



# Por qué siento dolor?

Si tiene dolor y no va al médico...

Al menos consulte con su farmacéutico

Helena Aliberch Valdeoriola

Septiembre 2021



El 88%  
de la población occidental  
Mayor de 65 años sufre  
algun tipo de dolor



Las mujeres entre 51-57 años que viven en ciudad, tienen familia y presentan sobrepeso son la población más afectada

Los dolores músculo-esqueléticos son una de las causas más comunes de consulta médica





El dolor es una arma que tiene nuestro cuerpo para avisarnos que algo no va bien.

Dolor significa peligro y por tanto hay que saber qué nos está queriendo decir

El dolor nos avisa de que algo va mal en nuestro cuerpo. No hay que “dormirlo” siempre, hay que averiguar la causa de este dolor y tratarla.



# Tipos de dolor según su duración

## AGUDO

Será agudo si tiene un duración inferior a 6 meses



## CRÓNICO

Si tenemos el mismo dolor más de 6 meses, ya es un dolor crónico. Nuestro tejido se degrada y nuestro sistema de reparación no lo puede resolver

ESTE DOLOR ACABA COMPROMETIENDO LA CUALIDAD DE VIDA  
Y ALTERA EL ESTADO PSICOLÓGICO



# Tipos según su mecanismo

## **NOCICEPTIVO**

Se origina por estimulación de los nociceptores

- DOLORES OSTEOARTICULARES Y MUSCULARES
- VISCERALES

## **NO NOCICEPTIVO**

Se origina por una lesión nerviosa o mecanismos psicológicos o otros.

- DOLOR NEUROPÁTICO
- PSICÓGENO
- OTROS



Los nociceptores son terminaciones nerviosas situadas en diversos órganos y Tejidos. Tienen la capacidad para diferenciar sucesos que pueden ser nocivos de los inocuos y tienen capacidad para enviar información al sistema nervioso central



# No nociceptivo

- **DOLOR NEUROPÁTICO:**
  - Lo puede originar una lesión del nervio Dolor neuro-diabético
  - Dolor neurálgico post-herpético
- **PSICÓGENO:** Activado por procesos neurológicos
- **OTROS:** dolores no causados por la nocicepción sino por otras causas

Las lesiones o trastornos funcionales de los **nervios periféricos** producen dolores intensos (como la neuropatía diabética o el dolor postherpético).

Son bastante difíciles de tratar. Esto es debido a que a veces quedan sensibilizados.

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

“El perro ladra por todo”. Sin ninguna razón

Éste dolor es improductivo y lo que hace es alterar nuestro cuerpo para nada.



# Sensibilización

En los tejidos lesionados o inflamados, la presencia de sustancias como la bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos o la serotonina provocan que los nociceptores  **aumenten su sensibilidad** provocando que estímulos de muy poca intensidad (por ejemplo un leve roce) sean suficientes para generar una señal dolorosa.

En las vísceras existe un gran número de neuronas aferentes, que en ausencia de lesión o inflamación no responden a estímulos nociceptores (por lo que se denominan **nociceptores silenciosos**) y se vuelven sensibles a estos estímulos en presencia de los mediadores químicos antes citados.

**Esto explica que estructuras profundas que son relativamente insensibles en condiciones normales se convierten en una fuente de intenso dolor cuando se encuentran inflamadas.**

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

# Mecanismos del dolor nociceptivo

Se origina por estimulación de los nociceptores que pueden ser:

## MECÁNICOS

- *Son los que responden cuando tenemos una presión: golpes, caídas, pellizcos, fuerza ...*

## TERMICOS

- *Son los que responden cuando hay un cambio de temperatura, ya sea frío intenso (congelaciones) como calor extremo (quemaduras)*

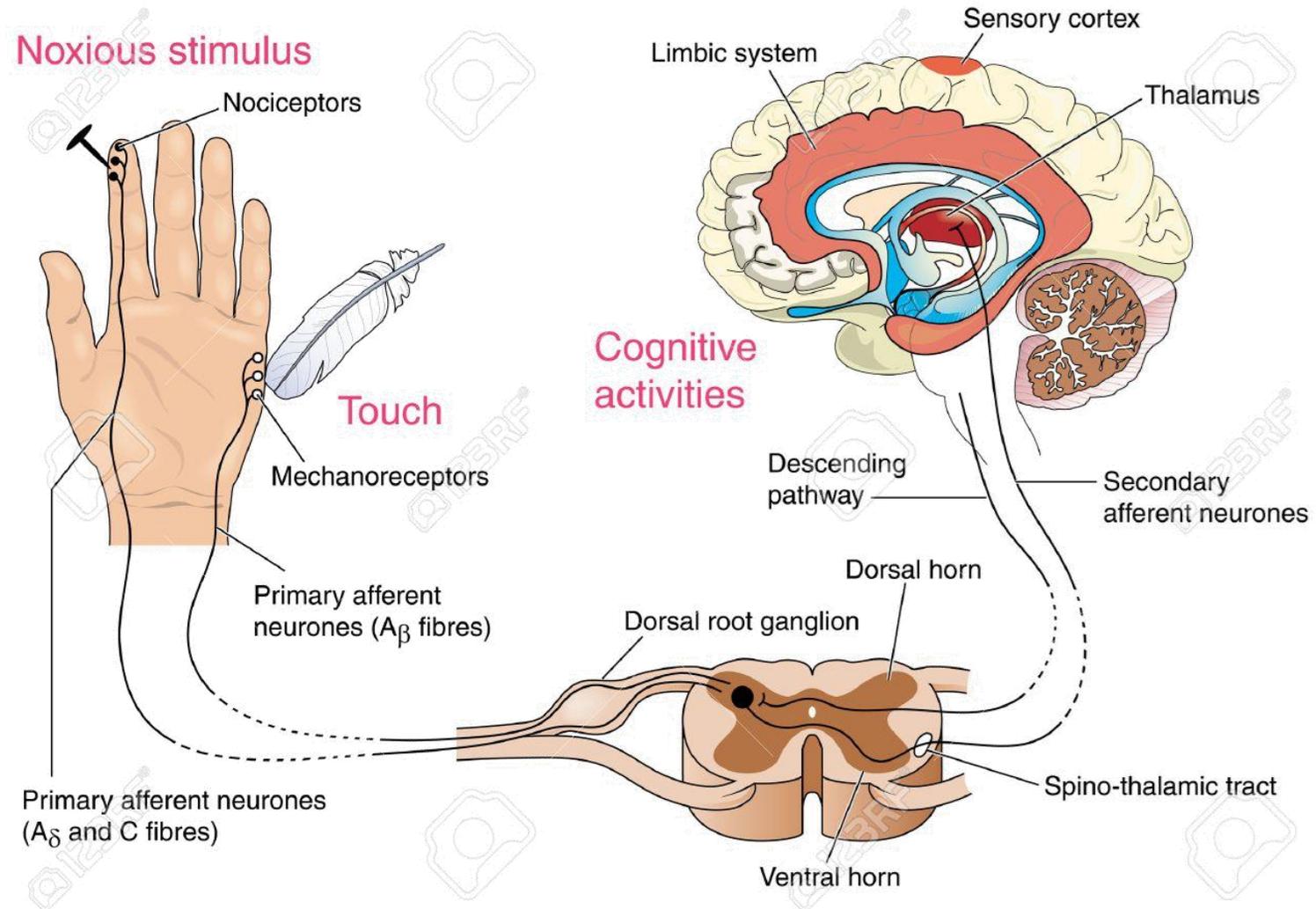
## POLIMODALES

- *Los más importantes son los químicos como algunos neurotransmisores (serotonina), substancias exógenas (capsaicina...)*



# Como se transmite el dolor

Cuando el  
**NOCICEPTOR**  
 Ha estado  
 estimulado por  
 algun estímulo, se  
 generará un impulso  
 que recorrerá los  
 nervios periféricos,  
 llegará hasta el asta  
 dorsal espinal y  
 ascenderá por  
 alguna de las vías  
 medulares hasta el  
 tálamo y luego a la  
 corteza cerebral





Las neuronas ascendentes transmiten los impulsos LENTOS

Las fibras con más grosor en la capa de mielina transmiten los impulsos **RÁPIDOS**. Se activan cuando el estímulo es muy intenso. (pinchazo)

Una vez nuestro Sistema Nervioso Central PERCIBE el dolor intenta **MODULARLO** ya que si no sería insoportable para nosotros.

Esto significa que una vez hemos sentido el dolor, nuestro cuerpo empieza a desencadenar una serie de procesos para bajar su intensidad y hacerlo más soportable. Veremos 2 vías:

1.- ARCO REFLEJO

2.- VIAS INHIBITORIAS DEL DOLOR



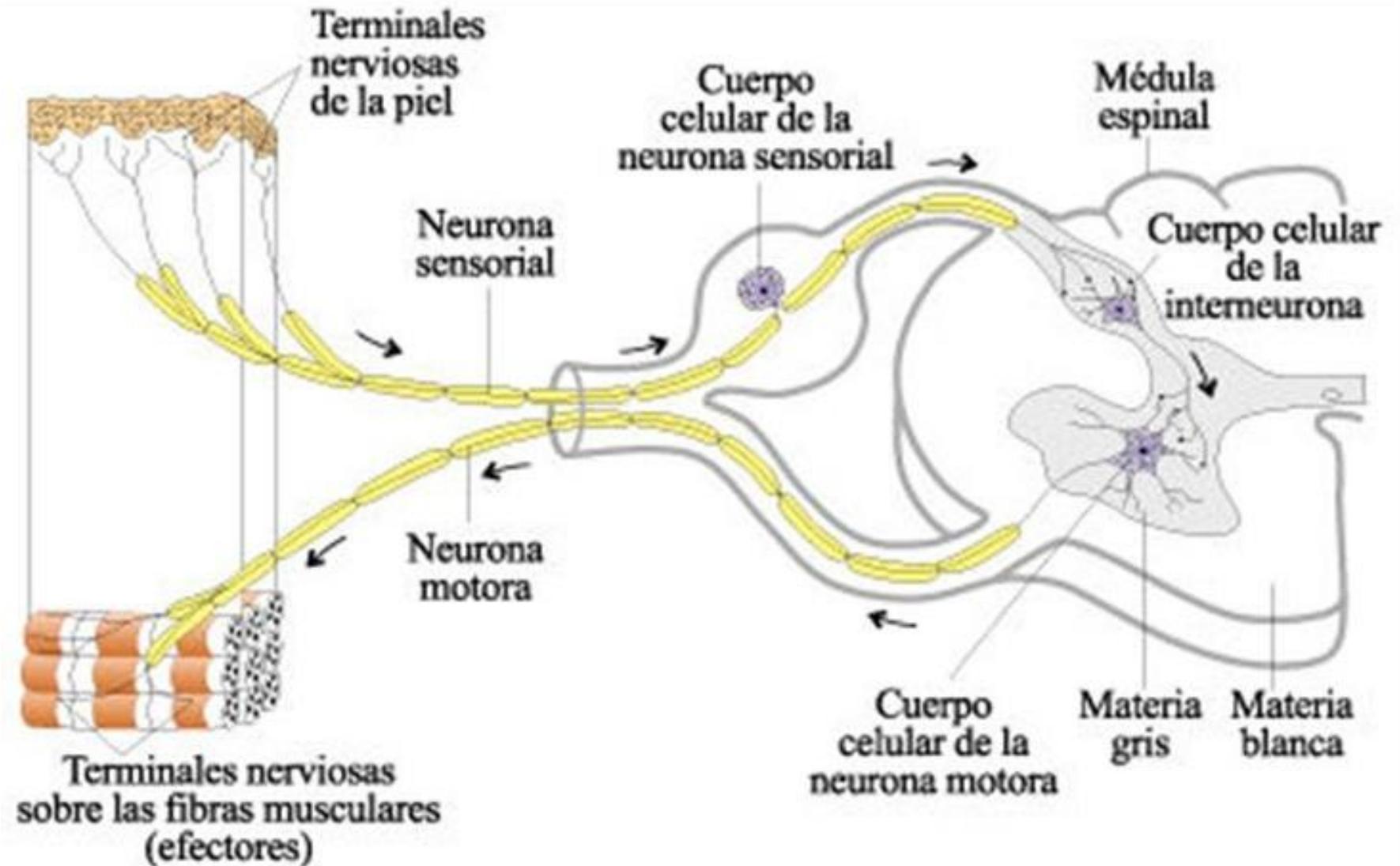
## ARCO REFLEJO

Una inmensa variedad de procesos nerviosos se articulan mediante arcos reflejos, . Cada uno de estos circuitos o rutas de transmisión de impulsos nerviosos consta de los siguientes componentes:

- **RECEPTOR SENSITIVO.** Especializados en la transformación de los estímulos en impulsos nerviosos que pueden ser integrados en el sistema nervioso central (SNC). Estos pueden ser de varios tipos como: mecanorreceptores, quimiorreceptores, termorreceptores y fotorreceptores, como ya hemos visto
- **NEURONA SENSITIVA O AFERENTE.** Capta la información y lleva el mensaje a la médula.
- **INTERNEURONA.** Se encuentra en los centros integradores y conecta a las neuronas sensitiva y motora.
- **NEURONA MOTORA O EFERENTE.** Lleva el impulso nervioso de la médula hasta el efector.
- **EFECTOR.** Órgano encargado de efectuar una respuesta (músculo esquelético, liso, cardíaco o una glándula).

**NO CONFUNDIR  
EL ARCO REFLEJO  
CON EL  
ACTO REFLEJO.  
EL ARCO REFLEJO  
ES EL CONJUNTO  
DE ESTRUCTURAS  
Y EL ACTO  
REFLEJO ES LA  
ACCIÓN QUE  
REALIZAN ESTAS  
ESTRUCTURAS**

ARCO REFLEJO de la médula espinal: De aquí salen los movimientos reflejos que nos permiten alejarnos de la causa del dolor.

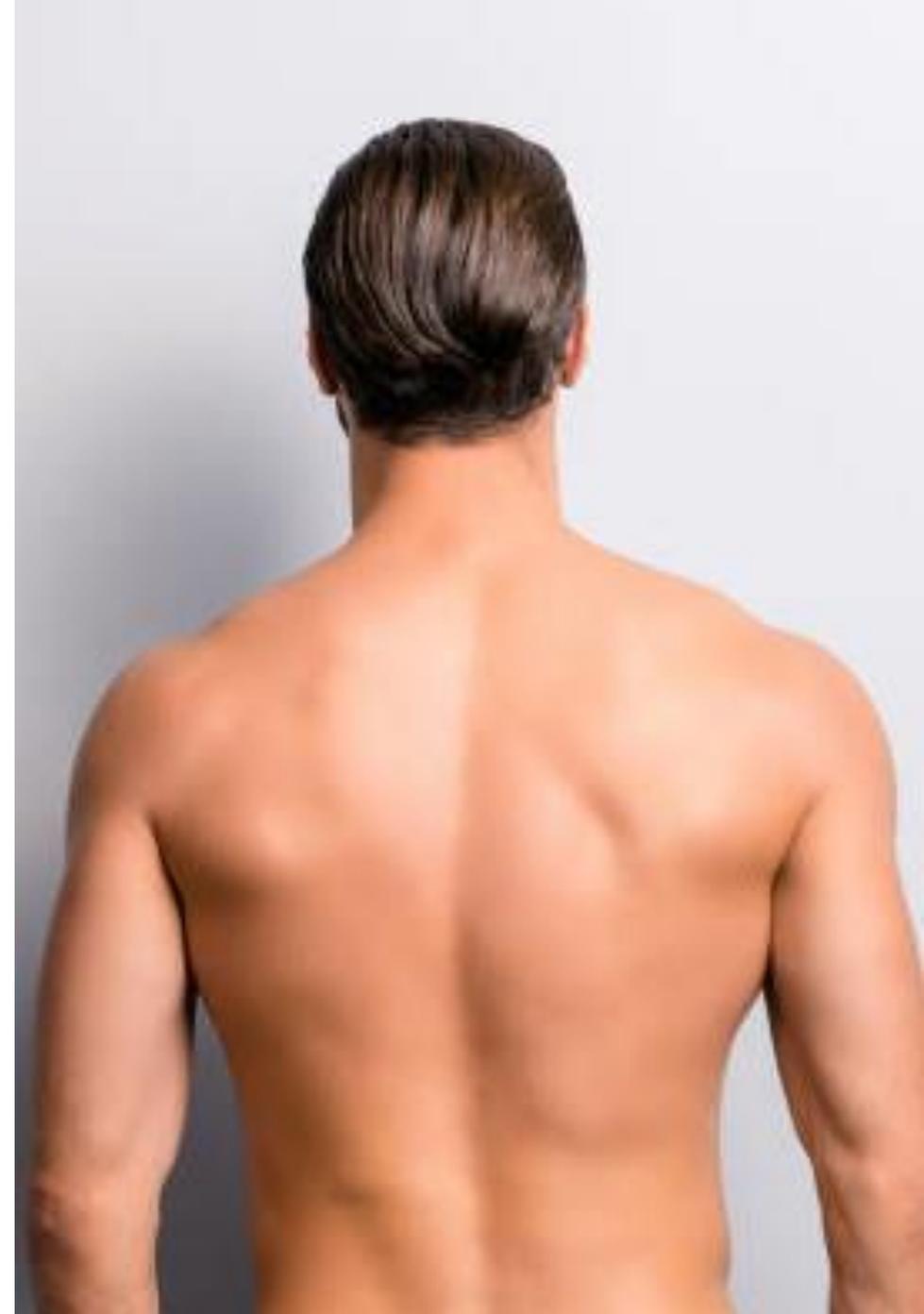




El cuerpo sano tiene que estar siempre en un equilibrio dinámico, esto quiere decir que se desequilibra y reequilibra constantemente.

Si hay un desequilibrio por alguna razón, el cuerpo se prepara para hacerle frente y, a la vez, también se prepara y activa acciones para detener este mecanismo una vez se haya resuelto.

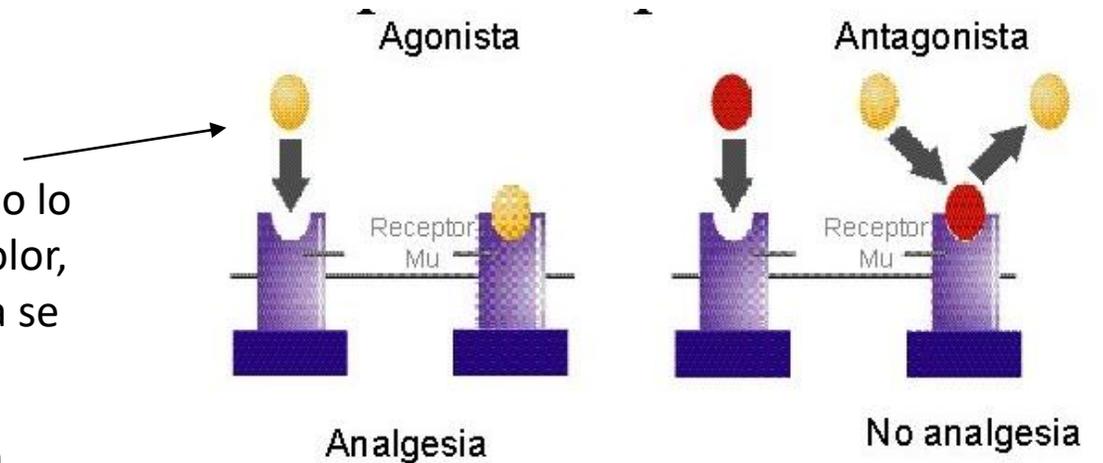
Podemos decir que todo son reacciones de activación y inhibición que hace que este equilibrio se mantenga dentro de las perturbaciones que se dan constantemente.



# Quién atenúa el dolor?

**LAS VÍAS INHIBITORIAS** son aquellas respuestas que genera nuestro SNC para paliar la sensación desagradable. Citaremos tres muy importantes:

- **VIA OPIOIDE:** Bloquean e inhiben directamente las vías del dolor. Actúan como lo hacen los opiáceos que tomamos para el dolor, pero los genera el mismo cuerpo. Si esta vía se bloquea, el dolor continuará.
- **VIA NORADRENÉRGICA:** La NA es un neurotransmisor básico en la analgesia (calma el dolor) y en situaciones de emergencia. Vía del cortisol. El cortisol aumenta la sensación de dolor porque activa todos los mecanismos del estrés.
- **VIA SEROTONINÉRGICA:** La Serotonina es un Neurotransmisor BÁSICO EN LA MODULACIÓN del dolor Y cuando esta vía es baja los opioides no pueden actuar.



Agonista + Receptor = Respuesta

Antagonista + Receptor = No respuesta



Estos sistemas anteriormente citados (y también el gabaérgico y colinérgico) son independientes pero actúan simultáneamente y de forma sinérgica entre ellos.

Es por esta razón que hay tanto interés en ver como interactúan y poder estudiar las combinaciones de varios medicamentos a la vez en dolores muy intensos para paliarlos.



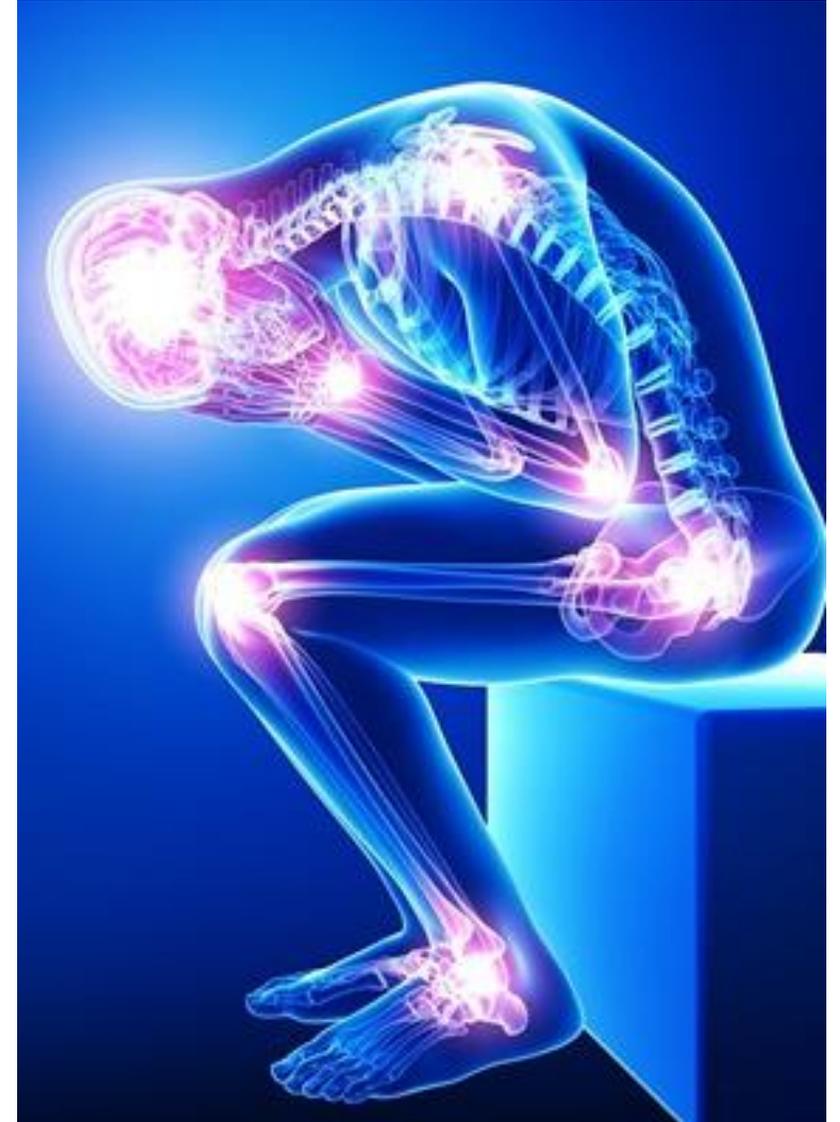


# Dolores articulares y viscerales

En las fibras musculares hay muchos receptores nerviosos del dolor. Cualquier estímulo doloroso en este sistema provoca por tanto dolor intenso y de carácter agudo.

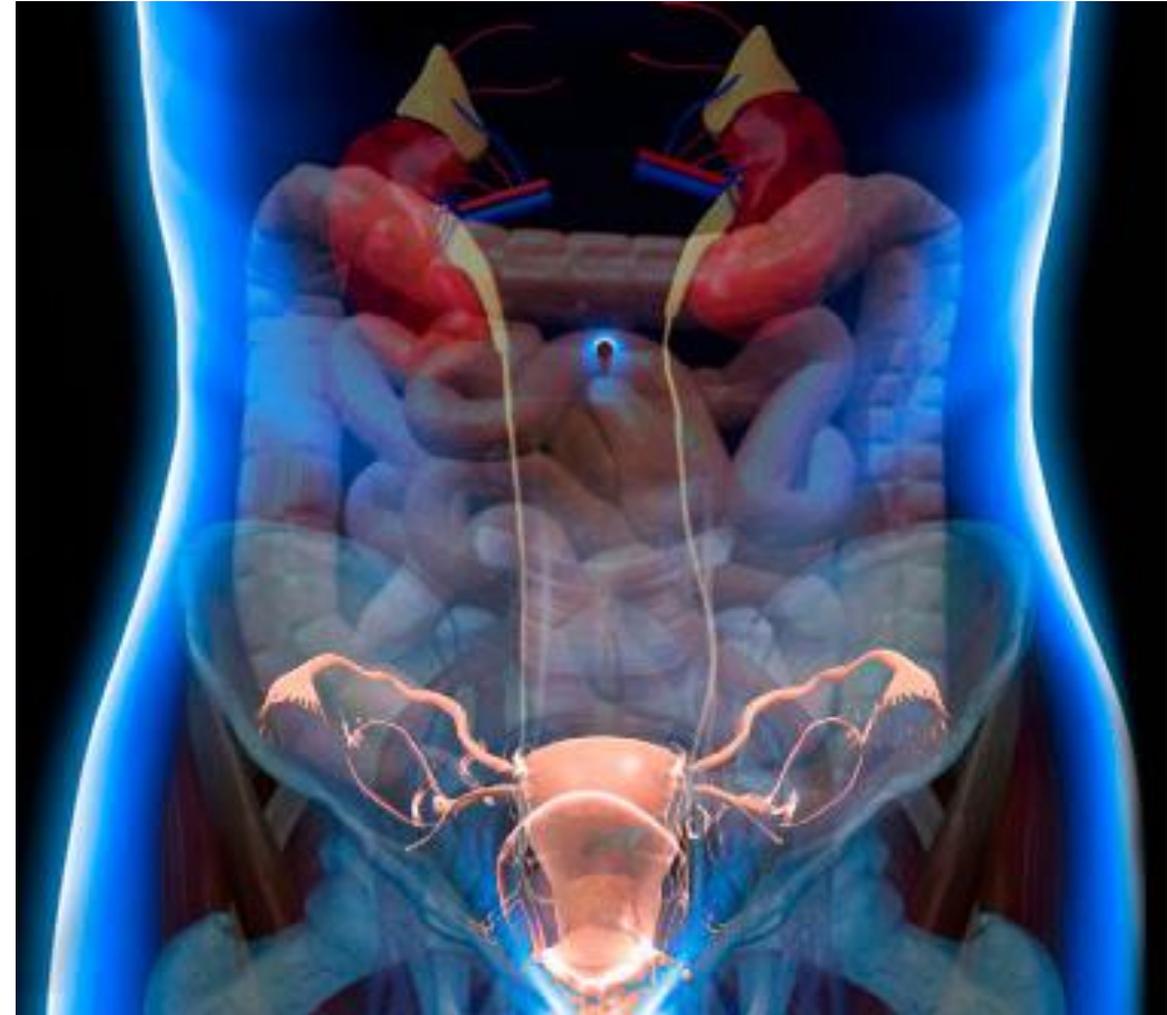
Son de carácter nociceptivo. (intenso frío, torceduras, caídas violentas, golpes... son los estímulos que lo activan)

Los dolores articulares o musculoesqueléticos pueden tener origen en otras causas como la artritis reumatoide





Los dolores **viscerales** son aquellos que se generan en las vísceras pero pueden irradiarse hasta otras zonas lejanas lo que hace que las personas no sepan lo que realmente les está doliendo. Son los dolores referidos, que ya hemos mencionado

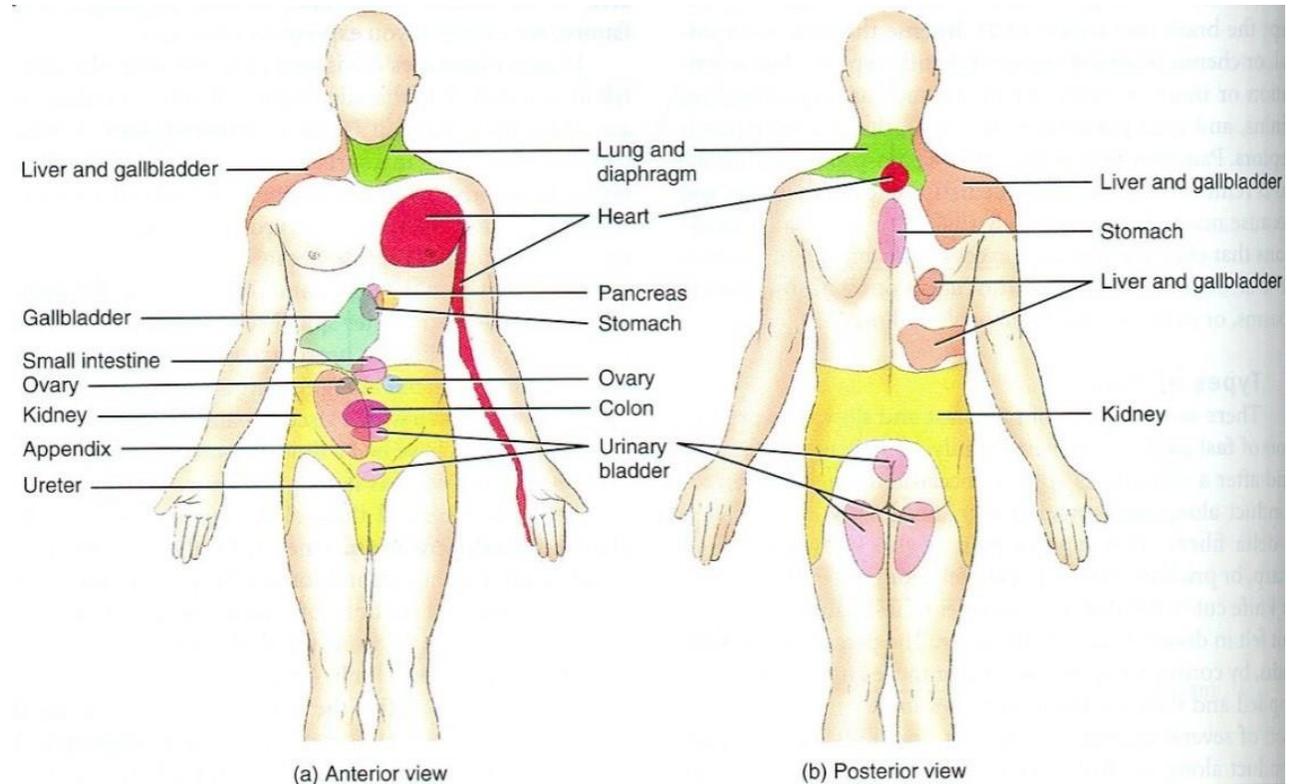


# Dolor referido

Las fibras aferentes penetran en la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris. Ahí contactan con neuronas medulares que llevan la señal a las regiones cerebrales encargadas de la percepción del dolor. El hecho de que con una neurona medular contacten numerosas aferentes, provoca que el cerebro pueda localizar erróneamente la fuente del dolor, dando lugar así al fenómeno del **dolor referido**.

Las neuronas medulares transportan la señal al tálamo y de aquí a la corteza frontal. Hay otros circuitos de neuronas que también modulan el dolor y que están relacionados con factores afectivos y emocionales.

Las estructuras de estos circuitos moduladores poseen receptores sensibles a los **opioides endógenos**





# La visión integrativa. Nos servirá para tratar el dolor?

La perspectiva integrativa ve el **cuerpo como un todo**, que todos los sistemas están interrelacionados y que lo que ocurre en un órgano repercute en todo el cuerpo.

Asimismo tratamos más las **disfunciones** que las enfermedades.

El dolor como hemos visto, es muy complejo y desde esta visión podemos aportar mucho a la persona.

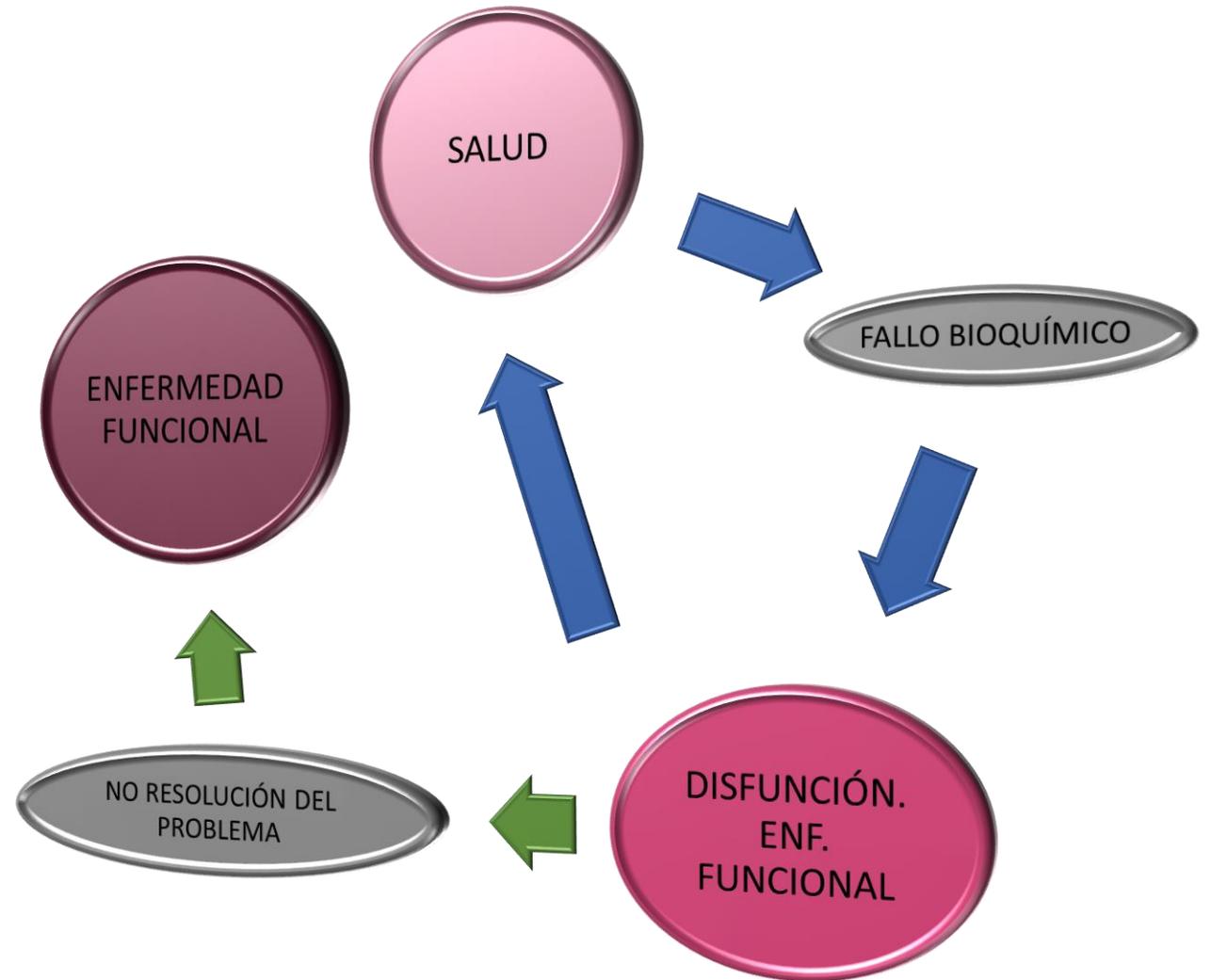


# Salud – disfunción - enfermedad

El cuerpo es un conjunto de reacciones metabólicas, enzimáticas donde los **cofactores** son importantes.

Si algunos de estos mecanismos (por falta de cofactores) empieza a fallar, entraremos en el terreno de la **disfunción**. En este estadio aún hay vuelta atrás.

Si estas disfunciones no se arreglan y perduran en el tiempo acaban empeorando y dejando paso a la enfermedad.





**El objetivo de algunas terapias preventivas es TRATAR LAS DISFUNCIONES para evitar que el paciente llegue a las enfermedades.**



# Procesos implicados en el dolor

Las causas que trataremos integrativamente en el dolor en este tema serán:

1. Toxicidad
2. Hiperpermeabilidad intestinal
3. Acidosis: Alteración del PH intersticial.
4. Inflamación crónica y de bajo grado.
5. Glicación
6. Stress oxidativo: Producción de radicales libres
7. Congestión de los emuntorios: Detox

Estos 3

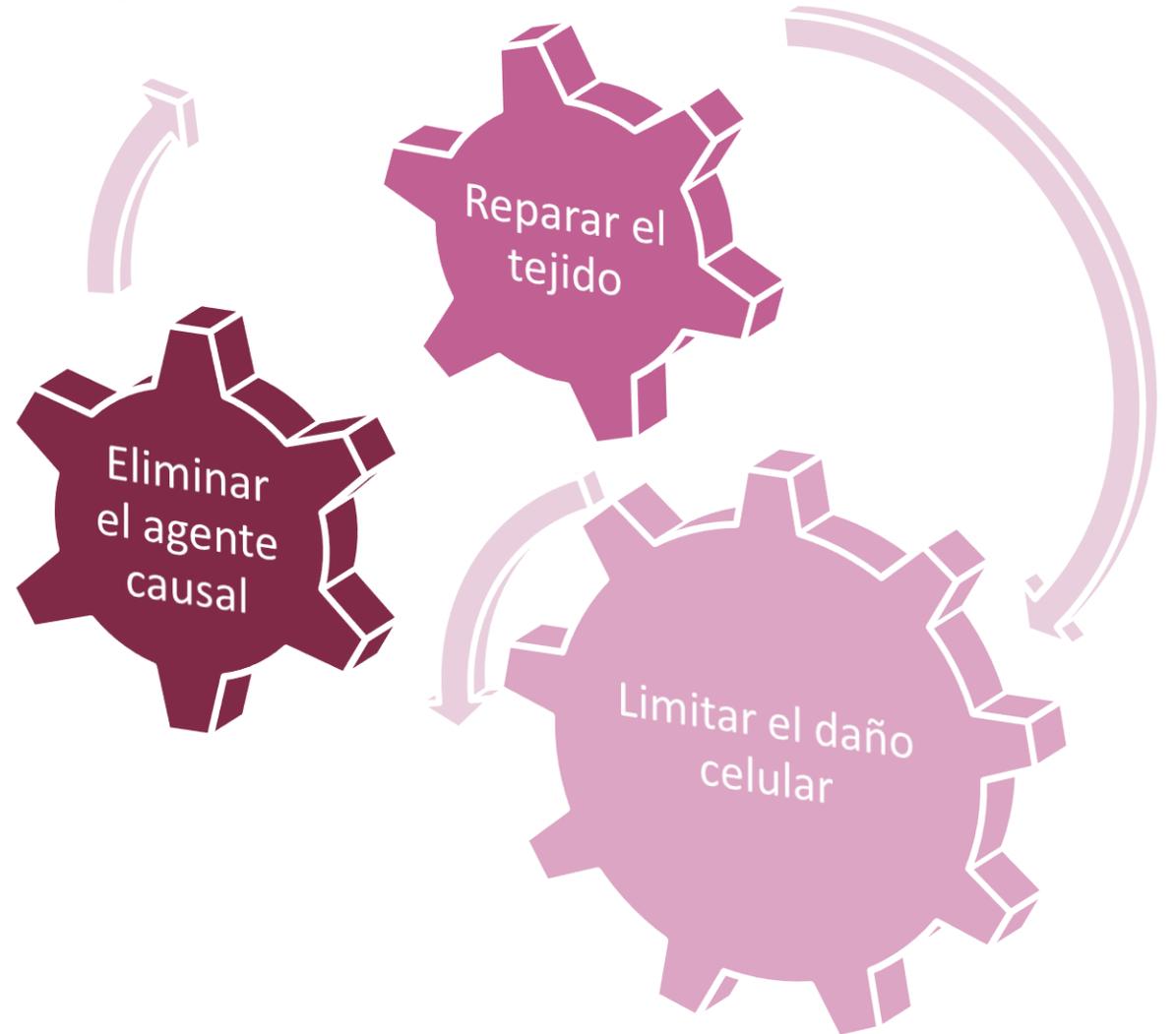
Los veremos ahora y los demás en el módulo siguiente

# La inflamación : objetivos de la misma

Si la inflamación es un arma que tiene el cuerpo para reparar, por qué queremos anularlo?

No sería mejor modularlo?

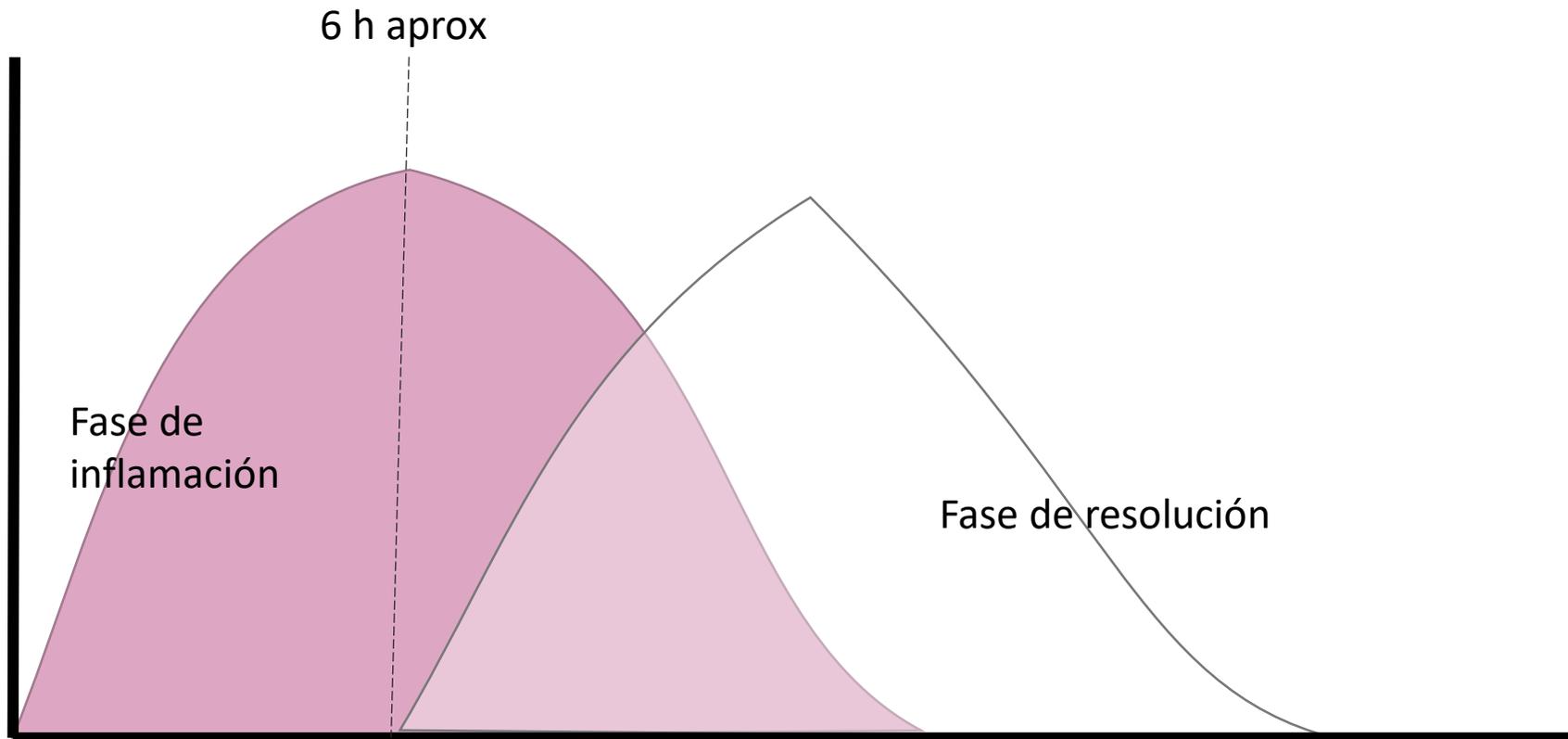
El proceso de tiene que darse. Lo que hay que evitar es que este proceso no se resuelva bien o entre en una resolución no completa.





### Fase de inflamación:

- Aumento del flujo sanguíneo
- Aumento de la permeabilidad capilar y de las venas
- Movilización de células inflamatorias hacia el foco de la lesión o el daño, para fagocitar, o evitar daños mayores





# Fases del proceso inflamatorio

## FASE I: Desde el inicio hasta 6 h

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

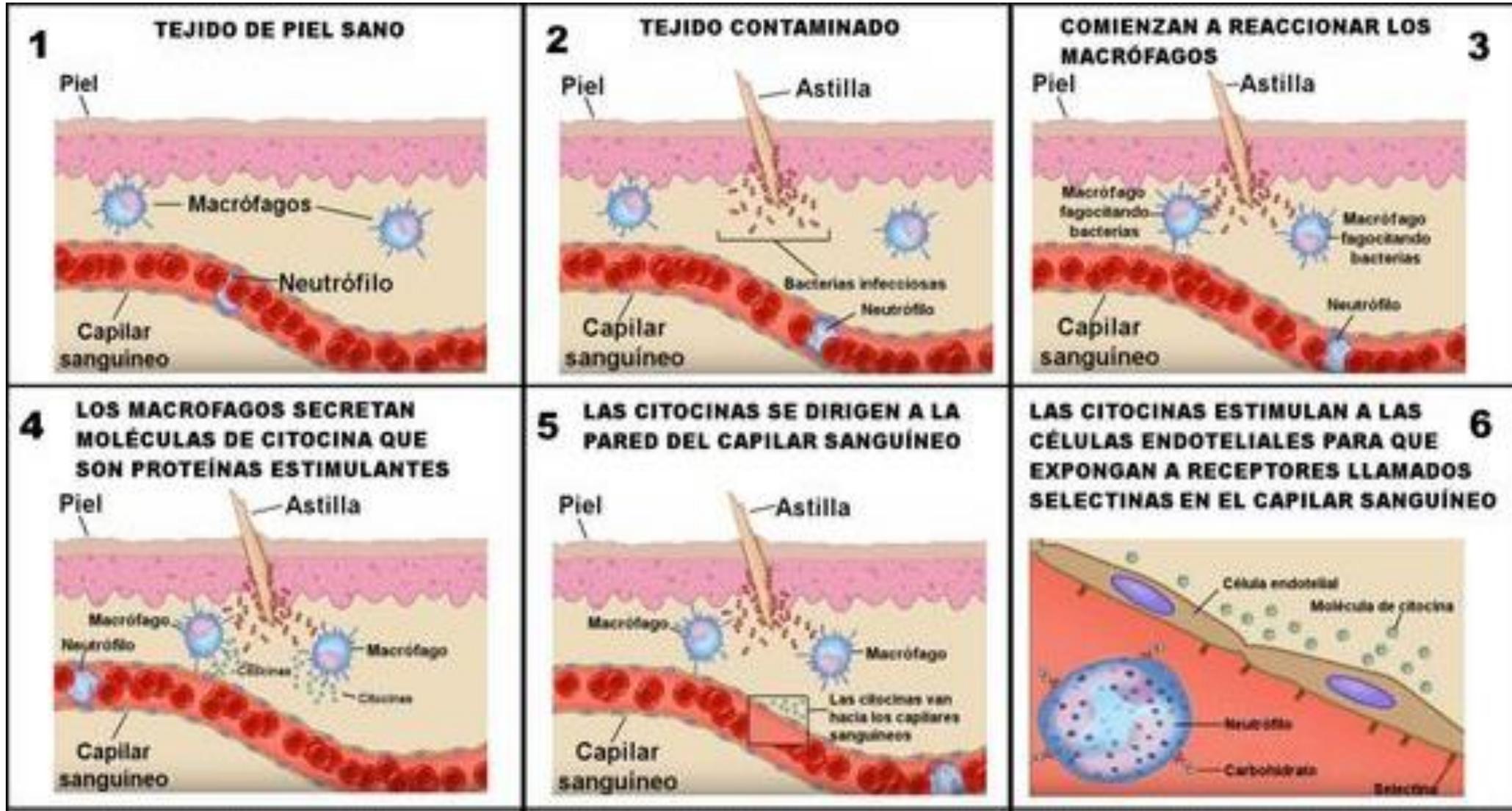
*Todo esto es necesario para que la inflamación se de cabo*

## FASE II: De 6 a 48 h. RESOLUCIÓN DE LA FASE HIPÓXICA.

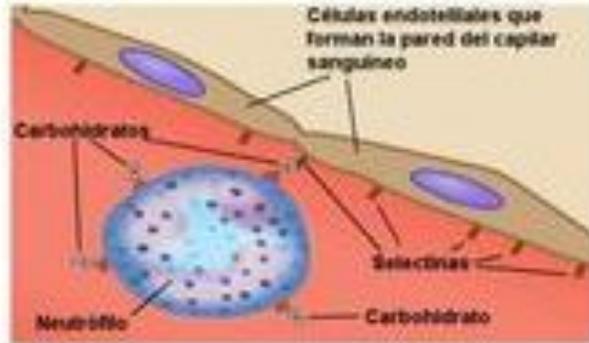
- Ya empieza a oxigenarse el tejido.
- Migración de células a los capilares próximos

## FASE III: DE RESOLUCIÓN: EN ADELANTE

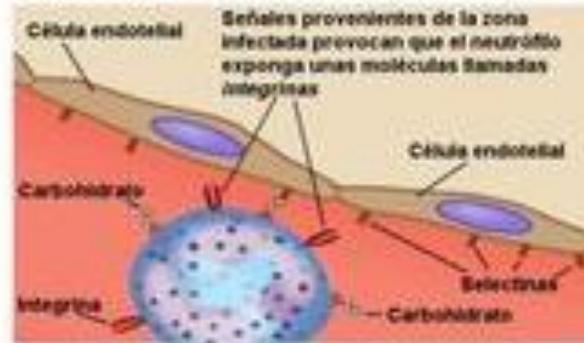
- AUMENTO PRESIÓN EXTRACAPILAR
- REABSORCIÓN DE PROTEINAS
- REABSORCIÓN DE PLASMA



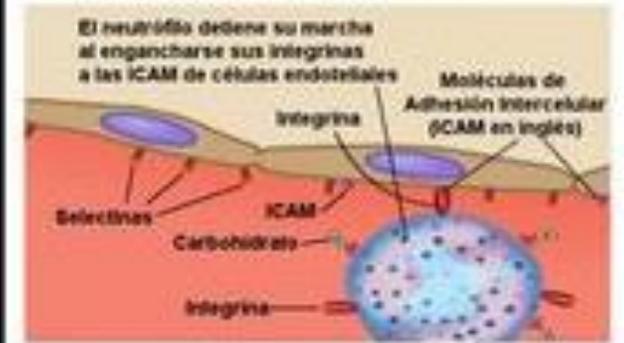
**7 LAS SELECTINAS ATRAPAN AL NEUTRÓFILO ENGANCHANDO A CARBOHIDRATOS DE SU SUPERFICIE**



**8 EL NEUTRÓFILO COMIENZA A RODAR POR LA PARED DEL CAPILAR ENGANCHÁNDOSE A SELECTINAS**



**9 LAS INTEGRINAS DEL NEUTRÓFILO SE ENGANCHAN A MOLÉCULAS ICAM DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES**



**10 EL NEUTRÓFILO ENGANCHADO A LAS CÉLULAS ENDOTELIALES SE ESTIRA A LO LARGO DE LA SUPERFICIE DE ESTAS**

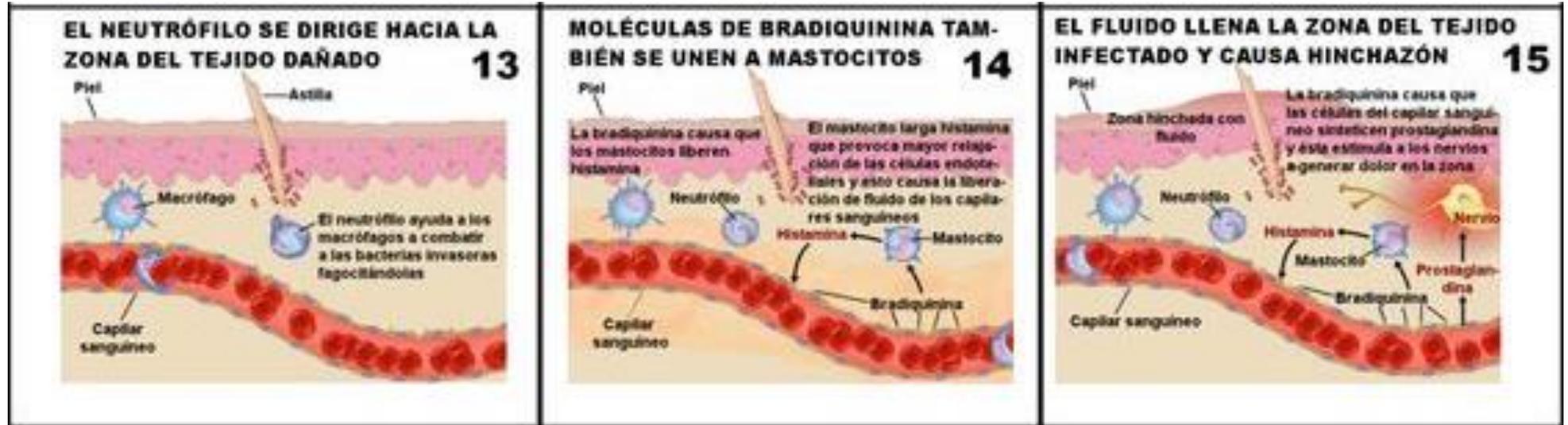


**11 LAS CÉLULAS DEL TEJIDO DAÑADO EN LA ZONA INFECTADA ENVÍAN MOLÉCULAS DE BRADIQUININA**

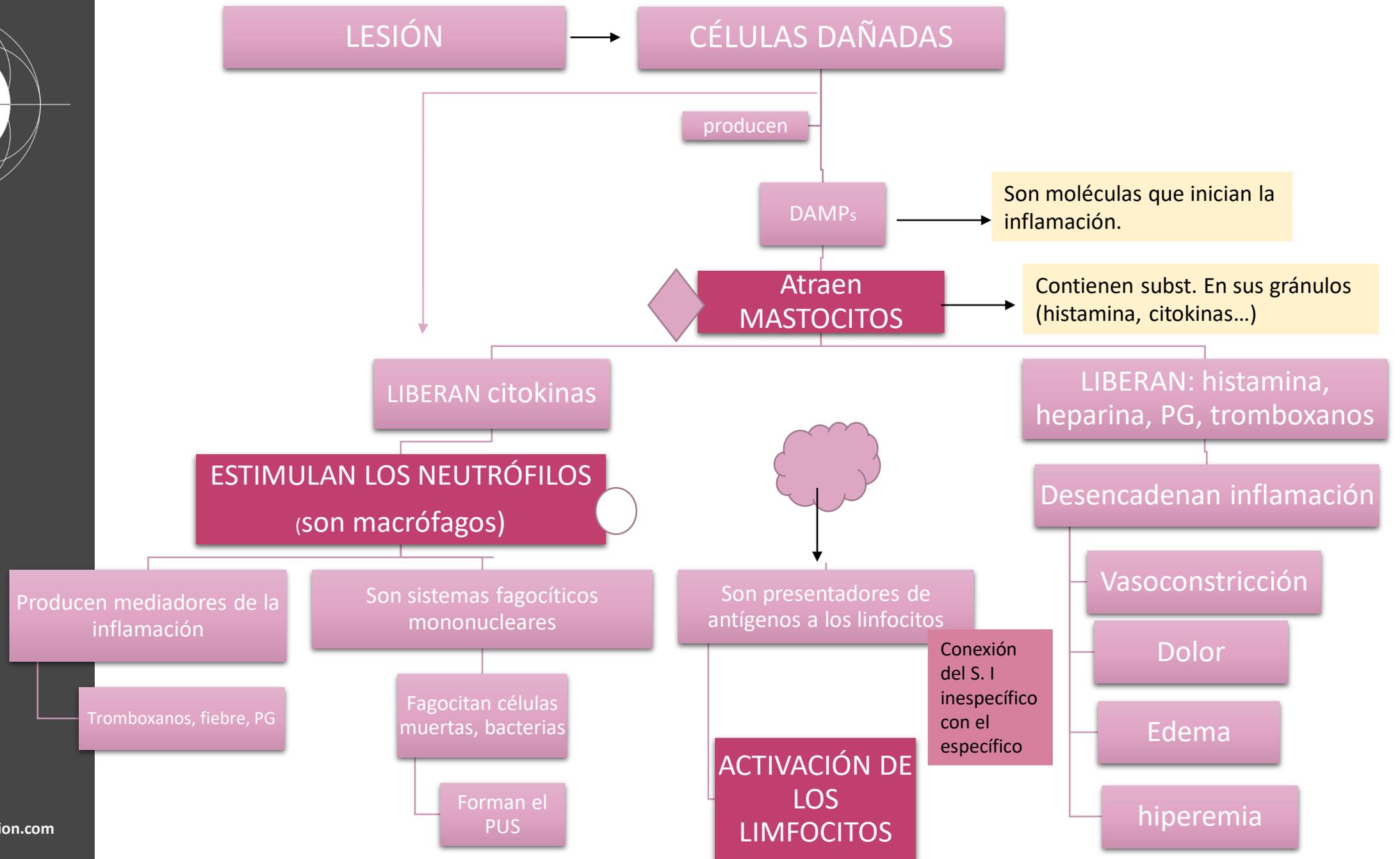


**12 EL NEUTRÓFILO LOGRA SALIR DEL CAPILAR SANGUÍNEO A TRAVÉS DE LAS ABERTURAS QUE SE FORMAN**



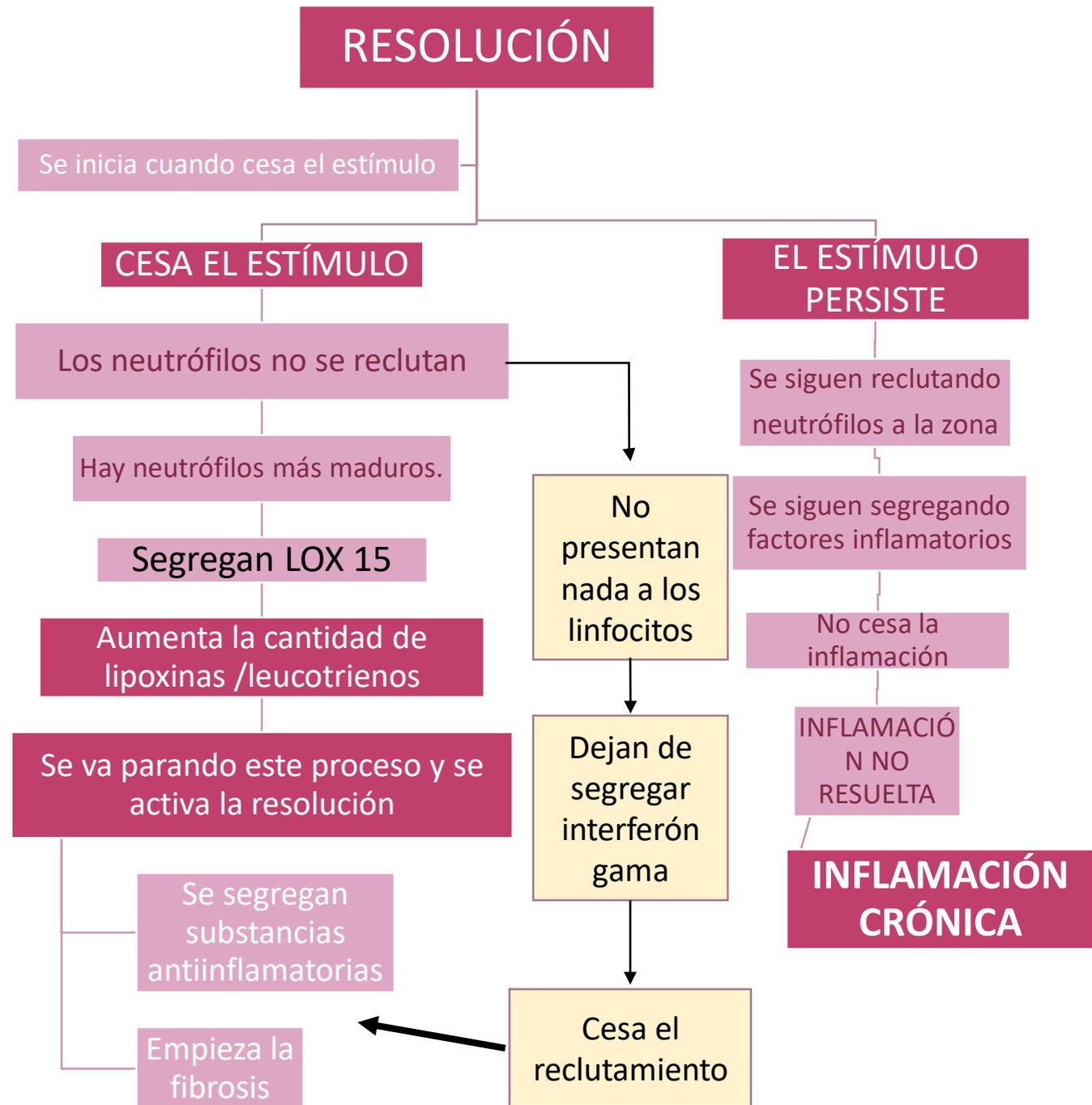


Beatriz Sánchez. Enfermera





Se inicia cuando la fase inflamatoria está en su punto máximo. Son dos procesos que no van uno tras otro sino que se superponen. Aquí vemos la importancia de no parar la inflamación con antiinflamatorios puesto que también vamos a alterar la fase de resolución.



# Fibrosis:

El leucotrieno B4 transforma fibroblastos en miofibroblastos:

Cuando los neutrófilos son fagocitados por los macrófagos, sus restos atraen los fibroblastos que son los encargados de cicatrizar, estos fibroblastos para cerrar la herida han de transformarse en **células contráctiles**, es decir, en miofibroblastos, mio (músculo).

Pero después estos miofibroblastos tienen que volver a convertirse en fibroblastos una vez cerradas las heridas y hay que bloquearlo. **Y quien lo bloquea? Las PG2, por tanto no podrá darse y se producirá una tensión en la herida.**

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

Los mediadores pro-resolución vienen básicamente de las grasas.



# Progresión de inflamación de aguda a crónica

La inflamación crónica es la que se prolonga más allá de un tiempo con signos de inflamación aguda, destrucción tisular y no reparación. EL ESTÍMULO NO CESA (presencia de MUMPs.)

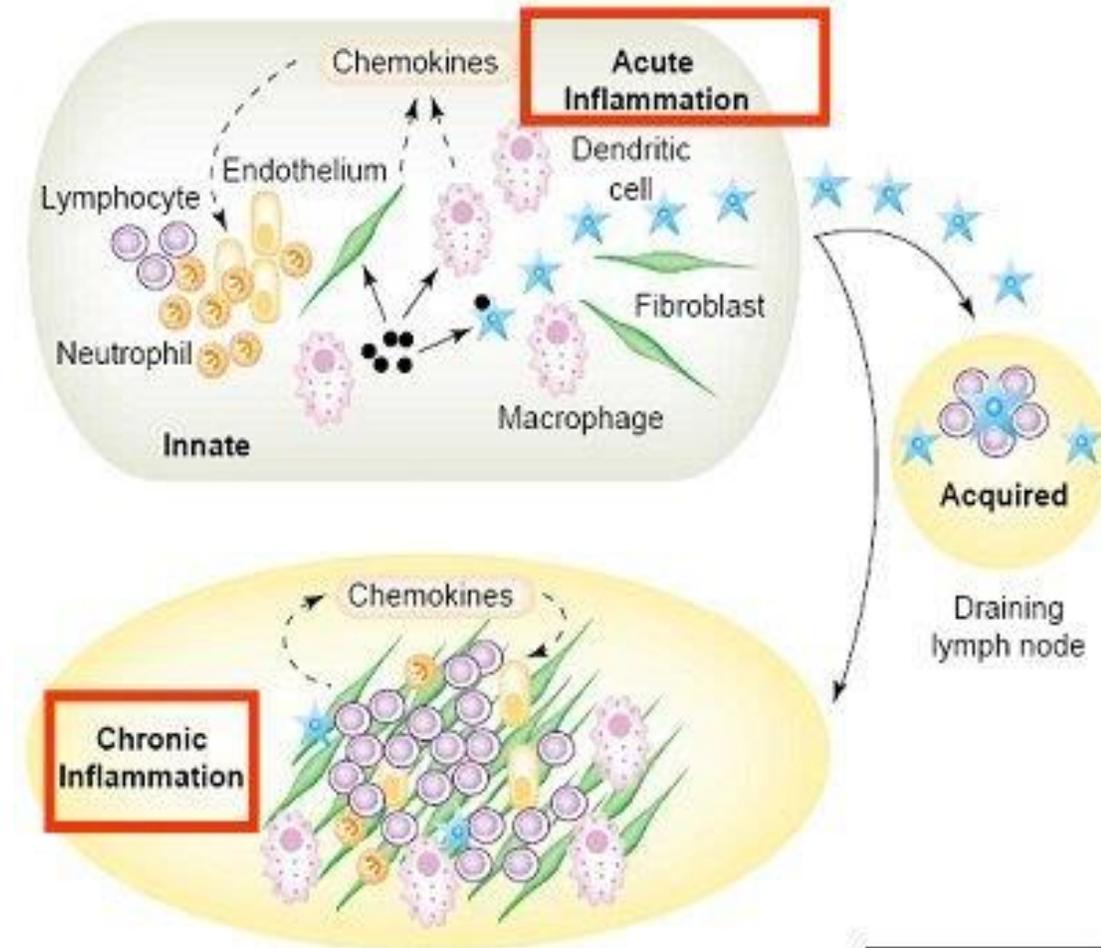
Siguen llegando neutrófilos y macrófagos a la zona. Pero **el macrófago tisular es la célula dominante en la inflamación crónica.**

Éstos, al haber MUMPs seguirán generando respuestas de lesión constantemente.

Pero también habrá (debido al tiempo largo) macrófagos más maduros que no se han fagocitado que generaran respuestas de fibrosis. Por tanto, habrá una mezcla de inflamación y algunos factores de resolución a la vez

Pasará que:

- El tejido estará inflamado
- Habrá fibrosis
- Habrá crecimiento de vasos (angiogénesis) que serán los responsables de poder fomentar una situación pre-cancerígena ya que las células crecerán más de lo normal entre muchos otros factores que lo propician

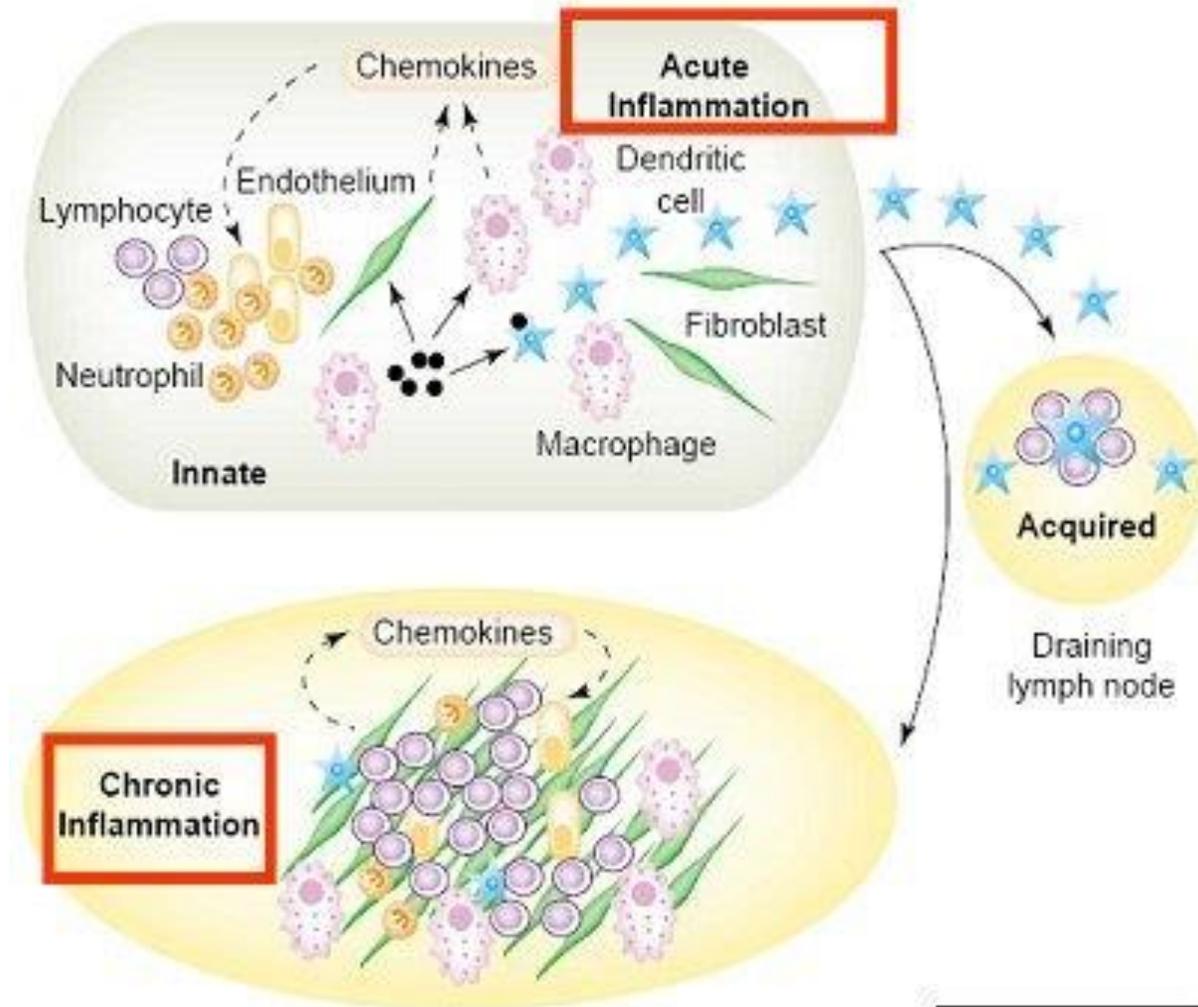


# Progresión de inflamación de aguda a crónica

En la figura se ve la diferencia que hay entre inflamación aguda y crónica.

En la inflamación aguda normal hay un equilibrio de componentes que favorecen la resolución de la inflamación, mientras que en la inflamación crónica se produce una acumulación inapropiada de leucocitos, especialmente de macrófagos, debido a una producción también inapropiada de elementos que favorecen la retención y la supervivencia, por parte de los fibroblastos.

Así, estas células aumentan la producción de **interferón beta**, que **inhibe la muerte celular**, prolongando la supervivencia de linfocitos y macrófagos que inhibe la migración de los leucocitos.





## Resumen:

### INFLAMACIÓN

LT  
LEUCOTRIEN  
OS

PG  
PROSTAGLAN  
DINAS

LX  
LIPOXINAS

- VASODILATACIÓN
- EXTRAVASACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS Y MACRÓFAGOS
- SÍNTESIS DE CITOQUINAS INFLAMATORIAS
- PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES

### RESOLUCIÓN / REPARACIÓN

Rv  
RESOLVINAS

PT  
PROTECTINAS

- SUSPENSIÓN DEL LA QUIMIOTAXIS
- SÍNTESIS DE CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS
- ACTIVACIÓN ENZIMAS ANTIOXIDANTES
- FAGOCITOSIS DE LAS CÉLULAS MUERTAS
- REPARACIÓN TISULAR:
  - ANGIOGÉNESIS
  - FORMACIÓN TEJIDO
  - REMODELACION TEJIDO FIBROSO

Los desechos de la “batalla”, de los restos del Sistema Inmunológico pueden ser un problema si no se drenan correctamente.

**Las proteasas son los que los pueden barrer.**

**LT**  
LEUCOTRIEN  
OS

- Activador de los neutrófilos (quimiotaxis) lo hace el LTB<sub>4</sub>
- Inducen al broncoespasmo
- participan en procesos de inflamación crónica, aumentando la permeabilidad vascular, favoreciendo el edema.

**PG**  
PROSTA-  
GLANDINAS

- Vasodilatación, dolor y fiebre
- Activan la agregación plaquetaria

**LX**  
LIPOXINAS

- Vasodilatación e inhibición de la adhesión de los neutrófilos. Estos metabolitos del AA producen una disminución de la inflamación

**Rv**  
RESOLVINAS

- Favorecen la resolución de los procesos inflamatorios
- Derivan de los ácidos grasos n-3 de cadena larga EPA y DHA (Prieto MA & Ramírez M) **con efecto antiinflamatorio**
- Disminuyen en la producción de moléculas pro-inflamatorias, IL-6 y TNF- $\alpha$

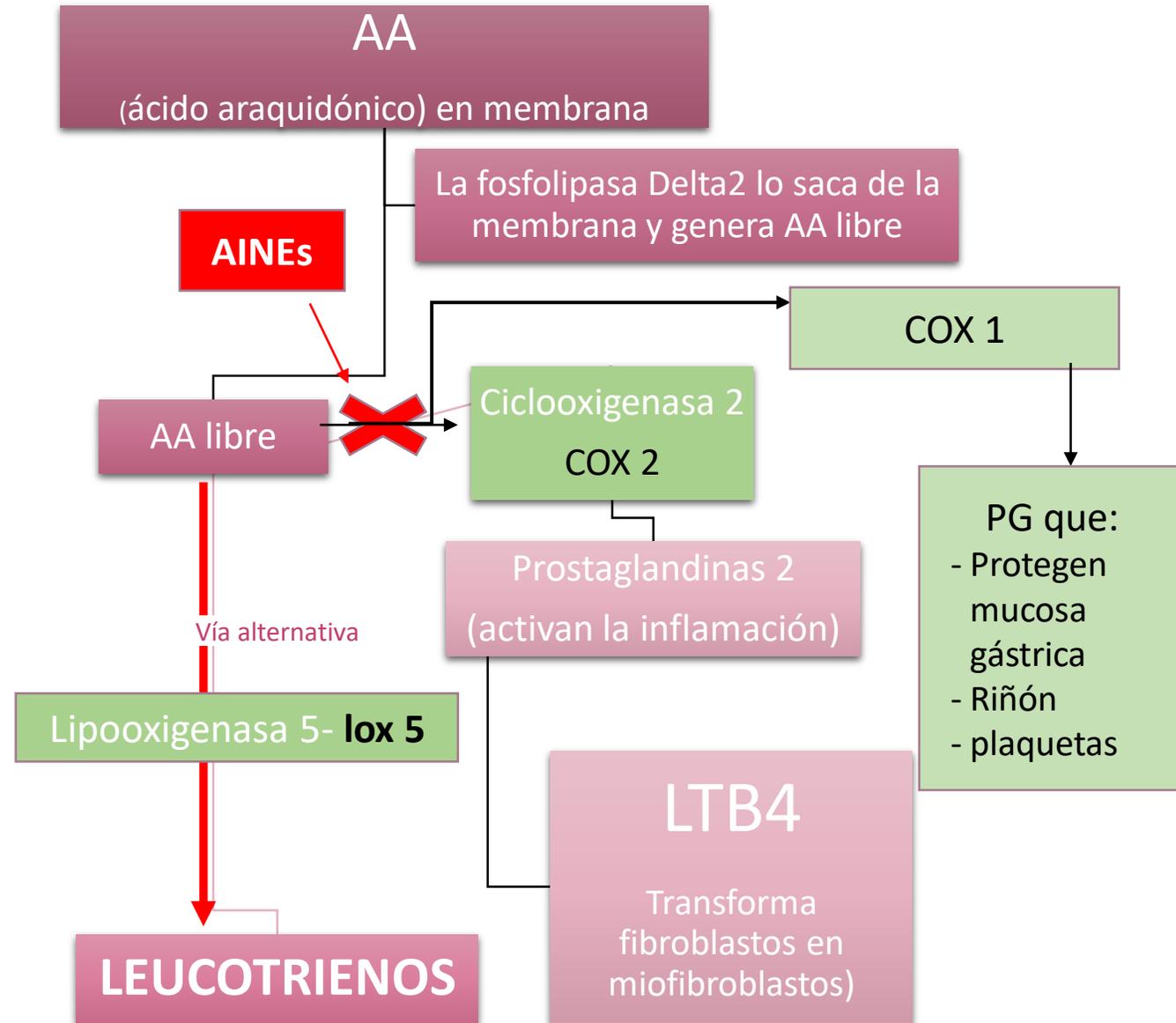
**PT**  
PROTECTINA  
S

**TX**  
TROMBOXAN  
OS

Vasoconstricción y activación de la agregación plaquetaria

# Dónde intervienen los AINES?

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

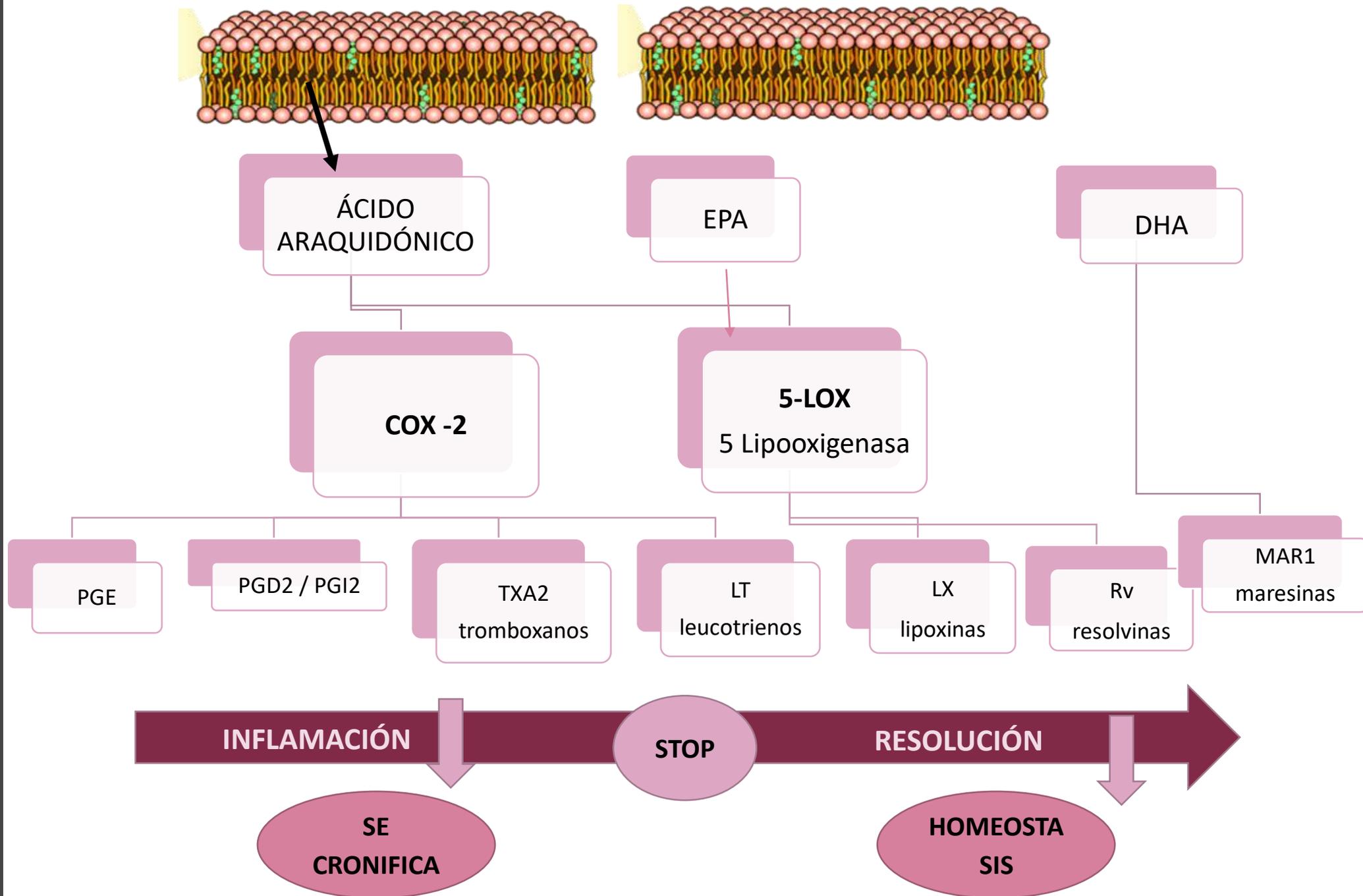




Si bloqueamos el inicio de estas reacciones bloquearemos la cox-2 pero también las resolvinas, maresinas... y esto puede **mantener la inflamación en el tiempo**

La importancia de los ác. Grasos radica en que también intervienen en la pro-resolución

**El AA activa la inflamación pero también interviene en su resolución.**





No hay que  
bloquear la  
inflamación sino  
modularla



# La inflamación de bajo grado:

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



# Cómo podemos verla en los análisis?

- **PCR: proteína C reactiva.** Ésta manda respuestas cuando hay una inflamación. Se mide en sangre
- **RECUESTO LEUCOCITOS TOTALES:**
  - Monocitos ligeramente superiores sostenidos en el tiempo
  - Eosinófilos elevados. Pueden indicar un terreno alérgico/inflamatorio (rinitis, asma alérgico) pero también una vasculitis i parasitosis
- **LIMFOCITOSIS:** Puede ser signo de infecciones, autoinmunidad crónica y otros.
- **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular elevada. Indica que hay inflamación pero también puede indicar algunos tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes

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



# Abordaje integrativo de la inflamación crónica / bajo grado

Sabiendo los efectos que la inflamación genera en nuestro cuerpo y más, sabiendo que casi todo el mundo que tiene un dolor crónico toma AINES de manera continuada y de qué manera éstos inciden en la resolución de la inflamación y por ende, del dolor, podemos modularlo de esta manera:

INCIDIR EN EL TERRENO



MODIFICAR LOS FACTORES EPIGENÉTICOS



## control de peso:

- Los adipocitos forman parte del sist. Inmune. Si están muy llenos son proinflamatorios
- El peso incide en las articulaciones y dificulta su salud
- El sobrepeso y/o obesidad pueden generar una resistencia a la insulina y por tanto, favorecer la glicación

## Gestión del estrés:

- El estrés inflama
- El cortisol, que es una de las principales hormonas del estrés crónico, provoca situaciones metabólicas que favorecen la inflamación, el dolor y el agotamiento del cuerpo y de muchas de sus funciones

## Alimentación saludable:

- Es la base de la salud. “Dime qué comes y te diré de qué vas a padecer”
- Exceso de según qué alimentos favorecen la inflamación
- Carencias de algunos alimentos generan déficits en la metabolización y reacciones importantes del cuerpo
- Algunos alimentos / aditivos etc. Generan tóxicos innecesarios

## Otros:

- El estrés oxidativo, glicación y ejercicio los veremos más adelante



# Fitoterapia para tratar la inflamación:

- **BROSWELIA SERRATA:** Tiene propiedades antiinflamatorias, capacidad para modular lipooxigenasas, la 5-LOX entre otras
- **CÚRCUMA LONGA:** Moduladora de la inflamación actuando sobre los ROS, IL-1, LOX i COX-2
- **HARPAGOFITO:** inhiben la COX-2 sin afectar la COX 1 y reducen algunas prostaglandinas
- **SAUCE BLANCO:** Contiene salicina, que el hígado transforma en AAS. Inhibe prostaglandinas i Tromboexanos y bloquea la percepción de dolor en el cerebro.
- **TÉ VERDE:** Contiene un flavonoide que modula la inflamación
- **MATRICARIA CHAMOMILLA:** Inhibe la COX-2 sin afectar la COX-1
- **AGPI:** Ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los OMEGA 3 i alguno de los OMEGA 6 que son los precursores importantes en la modulación de la inflamación. Ver gráfico más abajo.
- **ENZIMAS PROTEOLÍTICAS:** Las enzimas proteolíticas modulan la inflamación si se toman fuera de las comidas. Limpian, estabilizan el contenido en citoquinas, drenan y participan en la resolución de la inflamación.



# La glicación AGEs:

[https://youtu.be/0C\\_yUxhc0sl](https://youtu.be/0C_yUxhc0sl)



*Laboratorios de análisis*

**AGEs:** son moléculas que han sufrido una glicación



# La glicación AGEs:

La glicación consiste en una reacción lenta, no enzimática, de azúcares como glucosa y ribosa con grupos aminoácidos de una proteína. En poco tiempo (días), la proteína que ha sufrido la glicación alcanza un equilibrio más estable, aún reversible.

Pero tras algunas semanas puede sufrir reacciones espontáneas como deshidrataciones y condensaciones y se generan un conjunto de productos irreversibles: Estos productos se denominan PGA (productos de glicación avanzada)

La formación de PGA depende de un número de variables:

1. temperatura,
2. Ph
3. concentración de proteínas
4. nivel de glucosa en sangre. Es la que sufre más modificaciones



Estos PGA aumentan más en la diabetes mellitus y el envejecimiento puesto que en las dos la glucosa permanece demasiado tiempo en sangre la primera por déficit de insulina, exceso de ingesta de glucosa y en la vejez porqué crece la resistencia a la insulina por una menor función del páncreas para liberar insulina.

Sus efectos entre otros se pueden ver en:

1. La matriz extracelular, ya que afecta al colágeno y esto compromete las propiedades mecánicas de los tejidos
2. En las proteínas intercelulares, alterando sus funciones



## Como se mide la glicación?

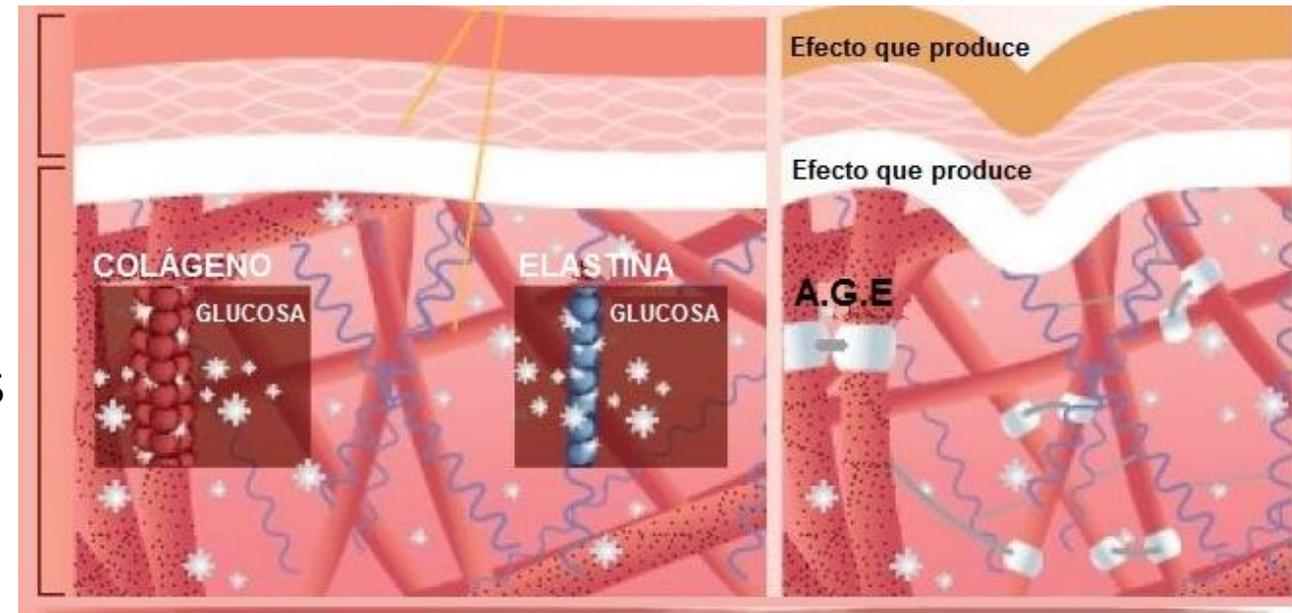
La primera molécula afectada por la glicación que se identificó es un tipo de hemoglobina, denominada **HbA1c**, en los eritrocitos. Este tipo de hemoglobina era más abundante en personas diabéticas que en no diabéticas.

Este valor es el indicador de los niveles de glucosa circulantes en sangre en los últimos 60 días por tanto nos da mucha más información que la glucosa en sangre, que sólo nos informa de la cantidad de azúcar en ese momento.

## Como afecta la glicación a la MEC?

Las proteínas extracelulares están expuestas directamente a las variaciones plasmáticas de glucosa.

La proteína predominante en la **MATRIZ EXTRACELULAR** y el componente principal de los **TEJIDOS CONECTIVOS**, como piel, tendones y huesos, es el **COLÁGENO**.





# El colágeno:

**El colágeno, al ser una proteína abundante, formar parte de muchas estructuras, tener larga vida media y su exposición a la glucosa circulante ser alta, es una buena candidata a sufrir acumulación de PGA.**

Una de las características del envejecimiento es un incremento de la rigidez y la dureza del colágeno.

La modificación por PGA del colágeno también podría contribuir en:

- La aterosclerosis, nefropatías y alteraciones vasculares periféricas y placas de ateroma
- Estudios recientes sugieren que las modificaciones por PGA podrían contribuir al desarrollo de otras enfermedades relacionadas con la edad, como el Alzheimer y el infarto cerebral.
- Puede estar relacionada con procesos neurotóxicos



En este estudio vemos la implicación de la diabetes (que va muy unido a la glicación) en los dolores y procesos articulares:

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

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



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

Una vez más, constatamos que la epigenética tiene un papel importante también en este proceso

Y cómo luchamos frente a esto?  
Básicamente podemos hacerlo  
por la vía de la dieta y los buenos hábitos.



A partir de los 35 años la glicación aumenta exponencialmente.

## La glicación envejece

La glicación en el colágeno, provocará cambios en su estructura y en sus otras funciones, favoreciendo las reacciones inflamatorias y oxidativas.

La molécula que se formará producto de esta glicación (AGE) causará alteración en sus enlaces y en consecuencia, en su función de sostén y elasticidad tanto en la piel, articulaciones, matriz intersiticial...



Una matriz desestructurada sabemos que provoca problemas en las células y sus funciones. El colágeno forma parte de esta MEC

Los AGE también provocarán el aumento en la expresión de proteínas de la matriz extracelular, citoquinas, factores de crecimiento, quimiotaxis y proliferación celular o apoptosis.

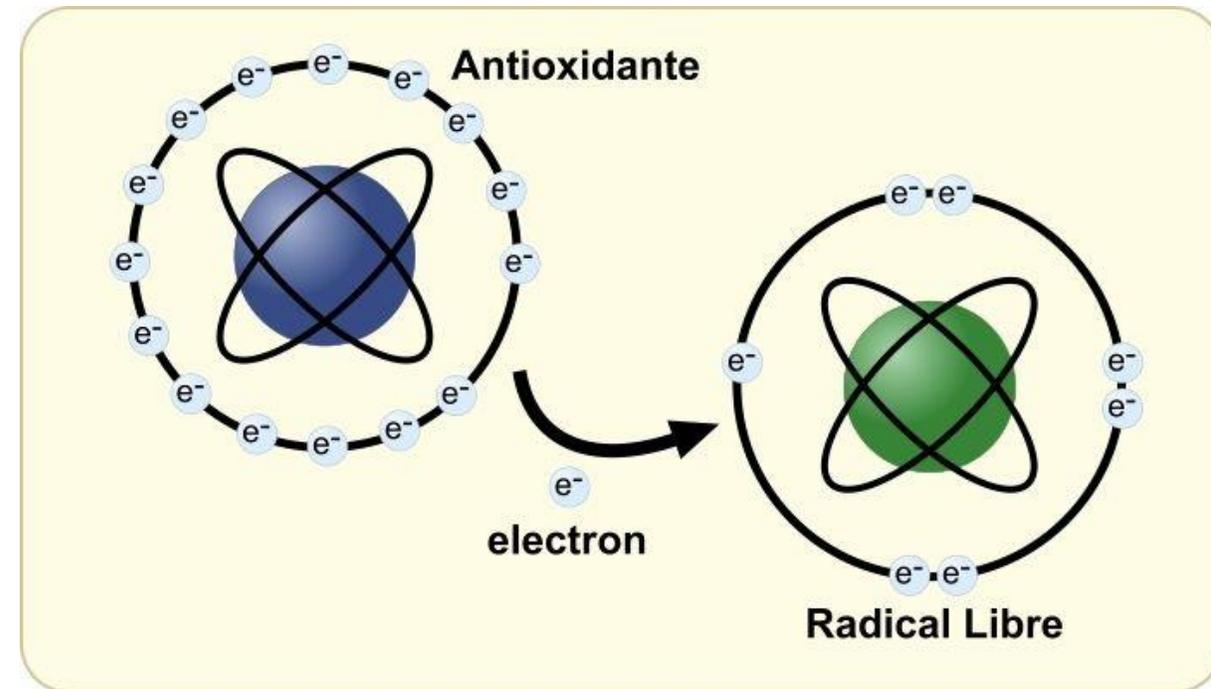
La exposición de los AGE a los rayos UV generará **radicales libres**, factor que aún causará más envejecimiento.



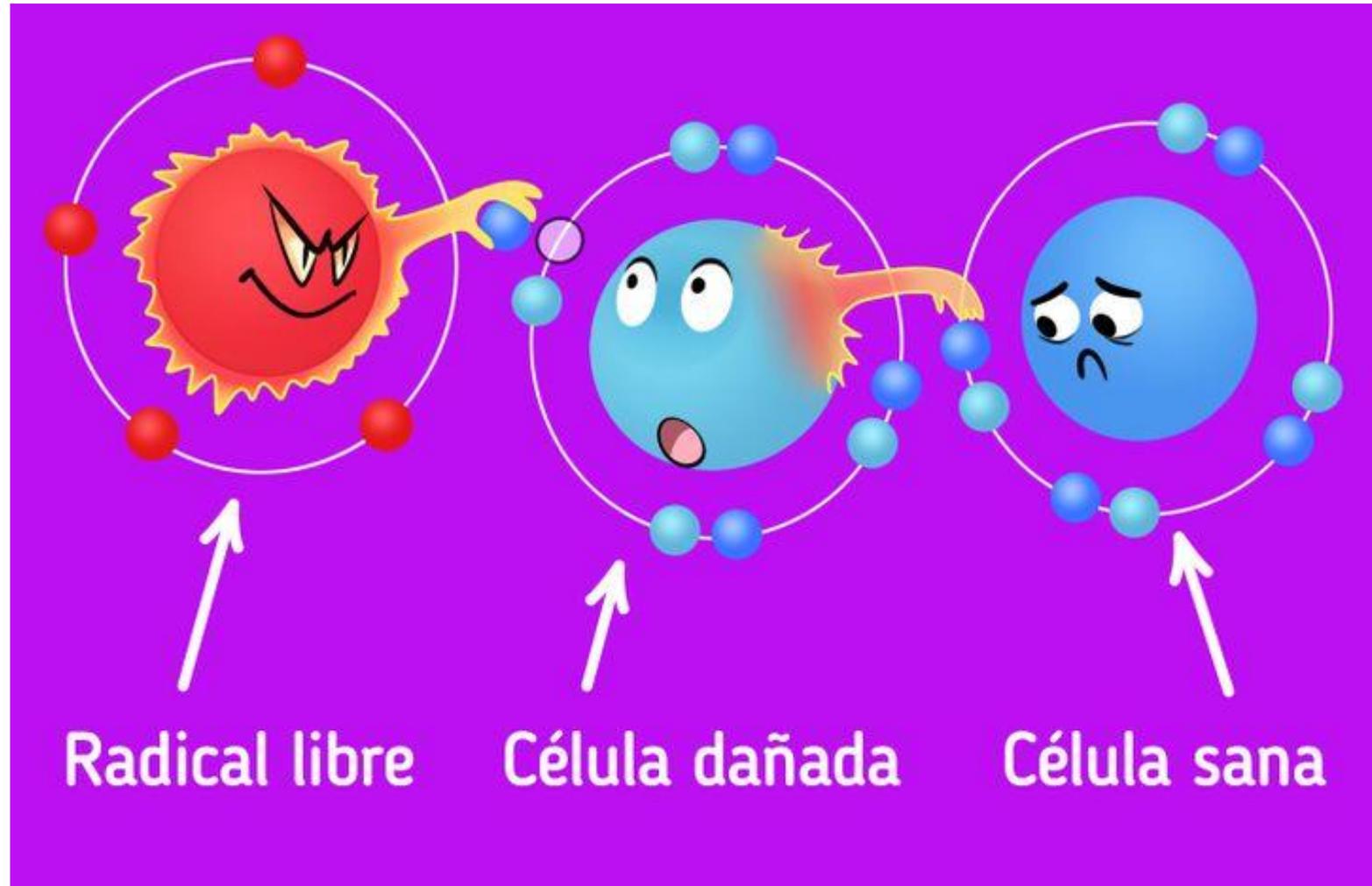
# Stres oxidativo:

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

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



Los radicales libres se forman por reacciones metabólicas que realiza el organismo (respiración, depuración...). Éstos son muy inestables y para remediarlo, se lo quitan a una molécula de una célula viva. La molécula, de la que se tomó el electrón, comienza a buscar un reemplazo. Así comienza una reacción en cadena, que provoca el envejecimiento del cuerpo y enfermedades.



## Como se neutralizan:

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

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



# Qué factores influyen en la oxidación y quien los genera:

- Malos hábitos de vida
- tabaquismo
- Estrés
- Una mala función del hígado
- Alimentación inadecuada rica en grasas saturadas, alimentos procesados, margarinas hidrogenadas,
- exceso de azúcares..
- Intestino permeable
- polución atmosférica, rayos ultravioletas,
- metales pesados como el plomo, aluminio, mercurio... presentes en pescado grande, alimentos procesados
- aditivos alimentarios, pesticidas...



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

## Y qué tiene que ver el hígado con el dolor?

- El hígado metaboliza los medicamentos. Si este órgano funciona correctamente no solamente los analgésicos podrán eliminarse mejor sino que no darán tantos efectos adversos.
- Por otra parte Una fase I lenta, también ayuda a que los radicales libres se desborden.

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



EPHEDRA  
FORMACIÓN

# FASE I

# FASE INTERMEDIA

# FASE II

**TOXINAS**

No solubles en agua

**Sustancias Intermediarias**

Más solubles en agua

**Toxinas Neutralizadas**

Solubles en agua

**Endotoxinas**  
Toxinas producidas por el organismo y bacterias que residen en el cuerpo.

**Exotoxinas**

- Drogas (con o sin prescripción, recreacionales)
- Químicos agrícolas
- Aditivos en la comida
- Contaminantes caseros
- Toxinas microbianas
- Otros contaminantes

- Nutrientes Usados**
- Riboflavina-5-fosfato (B2)
  - Niacina (B3)
  - Piridoxal-5-fosfato (B6)
  - L-5 Metiltetrahidrofolato (B9)
  - Metilcobalamina (B12)
  - Hierro
  - Aminoácidos ramificados
  - Flavonoides
  - Colina
  - Indol-3-carbinol
  - Curcumina
  - Quercetina

- Nutrientes Usados**
- Ácido Glutámico
  - L-Cisteína
  - Sulfato de sodio
  - L-Metionina
  - Taurina
  - L-Glutamina
  - Glicina
  - Vitamina A
  - Vitamina E
  - Magnesio
  - Selenio
  - Zinc
  - Cobre
  - Manganeseo
  - Molibdeno
  - Tiamina (B1)
  - Niacina (B3)
  - Piridoxal-5-fosfato (B6)
  - L-5 Metiltetrahidrofolato (B9)
  - Metilcobalamina (B12)
  - Pantotenato
  - Ácido ascórbico
  - Ácido alfaipoico
  - Indol-3-carbinol
  - Curcumina
  - Quercetina
  - Carnosol
  - Ácido carnósico
  - Riboflavina-5-fosfato (B2)

**Radicales Libres**

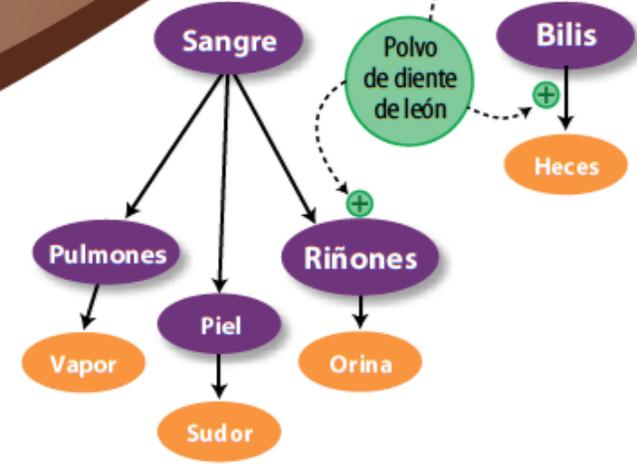
**Radicales Libres**

- Protección Antioxidante**  
Derivados de Plantas y Nutrientes
- Betacaroteno
  - Ácido ascórbico (Vit. C)
  - Tocoferoles mixtos (Vit. E)
  - Selenio
  - Cobre
  - Zinc
  - Manganeseo
  - Curcumina
  - Quercetina
  - Carnosol
  - Ácido carnósico
  - Rosmanol
  - Ácido ursólico

**PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE**

**Daño a las Células**

**HÍGADO**



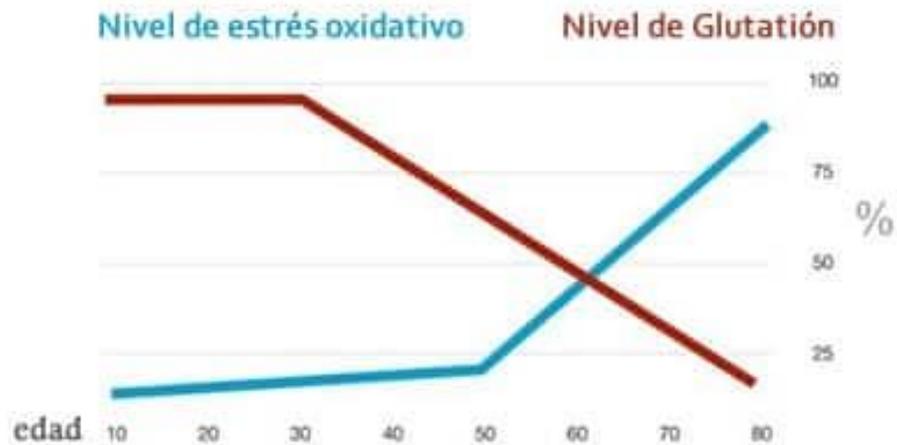


# Los 4 radicales libres más importantes en nuestro cuerpo y sus órganos diana:

AECTA A:	RADICAL LIBRE	QUIEN LO NEUTRALIZA
Membranas celulares, mitocondrias y cromosomas	SUPERÓXIDO	SOD SUPERÓXIDO DISMUTASA
Oxidación de los lípidos, mutaciones en ADN, hígado	PERÓXIDO DE HIDRÓGENO	CATALASA GLUTATION PEROXIDASA
Cualquier molécula y de forma muy rápida	RADICAL HIDROXILO (OH)	METIONINA REDUCTASA
Tejido conjuntivo y membranas	OXÍGENO SIMPLE (O <sub>2</sub> )	PIGMENTOS VEGETALES VIT. E



## DESCENSO DE GLUTATIÓN CON LA EDAD



A medida que envejecemos, los niveles de Glutatión descienden provocando radicales libres y estrés oxidativo.

## Qué causas pueden hacer que tengamos más radicales libres?

- Demasiados tóxicos que entran o que no se metabolizan bien
- Tóxicos que generamos en las reacciones metabólicas del cuerpo
- Que ambos no se eliminen bien.
- Poca capacidad de generar los anti-radicales (excreción) por disfunción de las fases del hígado (no segregar suficiente glutatión)
- Éste está formado por la unión de 3 péptidos: glicina, cisteína y ácido glutámico. Actúa como un donante de electrones. Niveles bajos de estos aa puede generar poco glutatión y por tanto, exceso de radicales libres.



## QUÉ PROVOCAN

- Envejecimiento celular
- Grasas mal metabolizadas
- Transtornos en la permeabilidad celular
- Mal funcionamiento de los receptores celulares de membrana
- Provocan que se den instrucciones erróneas en el ADN

## ENFERMEDADES RELACIONADAS

- Provoca enfermedades con mutaciones celulares
- Enf. Cardiovasculares porqué dañan las paredes vasculares, aumentan el colesterol
- Enf. Reumáticas porqué destruyen el líquido de las articulaciones y los meniscos..



# Dónde encontramos los antioxidantes:

La mayoría de los **ANTIOXIDANTES** contrarrestan los radicales libres y por tanto ayudan a reducir el daño que pueden causar al cuerpo.

Una dieta rica en verduras y frutas se asocia con un menor riesgo de desarrollar muchas enfermedades donde la oxidación está presente.

<b>ACTÚAN COMO ANTIOXIDANTES:</b>	<b>DÓNDE SE ENCUENTRAN</b>
<b>Vitamina A</b>	<i>boniatos, zanahorias, yemas de huevo, hígado y leche</i>
<b>Vitamina C</b>	<i>naranjas, grosellas negras, kiwi, mango, brócoli, espinacas, pimientos y fresas</i>
<b>Vitamina E</b>	<i>aceites vegetales, aguacates, nueces, semillas y cereales integrales</i>
<b>Betacarotenos</b>	<i>calabaza, mango, albaricoques, zanahorias, espinacas y perejil</i>
<b>luteína</b>	<i>maíz, verduras y hortalizas de hoja verde</i>
<b>Flavonoides</b>	<i>Té , cebollas, manzanas, frutas cítricas</i>
<b>Polifenoles</b>	<i>tomillo y orégano</i>



## Para minimizar los daños tendremos:

- Selenio
- Vit. A:  
Protege la epidermis neutralizando el ox. Libre, Completa la acción protectora de la vit E y economiza la Vit C
- Vit. C:  
Estabiliza los RL superóxido y inactiva el ox. libre
- Vit. E:  
Protege la membrana celular estabiliza el superóxido y el hidroxilo i inactiva el oxígeno libre
- Cu, Zn, Mn, Se, Fe...
- Té verde, cebolla, uva



# NDMA: en el proceso de regulación en la sensibilización del dolor

Recordemos que en el módulo anterior hemos hablado de la sensibilización del dolor.

Esta vía es importante para tratar el dolor neuropático ya que los receptores NMDA, sobre todo los que están en la medula espinal, están implicados en la transmisión nociceptiva y en la plasticidad sináptica.

La explicación se basa en el hecho de que el óxido de nitrógeno producido por la activación de los NMDAR de la médula espinal induce una serie de procesos que potencian la hipersensibilidad al dolor. Bloquear estos receptores NMDA es nueva vía para el tratamiento.

1. Los receptores NMDA están **involucrados en la percepción del dolor agudo y crónico**. También en procesos de aprendizaje y memoria pero esto no lo abordaremos. Estos receptores excitan el SNC.
2. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la **sensibilización central**
3. El glutamato es el principal aminoácido excitatorio del SNC, interviene en los procesos de transmisión nociceptiva a nivel espinal, siendo el principal responsable de la transmisión sináptica rápida y está mediado, entre otros por el NMDA.
4. Provocan estados de:
  - o **HIPERALGESIA** (respuesta exagerada al estímulo que causa o causaba el dolor)
  - o **ALODINIA**: Disminución del umbral doloroso, con lo cual aumentamos la sensación de dolor con estímulos que, en condiciones normales no lo provocarían



- dolor neuropático
- neuralgia postherpética
- traumatismo crónico
- Lesión de la médula espinal
- dolor de miembro fantasma,
- síndrome de piernas inquietas
- fibromialgia

## En tratamiento integrativo hay que:

- Intentar desactivar los receptores NMDA
  - Con serotonina
  - Magnesio
  - aa azufrados
- Evitar comida basura, patatas fritas de bolsa, comida china (contienen elevadas cantidades de glutamato)
- Drenar el hígado
- Trabajo intestinal



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

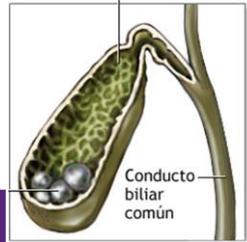
**Desde la farmacia podemos informar, prevenir, acompañar en la enfermedad. Una tarea muy importante que no se debe hacer de manera consciente, con fundamento, con formación y con mucha escucha activa.**



Fuente: MARCA

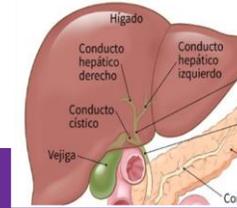
# Dolores de cabeza de tipo visceral, referidos:

## DOLORES ASOCIADOS A LA VESÍCULA BIL



- Dolor en la base del cráneo
- Cefaleas tensionales lado izquierdo
- Vértigos y mareos.
- Pesadez en los hombros, como si lleváramos una mochila
- Pinchazos en la zona dorsal alta: como un puñal en zona alta de la espalda e irradiando a la escápula derecha

## DOLORES ASOCIADOS AL HÍGADO



- Dolor en la escápula derecha. Es muy persistente. Empeora cuando nos relajamos.
- Rigidez en la zona dorsal (5D) que provoca dolor en las cervicales más en la parte derecha
- Mal zona pecho derecho
- Contracturas banda lado derecho. El mal drenaje acumula microcristales los tejidos blandos
- Acortamiento de los músculos del hombro y la tira hacia delante

## DOLORES ASOCIADOS AL ESTÓMAGO



- *Hígado y vesícula provocan mal funcionamiento del estómago*
- *Mal en la vesícula*
- *malas digestiones*
- *gases*
- *diarreas*
- *Problemas en la piel (picor, eccemas ... Debido a los tóxicos que el hígado no puede liberar*
- *Alteraciones del carácter y el sueño: irritabilidad, ira, crítica ...*
- *Agotamiento físico y*

# Cómo actúan los enzimas digestivos en el dolor?





Gracias ;)

Y a estudiar, que no ha sido nada!