos energía en ello.

Influye en la creatividad

Memoria de trabajo

Atención

Aprendizaje

Humor

Emotividad

Cognición

Conducta motora (coordinación de movimientos)

Comunicación neuroendocrina

Regula el SI y la actividad linfocitaria

Necesitamos dosis óptimas de DA para poder tener una atención plena y maximizar nuestras capacidades cognitivas, pero un exceso de ella genera un efecto inverso.

Vías dopaminérgicas

Para poder actuar en tantos procesos, la dopamina activa distintas vías que parten de dos áreas situadas en el mesencéfalo:

- Área tegmental ventral
- Sustancia Nigra

Nos fijaremos en tres vías importantes:

- **Nigroestriatal** – Su función es modular la coordinación motora y el movimiento postural. Poca cantidad de dopamina en esta vía se relaciona con el Parkinson. Esta zona nigraestriada es importante para la creatividad ya que está vinculada con la flexibilidad cognitiva y el pensamiento divergente, es decir nos permite cambiar de perspectiva y adaptarnos a nuevas formas de pensar y también facilitar la atención y acceso a ideas remotas.
- **Mesolímbica** – Regula el comportamiento postural y estereotipado (motor repetitivo). Está implicado en los sistemas de motivación, emociones y recompensa. Mucha dopamina en esta vía se relaciona con los síntomas positivos de la esquizofrenia.
- **Mesocortical**: Mucha dopamina en esta vía se relaciona con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Modula funciones del lóbulo frontal. Se relaciona con el control cognitivo, la flexibilidad conductual y la resiliencia emocional. Esta zona se asocia al procesamiento analítico, capacidad de generar ideas conceptuales y el incremento del esfuerzo mental.

DOPAMINA, EL NT de la recompensa

Los estudios demuestran que los humanos (y otros animales) aprenden a base de recompensas mediadas por neuronas dopaminérgicas, por eso se habla de él como el neurotransmisor de la MOTIVACIÓN (la DA te empuja a actuar, a conseguir objetivos, a evitar estímulos negativos o conseguir recompensas).

La DA es la responsable que nos encante comer algo en especial o hacer una actividad repetitiva, a la vez que es la responsable de sentir euforia y enamoramiento. Cada vez que sentimos placer y energía vital está presente la DA.

De hecho sin DA no existiría la vida humana ya que es fundamental sentir motivación para alimentarse, reproducirse y relacionarse, en definitiva, para que la unidad UCCM (unidad cuerpo cerebro mente) vea garantizada su principal función, la supervivencia como especie.

Debemos saber que cuanto más altos son los niveles de DA liberados en una red neuronal (dopaminérgica), mayor será el nivel de motivación que tendremos para alcanzar nuestro objetivo, y al revés, si los niveles de NT son deficitarios, estaremos apáticos y desmotivados.

Os dejamos a continuación un artículo de **Dr. Nse. Carlos A. Logatt Grabner. Presidente Asociación Educar.**

<https://psicopedia.org/wp-content/uploads/2015/07/neurobiologia-deseo-placer.pdf>

La capacidad de **sentir placer** está relacionada, según los estudios Morten L. Kringelbach, de la Universidad de Oxford, y de Kent C. Berridge, de la Universidad de Michigan, con los denominados **centros hedónicos**, formados por áreas del **núcleo accumbens** y del **pálido ventral** (un área cercana a la base del prosencéfalo que recibe sus aferencias del núcleo accumbens). Ambas estructuras están ampliamente conectadas entre sí y, además, con otras zonas cerebrales, para conformar un poderoso circuito de placer.

En los centros hedónicos, uno de los neurotransmisores que se libera ante un estímulo placentero, por ejemplo el olor o la visión de un chocolate, es la **encefalina**, que coopera, a su vez, para que se pueda liberar otro neurotransmisor en las neuronas postsinápticas vecinas, la **anandamida**. La anandamida interacciona con receptores ubicados en la neurona que había liberado encefalinas aumentando la liberación de éstas. Se crea así un ciclo de retroalimentación positivo que permite intensificar el placer percibido.

Las encefalinas y endorfinas, que son péptidos opioides endógenos ubicados en el cerebro, también se producen en la **glándula pituitaria** y son liberados como hormonas. Tienen acción analgésica y gran afinidad con los receptores de la morfina; regulan el dolor y la nocicepción corporal. El término opioide se utiliza para designar aquellas sustancias endógenas o exógenas que tiene un efecto análogo al de la morfina y poseen actividad intrínseca.

La anandamida es un cannabinoide que sintetiza nuestro propio cuerpo de forma natural (endógeno) para equilibrar nuestras reacciones químicas internas, principalmente, del sistema nervioso central. Su nombre deriva de la palabra sánscrita "ananda" (beatitud o bienestar interior) y la palabra usada en química amida. Se la relaciona con el alivio del dolor y, por ello, con el circuito de recompensa.

No obstante, este circuito no se activa de forma solitaria e inconsciente, pues también lo hacen otras áreas que permiten que las **sensaciones placenteras se hagan conscientes**. Estas **áreas superiores** contribuyen, además, a determinar cuán agradable es una experiencia en una circunstancia concreta.

Las áreas cerebrales superiores son la **ínsula**, la **corteza cingular anterior** y el **área orbitofrontal**. Éstas están preparadas para modular la representación consciente del placer, permitiéndonos, por un lado, percibir el bienestar recibido que asociamos con la gratificación y, por el otro, atenuar las sensaciones cuando consideramos que ya tenemos suficiente.

Con la ayuda de técnicas de neuroimagen se ha podido observar en acción la corteza orbitofrontal —un área que controla la saciedad selectiva— y se vió que cuando un sujeto toma un primer vaso de leche con chocolate, la misma exhibe una gran actividad pero cuando la persona está satisfecha, ésta cesa. También una barra de chocolate es menos apetecible luego de que alguien se atiborre con una bandeja de brownies, pero muy deseable si está en ayunas.

En circunstancias normales, los circuitos de **búsqueda** de placer y los de recompensa están interrelacionados entre sí a través del **sistema dopaminérgico**, de tal modo que deseamos lo que nos hace sentir bien —algo muy lógico para la supervivencia— pues así nos mostraremos indiferentes ante lo que no nos beneficia. Por ejemplo, la primera vez que probamos una cucharada de helado su agradable gusto nos producirá dopamina, pero a partir de ahí no necesitaremos ingerirlo para liberarla. Su recuerdo o su olor serán suficientes para producirla y generar el deseo de comerlo. A esta parte del sistema se lo denomina **sistema de anticipación** de recompensa, ya que no necesita la presencia del elemento para activarse. A través del mismo, por una bajada de glucosa o por la presencia de un estímulo, se activará el

sistema de búsqueda de recompensa para que salgamos a buscar un alimento, sexo, jugar un videojuego, estudiar, etc.



Cuando nos encontramos con la recompensa, el sistema nervioso cesa la búsqueda y pasamos al **modo consumatorio** para tomar lo que buscamos.



Luego de comer o realizar la actividad buscada, el sistema debe volver a su **homeostasis** y finalizar el modo consumatorio. Pero entender este sistema no es suficiente para comprender qué es la **felicidad**, y son muchas las investigaciones que día a día hacen nuevos aportes a su comprensión.

Una de ellas es la realizada en la Universidad de Arizona y la Universidad Washington, por Matthias R. Mehl, Shannon E. Holleran, Shelby Clark y Simine Vazire, quienes encontraron que las personas felices se comunicaban más y estaban mayor tiempo con otras personas y, además, gran parte de sus conversaciones tienen un tinte más profundo.

Otro estudio interesante fue el liderado por Naomi Eisenberger, directora del Laboratorio de Neurociencia Afectiva y Social de la Universidad de California, en Los Ángeles (UCLA), en donde se observó qué sentían los cerebros de las

voluntarias mientras se les permitía ayudar o no a sus parejas cuando recibían una pequeña descarga eléctrica. Los resultados presentaron que si las mujeres lograban estar junto a sus parejas, las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa se activaban, cosa que no sucedía cuando no tenían esta posibilidad.

El **núcleo accumbens** y el **área septal** fueron las zonas que presentaban un notable aumento de actividad si las mujeres tenían la oportunidad de estar junto a sus prometidos, aunque sea, sosteniéndoles el brazo mientras recibían las descargas. De hecho, cuando la actividad en estas zonas era mayor, más conectadas, unidas y con sentido de estar al lado de sus parejas se sentían estas mujeres.

El área septal, además de ser un centro de placer, desempeña una función **reguladora del estrés**, a través de la inhibición de otras regiones del cerebro en donde se procesan las amenazas, como la amígdala cerebral, una región conocida por desempeñar un papel en las respuestas de miedo y el estrés.

Estos estudios y muchos otros presentan lo importante que es para sentirnos felices nuestra vida de relación y el sentido de lo que hacemos. Ya Aristoteles, hace 3500 años, expresaba que la felicidad dependía de dos componentes:

- 1) La **hedonia**: la capacidad de sentir placer a corto plazo, sólo con fines de asegurar la supervivencia, tanto de forma real (comer) o irreal (ludopatía).
- 2) La **eudaimonia**, que significa el poder encontrarle el sentido a la vida. En este último punto es donde la Neurosicoeducación busca contribuir para que todos podamos disfrutar del mayor placer que existe: encontrarle el sentido trascendente a nuestra vida y a lo que hacemos en ella. Donde cuidar y alcanzar nuestro bienestar es importante, pero conjuntamente con el de las otras personas, especies y el planeta en el cual vivimos.

A priori es un NT facilitador, pero tiene su parte “negativa” ya que también puede motivar la repetición de acciones insanas o perjudiciales para la salud.

Veamos este fragmento del artículo : <https://psicopedia.org/5187/dopamina-y-recompensa-la-cara-oculta-de-la-adiccion/>

Experimento con ratas de Skinner en los años 50. Los científicos colocaron electrodos en el sistema límbico (encargado de procesar los estímulos emocionales) del cerebro de los roedores y, cuando se encontraban en una esquina concreta de una caja, enviaban pequeños descargas eléctricas a esa área cerebral.

Según su teoría, si la descarga era lo suficientemente desagradable para el animal, ésta haría que se mantuviera alejado de la esquina. Una cantidad suficiente de descargas provocaría que el cerebro de la rata asociara la esquina de la caja con el estímulo aversivo de la descarga.

Hasta aquí todo normal. Sin embargo, algo extraño e inesperado ocurrió cuando se obligó a las ratas a recibir una descarga eléctrica en el núcleo accumbens (una vía dopamínica que es parte del sistema límbico). En este caso, las ratas hicieron todo lo contrario: en vez de evitar la esquina de la caja, recibieron la descarga una y otra vez. ¡Hasta 700 veces en una hora!

De hecho, fue tan contundente la respuesta que hasta prefirieron la descarga eléctrica en vez de comida. Es evidente que las ratas no podían manifestarnos su ansia por las descargas, pero indudablemente la naturaleza repetitiva de su búsqueda de dopamina dejaba claro que era algo que “necesitaban” hacer.

La conclusión que se derivó del estudio fue que, aunque la DA está implicada en los procesos de satisfacción y euforia, cuando exponemos a nuestro cerebro a conductas compulsivas que estimulan continuamente los centros dopaminérgicos de recompensa (juego, drogas...) acabaremos perdiendo el control de nuestras acciones porque no las podremos controlar aun que sepamos conscientemente que “no nos son favorables”.

Noradrenalina y Adrenalina

La adrenalina y la noradrenalina (también conocidas como epinefrina y norepinefrina, respectivamente) son sustancias mensajeras del grupo de las catecolaminas, las cuales son sintetizadas por el aminoácido tirosina.

A la adrenalina y la noradrenalina se las conoce como las “**hormonas del estrés**” ya que son liberadas en situaciones de estrés con el fin de desencadenar una multitud de reacciones que son esenciales para la supervivencia. Además, la adrenalina y la noradrenalina son **neurotransmisores**, los cuales se producen en el sistema nervioso central y transmiten señales al cerebro.

Sus funciones principales son las de mantener el cuerpo en estado de alerta, vigilia, mantener el foco .

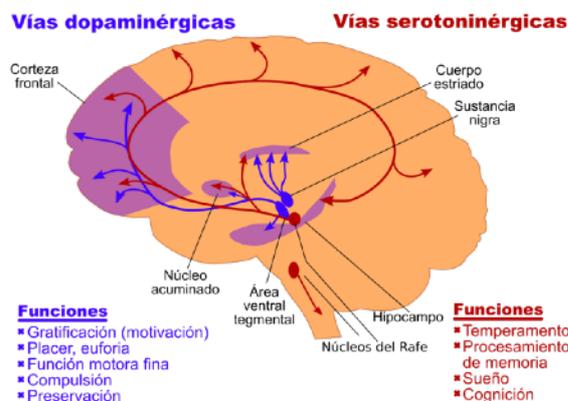
Selecciona lo relevante de lo irrelevante y nos mantiene despiertos.

Aumenta el latido sanguíneo mandando más sangre al cerebro.

Los receptores adrenérgicos o adrenoreceptores, (AR), son una clase de receptores asociados a la proteína G, los cuales son activados por las catecolaminas:

- Los AR α_1 se acoplan a $Gq\alpha$ cuya activación estimula la fosfolipasa C (excitatorio)
- los AR α_2 se acoplan a $G_i\alpha$ cuya activación suprime la producción de AMP cíclico (inhibitorio)
- los receptores β se acoplan a $G_s\alpha$ cuya activación estimula la producción de AMP cíclico (excitatorio).

Serotonina



<https://es-academic.com/dic.nsf/eswiki/1466753/>

La Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un NEUROTRANSMISOR y a la vez una HORMONA que proviene del aminoácido Triptófano.

Su síntesis tiene lugar principalmente en dos ubicaciones distintas y no intercambiables (la serotonina no puede atravesar la BHE):

Las células enterocromafines del intestino (85%)

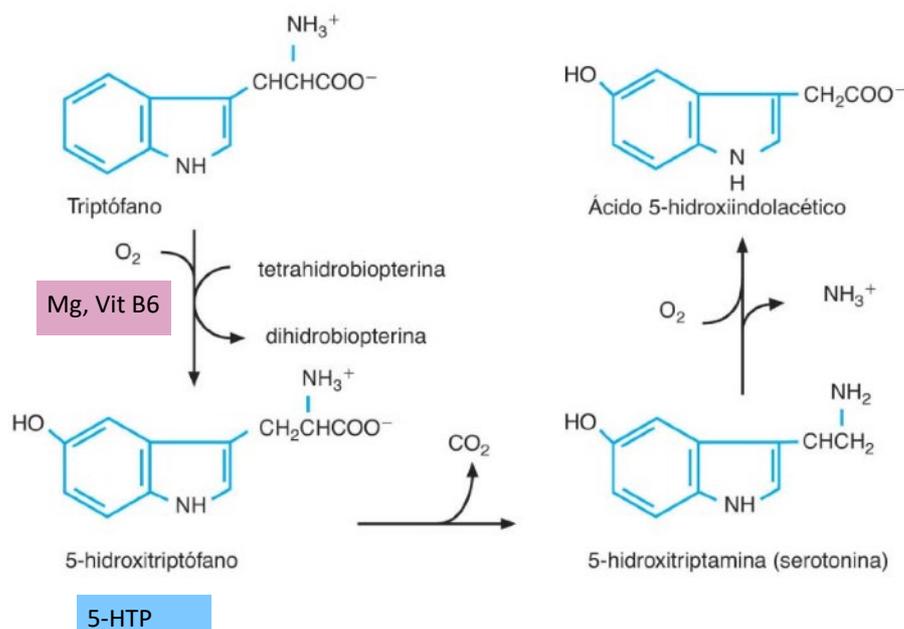
En las neuronas serotoninérgicas del SNC, en concreto al núcleo de Rafe situado en el tronco encefálico (15%).

Funciones de la serotonina:

- Regular la secreción intestinal de agua y electrolitos.
- Estimuladora de la motilidad intestinal y estímulo en el sistema nervioso enterico.
- Inhibidora de la secreción gástrica
- Estimuladora de la musculatura lisa
- Moduladora del dolor endógeno
- Moduladora de la coagulación (por esto un % de la serotonina se encuentra en las plaquetas y es liberada cuando hay una lesión de un vaso sanguíneo)
- Regeneradora hepática y mitógena (estimula división celular)
- Reguladora de la frecuencia cardíaca.
- Reguladora de la Hormona del Crecimiento (GH)
- Reguladora de la temperatura corporal (regula la temperatura evitando el estrés térmico y modula el ciclo térmico)
- Transmisora de señales interneuronales regulando la intensidad de su descarga (acción inhibitoria) con la función de estabilizar el ánimo, modular la impulsividad, regular el apetito, la sexualidad, las emociones, los ritmos circadianos, las funciones neuroendocrinas, la actividad motora y el aprendizaje...
- Precursora de la melatonina, de manera que es de vital importancia para la inducción del sueño. Pero a parte, la propia serotonina es la responsable de las fases del sueño III y IV NO REM. Cuando el nivel de serotonina es bajo, las fases REM disminuyen.
- Reguladora del peso corporal: existen receptores específicos encargados de regular el peso corporal serotonina dependientes. También estimula la gluconeogénesis y la lipólisis en los adipocitos durante el ayuno.
- Reguladora de la insulina (Se ha descrito que la célula β -pancreática posee un sistema serotoninérgico propio que le permite sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores, de los que se conocen numerosos subtipos agrupados en 7 familias (Htr1-7).
Interesantemente, la 5HT se libera conjuntamente con la insulina y sólo recientemente se ha descifrado parte de su significado biológico, que incluiría

una compleja combinación de efectos intra y extra-celulares que eventualmente podrían jugar un papel en la regulación de la secreción de esta hormona.

Síntesis de la serotonina / quinurenina



La serotonina se sintetiza a través del triptófano (aminoácido esencial que proviene de la dieta) mediante un paso intermedio que es la síntesis del 5-HTP o 5-hidroxidotriptófano.

Para pasar de Trp a 5-HTP se precisa del enzima triptófano hidroxilasa que requiere de dos cofactores imprescindibles: magnesio y Vit B6.

El 5-HTP mediante la enzima aminoácido aromático descarboxilasa se transforma en serotonina, la cual tiene una vida media muy corta siendo metabolizada rápidamente por las monoaminooxidasas (MAO).

Pero el triptófano tiene una segunda vía de metabolismo, llamada la vía de la quinurenina que tiene una relevancia muy importante en la modulación del sistema inmune y en los trastornos neuropsiquiátricos y degenerativos (las personas con estos trastornos tienen el valor de la quinurenina elevado en sangre).

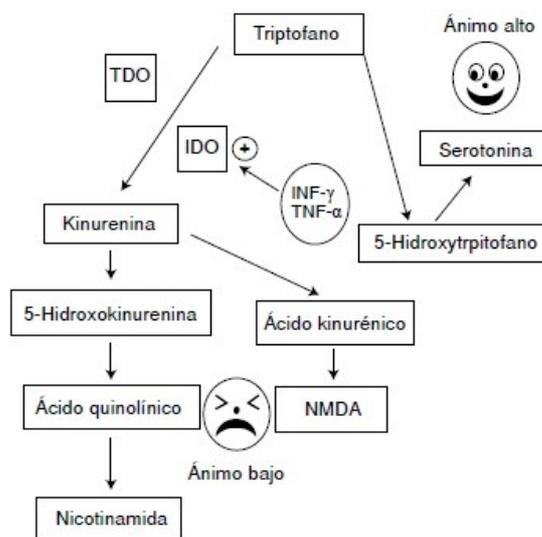
Cuando el triptofano es transformado a quinurenina este será un producto inicial que conduce a dos vías de degradación y a dos productos finales, que son: ácido kinurénico (no pasa la BHE) y ácido quinolínico (pasa la BHE provocando patología mental).

La vía de la quinurenina (KP) se **sobreactiva** principalmente cuando estamos en estados de estrés oxidativo, estrés neurológico o estrés inmunitario (cortisol crónico y mediadores inflamatorios: INF γ y TNF α activan el enzima IDO, catabolizador de la vía).

Al activarse esta vía el triptófano no se metaboliza a 5-HTP sino que producen en exceso metabolitos neuroactivos que alteran la función neurológica normal. Esa ruta está siendo altamente estudiada para buscar alternativas terapéuticas en el trastorno de la depresión y otras patologías neuropsiquiátricas.

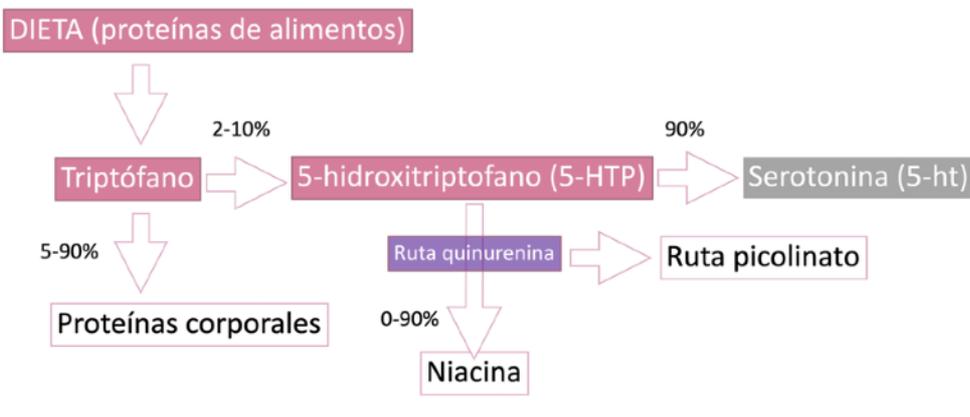
Estudios recientes han destacado el papel de la quinurenina en la patología neurodegenerativa, el dolor crónico, la fibromialgia, patología autoinmune, migraña, esclerosis múltiple, ELA, esquizofrenia, depresión, Parkinson, Alzheimer y Huntington.

También en otros estudios se ha demostrado el efecto del deporte para normalizar la concentración en sangre de quinurenina y que corroboran la importancia del ejercicio en personas con tendencia a la depresión. Durante el movimiento aeróbico de intensidad media se producen unos cambios en el músculo esquelético (aumento de la proteína PGC-1 α) que ocasionan el aclaramiento sanguíneo de la quinurenina (acomulada en sangre debido al estrés).



<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3688>

Metabolismo del triptófano



La proteína PGC-1a1 convierte la quinurenina en ácido quinurénico, que al no poder acceder al cerebro no le afecta negativamente.

Acción sináptica

El sistema serotoninérgico es evolutivamente muy antiguo y, en general, números pequeños de neuronas inervan prácticamente todo el Sistema Nervioso. La serotonina ejerce distintos efectos en función de la forma en la que se libere. Así por ejemplo, en algunas áreas como la médula espinal y la sustancia nigra reticulata, los terminales axónicos de las neuronas serotoninérgicas establecen contactos sinápticos especializados liberando la serotonina en el espacio sináptico, pero la gran mayoría de las neuronas serotoninérgicas no establecen contactos sinápticos sino que liberan la serotonina al medio extracelular (de manera extrasináptica) por el que se difunde hasta encontrar receptores en neuronas a distintas distancias del sitio de liberación. Las neuronas serotoninérgicas, entonces, liberan serotonina de forma extrasináptica tanto a partir de terminales sinápticas, como a partir de sitios extrasinápticos en el soma, los axones y las dendritas.

- Si la serotonina es liberada en pozas sinápticas (inducida por estímulos de baja frecuencia que provocan la exocitosis de vesículas pequeñas), sus efectos son rápidos y locales.
- Si la serotonina se libera en espacios extrasinápticos (inducida por altas frecuencias y activación de los canales de calcio) los efectos son lentos y profusos y de larga duración. Esta forma de liberación produce efectos más

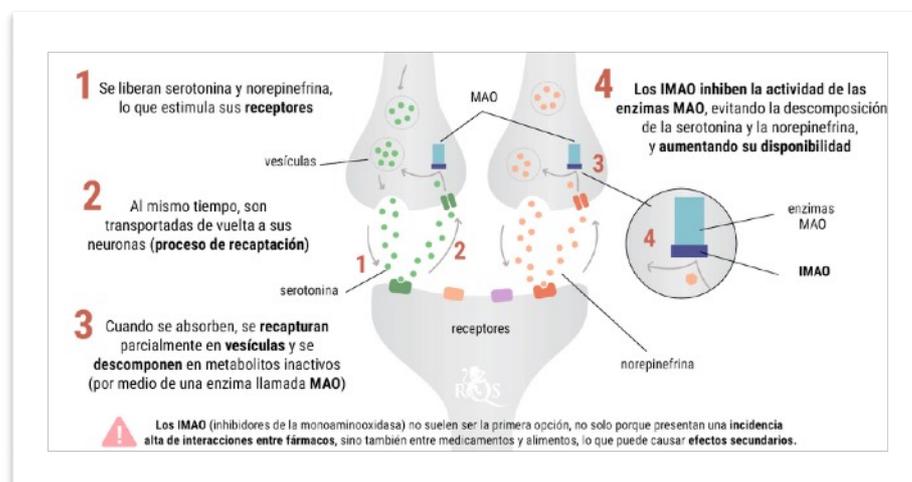
difusos que la liberación sináptica, se conoce como transmisión por volumen y parece ser fundamental para la modulación de la actividad de los circuitos neuronales que regulan la conducta y las emociones.

Una vez liberada la serotonina actúa en sus receptores R5-HT (existen 7 distintos subtipos : 5HT-1 hasta el 5HT-7).



<https://institute.progress.im/en/content/normal-process-5-ht-synaptic-activity>

La serotonina sobrante es recaptada por la neurona presináptica y degradada por la enzima MAO (monoaminoxidasa) que la transforma en 5-hidroxiindolacético.



<https://www.royalqueenseeds.es/blog-como-interactua-la-marihuana-con-los-tratamientos-de-salud-mental-n751>

Tanto la recaptación como la degradación de la serotonina son dianas terapéuticas bien conocidas en terapéutica farmacológica antidepressiva:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina: fármacos que bloquean la proteína transportadora de la serotonina del espacio sináptico a la neurona presináptica asegurando de esta manera, una mayor concentración de serotonina en el medio sináptico y mayor acción a los receptores.
- Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO): fármacos que bloquean la enzima responsable de degradar la Serotonina.

Causas de bajos niveles de serotonina

- Genéticas
- Senectud
- Falta de triptofano (falta de proteína)
- Estrés crónico - inflamación crónica
- Falta luz solar
- Falta cofactores: B3, B6, C, Zn, Mg
- Hipoglucemia
- Disbiosis intestinal
- Insuficiencia de estrógenos (los estrógenos bloquean la degradación de la serotonina)
- Insuficiencia de testosterona en hombres
- Falta de ejercicio
- Alcoholismo y drogas

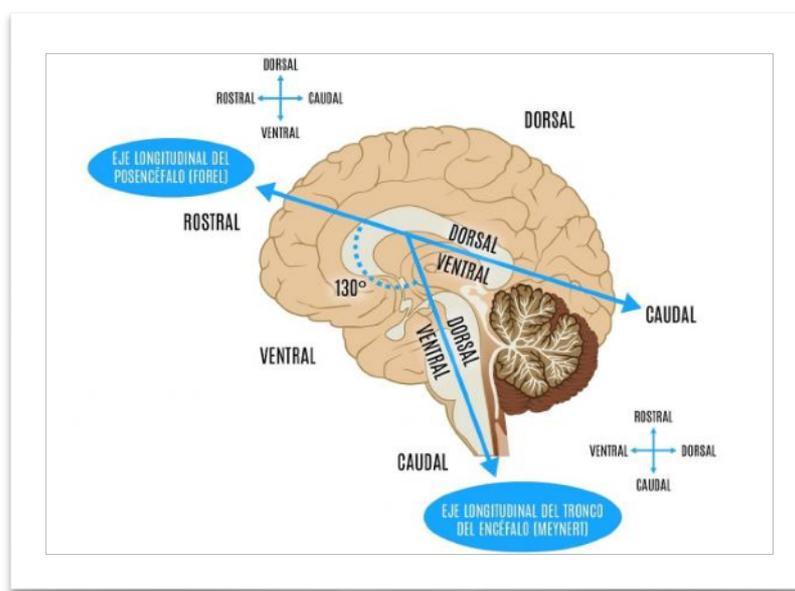
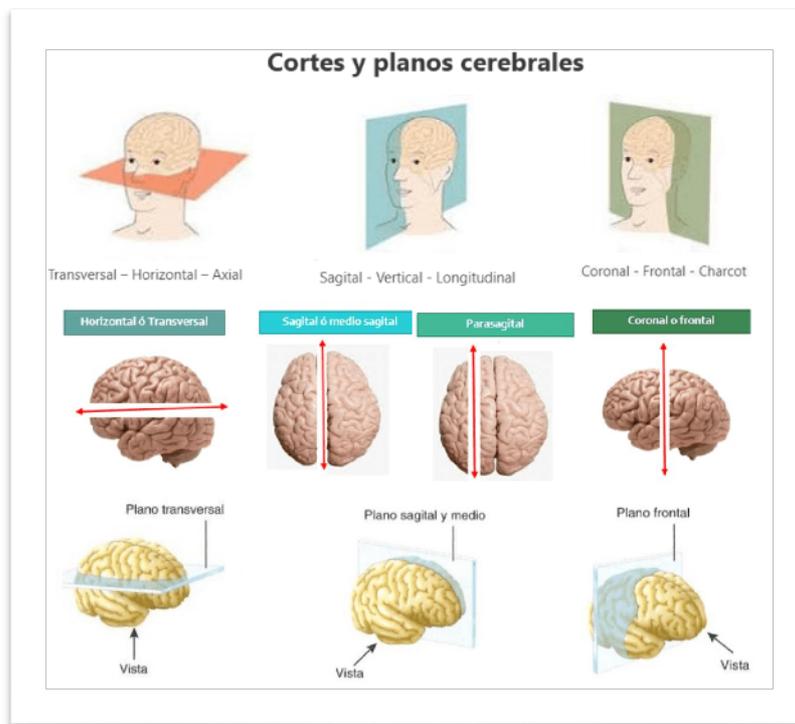
Efectos o consecuencias de bajos niveles de serotonina

Cuando nos encontramos con los niveles de 5-HT deplecionados los efectos son a dos niveles, neurológico y sistémico:

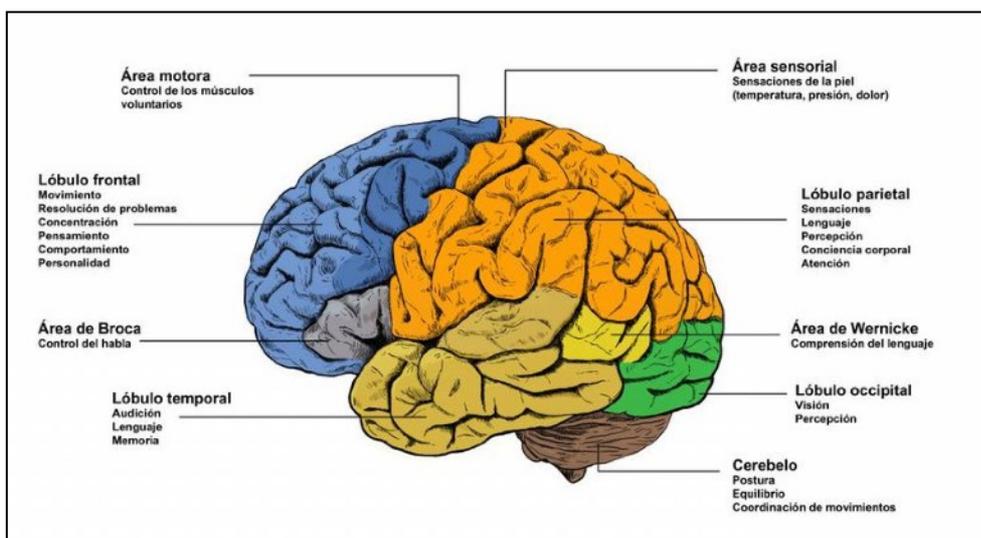
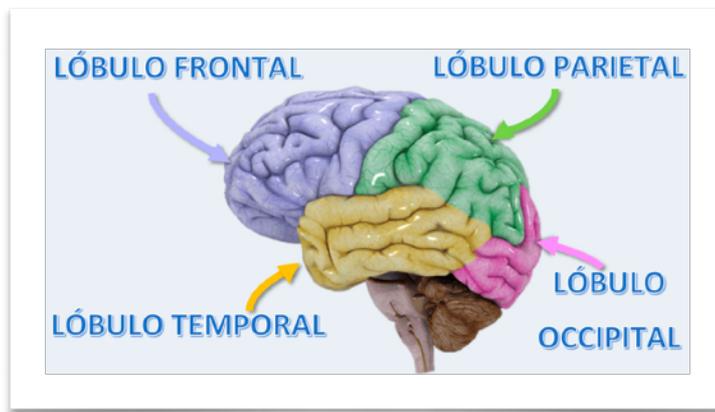
- Depresión
- Ansiedad
- Dolor
- Estreñimiento
- Trastornos del comportamiento y la alimentación
- Insomnio
- Alteraciones del crecimiento

Apéndices

Planos y cortes cerebrales



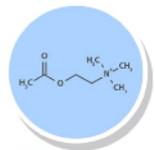
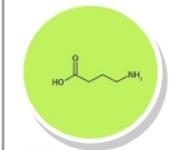
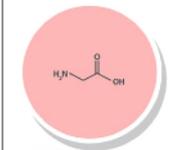
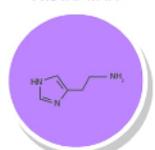
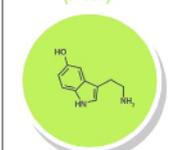
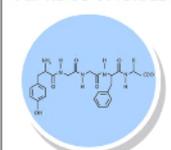
Lóbulos y áreas cerebrales



Resumen de los neurotransmisores más importantes del SNC

Los neurotransmisores importantes en el sistema nervioso central (SNC)

Incluyen la acetilcolina y varios aminoácidos, aminos biógenas y neuropéptidos. La siguiente tabla enumera los nombres y funciones de los 10 principales.

<p>ACETILCOLINA</p>  <p>01</p> <p>RECEPTORES <i>Muscarínicos</i> M_1, M_2, M_3 Excitatoria; papel en la vigilia y la consciencia, consolidación de la memoria. <i>Muscarínicos</i> M_1, M_2 Inhibitoria; autorreceptor y heterorreceptor, disminuye la liberación del NT. <i>Muscarínicos</i> <i>Nicolínicos</i> Excitatoria; aumenta la liberación del NT, papel en la dependencia de nicotina.</p>	<p>AMINOÁCIDOS GABA</p>  <p>02</p> <p>RECEPTORES <i>GABA_A</i> Inhibitoria (principal); canal iónico dependiente de ligando, lugar de acción de los hipnótico-sedantes, alcohol, anestésicos generales. <i>GABA_B</i> Inhibitoria; modula la excitabilidad de la motoneurona.</p>	<p>AMINOÁCIDOS GLICINA</p>  <p>03</p> <p>RECEPTORES <i>Sensible a estricnina</i> Inhibitoria; niveles más altos en médula espinal. <i>Insensible a estricnina</i> Excitatoria; coagonista obligado para la función del receptor NMD.</p>	<p>AMINOÁCIDOS GLUTAMATO</p>  <p>04</p> <p>RECEPTORES <i>NMDA, AMPA, KA</i> Excitatoria (principal); papel en PLP (memoria), excitotoxicidad neuronal. <i>mGlu₁, mGlu₂</i> Excitatoria; consolidación de la memoria, excitación neuronal. <i>mGlu₃, mGlu₄, mGlu₅, mGlu₆</i> Inhibitoria; papel en el procesamiento talámico sensorial.</p>	<p>AMINAS BIÓGENAS DOPAMINA</p>  <p>05</p> <p>RECEPTORES D_1, D_2 Excitatoria; función en ganglios basales, memoria y rendimiento. D_3, D_4, D_5 Inhibitoria; disminuye la liberación de dopamina, reduce descargas neuronales.</p>
<p>AMINAS BIÓGENAS HISTAMINA</p>  <p>06</p> <p>RECEPTORES H_1 Excitatoria; aumenta la liberación de NT, papel en el despertar, ansiedad. H_2 Excitatoria; localizada en hipocampo, amígdala y ganglios basales. H_3 Inhibitoria; autorreceptor y heterorreceptor, disminuye la liberación de NT. Excitatoria; núcleos autonómicos en el tronco del encéfalo.</p>	<p>NORADRENALINA</p>  <p>07</p> <p>RECEPTORES α_1 Excitatoria; núcleos autonómicos en el tronco del encéfalo. α_2 Inhibitoria; flujo de salida simpático fuera del SNC; disminuye la transmisión del dolor. β_1, β_2 Excitatoria; córtex del sistema límbico, núcleo accumbens.</p>	<p>SEROTONINA (5-HT)*</p>  <p>08</p> <p>RECEPTORES $5-HT_1$ Inhibitoria; papel en ansiedad y depresión. $5-HT_2$ Excitatoria; distribución amplia, papel en acción antipsicótica. $5-HT_3$ Excitatoria; media en la transmisión neuronal rápida en el neocórtex; modulación presináptica de la liberación de NT. $5-HT_4$ Excitatoria; papel en procesos cognitivos, ansiedad.</p>	<p>NEUROPEPTIDOS PÉPTIDOS OPIOIDES</p>  <p>09</p> <p>RECEPTORES μ, δ, κ Inhibitoria; papel analgésico en el procesamiento sensorial; papel en la dependencia farmacológica a opioides y otras sustancias.</p>	<p>NEUROPEPTIDOS TAQUICININAS</p>  <p>10</p> <p>RECEPTORES NK_1, NK_2, NK_3 Excitatoria; papel en el procesamiento del dolor, regulación autonómica.</p>

* Se han clonado más de una docena de tipos de receptores de serotonina; los cuatro señalados aquí son los tipos principales



Bibliografía

Agudelo, L. Z., Femenía, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martínez-Redondo, V., Correia, J. C., Izadi, M., Bhat, M., Schuppe-Koistinen, I., Petterson, A. T., Ferreira, D. M. S., Krook, A., Barres, R., Zierath, J. R., Erhardt, S., Lindskog, M., & Ruas, J. L. (2014). Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, *159*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051>

Bermúdez, M. C. (n.d.). *Bear Mark F Neurociencia La Exploracion Del Cerebro (3ed)*. Retrieved November 25, 2021, from https://www.academia.edu/35796020/Bear_Mark_F_Neurociencia_La_Exploracion_Del_Cerebro_3ed_

Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, *86*(3), 646–664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>

Boot, N., Baas, M., van Gaal, S., Cools, R., & De Dreu, C. K. W. (2017). Creative cognition and dopaminergic modulation of fronto-striatal networks: Integrative review and research agenda. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *78*, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.007>

Cataldo, L. R., Cortés, V. A., Galgani, J. E., Olmos, P. R., & Santos, J. L. (2014). [Role of peripheral serotonin in the insulin secretion and glucose homeostasis]. *Nutricion Hospitalaria*, *30*(3), 498–508. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7531>

Cedillo-Zavaleta, L. N., Ruíz-García, I., Jiménez-Mejía, J. C., & Miranda-Herrera, F. (2019). Relevancia clínica de los receptores GABAB en el tratamiento de la adicción a las drogas. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *19*(6), 32–42.

Dopamina. (2020, February 27). *Neurotropy™*. <https://neurotropy.com/neurotransmisor-dopamina/>

Dopamina y recompensa, la cara oculta de la adicción. (2015, July 19). *Psicopedía - Psicología, Psicoterapias y Autoayuda*. <https://psicopedia.org/5187/dopamina-y-recompensa-la-cara-oculta-de-la-adiccion/>

Flores-Ramos, M., Salinas, M., Carvajal-Lohr, A., & Rodríguez-Bores, L. (2017). El papel del ácido gamma-aminobutírico en la depresión de la mujer. *Gaceta de Mxico*, *153*(4), 116. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002544>

Franco-Pérez, J., Ballesteros-Zebadúa, P., Custodio, V., & Paz, C. (n.d.). Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. 10.

GABA (neurotransmisor): Funciones y características. (2019, October 14). <https://medicoplus.com/neurologia/gaba>

Jacob, T. C., Moss, S. J., & Jurd, R. (2008). GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(5), 331–343. <https://doi.org/10.1038/nrn2370>

Khalil, R., Godde, B., & Karim, A. A. (2019). The Link Between Creativity, Cognition, and Creative Drives and Underlying Neural Mechanisms. *Frontiers in Neural Circuits*, 13, 18. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00018>

Kringelbach, M. L. (2004). Food for thought: Hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience*, 126(4), 807–819. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.04.035>

Kringelbach, M. L., & Berridge, K. C. (2009). *Pleasures of the Brain*. Oxford University Press.

Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana (2016th ed.). (n.d.).

Newsroom. (n.d.). UCLA. Retrieved November 25, 2021, from <https://newsroom.ucla.edu/>

Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: A disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 165–175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>

Potter, M. C., Elmer, G. I., Bergeron, R., Albuquerque, E. X., Guidetti, P., Wu, H.-Q., & Schwarcz, R. (2010). Reduction of endogenous kynurenic acid formation enhances extracellular glutamate, hippocampal plasticity, and cognitive behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1734–1742. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.39>

The Neuroscience of Relapse. (n.d.). The Fix. Retrieved November 25, 2021, from <https://www.thefix.com/living-sober/neuroscience-relapse>

Tyacke, R. J., Lingford-Hughes, A., Reed, L. J., & Nutt, D. J. (2010). GABAB Receptors in Addiction and Its Treatment. In T. P. Blackburn (Ed.), *Advances in Pharmacology* (Vol. 58, pp. 373–396). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58014-1](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58014-1)



MÓDULO 1.

Fundamentos del Sistema nervioso y la mitocondria

1.2.- La importancia de la mitocondria en el SNC

Raquel García y Maria Cosp

2021



La mitocondria	4
¿Cómo generan energía las mitocondrias?	5
Procesos de conversión de la energía alimentaria.....	7
1.- Paso de NADH/FADH2 a ATP (energía utilizable de forma inmediata)	7
2.- Cadena transportadora de electrones.....	9
Disfunción mitocondrial	11
Mas causas de la disfunción mitocondrial.....	12
Concepto de fusión, fisión, mitofagia y homeostasis mitocondrial	13
Estrés oxidativo funciones neurológicas y mentales.....	14
Salud y homeostasis mitocondrial	16
Agentes externos homeostáticos mitocondriales.....	20
1.-Coenzima Q10 (CoQ10)	20
2.- N-Acetil-L-Carnitina (ALC).....	21
3.-Resveratrol	21
4.- Curcumina liposomada (ej. CurQfen®)	21
5.- Sulforano. Activador del Nrf2	22
6.- NAC y ácido lipoico (forma R o la sal que aún es más bioabsorbible)	22
4.- Cofactores enzimáticos.....	23
5. Activadores funcionales	24
6.- Bacopa ecológica (ejemplo Bacomind®).....	25
7.-Withaferina y witanolidos - (min 10%- Ashwagandha).....	25
8.- Ginkgo biloba 24% ginkgosidos.....	26
9.- Pirroloquinolina quinona (PQQ)	26
10.- Picnogenol	27
Bibliografía.....	27
Webs de interés:.....	30

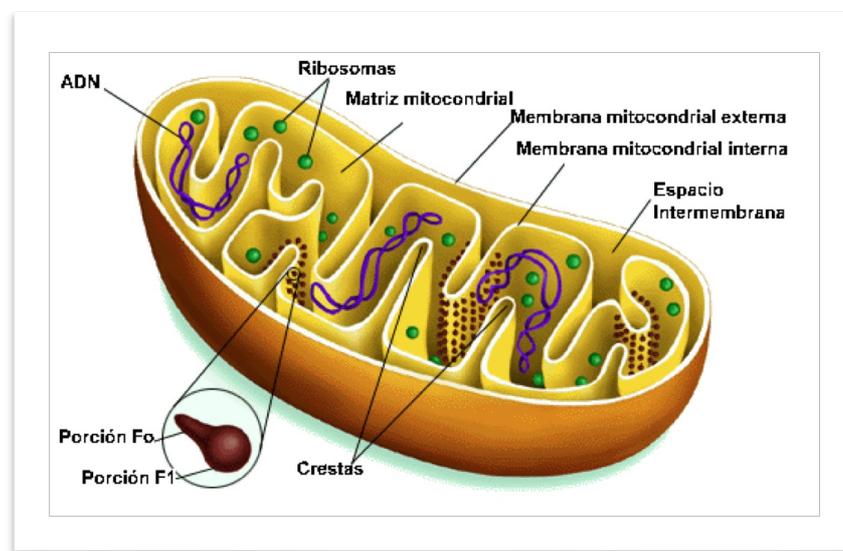


La mitocondria

Las mitocondrias son los orgánulos generalmente intracelulares con la función de **generar energía química** en forma de ATP (trifosfato de adenosina) necesaria para activar las reacciones bioquímicas de la célula.

Las mitocondrias, en el inicio de los seres vivos animados eran bacterias (por lo tanto tienen ADN propio) que vivían en simbiosis con el organismo pluricelular dándole éste un reservorio y la mitocondria suministrando energía al individuo. Con la evolución se han integrado como un orgánulo más del citosol celular y son absolutamente indispensables para la vida.

En general, las mitocondrias, y por lo tanto el ADN mitocondrial, sólo se heredan de la madre.



http://www.ffis.es/volviendoalobasico/3la_mitocondria.html

Los tejidos que requieren más energía están provistos de más mitocondrias, como pueden ser los ovocitos, músculos, hígado, corazón, riñones, tejido graso pardo y las neuronas.

¿Cómo generan energía las mitocondrias?

En los procesos de digestión, absorción y distribución, usamos energía corporal para fragmentar y preparar los nutrientes para hacerlos llegar mediante la sangre a todas las células del organismo, y será en estas células donde tendrá lugar la verdadera transformación de estos nutrientes en energía.

Cada célula de nuestro cuerpo debe ser debidamente alimentada y cada una tiene la capacidad de utilizar el alimento y el oxígeno que le llega para literalmente quemarlo de forma controlada y liberar la energía para mantener activas sus propias funciones. Los órganos celulares responsables de esta acción son las mitocondrias .

En el interior de nuestras células, y específicamente **dentro de las mitocondrias**, los nutrientes energéticos (básicamente azúcares y ácidos grasos) deben ser fragmentados en moléculas minimizadas :

1.- La **glucosa** (6C) se fragmenta en dos partes de 3C. Esta fragmentación (rotura de enlaces) genera energía y para que esta sea aprovechable y se almacena en dos contenedores moleculares energéticos:

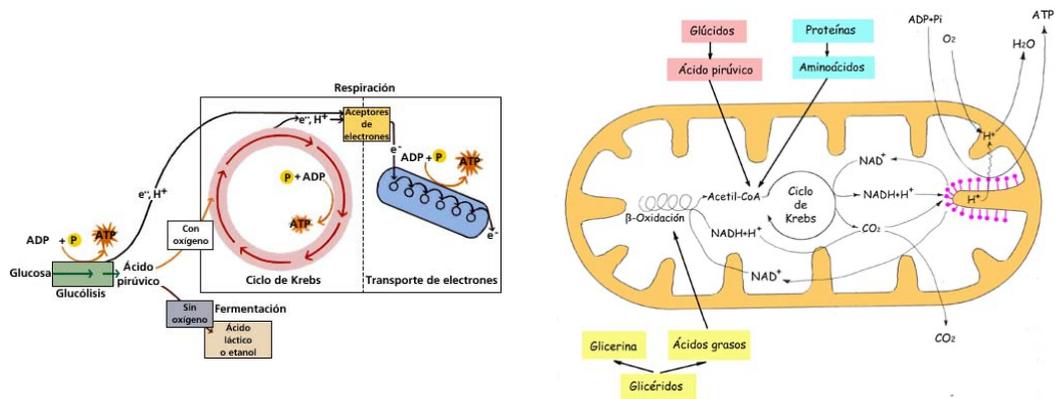
- ATP (uso directo ya que será utilizada en esta forma por los procesos celulares)
- NADH y FADH₂ (uso indirecto ya que generalmente se debe transformar en ATP)

Las dos moléculas de glucosa fraccionadas en 3 átomos de Carbono pueden seguir fraccionándose hasta su totalidad hasta quedar un solo átomo de carbono (en que se libera en forma de CO₂). En cada ruptura realizada se genera energía (ATP y NADH y FADH₂).

2.- Los **ácidos grasos** también se fragmentan dentro de la mitocondria liberando energía que también se almacena en forma de ATP, NADH, FADH₂. En la combustión de las grasas se libera mas energía (9Kcal/g) que en los azúcares (4Kcal/g).

El proceso de generar energía a través de nutrientes con presencia de oxígeno es una combustión, y como tal genera calor. El principal riesgo sería el calentamiento celular y desnaturalización de las proteínas (apoptosis celular) por eso la energía

liberada de estos procesos se almacena rápidamente en las mencionadas ATP pero sobretodo en los reservorios indirectos NADH y FADH₂.

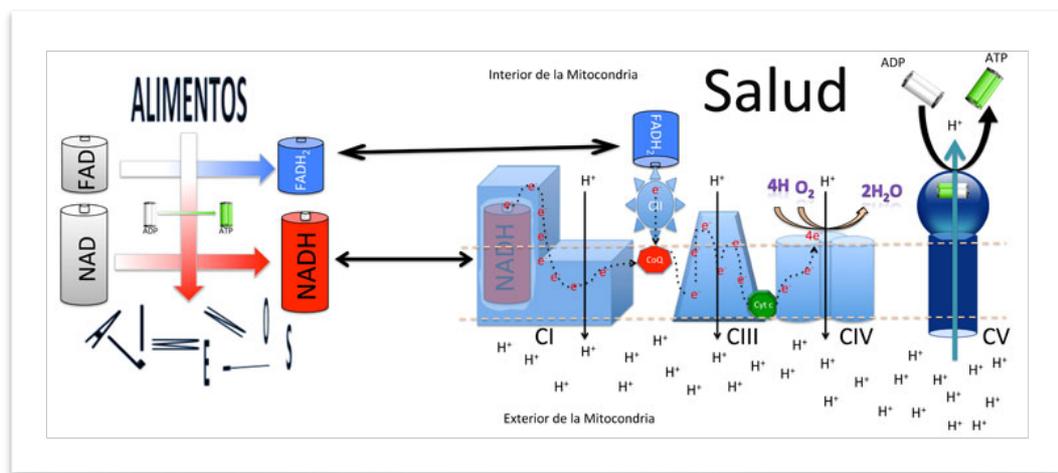


<https://respiracioncelular.wordpress.com/about/catabolismo/>

Será en la misma mitocondria donde tendrá lugar, también de forma controlada, es traspaso de energía de las formas secundarias (NADH y FADH₂) a ATP, es este proceso al que llamamos **fosforilación oxidativa** y debe ser muy optimizado para evitar colapsos mitocondriales y celulares. Gracias a su contribución en el conocimiento de estas rutas diversos investigadores recibieron premio Nobel: en 1929 a [Arthur Harden](#), en 1953 a [Fritz Albert Lipmann](#), en 1978 a [Peter D. Mitchell](#) y en 1997 a [John E. Walker](#) y [Paul D. Boyer](#).

Procesos de conversión de la energía alimentaria

1.- Paso de NADH/FADH₂ a ATP (energía utilizable de forma inmediata)



Este paso lo realizan 4 estructuras celulares (complejo I, III, IV, V) que se encuentran en la membrana mitocondrial.

Estos complejos reciben la energía de las estructuras almacenantes NADH o FADH₂ en forma de electrones (corriente eléctrica), esto genera un circuito entre las 4 estructuras o complejos.

El circuito tiene dos entradas de electrones: los NADH y FADH₂ se conectan al complejo I y este se conecta con el complejo III para que los electrones se muevan. Para conectar el complejo I con el III se necesita una molécula IMPRESCINDIBLE: el coenzima **Q10** o **CoQ10**.

A su vez el complejo III se conecta con el IV mediante otra pequeña molécula llamada **citocromo c**.

En este modo de funcionar, los electrones que entran en el complejo terminan en el complejo IV y es en este complejo IV donde hay una reacción extraordinaria que impulsa los electrones del IV al V. Esta reacción reparte los electrones de dos en dos usándolos para formar una molécula de agua a partir del hidrogeno y oxigeno que respiramos. **Esta es la verdadera respiración**, y tiene lugar en absolutamente todas las células del cuerpo.

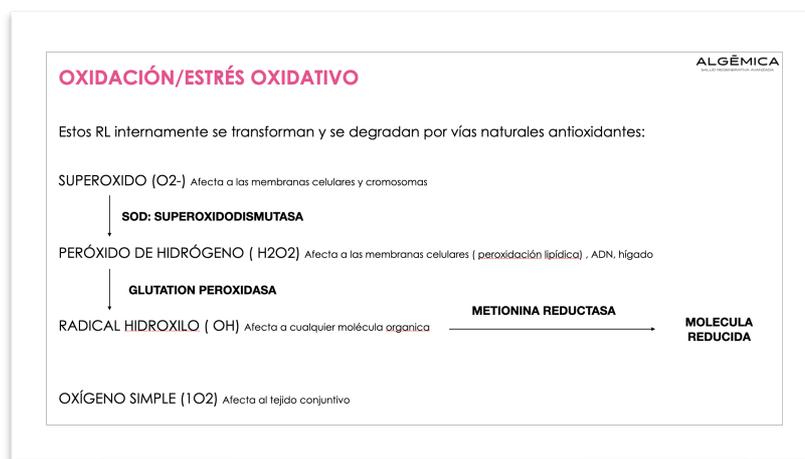
Si estos electrones que abandonan el complejo IV de dos en dos, se escapan del circuito antes y de forma individual llegan al oxígeno, se unirán a él pero no podrán formar agua, quedando dos átomos de oxígeno enlazados entre si. Esta nueva molécula se llama **superóxido** y es un radical libre muy agresivo y tóxico para la célula de modo que debe de poder eliminarse de forma rápida.

La liberación de exceso de RL (radicales libres) altera las funciones del ADN mitocondrial, la membrana mitocondrial, las proteínas de la cadena respiratoria afectando a los espacios extramitocondriales como el núcleo celular (ADN).

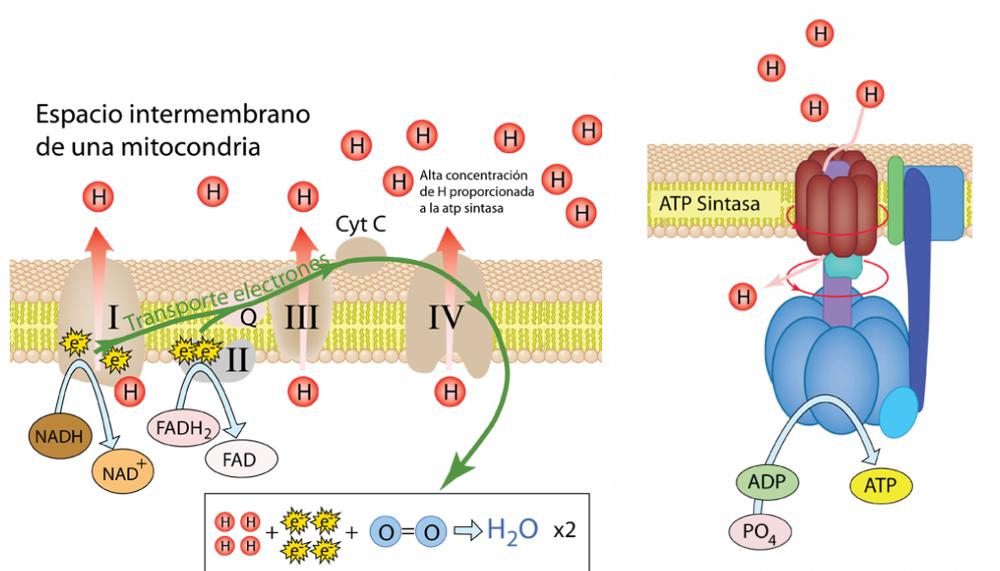
El estrés oxidativo es sinónimo de inflamación ya que cuanto más estrés, más radicales libres, los cuales inducen a inflamación celular que genera nuevos radicales libres que perpetúan el proceso inflamatorio.

La forma más óptima de eliminación de este RL es intentar que reaccione con H para formar agua. Para realizar este paso, previa a la formación de agua se forma una molécula de agua oxigenada mediante una reacción controlada por el enzima superoxido dismutasa (SOD) que libera oxígeno. Después el agua oxigenada (H₂O₂) es convertida en agua por otros enzimas, entre ellos la catalasa.

Cuando constatamos una sobreproducción de RS estamos, definitivamente, ante un signo de envejecimiento e ineficiencia mitocondrial y celular.



2.- Cadena transportadora de electrones.



<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Biology/etcatps.html#c2>

Para que los electrones antes citados pasen del complejo I al IV necesitan unas bombas transportadoras que se activan con el contacto de los electrones. Estas bombas, bombean protones (H⁺) desde el interior al exterior de la mitocondria con el propósito de almacenar energía. Si bombeamos los H⁺ hacia fuera de la mitocondria, el interior se queda con menos H⁺, ya que la membrana no permite que estos vuelvan a entrar, y más electrones (o sea con una carga negativa).

A partir de aquí entra en juego el complejo V que actúa como una turbina.

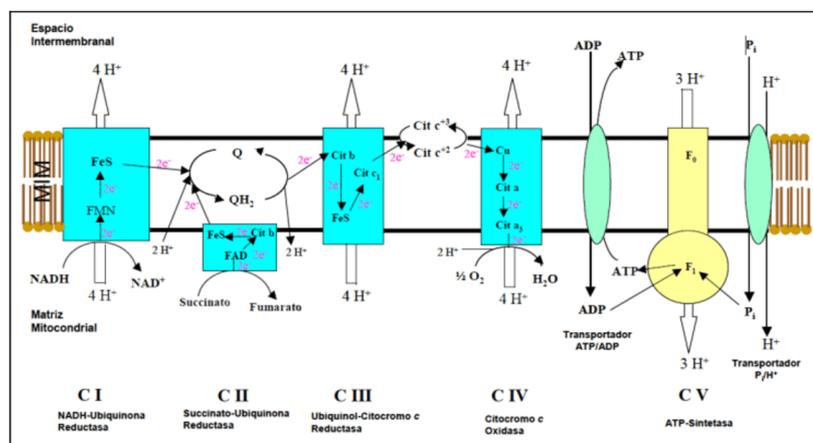
Los protones (H⁺) que la bomba ha mandado al exterior de la célula hacen presión de gradiente y cuando el complejo V lo permite, estos entran a chorro al espacio interno mitocondrial generando FUERZA, ES DECIR, ENERGÍA EN FORMA DE ATP.

Es de esta forma ingeniosa que el NADH/FADH₂ se convierten en ATP y podemos usar la energía proveniente de los alimentos.

Cuando el ATP pierde su capacidad energética lo llamamos ADP, y cuando el NADH /FADH₂ se vacían energéticamente les llamamos NAD y FAD.

Las proporciones celulares de ATP/ADP y de NADH/NAD y FADH₂/FAD son reconocidas por la célula, así cuando la proporción baja (hay mucho ADP y NAD) la célula decide quemar más combustible para generar formas llenas (ATP y NADH). En cambio si la proporción es alta (hay mucho NADH y ATP) se frena la quema de alimentos y estos se dirigen para almacenarse en forma de grasas (adipocitos) y glucógeno .

ESQUEMA DEL TRANSPORTE ELECTRÓNICO Y DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA



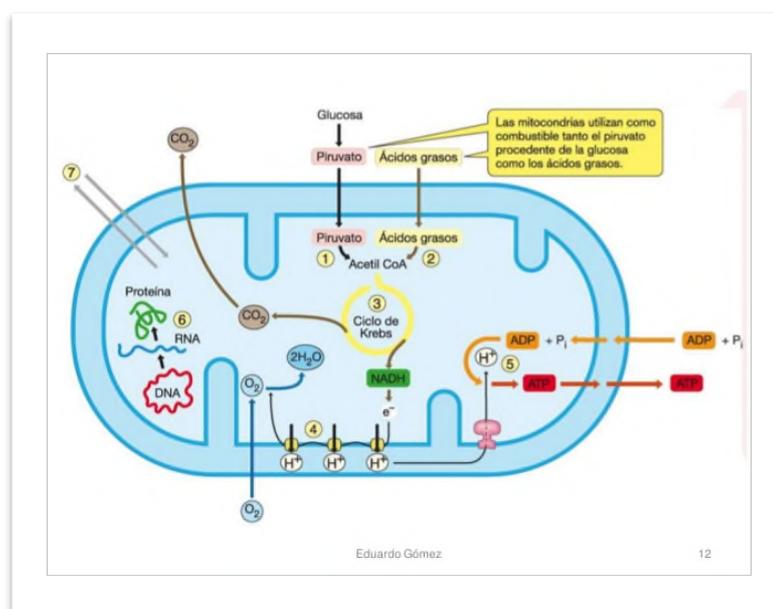
Disfunción mitocondrial

Si algún complejo mitocondrial falla se produce una alteración grave a nivel celular y esto afectará a la globalidad del cuerpo y mente, ya que disponiendo de alimento y oxígeno no podremos generar energía. Cuando sucede esto, el cerebro interpreta que faltan nutrientes y/o oxígeno y por lo tanto se manda una señal a las células errónea.

En esta situación los NADH y FADH₂ se van llenando (su acción no está bloqueada) pero estos no podrán liberar su energía para convertirse en ATP. La célula va aumentando la proporción de NADH/NAD y eso se interpreta celularmente como una parada de quema de combustible a la vez que va disminuyendo drásticamente la proporción ATP/ADP que se interpreta como una orden de necesidad de quemar alimento por falta de energía.

Las dos señales son contradictorias y “enloquecen” a la célula y provoca colapso orgánico.

A partir de aquí el cerebro da instrucciones erróneas y no tiene energía, hígado y riñón entran en colapso, el corazón se hipertrofia. Aparece una enfermedad multiorgánica originada en una disfunción mitocondrial.



Mas causas de la disfunción mitocondrial

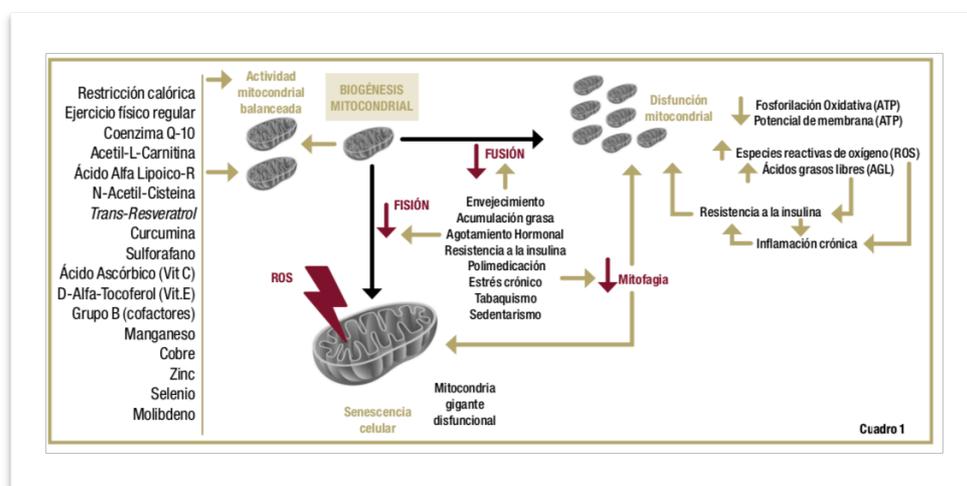
El envejecimiento y la disminución de las hormonas sexuales producen una alteración en el equilibrio celular y mitocondrial generando disfunción mitocondrial: acúmulo de mitocondrias dañadas, tanto mitocondrias gigantes, como pequeñas y disfuncionales, consecuencia de errores encadenados en la fisión y fusión de estas.

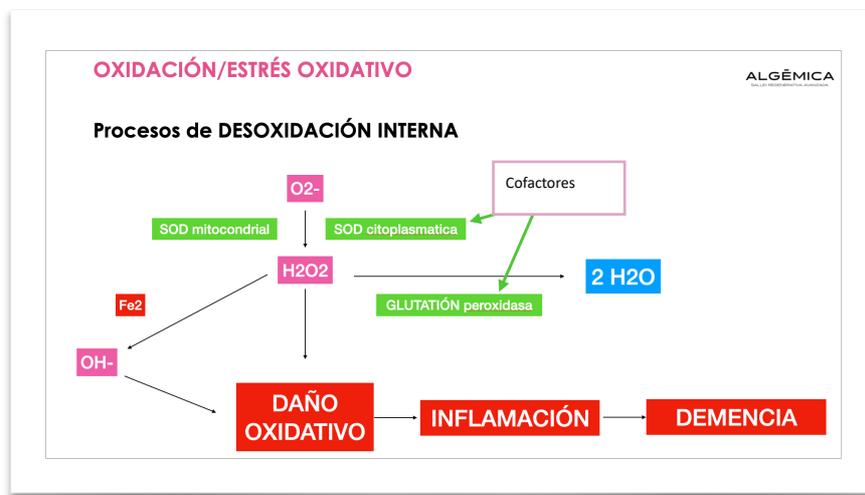
La mito y autofagia pierden funcionalidad, la fosforilación oxidativa y el potencial de membrana disminuyen, al tiempo que aumentan los ROS y los AGL (ácidos grasos libres), directamente implicados en la génesis de la Resistencia a la Insulina (RI).

El estrés oxidativo inducido por la sobreproducción de RL en las mitocondrias está emergiendo como un factor clave que participa en la etiopatogenia de numerosas enfermedades, neurológicas, cardiovasculares, metabólicas, reumatológicas.

Por eso el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial (y el control del estrés oxidativo-inflamación) es vital para evitar el deterioro cognitivo **(ver cuadro 1)**.

La restricción calórica (y ayuno intermitente), el ejercicio físico regular y algunos nutraceuticos han demostrado capacidad para modular la biogénesis mitocondrial al influir positivamente en el equilibrio fusión/fisión, así como en la mito y autofagia.





Concepto de fusión, fisión, mitofagia y homeostasis mitocondrial

La fusión (unión), fisión (separación) de las mitocondrias son procesos que suceden continuamente y permite generar un buen equilibrio de estos orgánulos y su producción energética.

Las mitocondrias envejecidas, dañadas o no funcionales se fisionan entre sí y se eliminan mediante la MITOFAGIA (autofagia selectiva).

Nota: La autofagia es el mecanismo de degradación donde una vesícula de doble membrana, el autofagosoma, se forma alrededor de los componentes celulares dañados y luego se fusiona con un lisosoma para la degradación del contenido.

La mitofagia, tal como la fusión y fisión, se puede ver inhibida por determinados factores, como la acumulación de grasa, el agotamiento hormonal, la resistencia a la insulina, la polimedicación, el sedentarismo, el tabaquismo o el estrés crónico.

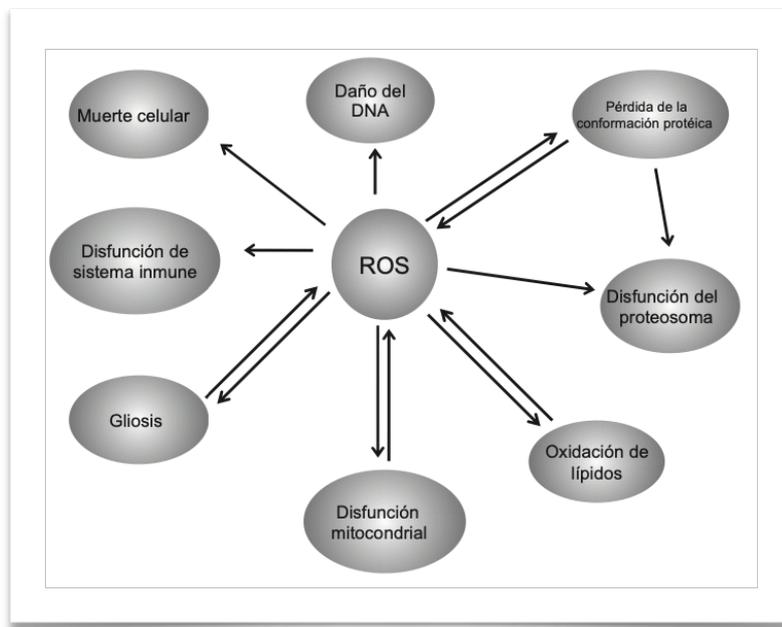
Estrés oxidativo funciones neurológicas y mentales

El control del estrés oxidativo es crucial para el buen funcionamiento del SNC y para la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como el Parkinson, Huntington, ELA o el mismo Alzheimer... En todas ellas se observa un aumento de marcadores de daño oxidativo que condiciona la oxidación de las proteínas, lípidos de membrana, DNA y RNA.

Muchas evidencias científicas muestran que un alto número de especies reactivas del oxígeno (derivadas de procesos celulares mitocondriales entre otros) junto con déficit de defensas antioxidantes, disminución de la eficiencia de mecanismos de reparación del DNA, la proteólisis y la disfunción inmunitaria son los causantes del aumento del estrés oxidativo y daño cerebral progresivo.

Todas las enfermedades degenerativas tienen en común:

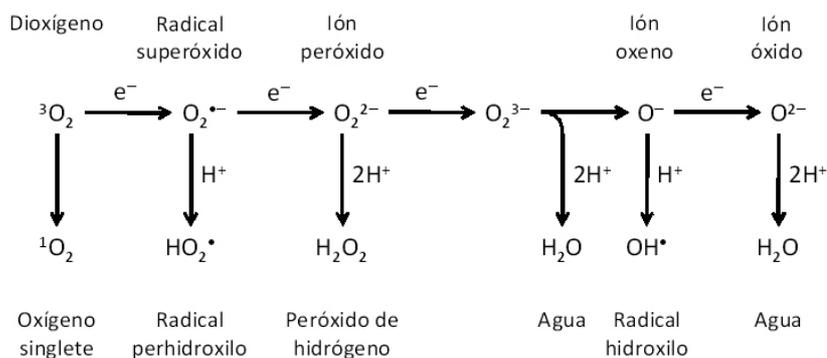
- Disfunción mitocondrial
- Estrés oxidativo
- Inflamación de bajo grado
- Mutaciones genéticas
- Agregados inapropiados proteicos
- Activación glial



El estrés oxidativo es una alteración de las reacciones controladas REDOX y la fuente interna más potente de suministro de RL es la mitocondria. Por lo tanto, para reducir la inflamación debemos reducir los RL.

Los 4 RL endógenos mas importantes son:

- SUPEROXIDO (O₂⁻)
- PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (H₂O₂)
- RADICAL HIDROXILO (OH[•])
- OXÍGENO SIMPLE (¹O₂)



El lado oscuro del oxígeno. Fernando P. Molina-Heredia, 2012. http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2012.04.1

Factores externos generadores de RS

TABACO

Exceso de hierro y cobre en sangre

Inflamación aguda y crónica

Déficit de Glutathion

Alimentación rica en grasas TRANS

Diabetes mal controlada y síndrome metabólico

Ambientes contaminados - trabajos de riesgo

Estrés

Medicamentos

Contaminación

Pesticidas , insecticidas....

UV

Aceites hidrogenados

Proteínas. Braseadas

Metales pesados

Se calcula que una célula humana media es atacada por los RL unas 10.000 veces al día y la producción excesiva de RL causa un desequilibrio de la capacidad natural del organismo de “reciclar” los RL o revertir las reacciones oxidativas, de manera que aparece el llamado **estrés oxidativo y daño celular**.

Todos los tóxicos externos provocan alteración del sistema común de las mucosas activando los MACRÓFAGOS los cuales generan CITOQUINAS INFLAMATORIAS para estimular los linfocitos, y a su vez generan INFLAMACIÓN por RL. Causando a la larga enfermedades neurodegenerativas.

Salud y homeostasis mitocondrial

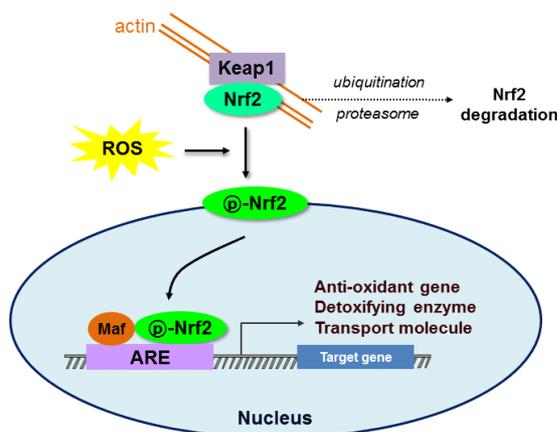
Hemos estudiado que una de las causas principales de la alteración del sistema nervioso central es la disfunción mitocondrial, así pues esta es una diana terapéutica CLAVE a tener en cuenta desde nuestra farmacia.

El tiempo y los niveles de RL generan una disfunción crónica de las mitocondrias, por lo tanto, para garantizar una buena salud de nuestras neuronas, deberemos controlar de forma severa la oxidación externa e interna (mitocondrial).

En este punto, el uso nutracéutico de ciertos ANTIOXIDANTES puede ser de gran utilidad para revertir al máximo este proceso y generar homeostasis mitocondrial.

Para mantener esta homeostasis es importante tener en cuenta un factor de transcripción sensible a la redox llamado **Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 = factor nuclear 2 derivado de eritroides 2-similar 2)**. Este factor regula entre 600-700 genes vinculados con la reducción de la oxidación, mediante su unión a una secuencia específica del ADN conocida como ARE (de sus siglas en inglés: "Antioxidant Response Element"). Es el principal "guardián de la salud y longevidad" ya que sin él nos oxidaríamos rápidamente envejeciendo y muriendo en pocos días.

Cuando el Nrf2 se activa se genera una producción de proteínas y enzimas antioxidantes necesarios para desoxidar, desinflamar y proteger a las células de los estresores internos y externos. Es el gran mediador de la homeostasis mitocondrial.



En condiciones normales, el factor 2 similar al eritroide 2 nuclear (Nrf2) se ubiquitina constantemente a través de la proteína Keap1 y se degrada en el proteasoma. Después de la exposición al estrés oxidativo (ROS), Keap1 se inactiva y Nrf2 se fosforila. El Nrf2 fosforilado (p-Nrf2) se acumula en el núcleo y se une a los sitios del elemento de respuesta antioxidante (ARE), activando posteriormente muchos genes, incluidos los antioxidantes, las enzimas desintoxicantes y las moléculas de transporte. [Yoon Sin Oh et al., 2017.](#)

La capacidad de Nrf2 para inducir enzimas hepáticas de fase 2 también lo convierte en un poderoso agente de desintoxicación. Los principales ejemplos son

el gen NAD(P)H: quinona reductasa (NQO1), que es uno de los que responde más fuertemente a la activación química y genética de Nrf2, y las glutatión-S-transferasas (GST). Ambos son necesarios para la desintoxicación de esteroides y toxinas.

Otras enzimas de fase 2 reguladas por la activación de Nrf2 son UDP-glucuronosiltransferasa, N-acetiltransferasas y sulfotransferasas. Aunque la mayor parte de la investigación se ha centrado en la fase 2, Nrf2 también afecta el sistema de monooxigenasa citocromo P450 de desintoxicación hepática de fase 1.

Alimentos que lo activan de forma natural:

Astaxantina (de algas, pescado y levadura)

Arándano

Catequinas (del té, cacao, legumbres y uvas)

Café

Curcumina (de la cúrcuma)

Ácido elágico (de bayas, frutas y nueces)

Ajo

Jengibre

Extractos de hierbas de: cardo mariano, canela, romero, hinojo, ginseng, Schisandra, Magnolia

Isoflavonas (de legumbres)

Kiwi

Naringenina (de cítricos)

Nutrientes: vitamina D, zinc, cromo y arginina

Granada

Camote morado

Resveratrol (de uvas, maní y bayas)

Sulforafano (de vegetales crucíferos)

Proteína de suero

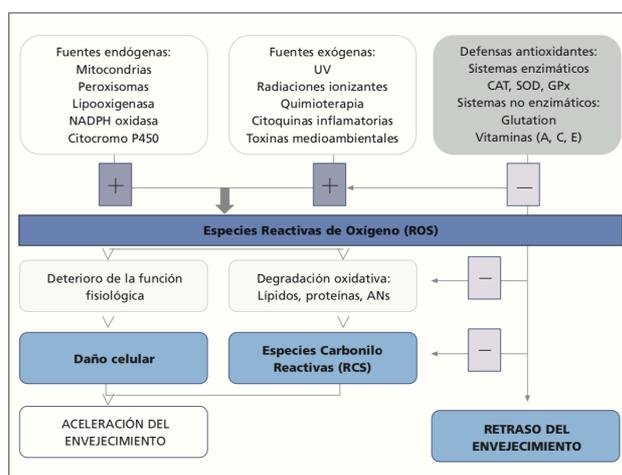
Otros activadores saludables de Nrf2

El proceso por el cual el cuerpo responde a los niveles de estrés subletal se llama hormesis.

Este es un concepto que propone que niveles bajos de estrés pro-oxidante son saludables y pueden prolongar la longevidad. El ejercicio moderado, la restricción calórica y la exposición prooxidante son factores estresantes horméticos. Parece que Nrf2 también sigue una regla hormética, que se activa mediante señales prooxidantes leves y se inhibe por grandes ataques oxidativos.

Por lo tanto, el ejercicio moderado y la restricción calórica pueden ser actividades valiosas para promover la salud. Cualquier ejercicio aumenta el transporte de glucosa y oxígeno a través de las mitocondrias con un aumento resultante en ROS. En el ejercicio moderado, se crea un bajo efecto prooxidante, que induce la biogénesis mitocondrial y aumenta la expresión de SOD y HO-1. La investigación indica que la señalización y la actividad de Nrf2 se ven afectadas por la edad, lo que puede contribuir a un mayor riesgo de enfermedad relacionada con la edad en los ancianos. Afortunadamente, los ensayos preclínicos muestran que esta disminución puede reducirse con ejercicio moderado. Además, la restricción calórica se ha relacionado con la desaceleración del metabolismo, reduciendo ROS y disminuyendo el desarrollo de enfermedades relacionadas con ROS.

La proteína dietética adecuada también es importante para la activación de Nrf2. Una propiedad compartida por todos los inductores es su capacidad de reaccionar con grupos azufre; por lo tanto, los aminoácidos azufrados de los alimentos ricos en proteínas son necesarios para que se active la vía Keap1-Nrf2-ARE.



Agentes externos homeostáticos mitocondriales

1.-Coenzima Q10 (CoQ10)

La Ubiquinona o Ubiquinol en su forma reducida, es una molécula grasa localizada en las membranas de todas las células corporales, especialmente en la membrana mitocondrial.

De forma natural esta enzima se encuentra en las carnes, pescados y frutos secos. La ingesta de los mismos es suficiente para mantener los niveles de Q10 pero no para aumentar su concentración en caso de deficiencia.

La CoQ10 **es un componente** de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica, **generando energía en forma de ATP**. Más del 90% de la energía del cuerpo humano se genera de esta manera por lo tanto es un producto indispensable para la obtención de energía. También actúa como antioxidante de membrana y neutraliza los propios radicales que ella misma ayuda a producir.

Factores que llevan a la deficiencia de CoQ10 :

Biosíntesis reducida (proceso natural en las últimas décadas de la vida y también inducida con la toma crónica de estatinas y betabloqueantes).

Aumento en la utilización, generalmente asociado a ciertas patologías con alto estrés oxidativo (fibromialgia, procesos neurodegenerativos, fatiga crónica e insuficiencia cardíaca, entre otros).

En la farmacia disponemos de distintos artículos con CoQ10 y siempre optaremos aquellos que nos garantizan una obtención natural de esta coenzima (Ubiquinona) , o bien aquellas formas reducidas (Ubiquinol) envasadas en perla de gelatina blanda.

La dosis óptima diaria es a partir de 50mg siendo 100 mg una dosis óptima y 300 mg una dosis de recuperación mitocondrial.

2.- N-Acetil-L-Carnitina (ALC)

Sintetizada a través de la lisina y la metionina, es la encargada de transportar los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria, donde tendrá lugar su β -oxidación y se convertirán en energía. Trabaja en perfecta armonía con la CoQ10.

El componente acetil permite que la acetil-L-carnitina sea activa también en el cerebro y las fibras nerviosas. La ALC pasa fácilmente a través de la barrera hematoencefálica para operar dentro de las neuronas, potenciando el metabolismo graso de la célula, asegurando el funcionamiento eficiente de la mitocondria. La ALC promueve el uso eficiente de la energía en el cerebro y optimiza el metabolismo de la acetilcolina, vital para la memoria y la neuroplasticidad.

Para que la entrada de AG en la mitocondria sea efectivo también debemos tener unos niveles de Fe, VitC, B6, B3 adecuadas.

3.-Resveratrol

Es uno de los más eficientes activadores de la Nrf2. En estudios preclínicos se ha demostrado que el resveratrol **mejora la biogénesis y función mitocondrial** y protege contra enfermedades metabólicas activando SIRT1 y PGC-1 α . El resveratrol es un polifenol que está formado por dos isómeros, el *cis* y el *trans* del resveratrol. **El trans-resveratrol es la forma más estable y activa del resveratrol, por lo que tiene una biodisponibilidad más alta, y, por tanto, mayor eficacia.**

4.- Curcumina liposomada (ej. CurQfen[®])

Activador del nRf2. Se ha demostrado que la curcumina, un antioxidante directo e indirecto, induce fuertemente las enzimas de desintoxicación de fase 2, como HO-1, a través de la activación de la vía Nrf2-ARE.

Parece que la curcumina bloquea la proteína inhibitoria Keap1, al tiempo que aumenta la unión de Nrf2-ARE.

"La elucidación del mecanismo por el cual Nrf2 actúa como un 'interruptor' citoplasmático para activar una batería de genes citoprotectores podría anunciar un nuevo paradigma en la ciencia de la nutrición".

5.- Sulforano. Activador del Nrf2

Un potente inductor de la vía Nrf2, el bajo peso molecular y la naturaleza lipofílica del sulforano significa que también tiene una alta biodisponibilidad. Aunque no tiene un efecto antioxidante directo, el sulforano interactúa específicamente con el complejo Nrf2-Keap1, permitiendo la translocación nuclear y la activación de genes que responden a ARE. Como parte de esta interacción con Nrf2, el sulforano es un potente inductor enzimático de fase 2.

6.- NAC y ácido lipoico (forma R o la sal que aún es más bioabsorbible)

Estos compuestos orgánicos tiol o con grupo sulfhidrilo (contienen azufre) han demostrado en las últimas décadas un interés contrastado como antioxidantes o activadores de antioxidantes endógenos.

Tanto en modelos in vitro como in vivo el **NAC** se comporta como antioxidante directo sobre ciertas especies oxidantes, pero también tiene una acción indirecta, y muy efectiva, como precursor del GSH (Glutación Reducido), el principal sistema de eliminación de peróxido de hidrógeno en la mitocondria. A través de la peroxidasa dependiente de selenio (GPX) lo transforma en agua a costa de su oxidación. El GSH resulta crucial en la protección de la mitocondria hepática frente a la oxidación.

Por otro lado, el **AAL** aumenta el nivel de glutación (GSH) y la actividad de la glutación peroxidasa (GPX), y junto con la Acetil-L-Carnitina (ALC) participa en ralentizar el envejecimiento mitocondrial, especialmente a nivel neuronal, muscular y cardíaco. El AAL puede estar en forma R y S, pero es la forma R es la biológicamente activa y la que presenta sus propiedades antioxidantes hidro y liposo.

Ácido alfalipoico (la forma R).

Producido naturalmente por el organismo y presente en pequeñas cantidades en las verduras frondosas, ciertamente es el antioxidante endógeno más eficaz. Debe esta particularidad a cuatro propiedades excepcionales:

- Su polivalencia: ataca a los elementos oxidantes tanto en los medios acuosos como en los medios grasos, al contrario de la vitamina E (únicamente en el medio graso) y a la vitamina C (únicamente en el medio acuoso).
- Su poder regenerador: puede regenerar a los otros antioxidantes una vez que éstos han neutralizado otros elementos oxidantes, aumentando así la vida útil y la eficacia de la vitamina E, de la vitamina C y del glutatión (cuya producción favorece).
- Su efecto quelante: es capaz de capturar los metales tóxicos como el arsénico, el cadmio y el mercurio
- Su capacidad reparadora: éste puede reparar algunos de los daños oxidativos causados a las moléculas, especialmente a las proteínas.

4.- Cofactores enzimáticos

Las **vitaminas C y E**, junto con el GSH, conforman un grupo de agentes reductores capaces de donar electrones a especies reactivas y neutralizar así su potencial oxidativo. El D- α -tocoferol (forma activa de la vitamina E) es una de las primeras barreras frente a la peroxidación de los ácidos grasos, estando muy presente en las membranas celulares y mitocondriales, actuando en sinergia con el Selenio, economizándose el uno al otro. Además, la vitamina E, en modelos preclínicos, ha demostrado actividad antioxidante mitocondrial y neuroprotectora. Por otro lado, la vitamina C reduce la apoptosis oxidativa, confiere protección genómica al extinguir los ROS intracelulares mitocondriales y participa en la reducción mitocondrial del alfa-tocoferol y del glutatión desde sus formas oxidadas, recuperándolos, por tanto, a sus formas activas y antioxidantes.

Diferentes vitaminas del **grupo B** desempeñan un papel crucial en el metabolismo mitocondrial:

La vitamina **B1 (Tiamina)** ayuda a la conversión del piruvato a acetil coenzima A, permitiendo que se lleve a cabo el ciclo de Krebs.

La vitamina **B2 (Riboflavina)** interviene en la transferencia de energía en el ciclo de Krebs, y la beta oxidación en el complejo II de la cadena de transporte de electrones.

La trascendental NAD⁺ se fabrica a partir de la **niacina (B3)** y al aceptar protones y electrones se transforma en NADH, clave en la cadena de transporte de electrones.

La vitamina **B5 (Ácido pantoténico)** actúa como precursor de la coenzima A (CoA), que, en forma de acetyl-CoA, es el producto de entrada del ciclo de Krebs, siendo además coenzima del piruvato deshidrogenasa.

Aunque la **vitamina B6** no participa directamente en el ciclo de Krebs, es esencial para los citocromos de la cadena de transporte de electrones y para el buen funcionamiento de la CoQ10.

Los folatos (**B9**) en su forma intracelular (5-MTHF) son un cofactor básico de la metilación en el ADN que determinan la expresión génica y la conformación cromosómica.

5. Activadores funcionales

El **Molibdeno** es un cofactor o activador funcional de cuatro enzimas, tres de ellas catalizan fenómenos de biotransformación y detoxificación (sulfito-oxidasa, xantina-oxidasa y aldehído-oxidasa), y la cuarta, la amidoxina mitocondrial componente reductor (mARC) forma parte de un sistema enzimático que cataliza la desintoxicación de bases mutagénicas N-hidroxiladas, confiriendo así un extra de protección mitocondrial.

La superóxido dismutasa de **manganeso** (MnSOD) es la principal enzima antioxidante en la mitocondria, ya que cataliza la conversión de los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno, para luego ser reducido en agua por el GSH, especialmente. La deficiencia en **Zinc** está fuertemente asociada con defectos del sistema neuronal e inmune, ya que participa como antioxidante a través de la acción catalítica de la superóxido dismutasa de cobre/zinc (CuZnSOD), en la estabilización de la estructura de la membrana, en la protección de los grupos de proteínas sulfhidrilo y en la regulación positiva de la expresión de metalotioneína.

El **Selenio**, además de actuar en sinergia con las vitaminas C y E, es cofactor del Glutatión Peroxidasa (GPX), y es fundamental para el sistema inmunitario y endocrino. Además, parece ser capaz de proteger a nivel neurológico contra el

daño celular inducido por glutamato, en el que la disfunción mitocondrial se considera una característica patogénica importante. Así, ayuda a resolver significativamente el daño estructural de las mitocondrias, aliviar el estrés oxidativo y modular el proceso de mitofagia.

6.- Bacopa ecológica (ejemplo Bacomind®)

Protege el cerebro mediante su acción antioxidante y mediante la inhibición de dos enzimas clave: la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que es necesaria para la expresión de genes inflamatorios, y prolil endopeptidasa (PEP), que participa en la maduración y degradación de neuropéptidos.

La bacopa participa activamente en la nutrición celular, en los procesos de memoria y aprendizaje y es un nutracéutico de alto interés en nuestras farmacias.

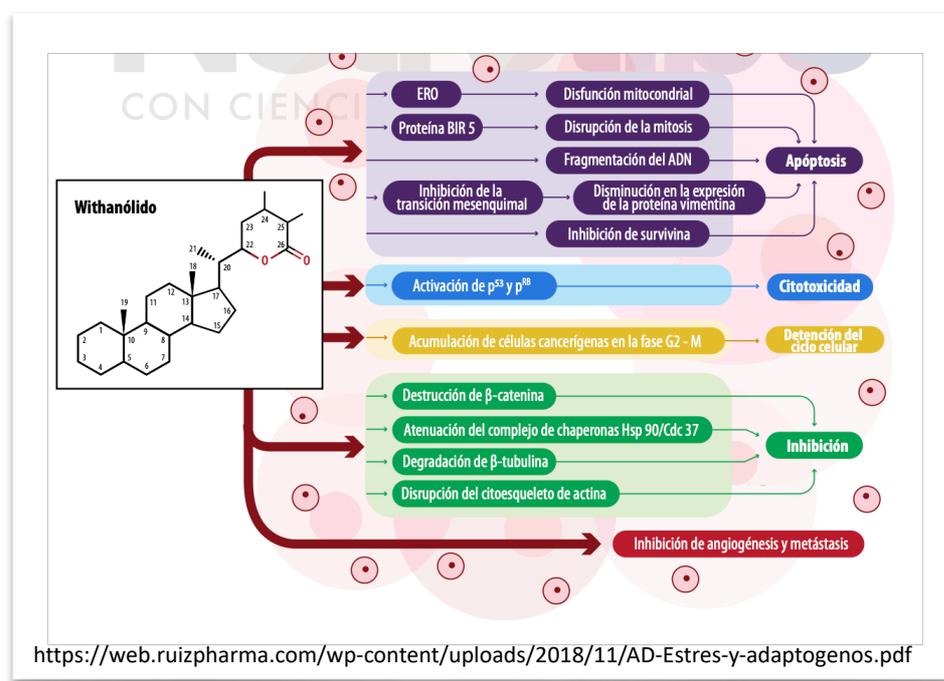
Siempre debemos usar una bacopa de ORIGEN ECOLÓGICO ya que se trata de una planta usada para “limpiar” los campos de metales pesados , pesticidas... y un extracto no ecológico no nos garantiza que el % de sustancias nocivas presentes en la planta sea elevado.

7.-Withaferina y witanolidos - (min 10%- Ashwagandha)

Los witanolidos de la aswhagandha tienen una acción antioxidante capaz de neutralizar los RL endogenos y exógenos dando a la mitocondria energía para su función correcta.

Ralentiza la atrofia neurítica y sináptica en las enfermedades de Alzheimer, Huntington y Párkinson.

En un estudio reciente publicado por Panossian y Wagner, se afirma que los adaptógenos (entre ellos la Ashwaganda, el Eleuterococo y la Schisandra) facilitan la liberación de NPY y moléculas de la familia de las chaperonas conocidas como proteínas de choque térmico 70 (HSP70), las cuales protegen funciones del retículo endoplasmático y contra el daño mitocondrial.



8.- Ginkgo biloba 24% ginkgosidos

El extracto del Ginkgo biloba reduce los cambios en la morfología y función mitocondrial que aparecen al envejecer, tanto a nivel cerebral como hepático

9.- Pirroloquinolina quinona (PQQ)

La PQQ es un compuesto antioxidante de referencia que se encuentra en cantidades muy bajas en la alimentación y en los productos metabólicos de algunas bacterias intestinales. Unos estudios de laboratorio han mostrado que ésta influye positivamente en el funcionamiento de las mitocondrias, lo que le otorga un papel fundamental en el control del proceso de envejecimiento y la protección de las células nerviosas. Contrariamente a los otros micronutrientes capaces de mejorar el funcionamiento de las mitocondrias existentes, la PQQ permite también aumentar su número. Ésta es una ventaja no despreciable cuando se sabe que el número de las mitocondrias disminuye con la edad ...

10.- Picnogenol

Picnogenol es un extracto de corteza de pino marítimo (*Pinus pinaster*), en el que se encuentran procianidinas y ácidos fenólicos y que además de otros efectos biológicos, tiene un potente efecto antioxidante, 20 veces superior a la vitamina C y 50 al de la vitamina E, y actúa frente a cualquier tipo de radicales libres. Bloquea la producción de los radicales libres responsables de la degradación de las células e impide así su acción lesiva sobre la piel y el envejecimiento cutáneo.

Existen otros muchos estudios que en definitiva demuestran que picnogenol es un potente agente antioxidante y que por lo tanto puede antagonizar el efecto que los radicales libres ejercen sobre distintos aspectos implicados en el envejecimiento.

Bibliografía

737. (n.d.). *El lado oscuro del oxígeno*. Retrieved November 29, 2021, from <https://web2020.sebbm.es/web/es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/316-el-lado-oscuro-del-oxigeno>

Alimentación, energía y enfermedades mitocondriales. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from https://www.instituto-roche.es/biotecnologia/88/alimentacion_energia_y_enfermedades_mitocondriales

Asuncion, J. G. D. L., Millan, A., Pla, R., Bruseghini, L., Esteras, A., Pallardo, F. V., Sastre, J., & Viña, J. (1996). Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. *The FASEB Journal*, *10*(2), 333–338. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.2.8641567>

Benedetti, S., Primiterra, M., Finco, A., Canestrari, F., & Cornelli, U. (2014). Validation of a patented method to determine the antioxidant capacity of human saliva based on the reduction of iron: The SAT test. *Clinical Laboratory*, *60*(3), 475–482. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2013.130243>

Bhakkialakshmi, E., Sireesh, D., Rajaguru, P., Paulmurugan, R., & Ramkumar, K. M. (2015). The emerging role of redox-sensitive Nrf2-Keap1 pathway in diabetes. *Pharmacological Research*, *91*, 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.10.004>

Bocci, V., & Valacchi, G. (2015). Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Frontiers in Chemistry*, 3, 4. <https://doi.org/10.3389/fchem.2015.00004>

Chemical and biological mechanisms of phytochemical activation of Nrf2 and importance in disease prevention—PubMed. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855455/>

Chen, L. H. (1989). Interaction of vitamin E and ascorbic acid (review). *In Vivo (Athens, Greece)*, 3(3), 199–209.

Corsi, M. M., Pagani, D., Iorio, E. L., Dogliotti, G., Verna, R., Sambataro, G., & Pignataro, L. (2006). Blood reactive oxygen metabolites (ROMs) and total antioxidant status (TAS) in patients with laryngeal squamous cell carcinoma after surgical treatment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(8), 1047–1048. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.181>

Dinkova-Kostova, A. T., & Abramov, A. Y. (2015). The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radical Biology & Medicine*, 88(Pt B), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036>

Fukui, T., Yamauchi, K., Maruyama, M., Yasuda, T., Kohno, M., & Abe, Y. (2011). Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(9), 1041–1045. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.76>

Hodges, R. E., & Minich, D. M. (2015). Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2015, 760689. <https://doi.org/10.1155/2015/760689>

Houghton, C. A., Fassett, R. G., & Coombes, J. S. (2016). Sulforaphane and Other Nutrigenomic Nrf2 Activators: Can the Clinician's Expectation Be Matched by the Reality? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 7857186. <https://doi.org/10.1155/2016/7857186>

Jiménez-Osorio, A. S., González-Reyes, S., & Pedraza-Chaverri, J. (2015). Natural Nrf2 activators in diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 448, 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.009>

Kilk, K., Meitern, R., Härmson, O., Soomets, U., & Hõrak, P. (2014). Assessment of oxidative stress in serum by d-ROMs test. *Free Radical Research*, 48(8), 883–889. <https://doi.org/10.3109/10715762.2014.919390>

Lu, M.-C., Ji, J.-A., Jiang, Z.-Y., & You, Q.-D. (2016). The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *Medicinal Research Reviews*, 36(5), 924–963. <https://doi.org/10.1002/med.21396>

Miquel, J. (2006). Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 41(1), 55–63. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(06\)72923-7](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(06)72923-7)

Miquel, J., Economos, A. C., Fleming, J., & Johnson, J. E. (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Experimental Gerontology*, 15(6), 575–591. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(80\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0531-5565(80)90010-8)

Nagaoka, S., Kakiuchi, T., Ohara, K., & Mukai, K. (2007). Kinetics of the reaction by which natural vitamin E is regenerated by vitamin C. *Chemistry and Physics of Lipids*, 146(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2006.12.001>

Niedergang, C. P., de Murcia, G., Ittel, M. E., Pouyet, J., & Mandel, P. (1985). Time course of polynucleosome relaxation and ADP-ribosylation. Correlation between relaxation and histone H1 hyper-ADP-ribosylation. *European Journal of Biochemistry*, 146(1), 185–191. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1985.tb08637.x>

Oh, Y. S., & Jun, H.-S. (2017). Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), E26. <https://doi.org/10.3390/ijms19010026>

Oxidative stress ecology and the d-ROMs test: Facts, misfacts and an appraisal of a decade's work | SpringerLink. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://link.springer.com/article/10.1007/s00265-016-2091-5>

Pallardó, F. V., Asensi, M., García de la Asunción, J., Antón, V., Lloret, A., Sastre, J., & Viña, J. (1998). Late onset administration of oral antioxidants prevents age-related loss of motor co-ordination and brain mitochondrial DNA damage. *Free Radical Research*, 29(6), 617–623. <https://doi.org/10.1080/10715769800300671>

Prior, R. L., Hoang, H., Gu, L., Wu, X., Bacchiocca, M., Howard, L., Hampsch-Woodill, M., Huang, D., Ou, B., & Jacob, R. (2003). Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORAC(FL))) of plasma and other biological and food samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(11), 3273–3279. <https://doi.org/10.1021/jf0262256>

Sastre, J., Millán, A., García de la Asunción, J., Plá, R., Juan, G., Pallardó, null, O'Connor, E., Martin, J. A., Droy-Lefaix, M. T., & Viña, J. (1998). A Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, 24(2), 298–304. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00228-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00228-1)

Sastre, J., Pallardó, F. V., Plá, R., Pellín, A., Juan, G., O'Connor, J. E., Estrela, J. M., Miquel, J., & Viña, J. (1996). Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 24(5), 1199–1205. <https://doi.org/10.1002/hep.510240536>

Sastre, J., Pallardó, F. V., & Viña, J. (2000). Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life*, 49(5), 427–435. <https://doi.org/10.1080/152165400410281>

Selenium suppresses glutamate-induced cell death and prevents mitochondrial morphological dynamic alterations in hippocampal HT22 neuronal cells—PubMed. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103798/>

Serena, B., Mariangela, P., Annarosa, F., Davide, G., Simona, C., Serafina, B., & Umberto, C. (2018, July 23). Determination of Plasma Antioxidant Power in Capillary Blood through the Innovative system PAT (Plasma Antioxidant Test) [Text]. <http://fulltxt.org/article/637>

Serena, B., Primiterra, M., Catalani, S., Finco, A., Canestrari, F., & Cornelli, U. (2013). Performance evaluation of the innovative PAT test, comparison with the common BAP test and influence of

interferences on the evaluation of the plasma antioxidant capacity. *Clinical Laboratory*, 59(9–10), 1091–1097.

Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., & Ames, B. N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(23), 10771–10778.

The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond the antioxidant response. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785809/>

Valko, M., Jomova, K., Rhodes, C. J., Kuča, K., & Musílek, K. (2016). Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*, 90(1), 1–37. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1579-5>

Wu, K. C., Cui, J. Y., & Klaassen, C. D. (2011). Beneficial role of Nrf2 in regulating NADPH generation and consumption. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 123(2), 590–600. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr183>

Webs de interés:

[Red Europea de Formación y Educación sobre la mitocondria](#)

La enorme expansión y diversificación del conocimiento y la complejidad de la ciencia y las dificultades de traducir esta en resultados aprovechables clínicamente en la medicina mitocondrial, ha inspirado la formación de una red interdisciplinar de investigadores básicos y clínicos, con el doble objetivo de comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades y de generar una plataforma para la formación de jóvenes investigadores en Europa. En inglés.

2) [MITOMAP](#)

La web que centraliza la información más actual sobre la diversidad del ADN mitocondrial humano y las variantes que causan enfermedades. Contiene enlaces a explicaciones sobre la función de la mitocondria. En inglés.

3) [Web de la Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales.](#)

Web en castellano creada y mantenida por la asociación AEPMI o asociación de enfermos con patologías mitocondriales.

4) [Guía Metabólica](#)

Web del hospital San Juan de Dios de Barcelona que informa sobre enfermedades mitocondriales.



MÓDULO 3.

SNC Y SALUD INTEGRATIVA

Nutrición cerebral

Raquel García y Maria Cosp

2021



Nutrición del sistema nervioso central.....4

Glucosa.....	5
Fosfolípidos	7
Fosfatidilserina 70%	10
Fosfatidilcolina	10
Grasas.....	11
DHA en forma fosfolipídica	11
Colesterol	13
Aminoácidos.....	17
Estudio de aminoácidos clave para el cerebro	20
Glutamina.....	20
Triptófano.....	22
Fenilalanina (Phe o F).....	24
Metionina.....	26
Glicina	27
L-carnitina	28
Vitaminas, minerales y antioxidantes.....	30
Vit B1 o Tiamina	30
Vit B3 o Niacina	30
Vit B5 o Ácido pantoténico.....	30
Vit B6-9-12	30
Vit C.....	31
Magnesio.....	31
Zinc (Zn).....	32
Selenio.....	32
YODO (SAL YODADA)	32
Glutation	33
Antocianidinas.....	33
R-LIPOATO SODICO.....	34
Coenzima Q10	34

La antinutrición en el cerebro36

Grasas no saludables	36
Grasas saturadas	36
Grasas trans.....	37
Sustancias oxidantes nocivas para el SNC	38
Humo del tabaco	38
Alcohol	38
Azúcar	38
Cafeína	38
Pesticidas y subproductos alimenticios (Mercurio).....	39
Aluminio.....	39
Cobre.....	39
Tetracina E102 (colorante amarillo)	39
Plomo	39

Bibliografía40

Nutrición del sistema nervioso central

El cerebro es el órgano principal en lo que a nutrición se refiere, de modo que para su correcto funcionamiento debemos conocer qué alimentos le son útiles y qué alimentos le perjudican.

En el mostrador de la oficina de farmacia esta parte es fundamental ya que nunca debemos dispensar un medicamento/tratamiento sin dar un consejo nutricional o dietético asociado, ya que son aspectos indivisibles.

Para una correcta nutrición del cerebro debemos tener en cuenta 6 sustratos absolutamente fundamentales:

AZÚCARES-GLUCOSA, que nos aporta energía (mitocondria neuronal).

FOSFOLÍPIDOS, que nos aseguran el aprendizaje y la memoria.

PROTEINAS-AMINOÁCIDOS, que son función estructural, enzimática y agentes de neurotransmisión

GRASAS, que nos aseguran buena conexión y función celular, aparte de aporte energético.

VITAMINAS, MINERALES Y ANTIOXIDANTES, para la funcionalidad cognitivo-emocional

AGUA, fundamental para la sinapsis y la función celular.

Glucosa

La **glucosa** es la principal fuente de energía del cerebro, siendo el único azúcar que lo puede “alimentar”. En los seres humanos el **cerebro** requiere aproximadamente entre el 20% y 40% de la energía derivada de la **glucosa**, siendo el peso del cerebro tan sólo un 2% del peso corporal.

Cuando la glucosa se oxida (oxidación catalítica) libera gran cantidad de energía que será usada por el cerebro (y otros órganos corporales) para hacer sus funciones químicas y fisicoquímicas. En concreto, el cerebro usa 5,6 mg de glucosa por cada 100 g de tejido neuronal por minuto.

Aunque el cerebro “se nutra” de glucosa **NO ES NECESARIO NI ACONSEJABLE** alimentarse con **AZÚCARES** libres ni refinados ya que el cuerpo obtiene la glucosa necesaria de la alimentación natural, sin ningún azúcar añadido. De hecho, todos los alimentos que ingerimos pueden acabar siendo reconvertidos en glucosa de una forma u otra, siendo los carbohidratos los más directos (cereales no refinados, tubérculos, lácteos, frutas, verduras). Debemos optar por alimentos con liberación lenta de glucosa y a poder ser, con un índice glucémico inferior al 55-60*.

Cuando el cerebro no tiene una buena nutrición (o sea, tiene un desequilibrio en la gestión de la glucosa, ya sea por exceso o por defecto) nos podemos encontrar con las siguientes situaciones:

- Ansiedad por comer a todas horas, en especial dulces
- Hiperactividad, poca concentración
- Fatiga, cansancio, debilidad
- Irritabilidad
- Mareos, lipotímias, vértigos
- Necesidad de cafeína
- Insomnio o despertares sin sensación de haber descansado
- Sofocos nocturnos
- Sed excesiva
- Tristeza, apatía
- Visión borrosa
- Somnolencia postprandrial

Tabla oficial de índice glucémico de los alimentos

Las tablas de índice glucémico (IG) se ordenan los alimentos de mayor a menor:

Tabla oficial de índice glucémico de los alimentos	
Alimentos	Índice glucémico (IG)
Cereales de maíz sin azúcar	80 ■
Sandía	80 ■
Cereales desayuno con fibra	74 ■
Pan integral	73 ■
Patata hervida	72 ■
Arroz blanco hervido	72 ■
Pan blanco	70 ■
Melón	67 ■
Arroz integral hervido	66 ■
Piña o ananás	66 ■
Muesli de avena	64 ■
Remolacha	64 ■
Pan de leche	63 ■
Plátano	60 ■
Uvas negras	59 ■
Kiwi	58 ■
Pasas sultanas	57 ■
Papaya	56 ■
Arándanos	53 ■
Mango	51 ■
Yogur de soja azucarado	50 ■
Zumo naranja	50 ■
Porridge de avena	49 ■
Pasta, espaguetis hervidos 10min	48 ■
Zanahoria	47 ■
Calabaza	45 ■
Dátiles	42 ■
Zumo manzana	41 ■
Fresas	40 ■
Manzana	39 ■
Naranja	36 ■
Yogur entero	36 ■
Garbanzos	36 ■
Guisantes hervidos	35 ■
Albaricoque	34 ■
Leche desnatada	32 ■
Bebida soja	32 ■
Orejones	31 ■
Lentejas hervidas	29 ■
Leche entera	27 ■
Xilitol	7 ■

* Tablas según la escala de glucosa y con IG probados en personas sanas (sin diabetes).

Leyenda: ■ = Alto, ■ = Medio, ■ = Bajo.

<https://www.botanical-online.com/dietas/indice-glucemico-tablas-oficiales>

Que debemos saber- recomendar cuando tengamos un paciente en el que sospechemos que hay un desequilibrio nutricional vinculado con la ingesta de azúcares

Un día de actividad “sedentaria”, nuestro cerebro consume hasta el 40% de los carbohidratos que se comen en un día, ya que su fuente principal de energía es la glucosa (recordemos que el cerebro NO tiene receptores de la insulina).

Recomendaremos hacer dos-tres comidas al día siendo el desayuno y la comida las más importantes y en las cuales deben repartirse todos los hidratos de carbono diarios en forma de verduras y tubérculos sobretodo (y si puede ser en forma prebiótica), y en menos medida frutas, legumbres y cereales (estos integrales) y lácteos.

Recomendaremos comer hidratos de carbono conjuntamente con alimentos proteicos ya que facilitaremos la absorción del triptófano que regulará a su vez la ingesta de azúcares.

Para que no haya picos de insulina y por lo tanto variaciones del humor, energía y evitar degradación neurológica debemos consumir azúcares de liberación lenta.

Los azúcares refinados han perdido el 90% de las vitaminas y minerales por lo tanto son calorías vacías (zumos, dulces, azúcar, bollos, alimentos procesados, refrescos, cereales refinados, alcohol...).

Los alimentos de IG<50 o carga glucémica <10 son los más adecuados.

Fosfolípidos

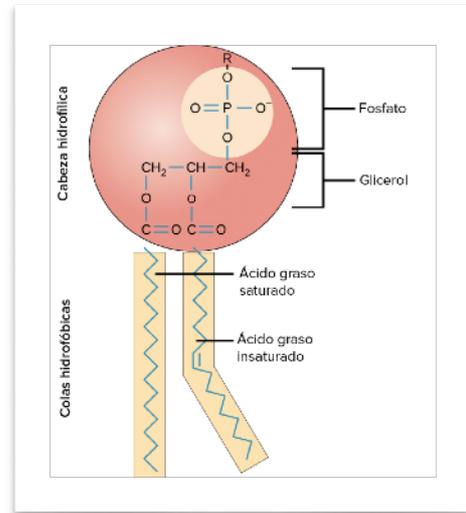
La membrana celular está compuesta de una BICAPA lipídica formada de FOSFOLÍPIDOS en la cual se insertan todas las demás estructuras (proteínas, enzimas, grasas...).

La **calidad de los fosfolípidos será imprescindible** para garantizar la buena función de la memoria y cognición. Su función principal es permitir la entrada y salida de nutrientes de la célula.

Los fosfolípidos:

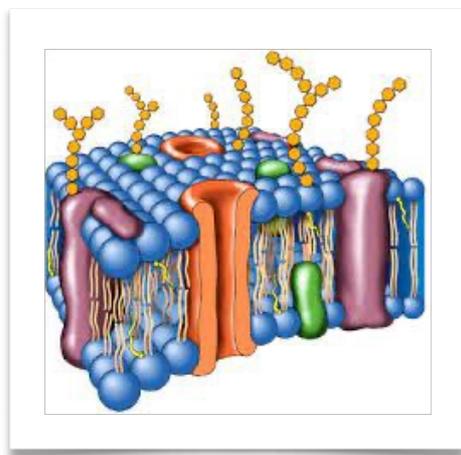
Son grasas asociadas a fósforo con estructura similar a los triglicéridos. Están compuestos de una molécula de glicerol a la que se unen 2 ácidos grasos en posiciones sn-1 y sn-2. Estos ácidos grasos pueden presentar distinta longitud de cadena hidrocarbonada y distinta saturación según su procedencia.

La diferencia del triglicérido es que en la posición n-3 no tiene un ácido graso sino una molécula de ácido ortofosfórico (fósforo).



Existen distintos tipos de fosfolípido según a que molécula está unido el grupo fosfórico, así pues si está unido a una colina nos encontramos con que el fosfolípido es la Fosfatidilcolina (FC), si está unido a una Serina el fosfolípido se llamará Fosfatidilserina (FS), si está unido a un inositol el fosfolípido será Fosfatidilinositol (FI).

Tienen propiedades "anfipáticas", es decir, se organizan estructuralmente formando bicapas paralelas envolviendo a las células creando una membrana celular 100% funcional la cual dejará entrar nutrientes, hormonas, neurotransmisores, etc. y a la vez protegerá la célula de subproductos o agentes externos nocivos.



Esta bicapa lipídica está formada de lípidos, básicamente fosfolípidos pero también proteínas que ayudan a sus funciones estructurales y metabólicas dando como resultado un fluido bidimensional. El medio acuoso en ambos lados de la membrana (el citosol y el espacio extracelular) impiden que los lípidos de la membrana se fuguen de la bicapa pero también permite que se desplacen libremente dentro de ella dándole elasticidad.

La fluidez de la bicapa lipídica depende de su composición fosfolípida y de la naturaleza de las colas “hidrocarbonadas” (ácidos grasos saturados e insaturados). Esto dependerá en gran medida del origen alimentario de estos fosfolípidos, por ejemplo los de origen marino tienen unas colas hidrocarbonadas muy ricas en ácidos grasos Omega-3, especialmente DHA (C22:6) y EPA (C20:5).

Los fosfolípidos de las membranas celulares se degradan y dañan y deben ser reemplazados inmediatamente ya que si no se pierde capacidad neuronal, cognitiva y plástica. También son vitales para garantizar la neurogénesis o formación de nuevas neuronas conjuntamente con la Vit B12 y la Vit B6.

Los fosfolípidos son extremadamente sensibles al estrés oxidativo y por lo tanto este será un factor clave a controlar, ya que los radicales libres los desestructuran rápidamente disminuyendo así la función cognitiva y la memoria.

Cuando el cerebro no tiene una buena nutrición a nivel de fosfolípidos nos podemos encontrar con las siguientes situaciones (Ver test nutricional):

- Pérdida de memoria
- Dificultad de concentración
- Dificultad de aprendizaje
- Dificultad de hacer cálculos mentales
- Más tendencias depresivas
- Pérdida de reflejos

Que debemos saber-recomendar:

1.- Para asegurarnos un buen aporte de fosfolípidos tendremos que incorporar a nuestra dieta: pescado azul pequeño: sardina, arenque...), huevos (5-7 a la semana), hígado biológico, cacahuetes, sésamo, soja, nueces, semillas, mariscos, carnes de calidad, coliflor, y algunos cereales.

2.- En casos de necesidad, **suplementar con FOSFATIDILSERINA RIQUEZA 70% Y/O FOSFATIDILCOLINA**

Fosfatidilserina 70%

(no usar suplementos con menos % de riqueza)

- Es un fosfolípido que supone el 13-15% de la corteza cerebral.
- Esencial para garantizar la flexibilidad y permeabilidad de la membrana celular, permitiendo la entrada y salida de nutrientes.
- Estimula la supervivencia neuronal.
- Activa el crecimiento de las neuronas .
- Participa en la sinaptogénesis.
- Modula la liberación de neurotransmisores.
- Interviene en la función del receptor de la acetilcolina.
- Estudios demuestran una mejora en los síntomas en pacientes con depresión y con TDAH.
- Mejora la cognición.
Mejora la memoria
- Mejora la depresión

Fosfatidilcolina

Su forma óptima de administración como suplemento es a través de **COLINA BITARTRATO**

Es el precursor de la Acetilcolina en el cerebro y interviene en procesos de :

- Atención selectiva
- Retención de memoria
- Vigilancia
- Programación sueño REM
- Concentración
- Pensamiento lógico
- PROTECCIÓN DEL CEREBRO (es la sustancia más afectada en el Alzheimer)
- Otros: contracción muscular, modula tensión arterial, sexualidad, sed, agresividad, enfado, percepción del dolor, prevención de grasa visceral, ...

Una disminución de esta sustancia está vinculada con las enfermedades neurodegenerativas.

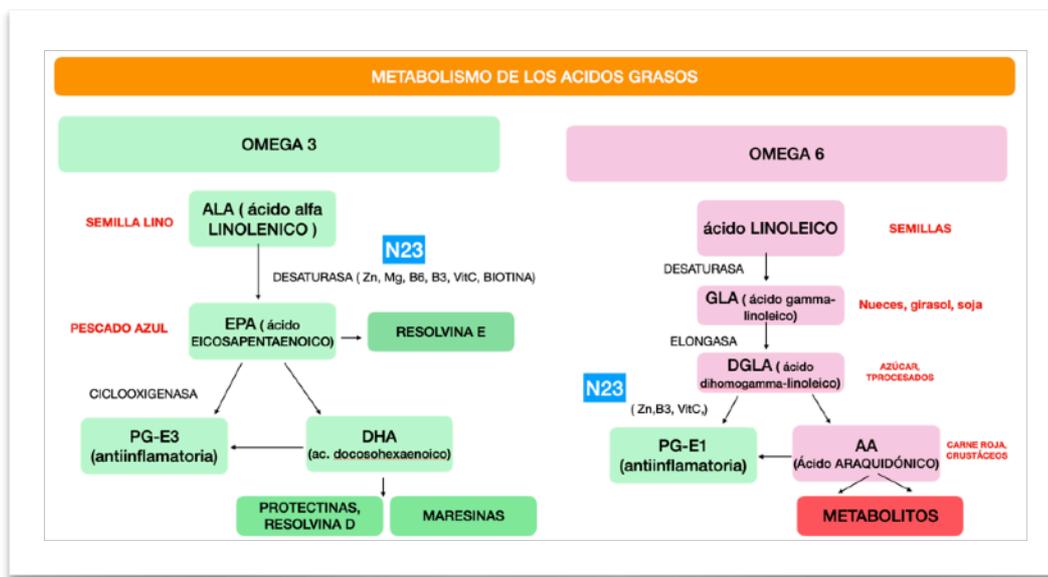
Grasas

Más del 55% de la masa cerebral está formada de grasa y el correcto aporte de este nutriente es fundamental para la cognición, inteligencia, gestión emocional y funcionalidad mental.

El cerebro consume el 20% o más de las grasas ingeridas en un día.

El SN depende totalmente de las grasas, las cuales:

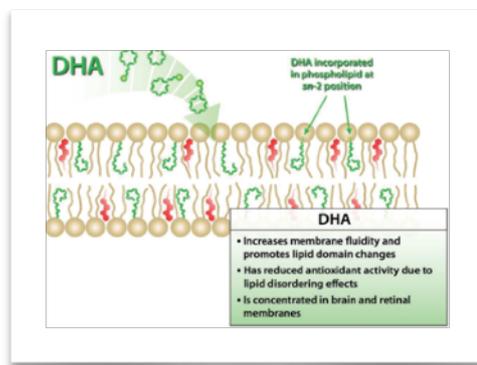
- Colesterol
- Grasas saturadas y monoinsaturadas
- Ácidos grasos Omega3 (EPA, DHA)
- Ácidos grasos Omega6 (GLA y AA)



DHA en forma fosfolipídica

(el mejor para la absorción neuronal).

Son ya muchos los estudios con resultados claros sobre la vinculación del omega 3 con la mejora cognitiva y en la prevención de pérdida de facultades mentales en edad avanzada.



<https://www.puroomega.com/impacto-del-omega-3-en-la-membrana-plasmatica/>

El DHA es el componente principal de los FOSFOLÍPIDOS de las membranas celulares del cerebro y entre sus funciones están la de **reducir la producción de péptido B-amiloide** (proteína expresada en las neuronas involucrada en el Alzheimer), en **aumentar los niveles de factor neurotrófico** (factor fundamental para la supervivencia neuronal y plasticidad sináptica), cómo **antiinflamatorio y antioxidante** (también protector enfrente la demencia).

El DHA en forma de FOSFOLÍPIDO es la mejor forma de tomarlo si se requiere este nutriente para acciones neurológicas. Como prevención 150mg /día de DHA puro de alta calidad es suficiente.

En casos ya de demencia se necesitan + 500mg diarios.

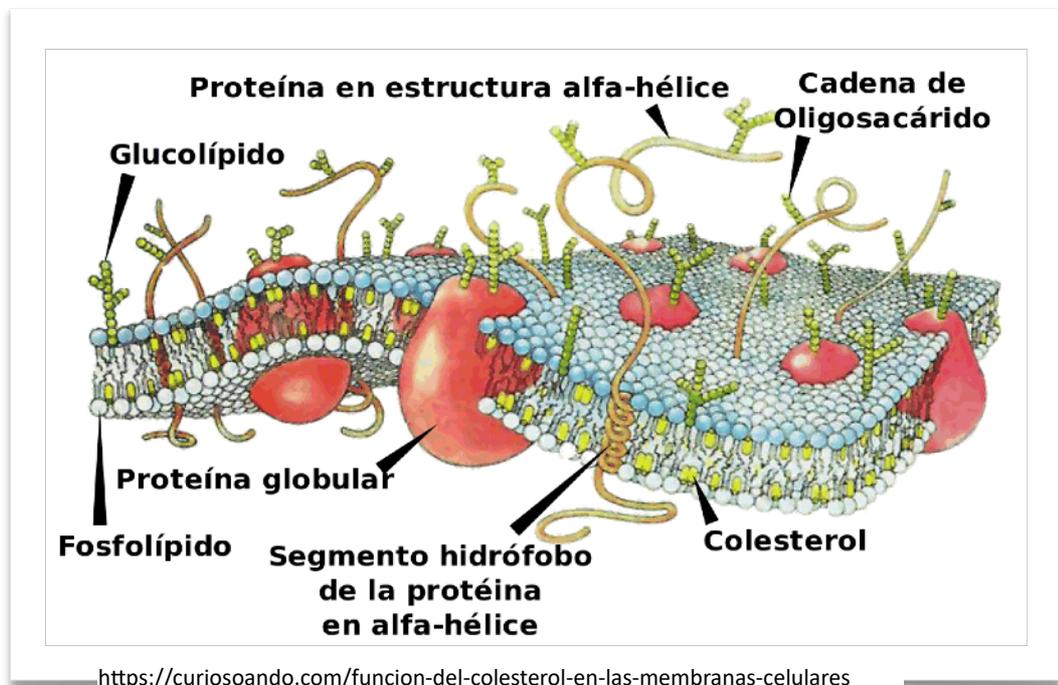
Cuando el cerebro no tiene una buena nutrición (a nivel de grasas) nos encontraremos:

- Eccemas
- Piel rugosa, áspera, oxidada.
- Mala memoria y/o dificultad de concentración
- Síndrome premenstrual o dolor en los senos antes de la menstruación
- Retención de líquidos
- Mucosas y ojos resecaos
- Inflamación crónica y dolor
- Patología respiratoria (EPOC...)

Colesterol

El colesterol es fundamental para la funcionalidad cerebral ya que es un elemento indispensable en las membranas neuronales.

Este esterol, a parte de ser el precursor de la mielina, vit D y hormonas esteroideas, forma parte de la membrana plasmática celular (mosaico fluido) donde se intercala entre los fosfolípidos. Representa un 20-25% del total de grasas de la membrana pero podría llegar al 50%



El papel del colesterol en estas membranas está dividido en tres grandes grupos:

Función estructural: soporte y estabilidad a la membrana. Se instala en los espacios vacíos que dejan los fosfolípidos dando rigidez a la bicapa y evitando porosidad (papel barrera).

Regulación de la fluidez de la membrana: las membranas celulares necesitan cierto grado de fluidez o viscosidad para que las biomoléculas puedan moverse o desplazarse. El nivel de fluidez depende de la composición de los fosfolípidos y de la cantidad de colesterol.

Los ácidos grasos que forman parte de los fosfolípidos pueden ser de longitud y saturación variable. A mayor longitud menor fluidez, ya que estos ácidos grasos disponen de una mayor superficie para interactuar con los ácidos grasos contiguos mediante fuerzas de Van der Waals. De forma similar, a mayor saturación, menor fluidez, pues los dobles enlaces insaturados hacen más difícil el empaquetamiento e interacción entre las cadenas lipídicas.

El colesterol impide la fluidez excesiva estabilizando una membrana que podría desconfigurarse (cuando aumenta la temperatura la bicapa se fluidifica hasta un punto que se desintegra, pero la presencia de colesterol hace que se requiera más temperatura para llegar a esta desintegración). Por otro lado, el colesterol impide el colapso y cristalización entre cadenas lipídicas, cosa que conllevaría a una pérdida de fluidez y la membrana quedaría rígida. Este proceso podría ocurrir en temperaturas bajas donde la fluidez disminuye y el colesterol lo contrarresta.

Forma balsas lipídicas: son espacios de la membrana donde las proteínas quedan atrapadas y así están próximas para poder realizar su función conjunta.

Estas funciones son bien conocidas, pero recientemente se ha descubierto que el colesterol es fundamental para regular la transmisión de señales en el cerebro.

Investigadores del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) han comprobado cómo el colesterol interactúa, de una forma hasta ahora desconocida, con el receptor de serotonina de la membrana de las neuronas. Esto abre la puerta a crear nuevos fármacos para tratar enfermedades del sistema nervioso central.

En este sentido, "usando simulaciones moleculares de última generación, hemos detectado cómo el colesterol explora la superficie del receptor de serotonina 1A hasta que encuentra un motivo estructural específico. Al unirse a este sitio, es capaz de modular la dinámica estructural del receptor, lo que permite una transmisión de señales celulares específica y adecuada", apunta la Dra. Selent. En colaboración con el Dr. Amitabha Chattopadhyay, del Centro de Biología Celular y Molecular de Nueva Delhi. Se diseñó un protocolo experimental para demostrar el papel clave del motivo estructural observado en la mediación de la acción del colesterol a nivel celular.

"Los niveles de colesterol en las membranas celulares pueden tener un efecto más directo de lo que se pensaba anteriormente sobre el comportamiento de proteínas críticas en enfermedades del sistema nervioso central. En concreto, niveles alterados de colesterol de membrana como los presentes en pacientes con esquizofrenia podrían estar relacionados con ciertos síntomas observados en esta enfermedad", explica el Dr. Tomasz Stepniewski, investigador postdoctoral

del IMIM y coautor del artículo. "Si bien es cierto que son necesarios más estudios para establecer esta relación, este trabajo aporta conocimientos decisivos que podrían ser utilizados en el futuro para el desarrollo de nuevas moléculas que tengan la capacidad de modular este importante grupo de proteínas cerebrales"

G. A. Kumar, P. Sarkar, T. M. Stepniewski**, M. Jafurulla, S. P. Singh, J. Selent*, A. Chattopadhyay*. A molecular sensor for cholesterol in the human serotonin1A receptor. *Sci. Adv.* **2021**, 7, eabh2922

A nivel neurológico debemos realizar un último apunte: Aunque hemos visto la gran importancia que tiene el colesterol en la membrana celular, debemos ser consciente que también implica un peligro oculto, y este es su oxidación en las membranas, siendo esta una de las posibles causas de ciertas demencias como el Alzheimer.

Se sabe que el colesterol no tiene un flujo pasivo de paso en la BHE sino que necesita ser transportado en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Pero las LDL que se han oxidado a nivel sistémico (en la pared endotelial), también pueden pasar la BHE y acumularse peligrosamente en el cerebro causando una neuroinflamación de bajo grado progresiva y latente que acaba causando mal funcionamiento de las neuronas y formación de placas amiloides.

La medición de las LDLox sanguíneas nos dará una idea extrapolada del punto de "salud" de nuestra membrana neuronal. Los productos de colesterol oxidado pueden resultar cien veces más tóxicos que los de colesterol no oxidado y este factor es una de las causas principales de demencias, pero también está implicado en patología cardíaca y oncológica.

A parte de la capacidad oxidativa, las LDLox generan una respuesta inflamatoria por los macrófagos (efecto quimiotáctico) que captan estas LDLox transformándose en células espumosas y dando lugar a estrías grasas y pudiendo producir isquemia cerebral y demencia isquémica.

En los alimentos encontramos colesterol oxidado (carne, pescado huevos, queso... y ghee sobre todo), por eso se recomienda que el aporte de alimentos de origen animal sea moderado (aunque no nulo). Sin embargo, el principal problema de las LDLox se encuentra en los hábitos tóxicos, la falta de ejercicio y la inflamación sistémica.

También recientes estudios han demostrado que niveles elevados de LDL podrían estar relacionados con el DCL (Deterioro cognitivo Leve) como la pérdida de

memoria, las alteraciones del lenguaje, la atención e incluso el estado de ánimo de las personas de mas de 50 años.

Así lo demuestra un estudio multicéntrico liderado desde el Hospital Clínic de Barcelona/Idibaps, la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, la Universidad Internacional de Cataluña y la Universidad Médica de Carolina del Sur, entre otros centros, cuyos resultados conducen a una mayor comprensión de los mecanismos implicados en la enfermedad de Alzheimer esporádica (no genética). Esta es la primera vez que se relaciona el colesterol, uno de los factores de riesgo más importantes de la enfermedad cardiovascular, con el DCL, un trastorno generalmente asociado a la edad y que puede preceder a la demencia e incluso al Alzheimer.

Este artículo te podría resultar interesante:

<http://neurologia.publicacionmedica.com/spip.php?article116>

Que debemos saber- recomendar a nivel de “grasas” cerebrales :

- 1.- Consumir pescado azul de tamaño pequeño (para evitar metales pesados) como mínimo 2-3 días a la semana
- 2.- Consumir semillas a diario (sésamo, calabaza, girasol, lino) o aceite se semillas prensado en frío y mejor orgánico.
- 3.- Si no se puede garantizar el aporte adecuado, recomendar un suplemento concentrado de DHA+EPA (min 400mg / día)
- 4.- Evitar las grasas de mala calidad, fritos, procesadas, trans...
- 5.- No criminalizar el colesterol, al contrario, comer carne y huevos de calidad y de forma equilibrada no tiene porqué ser nocivo, al contrario. Pero consumir proteína y grasa animal máximo una vez al día.
- 6.- Realizar controles sanguíneos periódicos de Colesterol LDL y evitar la resistencia a la insulina que es clave para el flujo del colesterol HDL/LDL

Aminoácidos

Dedicaremos especial mención en este apartado, por ser los aminoácidos unos nutrientes de altísima importancia para la salud neurológica.

Los aminoácidos (aa) son moléculas orgánicas compuestas por átomos C,O,H y N. Presentan un grupo ácido débil (carboxilo : -COOH) y un grupo base débil (amino: -NH₂) y entre ellos una cadena de carbonos.



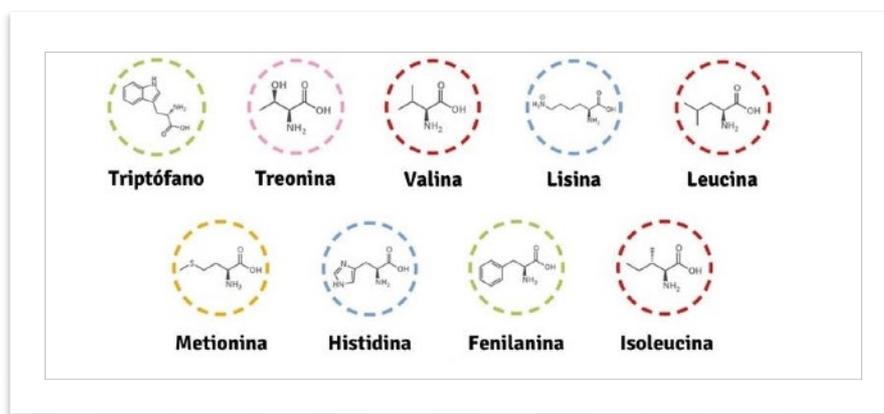
Los aminoácidos son los precursores de las proteínas, péptidos, enzimas, hormonas, neurotransmisores y aminas biógenas (Histamina, GABA), transportadores de nutrientes, anticuerpos... Sin ellos no existe función neuronal ni vida...

Debemos tener en cuenta que el 50% del peso seco de una célula son aminoácidos y el 18% del peso de una persona son proteínas (aa).

Existen 20 aminoácidos que combinados entre si forman todas las estructuras necesarias para la vida.

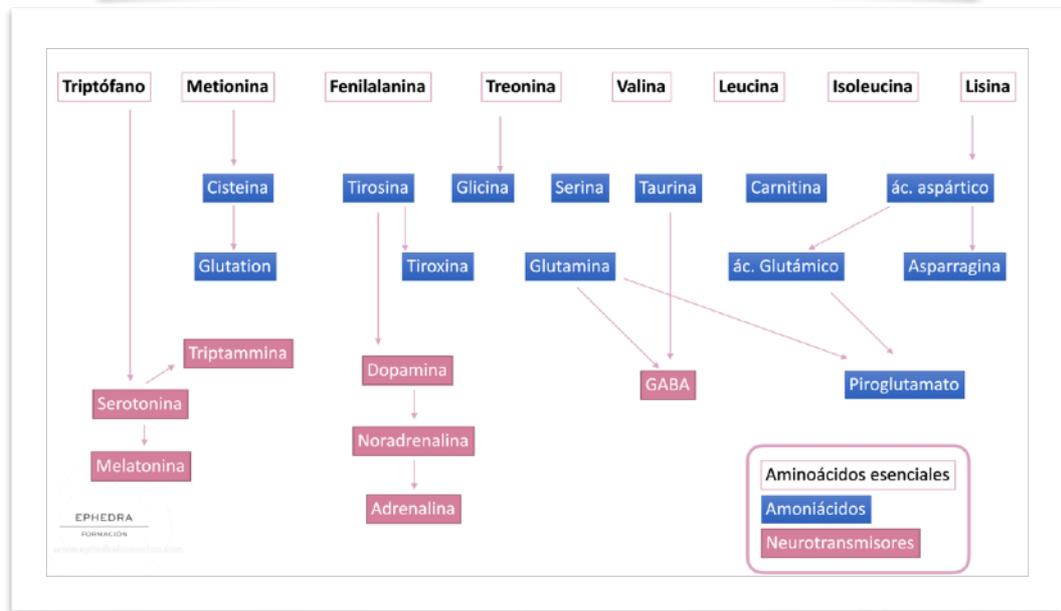
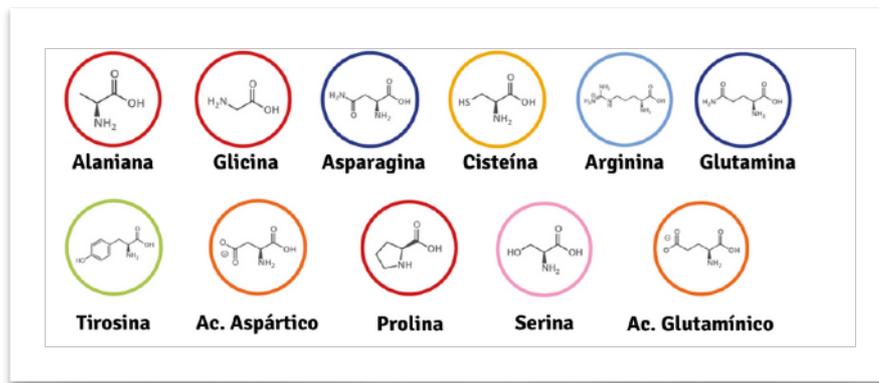
9 aminoácidos esenciales

Son aquellos que necesariamente deben obtenerse a través de la dieta, de lo contrario, el cuerpo no puede disponer de ellos, de ahí la **importancia de llevar una dieta variada, incluyendo verdura, fruta, pescado, carne, huevos, frutos secos, pasta, etc.** Cada alimento aporta unos aminoácidos determinados, pero los de origen animal son los únicos que aportan todos los aa esenciales en su composición y también son los de mayor biodisponibilidad.



Los 11 aminoácidos no esenciales

Los aminoácidos no esenciales son los que nuestro cuerpo es capaz de sintetizar sin necesidad de incluirlos a través de la dieta. Su síntesis no depende de lo que comemos directamente pero si indirectamente ya que provienen de la combinación y transformación de los esenciales.



Cuando el cerebro no tiene una buena nutrición (a nivel de aminoácidos) nos encontraremos:

- Depresión
- Apatía
- Ausencia de motivación

- Incapacidad de relajación
- Falta de memoria y concentración
- Ansiedad
- Insomnio

¿Se pueden medir en sangre?

Sí y el análisis se denomina **AMINOGRAMA**.

Para su análisis se requiere una extracción sanguínea en ayunas sin haber consumido alcohol, mosto de uva o cerveza. Pero ¿Porqué es interesante un análisis como este?

Desde hace años, se conocen defectos hereditarios del catabolismo, biosíntesis o transporte de aminoácidos. La deficiencia de enzimas implica, frecuentemente, la acumulación de sustancias tóxicas y el consecuente daño para los diferentes órganos, sobre todo sistema nervioso, hígado y riñones. Los síntomas pueden desencadenarse de forma aguda en estados de catabolismo, donde existe una rotura de las proteínas endógenas que lleva a una liberación de grandes cantidades de aminoácidos. Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad y toxicidad de los metabolitos acumulados, o de la importancia del producto deficiente. Estas enfermedades pueden detectarse mediante el análisis de aminoácidos en plasma y orina. Entre las medidas que se deben tomar para su tratamiento, generalmente de por vida, se incluyen:

- a) restricción de proteína natural;
- b) suplementación con fórmula de aminoácidos exenta de los aminoácidos afectados,
- c) y utilización de destoxificadores, si está indicado

[J. Zschocke, G.F. Hoffmann. Vademecum metabólicum. 2nd edition, Milupa, \(2004\)](#)

Resultados del aminograma

Existe gran variabilidad entre individuos y estados de los mismos de forma que no siempre es fácil analizar o interpretar un aminograma. Por ejemplo, una persona que ingiera grandes cantidades de proteínas va a interferir en el resultado de forma continuada. También el estado del paciente en el momento de la toma

influirá en el resultado (estado fisiológico, enfermedad aguda, estado nutricional, vómitos, ayuno, medicamentos, tóxicos, edad...)

Desde la farmacia no entraremos en la interpretación de aminogramas debido a su alta complejidad y porqué es una metodología de diagnóstico médico, de modo que solo nos interesa comprender el “concepto” de variabilidad:

Así por ejemplo si el patrón del AMINOGRAMA indica AMINOÁCIDOS BAJOS podemos sospechar de:

- Déficit de ingesta proteica
- Aumento de gasto proteico (ejercicio intenso, segunda mitad del ciclo menstrual)
- Quemaduras
- Obesidad (Gly)
- Enfermedad hepática (S)
- Infección
- ...

Estudio de aminoácidos clave para el cerebro

Glutamina

Aminoácido NO esencial ESENCIAL para el funcionamiento cognitivo.

La **glutamina** a nivel de aumento de la función cerebral es clave por distintos motivos:

- Combustible neuronal: es un aminoácido que nutre a las células.
- Precursor directo del Glutamato (básico en la memoria y aprendizaje) y el GABA, el máximo neurotransmisor inhibitorio (también implicado en procesos de memoria).

Cuando estamos en estado de agotamiento o fatiga las reservas de glutamato se agotan perdiendo función neuronal, por esto es importante tener reserva suficiente de glutamina.

A su vez, niveles bajos de Glutamato generan niveles bajos de GABA y por lo tanto: ansiedad, insomnio, depresión y esquizofrenia.

La glutamina es indispensable en la **reparación y construcción muscular**: deportistas, ancianos, menopausia, convalecencia y en la curación de heridas: úlceras, quemaduras, heridas quirúrgicas y traumáticas.

- Indispensable para la **abstinencia alcohólica**.
- Protectora del **sistema inmune**.
- Protectora de la **mucosa gástrica y antiulcerosa**
- Fuente de **Glutathion** (junto a Glicina+NAC)

Recordemos que el Glutathion es el protector hepático por excelencia (detoxificación de tóxicos como quimioterápicos, radicales libres, residuos metabólicos, hormonas, metales pesados...), protector cardiovascular al ser antioxidante de las LDL (recordemos AMALAKI como agente potenciador del glutathion en este nivel), protector ocular, articular y dérmico.

- También es **FUNDAMENTAL** la glutamina como restaurador de la membrana intestinal en casos de **hiperpermeabilidad**:

Numerosos estudios vinculan el consumo de glúten con la aparición de patologías neurodegenerativas.

Se entiende por Neurogluten al **conjunto de las enfermedades neurológicas relacionadas con la presencia de una intolerancia permanente al gluten** asociada, que aparece generalmente en pacientes celíacos, (conocidos o no, previamente) y también en personas que presentan una sensibilidad al gluten no celíaca (igualmente conocida o no), que es una variante menor de la enfermedad celíaca.

Las enfermedades neurológicas más conocidas en adultos y que están asociadas con el gluten son la **Ataxia Cerebelosa**, todo tipo de **polineuropatías**, la **esclerosis múltiple**, algunas **epilepsias**, las **jaquecas** o migrañas, las **neuritis ópticas**, algunas formas de esquizofrenia, algunos casos de **parkinson** y de **parcolepsia**.

En la infancia los más frecuentes son algunos **trastornos del espectro autista** (TEA), los **trastornos obsesivo-compulsivos** (TOCs), el **síndrome de Tourette** (ST) y diversas formas que cursan con **retraso psicomotor asociado**.

ASÍ PUÉS LA GLUTAMINA es un aminoácido fundamental en la gestión del aprendizaje y memoria (alto nutriente neuronal). En suplementación variamos de dosis de 2 a 10 g/día en función de necesidades.

Un déficit de GLUTAMINA:

- Problemas de concentración
- Fatiga mental
- Menor capacidad de alerta
- Menos memorización y aprendizaje
- Ansiedad y estrés
- Distimia

Triptófano

Aminoácido ESENCIAL para el funcionamiento cognitivo ya que a partir de él se sintetiza la Serotonina y posteriormente la Melatonina.

Se encuentra en el pavo, pollo, queso, legumbres, tofu, avena, huevo, soja, cereales, gambas, frutos secos, plátanos, tomate...

Su absorción es deficitaria ya que compete tanto a nivel de barrera hematoencefálica como intestinal con los otros aminoácidos de la dieta, SOBRE TODO CON TYR y PHE. Para promover su absorción a nivel cerebral necesitamos hidratos de carbono ya que éstos permiten aumentar la concentración plasmática de Trp y por tanto potencian la síntesis de serotonina en nuestro cerebro. Al ingerir HC estimulamos la secreción de Insulina que disminuye en sangre los aa competidores del Trp facilitando así su captación por las neuronas (alimentación adecuada: proteínas con HC).

Esta es la explicación de porqué cuando tenemos déficit de Serotonina nuestro cerebro responde con APETITO de azúcar/HC. Si seguimos el instinto comeremos este azúcar y el cerebro podrá captar el Trp aumentando la actividad serotoninérgica.

Por otro lado, los niveles de Serotonina son directamente proporcionales a la concentración de Omega3 ya que mejora la recepción y la formación de receptores de Serotonina.

La ingesta diaria de alimentos con triptófano es absolutamente indispensable para el crecimiento y supervivencia del ser humano ya que es un aa esencial, es decir, que no se puede sintetizar en el cuerpo. Pero en la dieta este aa es deficitario (poca concentración en comparación en otros aa), también es inestable al calor y se degrada rápidamente en las cociones fuertes. Si tenemos patología digestiva su absorción está muy disminuida.

El triptófano (y mucho más el 5HTP) y la Glutamina son los únicos aa que pueden atravesar la BHE sin necesidad de modificación previa.

Cuando consumimos Triptofano como **suplemento** este debe ir acompañado de SAMe, Mg y Vitb ya que si no su absorción y distribución no sería correcta, a parte de tomarlo fuera de comidas proteicas y en especial de fenilalanina.

En su beneficio, la administración de 5HTP es totalmente independiente de otros factores siendo su absorción autónoma.

Aplicaciones terapéuticas del triptofano (y sobretodo 5htp)

La falta de triptofano en la dieta conducirá a la DEPRESIÓN e INSOMNIO y al final a la MUERTE.

Las personas ancianas y con síndrome de depresión mayor presentan niveles bajos de 5HTP y serotonina asociada a una disminución de su transporte a través de la BHE. También las personas con agresividad, depresión, TOC, demencia... tienen falta de triptófano-serotonina. De forma que en muchas de estas situaciones se puede usar el 5HTP como ayuda a la mejora sintomática.

La bulimia y la anorexia también son altamente deficitarias en Trp siendo causa y efecto de la misma enfermedad (la falta de serotonina causa depresión y obsesión típica en las personas con alteraciones del comportamiento alimentario y a su vez, al no ingerirlo aún recrudecen más la situación).

En caso de obesos sometidos a dieta hipocalórica los niveles de triptófano disminuyen y por lo tanto experimentan ansiedad de comer, sobretodo dulces y por la tarde (que es cuando la serotonina debería subir en concentración). Los estudios de tratamiento en personas obesas han sido MUY FAVORABLES con el aporte de 5HTP (pierden peso, aumentan estado de ánimo, disminuye apetito).

A parte el Triptofano (junto a la tirosina) ejerce una acción de secreción de la CCK aumentando el efecto anorexígeno y gestionando la correcta digestión en la unidad funcional duodenal y la activación el CMM (complejo migratorio motor).

5HTP y DOLOR

Cuando disminuye el Trp ingerido hay una depleción de la serotonina, pero también de las ENDORFINAS que son unas moléculas involucradas en mitigar la percepción del dolor.

Estudios demuestran que con la ingesta de 5-HTP aumenta la concentración de serotonina y endorfina modulando mucho mejor el dolor migrañoso, fibromiálgico y artritis reumatoide entre otras.

INSOMNIO

Suplementarse con 5HTP antes de acostarse puede ser beneficioso para aumentar las fases REM y para promover el sueño ya que se sintetiza mayor cantidad de melatonina.

Dosificación

Triptófano 400-1200mg/día fuera de las comidas proteicas y junto con HC

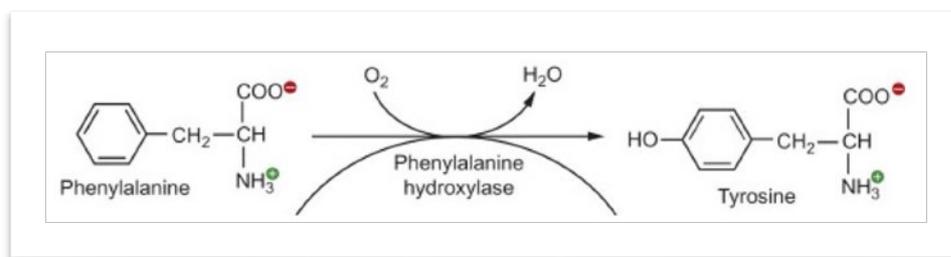
5HTP 70-300mg/día antes del desayuno preferiblemente (o de la cena). Al cabo de 1 mes se puede reducir la dosis a 70mg/día.

Si ingerimos demasiado Trp o 5HTP o lo hacemos conjuntamente a medicamentos (antidepresivos, tramadol o Triptanes) podemos padecer una **Crisis Serotoninérgica**: confusión, agitación, ritmo cardíaco acelerado, temblor, espasmos...

El 5HTP (en dosis altas) podría interactuar con la CARBIDOPA generando cambios de pigmentación en la piel parecidos a la esclerodermia.

Fenilalanina (Phe o F)

Aminoácido ESENCIAL para el funcionamiento cognitivo ya que a partir de él se sintetiza la Tirosina, L-DOPA, Dopamina, Noradrenalina, y lignanos.

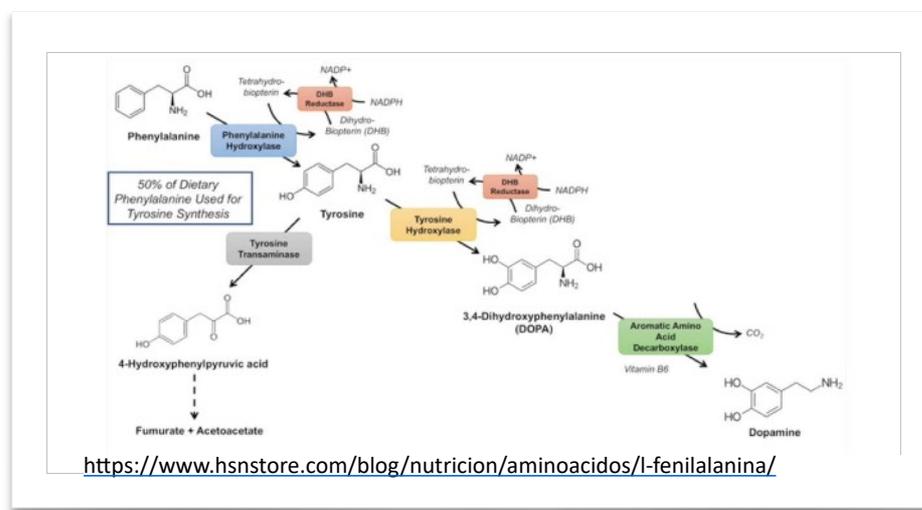


<https://www.hsnstore.com/blog/nutricion/aminoacidos/l-fenilalanina/>

Un adulto consume un promedio de 5 g-8 g de L-fenilalanina al día.

¿Para que se usa este aa?

- Síntesis de proteínas musculares
- Síntesis de Catecolaminas



Para que esta síntesis tenga lugar adecuadamente se necesitan cofactores como Folato, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, vitC y para su transporte entérico y encefálico utiliza el **MISMO CANAL que el TRIPTÓFANO**, por lo tanto, en grandes cantidades puede bloquear la entrada del triptófano en el locus de acción.

Cuando la Fenilalanina se ha convertido en tirosina se dirige a las **neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas** del sistema nervioso central y a la médula adrenal para sintetizar L-dopa que a su vez continúa para generar dopamina y esta a su vez epinefrina y norepinefrina.

Cada hormona-Neurotransmisor realizará un rol específico dentro del sistema nervioso central y autónomo.

Así pues la DA se enfoca en la gestión y regulación de las emociones y la **adrenalina y la noradrenalina** están más enfocadas en estimular el sistema nervioso simpático, (contracción/relajación del músculo liso, incrementar la lipólisis, activar el sistema RAAs...)

En definitiva la Fenilalanina y sus catecolaminas derivadas (DOPAMINA) actuarán como antidepresivas, control del dolor crónico (analgesia, artritis, fibromiagia, lumbalgia...), estimulan la agudeza mental, control del síndrome de abstinencia de alcohol, anfetaminas y cocaína, control del apetito...

Sobredosificación

Cuando la fenilalanina no se puede metabolizar por falta de la enzima fenilalanina hidroxilasa o PHA, hablamos de un trastorno genético llamado **fenilcetonúria**. En esta enfermedad el gen modificado causa que el proceso metabólico de la fenilalanina en vez de formar tirosina y se produce una acumulación tóxica de Phe en el cerebro. En estos casos las personas afectadas no pueden consumir alimentos ricos en fenilalanina ya que su acumulación en el organismo causa defectos en la pigmentación, muerte neuronal, irritabilidad, hiperactividad, convulsiones, vómitos y retraso mental grave.

Estos síntomas aparecen en edad temprana pero se pueden controlar con dieta estricta (sin aspartamo, ciertos vegetales, carne, leche, huevos, soja, lentejas, garbanzos...). A las 24-72 horas después del parto se les hace a todos los recién nacidos la llamada prueba del talón con el objetivo de descartar esta anomalía metabólica que puede tener repercusión mental grave en el neonato.

¿Suplementación con fenilalanina?

La falta de FENILALANINA conducirá a la DEPRESIÓN Y DEMOTIVACIÓN.

No es muy habitual suplementar directamente con fenilalanina pero si que existen suplementos con una fórmula libre de L-Fenilalanina 500mg en cápsula.

Evidentemente esta fórmula esta contraindicada en pacientes con fenilcetonúria o de forma coadyuvante a antidepresivos especialmente los IMAO.

Generalmente se recomienda este suplemento en casos de caquexia, malnutrición proteica o alteraciones del ánimo.

Metionina

Aminoácido ESENCIAL para el funcionamiento cognitivo ya que se convierte en **Cisteína** y esta contribuye a la formación del **Glutation (Glutamina, Cisteína y glicina)**. EL INDISPENSABLE PARA LA METILACIÓN y la función hepática.

La S-adenosil-L-metionina (SAME) que se genera a partir del aminoácido azufrado L-metionina y el trifosfato de adenosina (ATP) por la acción de la metionina-adenosil-transferasa, es otro compuesto azufrado fisiológico beneficioso.

Su capacidad para donar grupos metilo es lo que convierte a la SAME en esencial para la producción de ácidos nucleicos (ADN, ARN), proteínas, vitaminas específicas, neurotransmisores, antioxidantes, hormonas y fosfolípidos. Asimismo contiene azufre con los consiguientes beneficios de su aporte.

SAME como Antidepresivo (200mg/día)

- Mientras que la depresión endógena y otros desórdenes psiquiátricos relacionados se han asociado habitualmente con un metabolismo alterado de las monoaminas como la serotonina y la norepinefrina, existe la evidencia que algunas de estas anomalías pueden estar relacionadas con una capacidad deficiente de metilación.
- Numerosos estudios demuestran que la SAME es efectiva en el tratamiento de la depresión. La SAME dona grupos metilo en el cerebro para ayudar en la resíntesis de los compuestos cerebrales que mejoran el ánimo a partir de sus productos secundarios degradados. La ingestión de suplementos de SAME conduce a una mayor actividad y a la unión a receptores cerebrales de los neurotransmisores que mejoran el ánimo (por ejemplo, esencial para la producción de dopamina, norepinefrina, epinefrina y serotonina). Los pacientes con Alzheimer poseen bajos niveles de SAME y los científicos piensan que la suplementación puede mejorar la función cognitiva y reducir la depresión asociada con la enfermedad.
- A pesar de que se ha demostrado inefectivo para tratar la depresión maníaca, la efectividad de la SAME para tratar otros tipos de depresión en personas de cualquier edad es comparable a algunos fármacos antidepresivos de prescripción. Adicionalmente, de acuerdo con nuevas investigaciones, la SAME puede apoyar los patrones normales de sueño y ayudar a las personas con insomnio.

Glicina

Aminoácido No ESENCIAL pero básico para el funcionamiento cognitivo ya que se convierte en glutatión.

Aunque es el aminoácido más pequeño, la Glicina ofrece una gran cantidad de beneficios para la salud de gran alcance. La glicina es vital para la construcción de las cadenas de ADN y ARN, apoya el proceso metabólico, ayuda al sistema digestivo, y se puede utilizar para tratar la ansiedad. La glicina no se considera un aminoácido esencial, ya que el cuerpo puede producirlo a partir de otros productos químicos. Está disponible como un suplemento o de forma natural y se puede encontrar en alimentos como carne, pescado, aves de corral y productos lácteos.

Este aminoácido es también un neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central, y está estrechamente relacionada con la médula espinal, el tronco cerebral, la retina, y la hemoglobina. La glicina es necesaria con el fin de producir hemo, que es un componente clave de la hemoglobina. La hemoglobina es lo que mantiene las células rojas de la sangre, y el transporte de oxígeno.

La glicina es un ingrediente importante en los tratamientos específicos, en especial para la esquizofrenia. A menudo se combina con la taurina, debido a sus cualidades similares, y las pruebas mostraron que puede reducir los síntomas de la ansiedad y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Un [estudio](#) analizó los efectos de la glicina en adultos con trastorno obsesivo-compulsivo. Los investigadores informaron de una mejora significativa en los síntomas de los participantes.

A nivel farmacéutico, los suplementos con glicina (dosis día mínimo 200mg) ayudarán en ansiedad y nerviosismo, ataques de pánico, cicatrización de heridas, úlceras gástricas, también actúa como antiespasmódico, en la contracción muscular, el rendimiento deportivo, y como potenciador de la memoria y la capacidad cognitiva.

El complejo Glicina-Magnesio (magnesio bisglicinado) tiene una acción y tropismo neuromuscular que relaja y potencia sumamente el eje músculo-cerebro.

Algunos alimentos que contienen Glicina son: Carnes (cerdo, pato, pollo), huevos y derivados, lácteos y derivados, pescados, semillas de algarrobo, berros, semillas de sésamo, semillas de calabaza, pistacho, soja, altramuces, espicanas, lentejas, patata, frutas y frutos secos.

L-carnitina

Este aminoácido y su forma acetilada N-acetil-L-carnitina es un aminoácido clave en la utilización de las grasas como elemento de combustión energética y también con gran impacto a nivel neuronal.

Actúa en el sistema mitocondrial acelerando la introducción de los ácidos grasos en la mitocondria para favorecer la Beta oxidación y obtención de ATP. La forma acetilada optimiza enormemente este proceso.

También actúa a nivel sanguíneo fomentando la glucólisis (transformación de glucosa en energía) de forma rápida y eficaz. Por ello es un aa vinculado a la energía muscular y cerebral. A la vez que estimula la vía AMPK/MTOR, reduciendo tejido graso y generando músculo y estimulando así el eje músculo-cerebro.

Suplementación:

La L-carnitina es mas adecuada para las personas que quieran perder masa grasa, mejorar IMC o desarrollar masa muscular. No se tienen estudios definitivos que la suplementación con L-Carnitina llegue a la membrana mitocondrial.

La N-acetil-L-Carnitina está mas vinculada al rendimiento intelectual, energía mental y memoria. También tiene una absorción y distribución celular superior.

También se usa para controlar daño celular causado por alcohol o síndrome de abstinencia del mismo, para control de neuropatías periféricas, mejorar flujo sanguíneo en ancianos y mejorar los reflejos.

Dosis: 500mg/día si no está en una fórmula sinérgica. En estos casos la dosis puede ser menor.

Efectos adversos:

Es un suplemento seguro pero en personas sensibles o en altas dosis pueden aparecer molestias estomacales, vómitos, diarrea, olor en la orina. Efectos que son pasajeros y desaparecen al normalizar la dosis.

Alimentos ricos en carnitina:

Aguacates, cacahuets, espárragos, pescados, pollo, lácteos

Vitaminas, minerales y antioxidantes

Las vitaminas y minerales son esenciales para que los nutrientes puedan transformarse en energía, neurotransmisores, grasa, etc.

Son COFACTORES INDISPENSABLES para la función cognitiva y neurológica.

Están presentes en todos los alimentos pero últimamente se ha descrito una situación de superalimentación poblacional pero a la vez una desnutrición, debido a que los alimentos están “empobrecidos” en vitaminas y minerales debido a las formas de cultivo y recolección.

Las vitaminas y minerales más importantes por el SNC son:

Vit B1 o Tiamina

- Transforma la glucosa en ATP: energía mental, atención, concentración, cabeza despejada, reflejos más rápidos
- Semillas de girasol, piñones, sésamo, lentejas, pistachos, alubias, avena, maíz, quinoa, guisantes, almendras.

Vit B3 o Niacina

- Contribuye a la consolidación de la memoria, regulación del ánimo, concentración.
- Pescado, hígado, cordero, piñones, semillas girasol, arroz, maíz, almendras, guisantes, mejillones, ostras.

Vit B5 o Ácido pantoténico

- Potenciador de la memoria, mejora la gestión del estrés, evita la neurodegeneración (para sintetizar cortisol, acetilcolina)
- Salmón, atún, hígado, caviar, lentejas, semillas girasol, arroz, guisantes, almendras, huevos, carne, albaricoques

Vit B6-9-12 (Piridoxina, metiltetrahidrofolato, metilcobalamina)

- Los tres controlan la METILACIÓN: detoxificación hepática de los tóxicos para evitar neurodegeneración.

- La falta de Vit B6 depleciona la concentración de Serotonina, melatonina y GABA. El estrés destruye grandes cantidades de B6.
- El déficit de B9 está implicado en alteraciones neurológicas.
- La falta de VitB12 provoca dolor y descenso de rendimiento intelectual.

Vit C

- Antioxidante no enzimático. Equilibrador de neurotransmisores.
- Enfermedades como la esquizofrenia requieren 10 veces más de Vitc de lo normal.
- Acerola, escaramujo, Guayaba, Grosella, Perejil, kiwi, cítricos, fresa, gisante, moras, espinacas

Quando nos suplementamos con Vit C debemos saber que las formas de ácido ascórbico o ascorbato sódico tienen la máxima absorción en la concentración de 500 mg/toma. Si optamos por un producto de 1000 mg (sin liberación sostenida) absorberemos aproximadamente el 40%.

Además existe el problema que la Vit C en sangre se oxide antes de llegar a la célula de forma que recomendamos formas de Vit C vehiculadas en cápsulas de ácidos grasos para asegurar su biodisponibilidad.

Magnesio

- Importante para el relax, el sueño, la recuperación muscular, el control de la agresividad.
- Cofactor indispensable para la formación de multitud de NT.
- Su déficit es muy frecuente (conjuntamente con la Vit B6 y el Zn). Los psicotópicos deplecionan el Calcio y el Magnesio.
- Se encuentra en las hojas verdes, nueces, semillas de sésamo, girasol y calabaza.

Quando nos suplementemos con Magnesio debemos hacerlo con una forma de alta absorción, siendo la conjugación bisglicinada la de mayor impacto. El Mg bisglicinado aporta dos glicinas que a su vez ayudan a la absorción del magnesio mientras ellas también actúan como estabilizadoras del ánimo.

Zinc (Zn)

- Su déficit (muy común) produce pérdida de memoria, sueños inquietos, esquizofrenia, depresión, ansiedad, anorexia, autismo...
- Sus necesidades se aumentan en estrés, infecciones, síndromes hormonales, alcoholemias... Es el mineral mas deficitario
- En ostras, semillas, cereales, carne y pescado.

Quando nos suplementemos con Zn debemos saber que la absorción de este oligoelemento es muy baja y la riqueza en las sales también es baja, por lo que recomendamos que se suplemente en forma microencapsulada (algunas marcas comerciales usan patentes de mayor biodisponibilidad).

Selenio

El selenio es un nutriente imprescindible para la regulación de la homeostasis y para la función enzimática. Se vincula a la reproducción, la función de la glándula tiroidea, la producción de ADN y como protección del cuerpo contra infecciones y el daño causado por los radicales libres.

Los niveles de selenio en la sangre disminuyen a medida que las personas envejecen, y los científicos estudian si los niveles bajos de selenio contribuyen al deterioro de la función cerebral en los mayores. Algunos estudios indican que las personas con niveles más bajos de selenio en la sangre tienen mayores probabilidades de tener funciones cognitivas deficientes. Sin embargo se necesitan más estudios para averiguar si los suplementos dietéticos de selenio ayudarían a reducir el riesgo de deterioro cognitivo en los mayores, o a tratarlo.

- Se encuentra en Ostras, nueces del brasil, semillas, atún y setas.

Quando nos suplementemos con selenio lo podemos hacer con distintas formas entre ellas la selenometionina y el selenato de sodio entre otras.

YODO (SAL YODADA)

Una investigación reciente de la **Agencia Nacional de Investigaciones Económicas** de EEUU ha llegado a la conclusión de que la introducción en 1923 de la **sal yodada** en Estados Unidos conllevó una mejoría progresiva del **cociente intelectual** de los ciudadanos, que se elevó hasta los 3'5 puntos de promedio. En otra región del mundo, concretamente en Paquistán, un plan alimentario estatal llamado "**The Micronutrient Initiative**" logró aumentar la inteligencia promedio de

los ciudadanos en **más de 12 puntos de promedio**, solo con el efecto de la introducción del yodo en la sal. De hecho, el mismo estudio descubrió que la ausencia de yodo en la dieta de las mujeres embarazadas altera el desarrollo cognitivo del feto, impidiendo alcanzar cotas óptimas en la calidad neuronal.

Glutation

El tripéptido glutatión y las enzimas relacionadas con éste participan en el mantenimiento de la homeostasis oxidante de las células aeróbicas. El daño oxidativo a los componentes neuronales se presenta en la base molecular de la neurodegeneración y el envejecimiento cerebral. En los eventos de plasticidad neuronal, mediadores de las funciones de aprendizaje y memoria, participan biomoléculas cuya actividad se modula por las variaciones en el estado redox del medio. El bajo contenido de glutatión provoca un déficit en los mecanismos de plasticidad sináptica hipocampal, tanto a largo como a corto plazo, que se acompañan y probablemente causan un deterioro en la adquisición, pero no en la consolidación, de la información espacial. Por otra parte, los resultados de varios estudios sugieren que los efectos beneficiosos del tratamiento con factores neurotróficos pueden medirse por una modulación de las defensas antioxidantes. Así, el factor de crecimiento nervioso estimula a la glutatión reductasa y restaura la actividad aumentada de la glutatión peroxidasa en animales con déficit cognitivo.

- Se encuentra en: Atún, legumbres, nueces, semillas, ajo y cebolla

Cuando nos suplementemos debemos ingerir los componentes que forman el glutatión por separado ya que su biodisponibilidad y absorción es muy baja.
Glutatión= Cisteína + ácido glutámico + Glicina.

Antocianidinas

Las proantocianidinas han mostrado efectos antibacterianos, antivíricos, anticancerígenos, antiinflamatorios y vasodilatadores. Estos compuestos son capaces de inhibir la oxidación de las grasas (modificar la actividad de enzimas implicadas en los procesos de inflamación y oxidación de los lípidos), reducir la agregación plaquetaria, disminuir la permeabilidad y fragilidad de las venas.

- Bayas, cerezas, uva, remolacha, ciruela (frutos rojos), maíz morado

Cuando nos suplementemos lo podemos hacer con productos de alta calidad y eficacia como el extracto de Pino marítimo con alto contenido de proantocianidinas, catequinas, epicatequinas o ácidos fenólicos (95%) o extracto de *Vaccinium myrtillus*

Recetas para las células grises

Sin excesos y, sobre todo, la alimentación correcta. Este escueto enunciado resume la receta para alimentar a las neuronas (↑) de manera adecuada. Los efectos de los distintos componentes de los alimentos se investigan en modelos animales. Las flechas marcadas con un asterisco (*) indican efectos que se han comprobado también en humanos.

	Neurogénesis	Aprendizaje y memoria	Mejoría de síntomas de depresión
Reducción de calorías	↑	↑*	↑
Ayuno intermitente	↑	↑*	↑
Ácidos grasos omega 3	↑	↑	↑*
Flavonoides	↑	↑*	↑
Curcumina	↑	↑*	↑
Resveratrol	↑	↑	↑
Alimentación rica en grasas y azúcares	↓	↓	↓

Journal of Neurochemistry, vol. 80, págs. 539-547, 2002; PLoS One, vol. 6, e16581, 2011; Proceedings of the National Academy of Sciences USA, vol. 106, págs. 1255-1260, 2009; Age, vol. 34, págs. 917-933, 2012; Proceedings of the National Academy of Sciences USA, vol. 106, págs. 11370-11375, 2009; Australian and Neo Zealand Journal of Psychiatry, vol. 42, págs. 192-198, 2008; PLoS One, vol. 8, e63535, 2013; PLoS One, vol. 7, e31211, 2012; American Journal of Epidemiology, vol. 164, págs. 898-906, 2006; International Journal of Developmental Neuroscience, vol. 31, págs. 580-588, 2013; Journal of Nutritional Biochemistry, vol. 22, págs. 1150-1159, 2011; British Medical Bulletin, vol. 103, págs. 89-114, 2012

R-LIPOATO SODICO

- Carne roja, patata, zanahoria, boniato, remolacha, espinaca

En las neuronas, la mayor parte del suministro energético (ATP) proviene de las mitocondrias que son órganos dinámicos que se mueven alrededor de la neurona para dar energía donde se necesite. Además, las mitocondrias tienen un papel fundamental en la longevidad y prevención de la neurodegeneración.

Para generar esta energía la neurona necesita GLUCOSA, ÁCIDOS GRASOS y OXIGENO. Pero esta alta actividad energética libera gran cantidad de radicales libres que deben ser neutralizados por la CoQ10, la Melatonina y el **SODIO-R-LIPOATO** (que es un cofactor antioxidante neurológico, antiglicador, protector neuronal y mensajero esencial de sistema nervioso).

Para que la mitocondria genere energía a partir de la grasa en su membrana debe contener **L-CARNITINA (N-acetil-L-carnitina para su mayor absorción y difusión y para aprovechar la parte acetil para generar acetilcolina)**

TAREA: Completa esta parte por ti mismo/a. Fuentes, mejor forma de suplementar, otras propiedades.

Coenzima Q10

- Sardinas, caballa, nueces, semilla, aceite de soja



TAREA: Completa esta parte por ti mismo/a.

La antinutrición en el cerebro

Existen “alimentos” o componentes de los mismos - u otros tóxicos ambientales- que no solo no nos nutren sino que provocan daños a nuestro sistema nervioso oxidándolo, glicándolo e inflamándolo, causando a la larga neurodegeneración y a corto plazo alteraciones del ánimo y la cognición.

Grasas no saludables

Las grasas NO saludables pueden provocar acúmulo de colesterol oxidante y coágulos de en los vasos sanguíneos (aterosclerosis) provocando microembolias cerebrales que a largo plazo se traducen en demencias o en un accidente cerebro vascular.

Este tipo de “alimento” debería eliminarse o restringirse al mínimo en la dieta.

Tipos:

- Grasas saturadas
- Grasas hidrogenadas (grasas trans)

Grasas saturadas

Generalmente provienen de origen animal, son sólidas naturalmente a temperatura ambiente. Es importante que cuando hablemos de grasas no sólo tengamos en cuenta su estructura química si no más bien su procedencia y cómo se han obtenido.

Las grasas saturadas (AGS) comprenden los ácidos grasos que no presentan ningún doble enlace y son sólidas a Tª ambiente. Es importante que no estigmaticemos a los AG saturados porque no todos son MALOS para nuestro organismo. Así por ejemplo, el ácido palmítico presente en el aceite de coco aumenta la concentración de colesterol HDL y facilita la termogénesis.

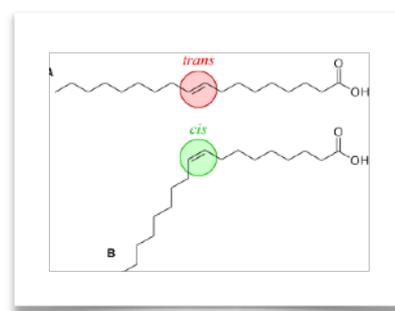
La evidencia existente no respalda que los AGS dietéticos causen enfermedades cardíacas. No hay ningún beneficio demostrable para reducir los AGS a <10% de grasa dietética. Hemos evitado las grasas saturadas formadas naturalmente que se encuentran en productos vegetales y animales y las reemplazamos con aceites vegetales altamente procesados y extraídos químicamente (es decir, aceite de maíz, aceite de soja, etc.) que ahora se encuentran en nuestro suministro de alimentos en tasas alarmantes. A cambio, tenemos tasas crecientes de obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Según la evidencia

existente, las grasas saturadas son un componente vital de una dieta saludable cuando se producen de forma natural y se consumen en el contexto de una dieta mínimamente procesada. Un ejemplo de esto se demuestra en una revisión de 2020 donde se encontró que, aunque el aceite de coco virgen aumentó modestamente el HDL y redujo el LDL en comparación con los aceites de origen animal, sin embargo, se necesita más investigación para determinar el papel apropiado del aceite de coco en la salud cardiovascular.

Ejemplos de alimentos con grasas saturadas son: grasa de cerdo, manteca, grasa láctea, carne, piel de pollo y cerdo, helados y queso.

Grasas trans

Se crean mediante un proceso químico que convierte a los aceites líquidos en grasas semisólidas o sólidas a temperatura ambiente, cambiando de posición moléculas de H en su estructura y variando la direccionalidad del doble enlace de forma Cis a forma Trans. En el cuerpo estas grasas vegetales se comportan como si fueran grasas animales y aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y favorecen su oxidación.



Este proceso puede ocurrir de forma natural por biohidrogenación a través de bacterias que del rumen de animales poligástricos dando lugar a ácido linoleico conjugado que es un tipo de ácido graso trans que no tiene ningún tipo de perjuicio para la salud. Sin embargo también se pueden obtener AG trans de forma artificial por hidrogenación parcial de aceites a través de procesos químicos llevados a cabo por la industria alimentaria con el objetivo de transformar aceites líquidos en sólidos y aumentar la estabilidad del producto frente a la oxidación (ej: aceites para frituras). Son grasas hidrogenadas transformadas diseñadas para la industria alimentaria: aperitivos envasados, artículos horneados, margarinas en barra, grasa alimentaria, snacks, patatas fritas, bollería industrial, galletas, comidas rápidas...

Los AG trans también se pueden obtener por calentamiento de las grasas, como ocurre en el refinado de aceites o en los procesos de fritura.

El inconveniente de los AG trans obtenidos artificialmente es que:

- Aumentan riesgo CV

- Aumentan cLDL (además producen LDL más pequeñas y densas) y disminuyen cHDL
- Producen alteraciones en la función del endotelio
- Disminuyen la sensibilidad a la insulina
- Modifican la estabilidad y la función de las membranas plasmáticas

Sustancias oxidantes nocivas para el SNC

Humo del tabaco

Compuestos volátiles oxidativos, metales pesados (CADMIO que desplaza al Zn y provoca bajo rendimiento mental y agresividad), Nicotina (que interfiere en la actividad de la serotonina).

Protector: VitC + Zn, Ca, Se, METIONINA y CISTEINA (aminoácidos presentes en el ajo, cebolla, huevos)

Alcohol

Reemplaza el DHA por otra grasa que no fluidifica las membranas (DPA: docosapentaenoico), bloquea la formación de DHA, oxida las vitaminas y cofactores.

Azúcar

La sacarosa, dextrosa, fructosa y glucosa reaccionan con las proteínas GLICANDOLAS y generando unos subproductos altamente oxidativos llamados AGES (subproductos de la Glicación). La glicación provoca transmisión neuronal lenta e inflamación.

Cafeína

Bloquea la absorción de ciertas vitaminas y hierro. Bloquea los receptores de la Adenosina aumentando la Adrenalina y Noradrenalina, provocando estrés y menor presión de sueño. A la larga, agotamiento suprarrenal.

Pesticidas y subproductos alimenticios (Mercurio)

Se encuentra en pescados grasos de Gran tamaño (mero, caballa, aguja, tiburón, pez espada, atún), empastes dentarios... su acúmulo provoca pérdida de memoria, cefaleas.

Protector: Zn, Se, METIONINA y CISTEINA (aminoácidos presentes en el ajo, cebolla, huevos).

Aluminio

Se encuentra en envases, cápsulas de café, pasta de dientes, papel aluminio, utensilios de cocina, agua y antiácidos. Se libera mediante calor o en contacto con sustancias ácidas (tomate, limón...) .Su acúmulo provoca Demencia.

Protector: Zn, Mg, Ca

Cobre

Se encuentra en el agua del grifo, tuberías, cacerolas y sartenes, anticonceptivos. Su acúmulo provoca ansiedad y fobias. A dosis altas está vinculado con la paranoia y esquizofrenia.

Protector: Zn

Tetracina E102 (colorante amarillo)

Su acúmulo provoca hiperactividad, eccema, asma.

Protector Zn

Plomo

Su acúmulo provoca trastornos del sueño, dificultad de concentración, cefaleas, trastornos del comportamiento, agresividad, falta energía, confusión, ansiedad, insomnio, problemas neurológicos.

Está en la contaminación ambiental, gasolina, gasoleo, humo del tabaco...

Protector: Zn + Vit C, METIONINA y CISTEINA (aminoácidos presentes en el ajo, cebolla, huevos).

Bibliografía

Bornfeldt, K. E., & Tabas, I. (2011). Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metabolism*, 14(5), 575–585. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.07.015>

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Authors/Task Force Members, Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M. J., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Filardi, P. P., Riccardi, G., Storey, R. F., ... Zamorano, J. L. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32(14), 1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>

Djärv, T., Wikman, A., & Lagergren, P. (2012). Number and burden of cardiovascular diseases in relation to health-related quality of life in a cross-sectional population-based cohort study. *BMJ Open*, 2(5), e001554. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001554>

El colesterol elevado es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo leve—Publicación Médica de Neurología. (n.d.). Retrieved November 29, 2021, from <http://neurologia.publicacionmedica.com/spip.php?article116>

Gershuni, V. M. (2018). Saturated Fat: Part of a Healthy Diet. *Current Nutrition Reports*, 7(3), 85–96. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0238-x>

Krause, M. R., & Regen, S. L. (2014). The structural role of cholesterol in cell membranes: From condensed bilayers to lipid rafts. *Accounts of Chemical Research*, 47(12), 3512–3521. <https://doi.org/10.1021/ar500260t>

Kumar, G. A., Sarkar, P., Stepniewski, T. M., Jafurulla, M., Singh, S. P., Selent, J., & Chattopadhyay, A. (2021). A molecular sensor for cholesterol in the human serotonin1A receptor. *Science Advances*, 7(30), eabh2922. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2922>

Levitan, I., Volkov, S., & Subbaiah, P. V. (2010). Oxidized LDL: Diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(1), 39–75. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2733>

Martínez-González, J., Llorente-Cortés, V., & Badimon, L. (2001). [Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions]. *Revista Espanola De Cardiologia*, 54(2), 218–231. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(01\)76294-x](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(01)76294-x)

Maza, S. S. (n.d.). *Biología Celular y Molecular*, 5ta Edición. Retrieved November 30, 2021, from https://www.academia.edu/40147974/Biolog%C3%ADa_Celular_y_Molecular_5ta_Edici%C3%B3n

S.L.U, 2021 Viguera Editores. (n.d.). *El glutatión en la función cognitiva y la neurodegeneración: Neurología.com*. Retrieved November 29, 2021, from <http://www.neurologia.com/articulo/2002395>

Teng, M., Zhao, Y. J., Khoo, A. L., Yeo, T. C., Yong, Q. W., & Lim, B. P. (2020). Impact of coconut oil consumption on cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 78(3), 249–259. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz074>

Wang, Y., Chandra, R., Samsa, L. A., Gooch, B., Fee, B. E., Cook, J. M., Vigna, S. R., Grant, A. O., & Liddle, R. A. (2011). Amino acids stimulate cholecystinin release through the Ca²⁺-sensing receptor. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300(4), G528–G537. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00387.2010>



Zschocke, J., & Hoffmann, G. F. (2004). Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatrics. Schattauer Verlag.