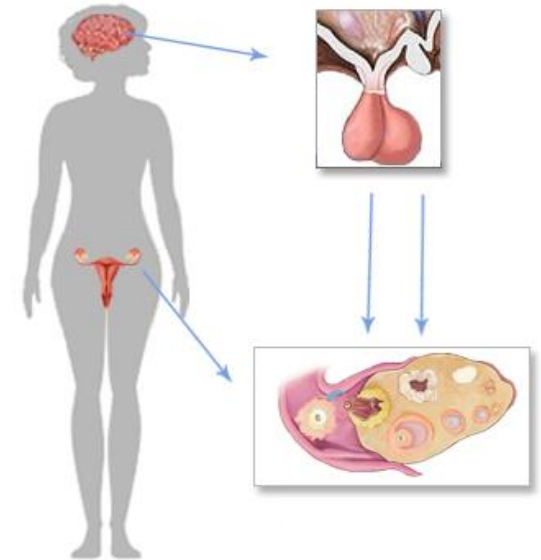


Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

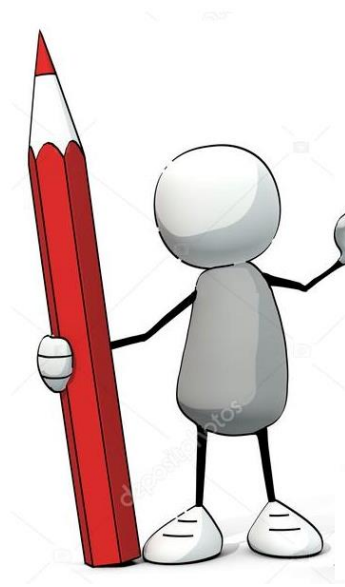
Mirada PINE en Ginecología Endocrinológica



Dra. María Alejandra Belardo
Jefe de Sección Endocrinología Ginecológica
Hospital Italiano de Buenos Aires



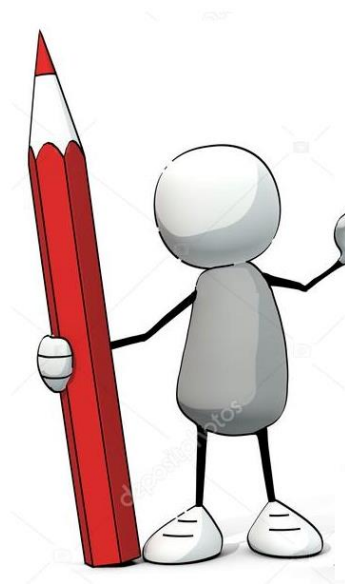
Agenda



1. Historia
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
4. Ovario
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?
8. Mirada PINE



Agenda



- 1. Historia**
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
4. Ovario
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?
8. Mirada PINE

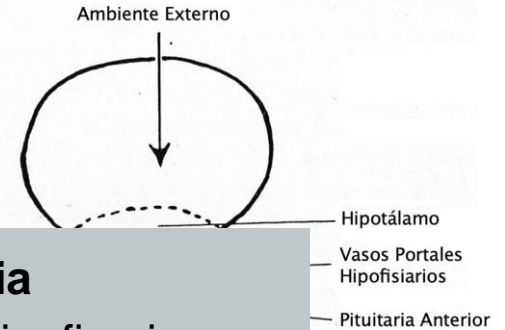




Un poco de historia...

1971 Schally and Guilleman aislaron una **sustancia hipotalámica** secretada hacia la circulación portal hipofisaria que regulaba la síntesis de gonadotrofinas

- Se describió como **hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)** pero luego se encontró que además es capaz de liberar FSH por lo que fue denominada **GnRH (hormona liberadora de Gonadotrofinas)**

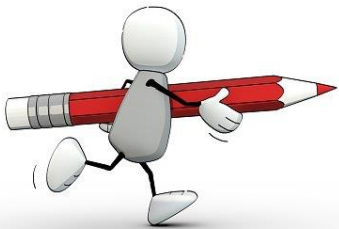


Más historia...

1978 Knobil y col. demostraron que la **estimulación intermitente** por GnRH de la hipófisis era esencial para la **secreción sostenida** de LH y FSH



NEW CONCEPT



La liberación pulsátil de GnRH es impulsada por un mecanismo de **sincronización neural** ubicado en el hipotálamo que posteriormente se conoció como el **generador de pulsos de GnRH hipotalámico**.



El eje Hipotálamo Hipófisis Gonadal es el conjunto de hormonas, que interactuando entre sí y sobre diferentes órganos permiten el desarrollo adecuado del proceso reproductivo

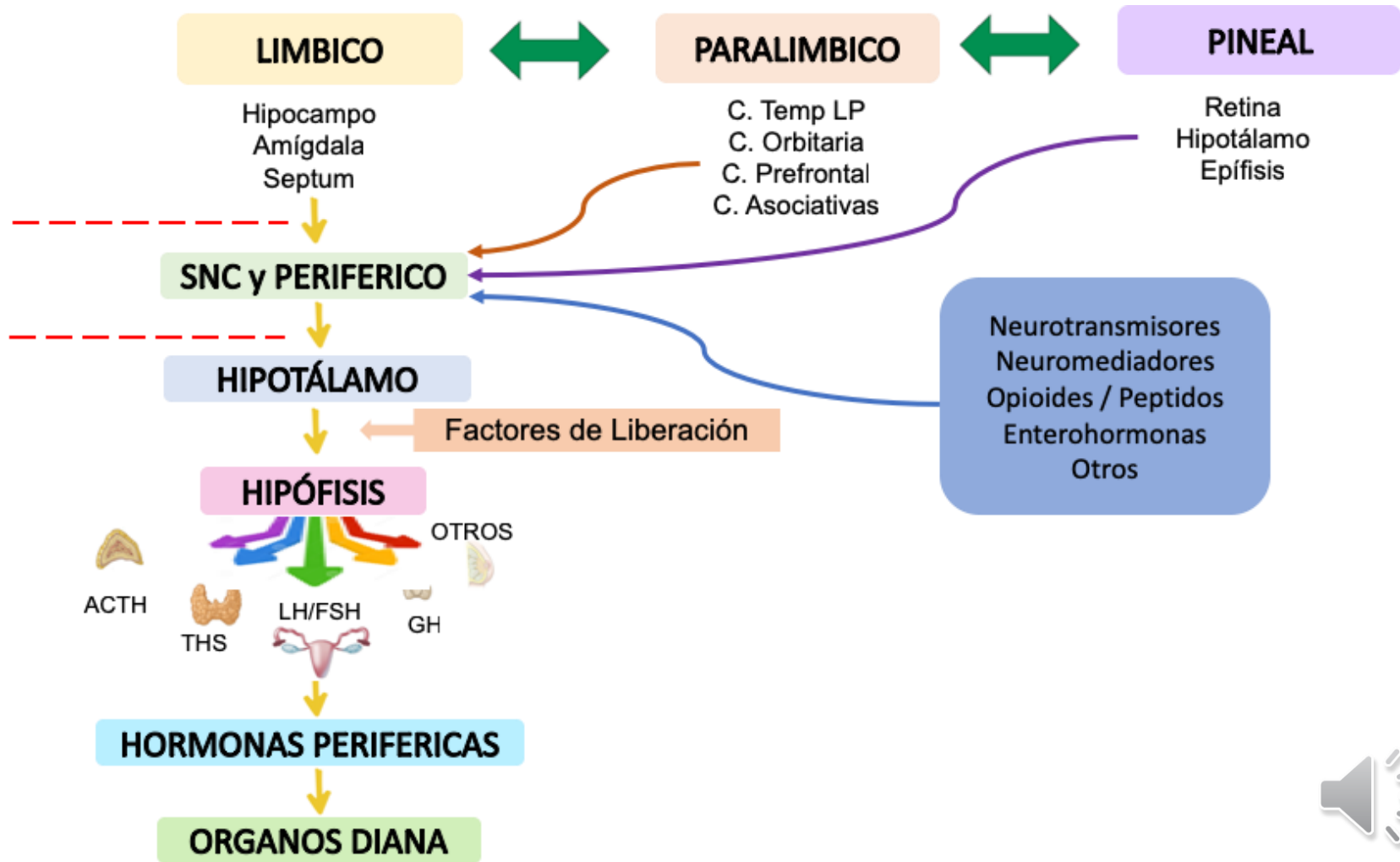


¿Qué es una Hormona?

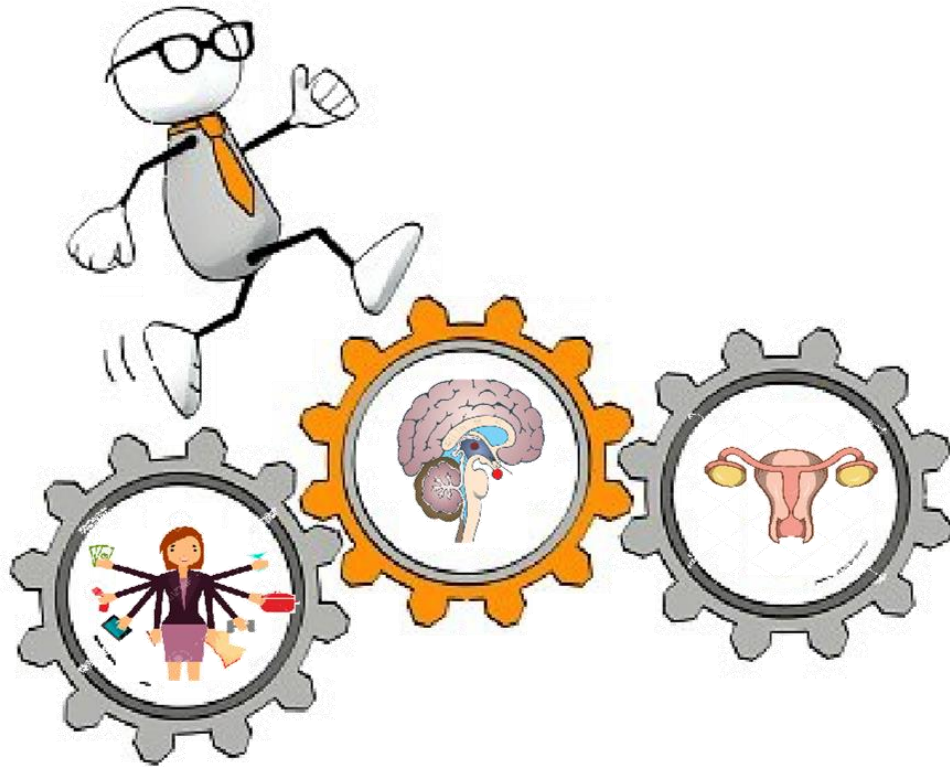
Sustancia secretada hacia la circulación periférica que ejerce sus efectos en tejidos distantes

- Polipeptídicas y proteicas: almacenadas en vesículas secretoras
- Esteroideas: no se almacenan





No es tan simple como parece: concepto PINE

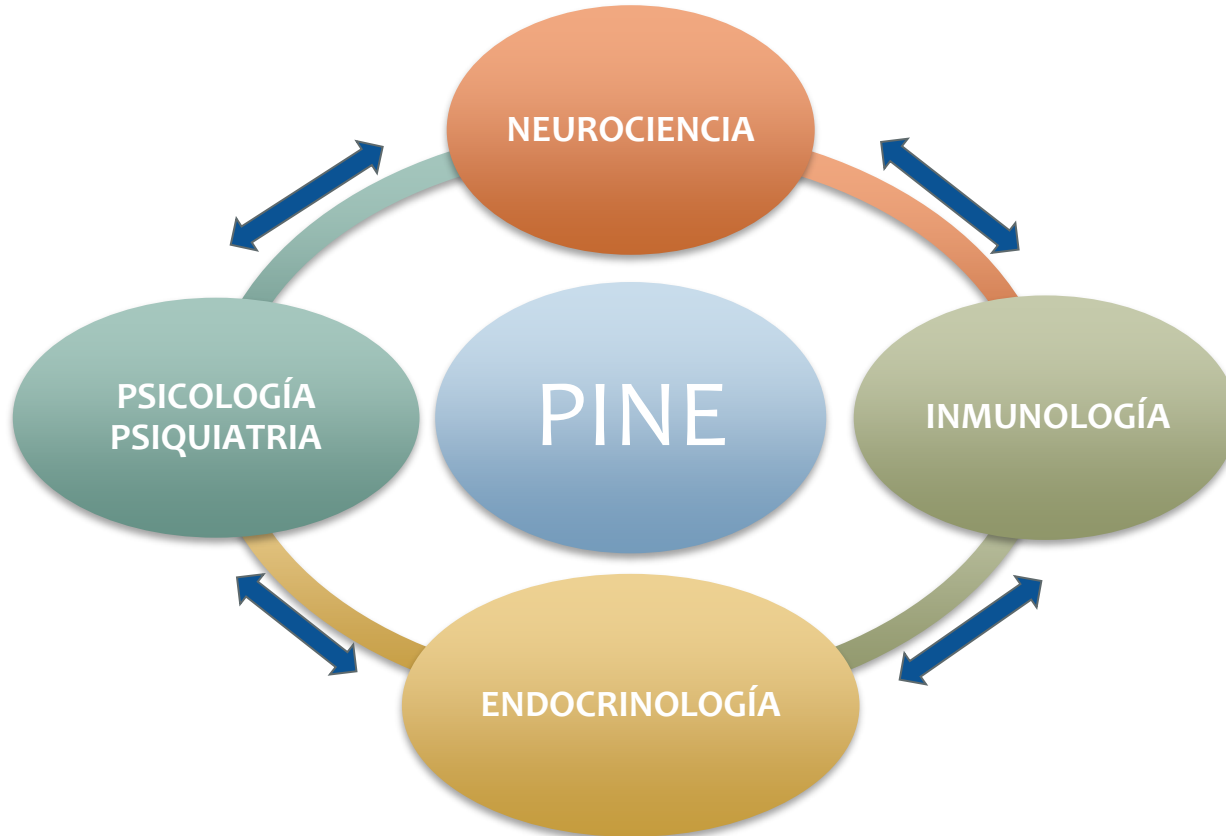


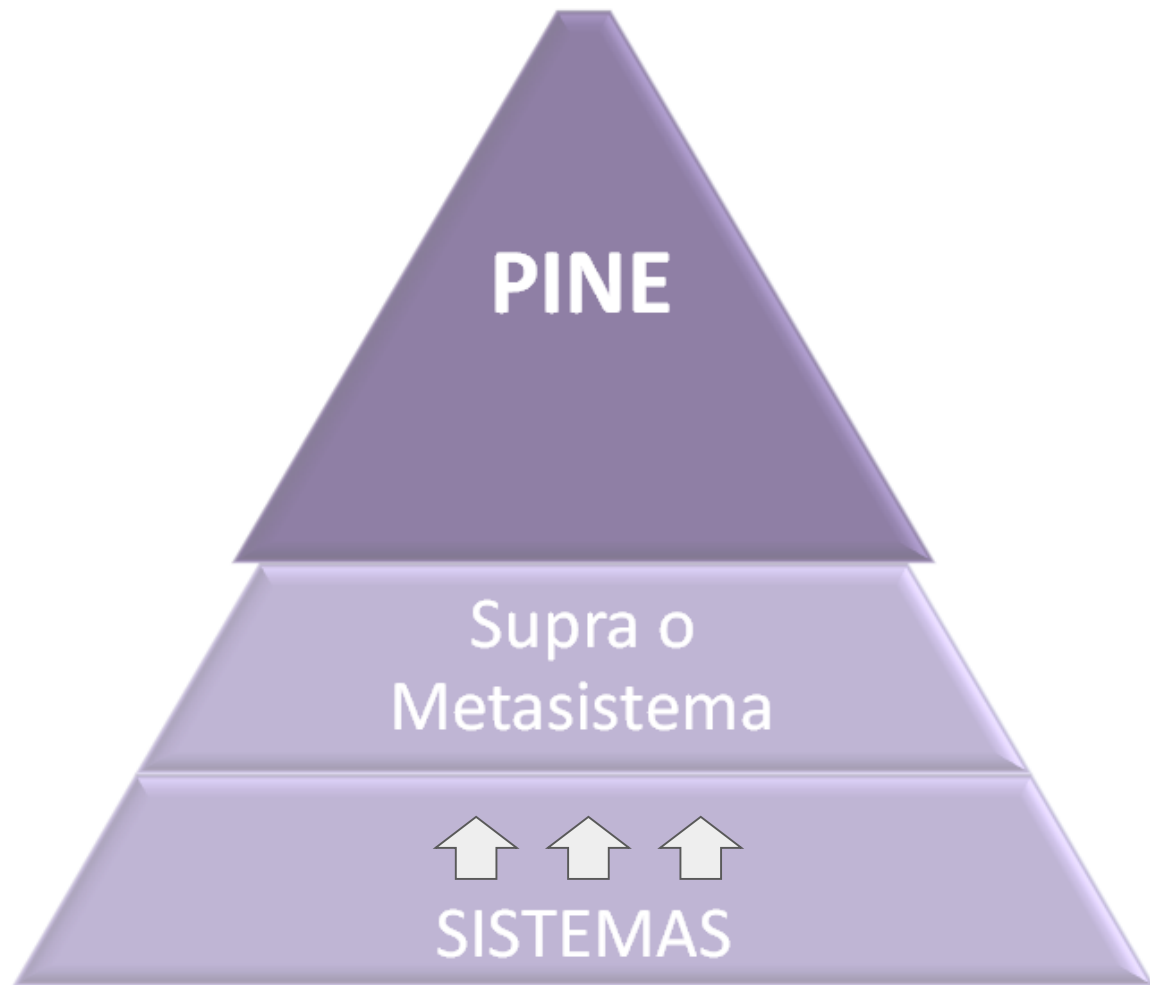
¿Qué nos dice la
Psiconeuroinmunoendocrinología?

PINE plantea el estudio integrado del comportamiento psíquico, neural, endocrino e inmunológico que permite a un organismo responder con fines adaptativos a las múltiples demandas que están constantemente presentes en su medio interno y externo

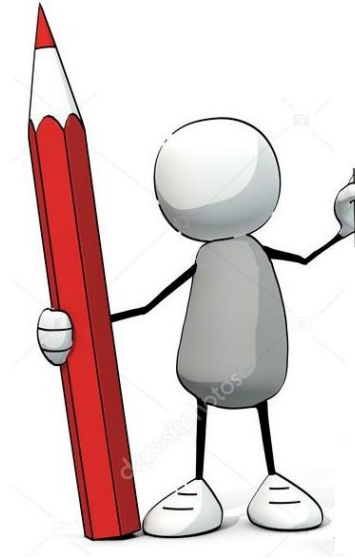


Los sistemas de comunicación entre las distintas partes del cuerpo requieren de un funcionamiento armónico como un todo





Agenda



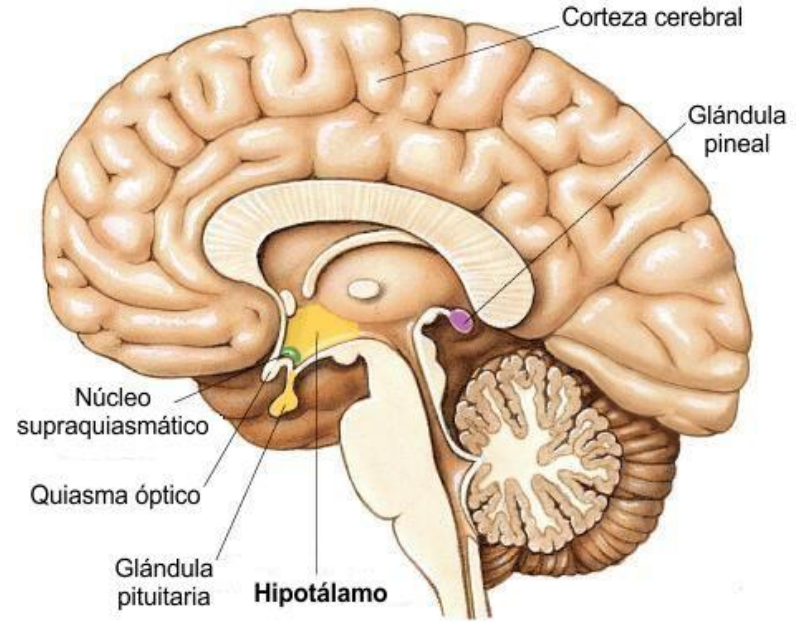
1. Historia
- 2. Hipotálamo**
3. Hipófisis
4. Ovario
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?
8. Mirada PINE



Hipotálamo

Estructura ubicada debajo del tálamo óptico, recubre la pared lateral y borde inferior del tercer ventrículo

Posee estructuras multineuronales multi sinápticas o “núcleos”



Núcleo arcuato (región ventromedial)

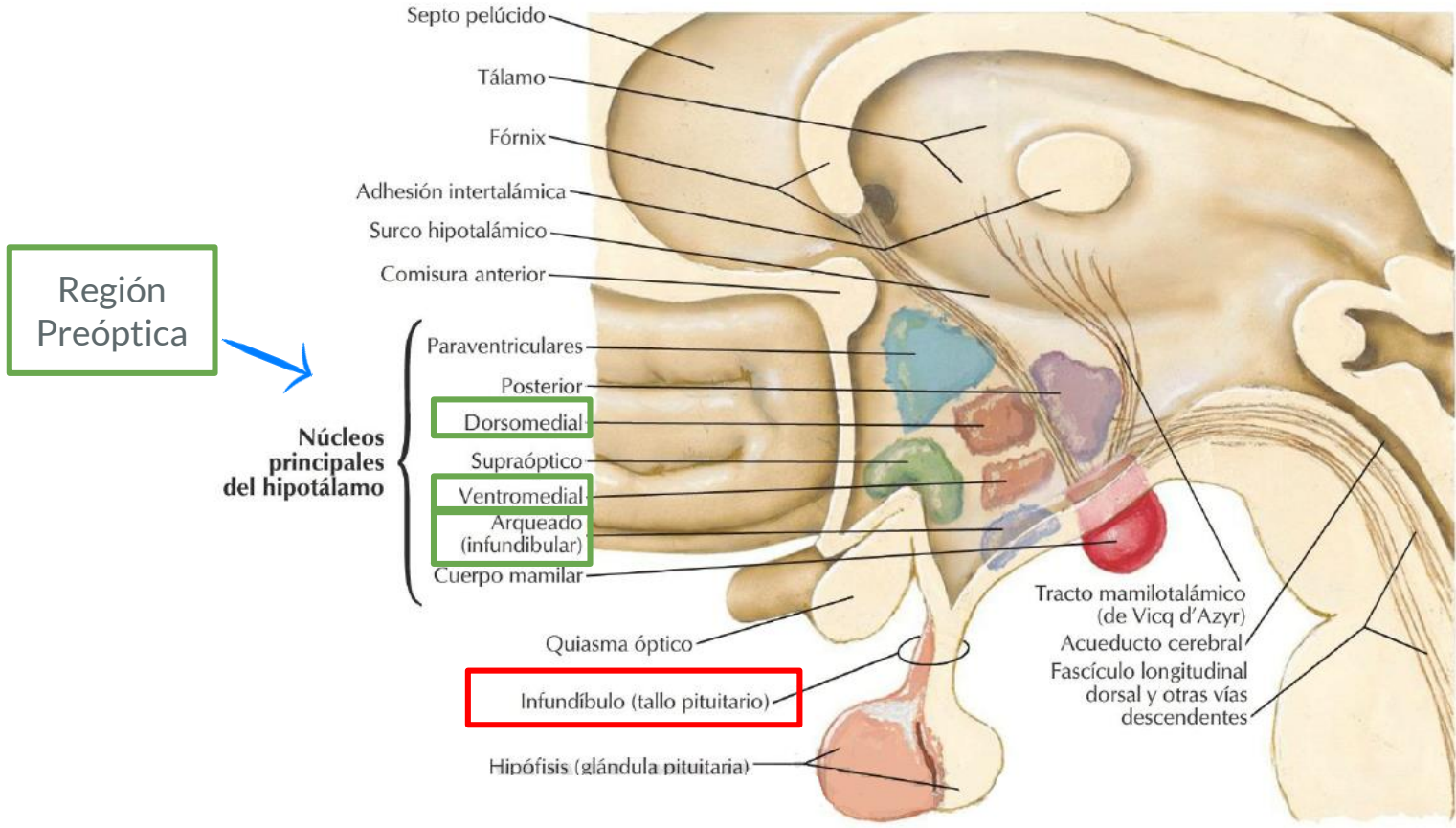


Síntesis de GnRH

En la etapa fetal, se encuentra inhibido por acción de esteroides placentarios



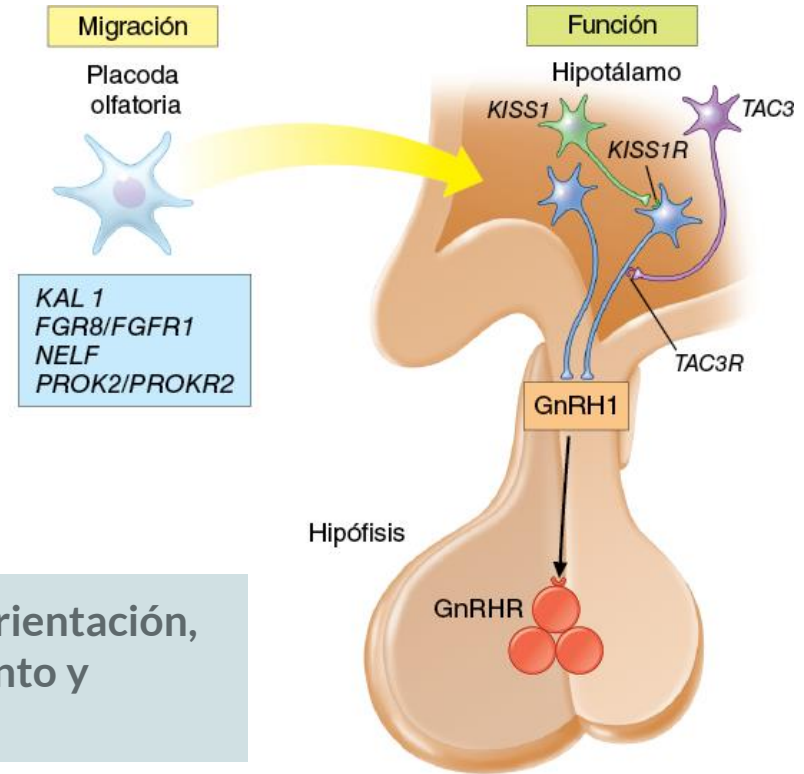
Hipotálamo y sus Núcleos



Neuronas de GnRH

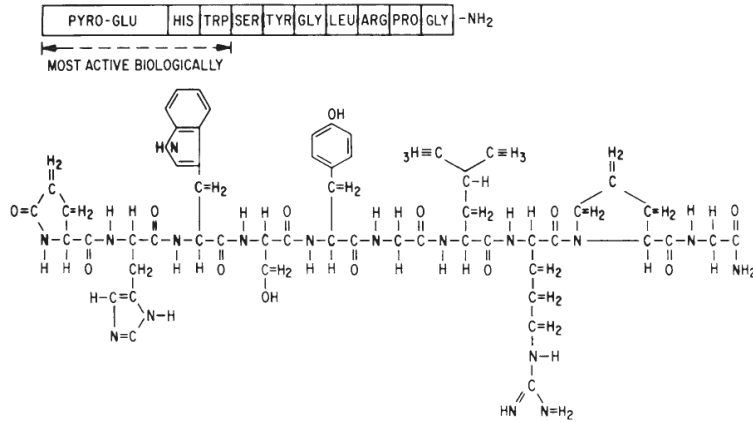
1989 Pfaff y Wray en su estudio del cerebro de embriones de ratón, propusieron que **las neuronas GnRH** nacen en la **placa olfatoria** y luego **migran al hipotálamo**, donde se encuentran distribuidas difusamente en el **área preóptica** y áreas más caudales en el **hipotálamo mediobasal**

Proceso que implica la interacción de señales de orientación, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y neurotransmisores



GnRH

1977: Guilleman y Schally

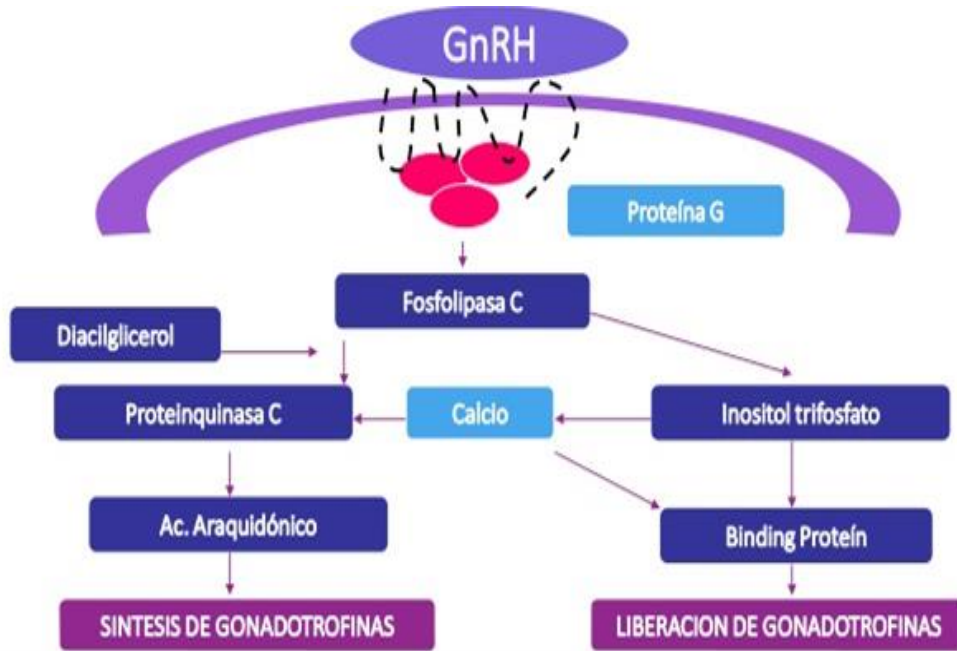


- GnRH está codificado por el gen GNRH1
- Aparece desde la vía intrauterina
- Acción mediada por receptores acoplados a proteínas G
- Es capaz de liberar FSH / LH
- Secreción **pulsátil** cada **90 - 120 min**:
reflejando la madurez del eje HHG
 - Durante la niñez la secreción es irregular
 - En la premenarca pulsos con cierta regularidad:
inicialmente en la noche

1984 Seeburg y Adelman clonaron el gen GNRH1 que codifica al GnRH, situado en el brazo corto del cromosoma 8



Activación del receptor de GnRH



La GnRH se une a un receptor específico



Su activación altera la conformación de una proteína G acoplada



Se activa el sistema adenilciclasa y proteinquinasa C



Permite el ingreso de calcio a la célula (canales transmembrana) y activación de la proteinquinasa C



Generador de pulsos de GnRH

1980, surge el concepto del **generador de pulsos de GnRH** hipotalámico y se mantuvo durante más de 20 años

- Un primer grupo de investigadores propuso que la pulsatilidad era **intrínseca** a las **neuronas de GnRH**
- El segundo grupo argumentó que las **neuronas no GnRH** en el hipotálamo mediobasal se dirigen a la red de **neuronas GnRH** y favorecen la liberación intermitente de GnRH (Herbison)



The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. T.M. Plant. J Endocrinol. 2015 August ; 226(2): T41–T54. doi:10.1530/JOE-15-0113

Herbison, AE. Physiology of the Adult Gonadotropin-Releasing Hormone Neuronal Network. In: Plant, TM.; Zeleznik, AJ., editors. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 4. San Diego, CA, USA: Elsevier Inc; 2015. p. 399-467.

Generador de Pulsos de GnRH

1. Fase incremental: ocurre en los primeros 5 días del ciclo

- Alcanza valores hasta un 70% superior al inicial
- Coincide con el **cese de *feedback negativo*** de los estrógenos sobre la hipófisis hacia el final de la fase lútea del ciclo anterior

2. Fase estable: hay una mayor frecuencia en los pulsos

- Coincide con un **incremento** de los estrógenos
- Produce la descarga de LH y un descenso en la frecuencia de pulsos mantenida por la acción de la progesterona



Generador de pulsos de GnRH

2003 DeRoux y Seminara, demostraron que las mutaciones que producían pérdida de la función en el receptor acoplado a Proteína G (GPR54), se asociaba con HH en hombres y mujeres

El ligando afín con GPR54 resultó ser un péptido de 54 aminoácidos conocido como **metastina** o **kisspeptina**



2009 Topoluglu y col, observó que las mutaciones que producían una pérdida de función en el **ligando como en el receptor** en la vía de señalización de neuroquinina B, dió como resultado un **hipogonadismo hipogonadotrópico** similar al descrito anteriormente para las mutaciones de GPR54.



Neuronas KND γ

Kisspeptina: estimula la liberación de GnRH

Neuroquinina B: estimula la liberación de GnRH

Dinorfina: opioide endógeno inhibidor de la liberación de GnRH



Formulación de un nuevo modelo para la generación de pulsos GnRH



Kisspeptinas

- Hormona peptídica de longitud variable de aminoácidos
- Los péptidos kisspeptina comparten una secuencia carboxi-terminal común necesaria para su acción en los receptores kisspeptina (KISS1R)
 - **La ausencia del receptor KISS1 resulta en falla en el inicio de pubertad y alteraciones reproductivas**
 - **Por el contrario, las mutaciones activadoras de KISS1 y KISS1R conducen a la pubertad precoz de origen central**
- Activación de los receptores de kisspeptina en las neuronas de GnRH: liberación de GnRH en la circulación portal hipofisaria local



Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans

Kisspeptina como modulador de hormonas reproductivas, la actividad cerebral límbica y el comportamiento

Hallazgos de la expresión del receptor de kisspeptina y kisspeptina en las estructuras límbicas y paralímbicas

- La administración de kisspeptina **mejora** las respuestas límbicas a los estímulos sexuales y de vinculación y que esta actividad se correlaciona con las medidas de recompensa, mejora el estado de ánimo positivo y reduce la aversión sexual

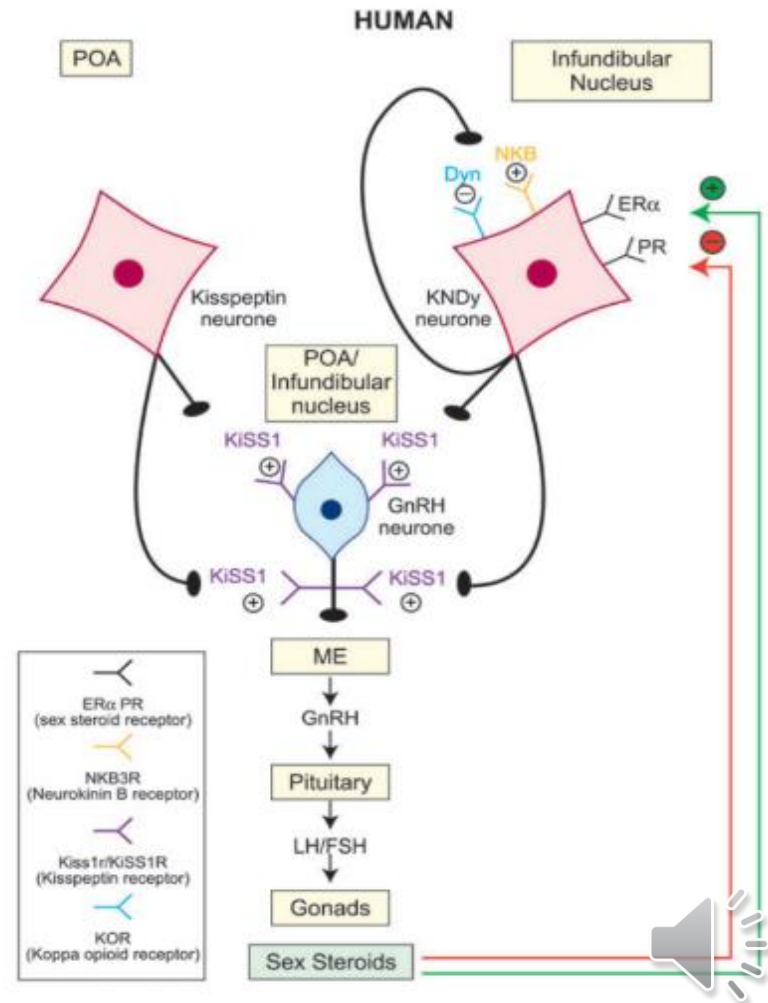


Neuroanatomía de la vía kisspeptina-GnRH y la relación entre las neuronas KNDy y las neuronas GnRH

Las neuronas de Kisspeptin localizados en el núcleo infundibular coexpresan neuroquinina B y dinorfina (neuronas KNDy)

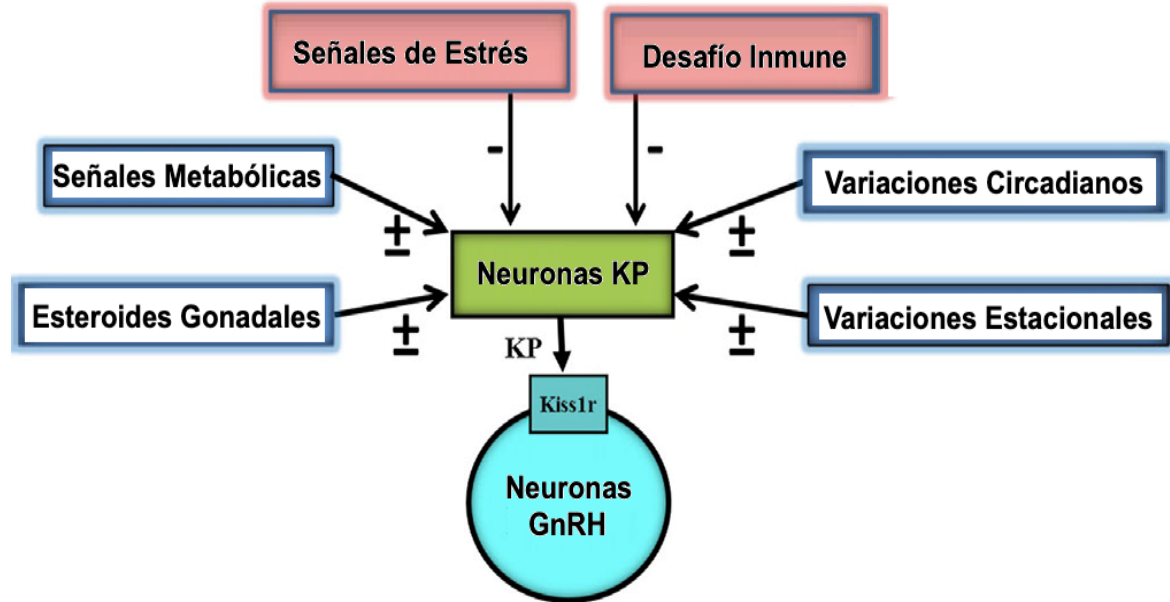
A través del receptor de neuroquinina B y el receptor de péptidos opioides kappa regulan la secreción pulsátil de kisspeptin:

- Neuroquinina B (acción +)
- Dinorfina (acción -)



Sistema hipotalámico Kisspeptin

Las neuronas KP modulan la descarga pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de las neuronas GnRH

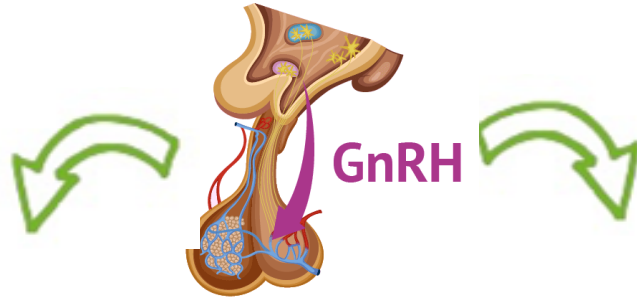


Mecanismos de Regulación



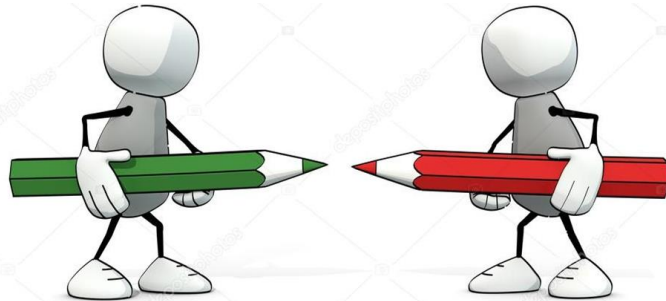
Estimulan

- Glutamato
- Kisspeptinas
- Neuroquinina B
- Noradrenalina
- Leptina
- Óxido nítrico

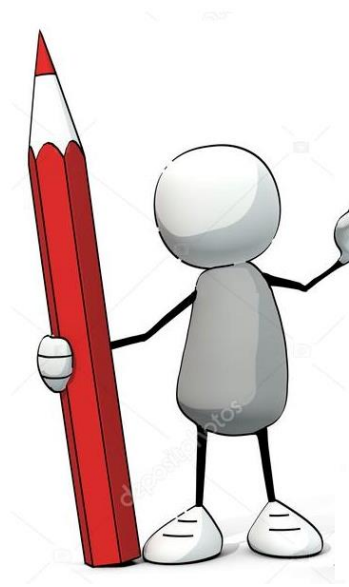


Inhiben

- Neuropéptido Y
- CRH
- Opioides endógenos (dinorfina)
- GABA
- Estradiol



Agenda



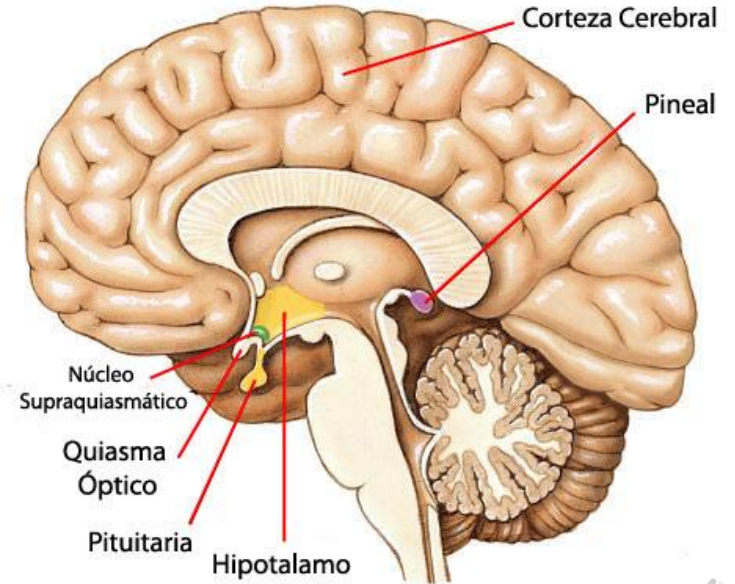
1. Historia
2. Hipotálamo
- 3. Hipófisis**
4. Ovario
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?



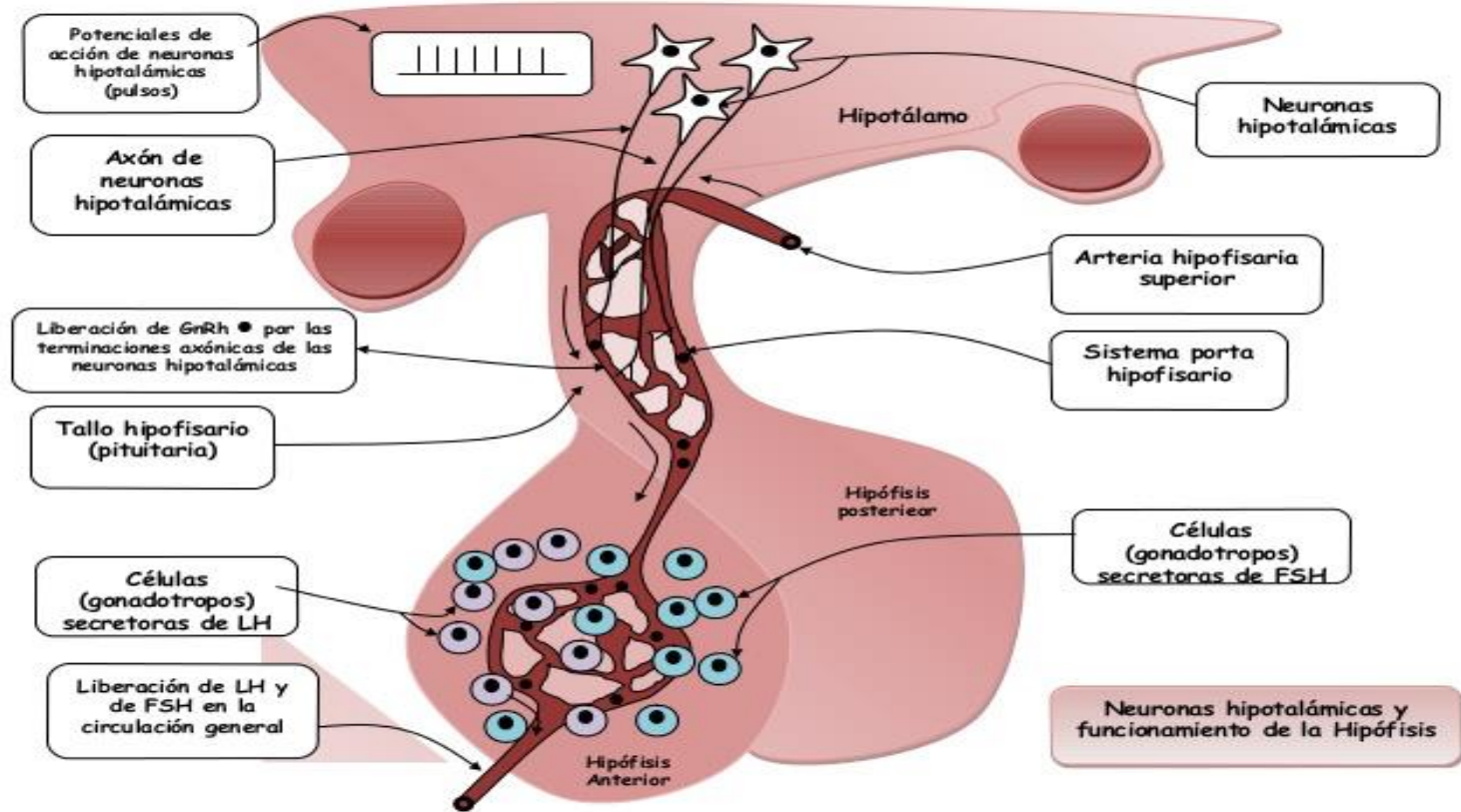
Hipófisis o Glándula Pituitaria

Ubicada en la base del cráneo (silla turca) segrega, sintetiza y libera FSH y LH

- Se conecta con el hipotálamo a través del tallo hipofisario.
- Se divide en:
 - **Lóbulo anterior o adenohipófisis:** procede embriológicamente de un esbozo faríngeo
 - **Lóbulo posterior o neurohipófisis:** procede de la evaginación del piso del 3er ventrículo del diencefalo (infundíbulo): Almacena ACTH y oxitocina
- **Secreta gonadotrofinas (FSH y LH)**
- Su secreción inicia en la vida fetal a partir de la semana 20



Sistema Portal Hipofisiario



Adenohipófisis



Se han identificado tipos celulares:

- Somatotropas que segregan GH (acidófila)
- Lactotropas que segregan PRL (acidófila)
- Corticotropas que segregan ACTH (basófila)
- **Gonadotropas que segregan LH, y FSH (basófila)**
- Tirotropas que secretan la TSH (basófila)



Hormonas Hipofisarias:

Son glicoproteínas constituidas por 2 subunidades: α y β

- α : similar en LH, FSH, TSH y HCG
- β : confiere actividad biológica



FSH

- Vida media **3 horas** actuando en la **primer mitad del ciclo** (células de la granulosa)
- Produce maduración folicular
- Produce nuevos receptores para FSH y LH

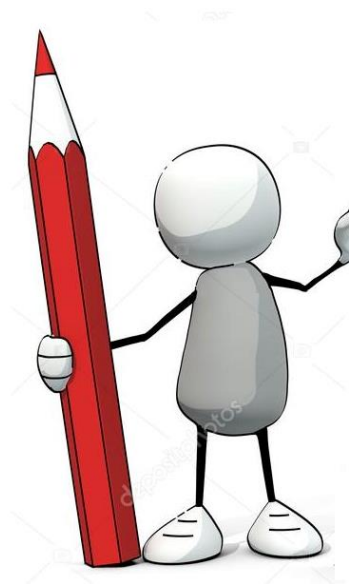


LH

- Secreción pulsátil
- Vida media más corta: **30 minutos**
- Su elevación brusca y sostenida determina la ovulación luego de **36 horas**
- Actúa en la segunda mitad del ciclo: **células de la teca interna**



Agenda



1. Historia
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
- 4. Ovario**
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?



Ciclo ovárico control neuroendocrino

- En el hipotálamo, la **retroalimentación negativa del estradiol** parece ejercerse principalmente al modular la amplitud de la liberación pulsátil de GnRH
- Existen dos receptores nucleares de estrógeno, ER α y ER β
 - Probablemente el **ER α** es el que media la acción de retroalimentación negativa del estradiol

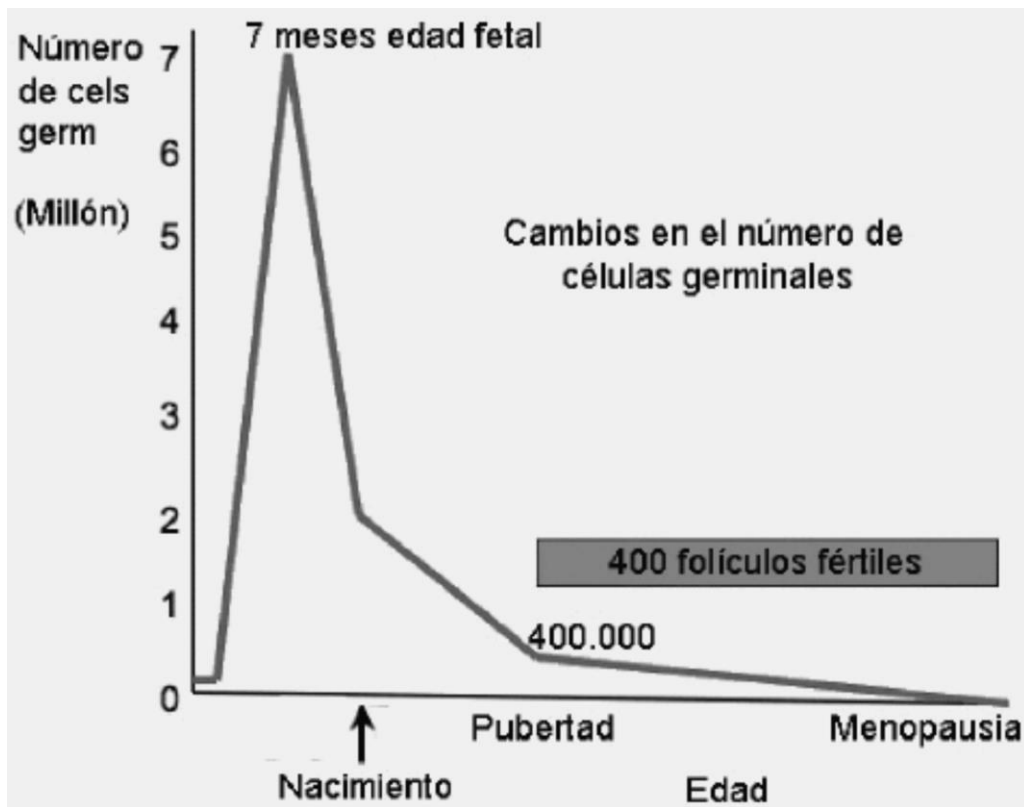
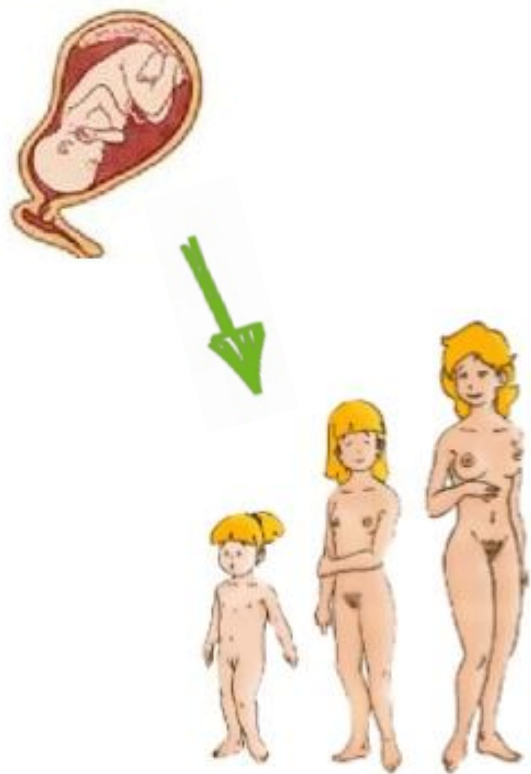


Las neuronas de GnRH no parecen expresar ER α

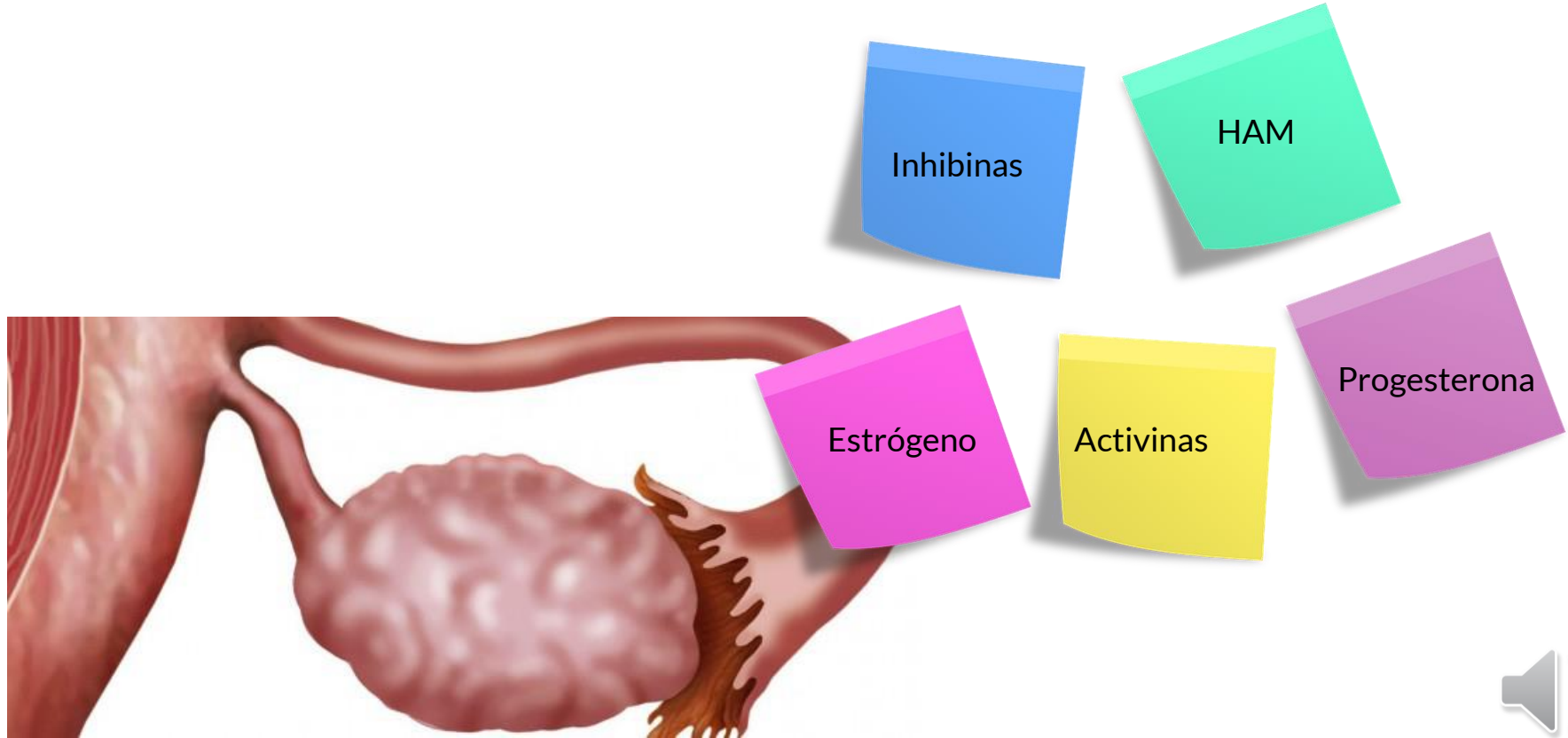
La retroalimentación negativa del estradiol en el hipotálamo debe estar mediada indirectamente por neuronas no GnRH



Ovarios



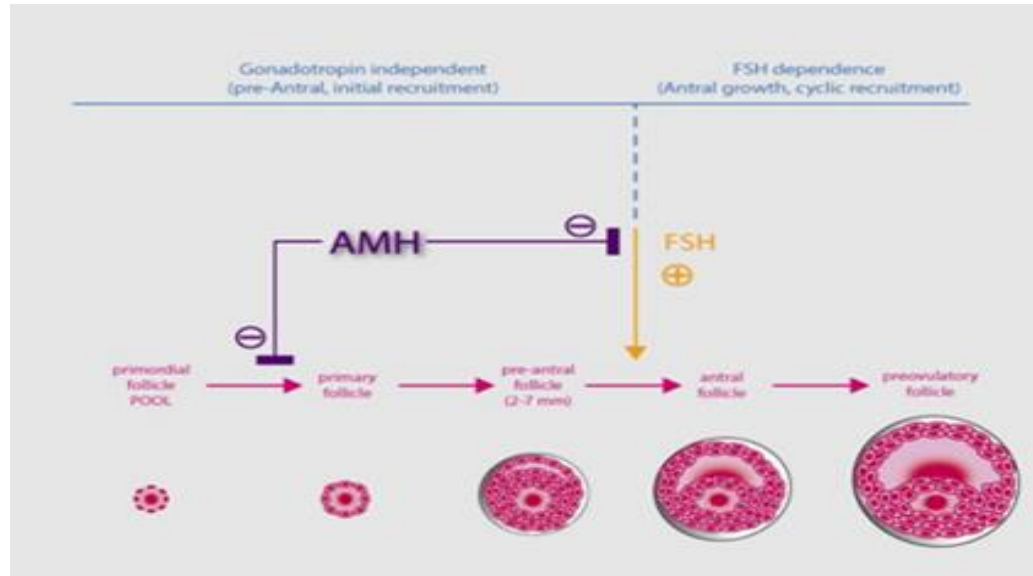
Ovario como regulador del Eje HHG



Hormona Anti Mülleriana



La HAM es una glicoproteína dimérica que limita el crecimiento folicular, inhibe el reclutamiento de folículos primordiales y disminuye la sensibilidad a la FSH de los folículos en crecimiento



Inhibinas



Las inhibinas son glicoproteínas diméricas que influyen en la función reproductiva mediante la **retroalimentación** al nivel de la hipófisis donde regulan la secreción de la FSH



Comprenden una **subunidad α** común unida a subunidades β (βA o βB) que dan lugar a las dos formas principales, biológicamente activas

Inhibina A

Producida por el grupo de folículos reclutables
Domina la Fase Lútea
Máximo valor en la fase folicular temprana
Papel en la supresión del aumento de FSH

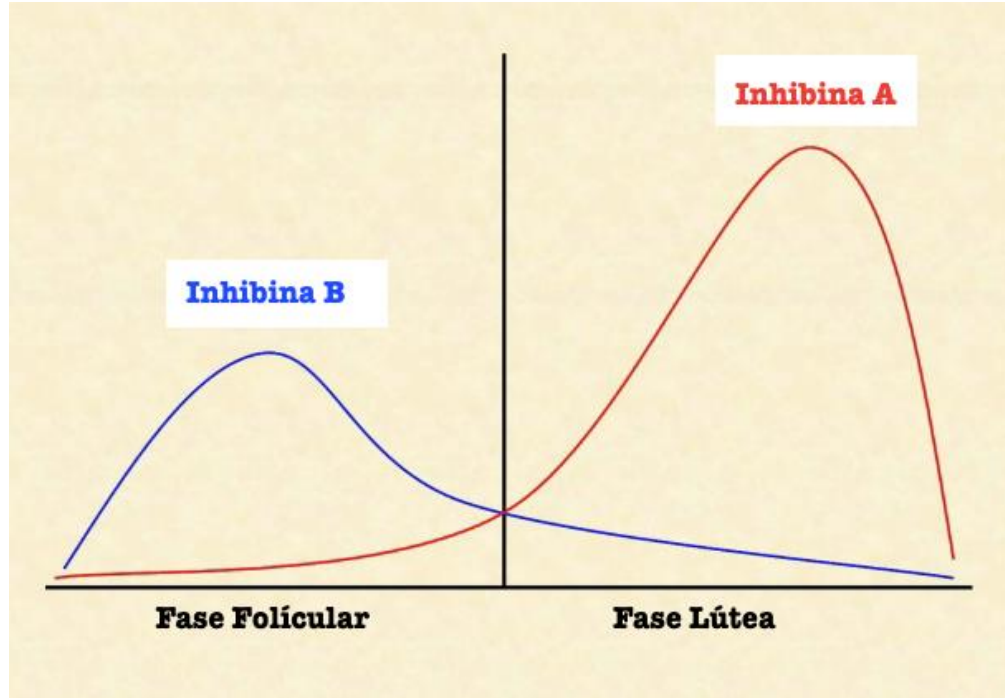
Inhibina B

Producida por folículos en crecimiento
Domina la Fase folicular

Las inhibinas alteran la síntesis de FSH mediante la unión competitiva a los receptores de activina de tipo II, en presencia del receptor de TGF β de tipo III



Cambios en el nivel de inhibina a lo largo del ciclo menstrual



Las concentraciones séricas de inhibina B, segregadas por el grupo reclutable de folículos pequeños, son máximas durante la fase folicular temprana, y desempeña un papel en la supresión del pico de FSH en este momento del ciclo



Activinas

Las activinas son glicoproteínas diméricas que pertenecen a la superfamilia beta del TGF y resultan de la unión de dos subunidades beta, que también pueden combinarse con subunidades alfa para formar inhibinas



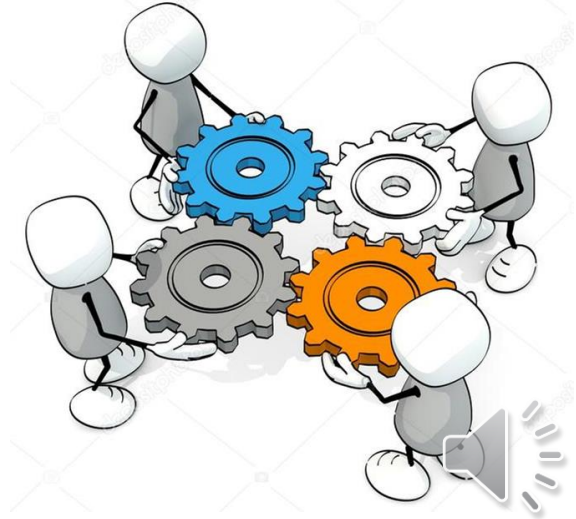
- La activina es producida en las gónadas, glándula pituitaria, placenta, entre otros
- Incrementa la unión de la FSH y la aromatización inducida por la FSH
- La falta de activina durante el desarrollo resulta en defectos de desarrollo neural.
- Las activinas señalizan a través de complejos de serina / treonina quinasas receptoras de tipo I y II para aumentar la transcripción del gen de la subunidad FSH β



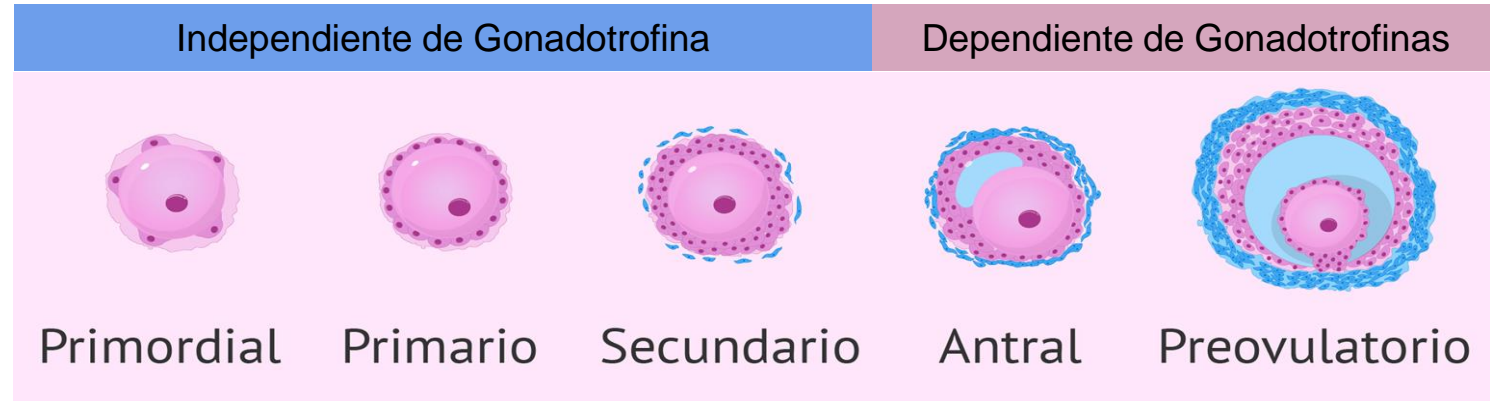
¿De qué depende el desarrollo del primer folículo ?

1. GP-GnRH genera una frecuencia pulsátil determinada (1 pulso/hora)
2. Equilibrio en la secreción de la hipófisis de FSH y LH
3. Mayor vida media de FSH vs LH
4. Presencia de elementos celulares de los Ovarios

El folículo destinado a ovular responde a las gonadotrofinas con proliferación celular, citodiferenciación y esteroidogénesis



Folículos



Los **folículos preantrales y antrales tempranos** tienen altos contenidos de la enzima 5α -reductasa y producen más androstenediona y testosterona que estrógenos

El **folículo dominante** es capaz de secretar grandes cantidades de estradiol, debido a los altos niveles de CYP19 (aromatasa). Este cambio de un microambiente folicular androgénico a estrogénico puede jugar un papel importante en la selección del folículo dominante de aquellos folículos que se volverán atrésicos



Fase Folicular

- Inicia con el 1er día de menstruación hasta la ovulación
- Se caracteriza por el desarrollo de folículos ováricos y disminución de temperatura basal
- La foliculogénesis comienza durante los últimos días del ciclo menstrual anterior hasta la liberación del folículo maduro en la ovulación



Cuerpo Lúteo

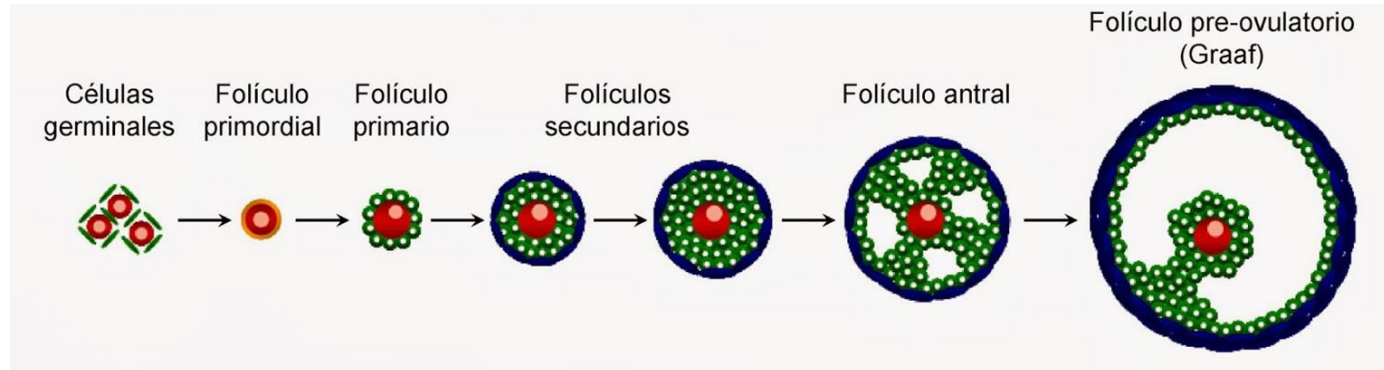
↓ Esteroides
↓ Inhibina A



↑ FSH



↑ Secreción
pulsátil de
GnRH



Desarrollo folicular

El desarrollo del folículo dominante tiene 3 etapas:

Reclutamiento:

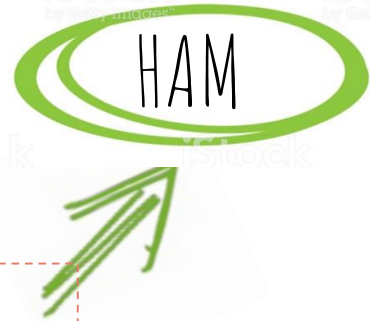
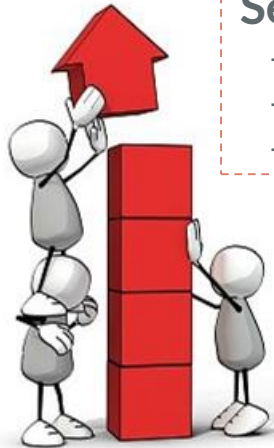
- Ocurre durante los días 1 a 4 del ciclo menstrual
- La FSH conduce al reclutamiento de una cohorte de folículos

Selección:

- Ocurre entre el día 5 a 7 del ciclo
- 1 folículo se selecciona de la cohorte de folículos reclutados para ovular
- Los folículos restantes sufrirán atresia

Dominancia:

- En el día 8 del ciclo, un folículo ejerce su dominio promoviendo su propio crecimiento y suprimiendo la maduración de los otros folículos ováricos, convirtiéndose así en el **folículo dominante**



Fase Folicular

Los niveles séricos de **estradiol** aumentan paralelamente al tamaño del folículo y de las células de la granulosa

Hay un \uparrow de receptores de FSH por aumento en la población de células de la granulosa

Cada célula de la granulosa tiene aproximadamente 1500 receptores de FSH

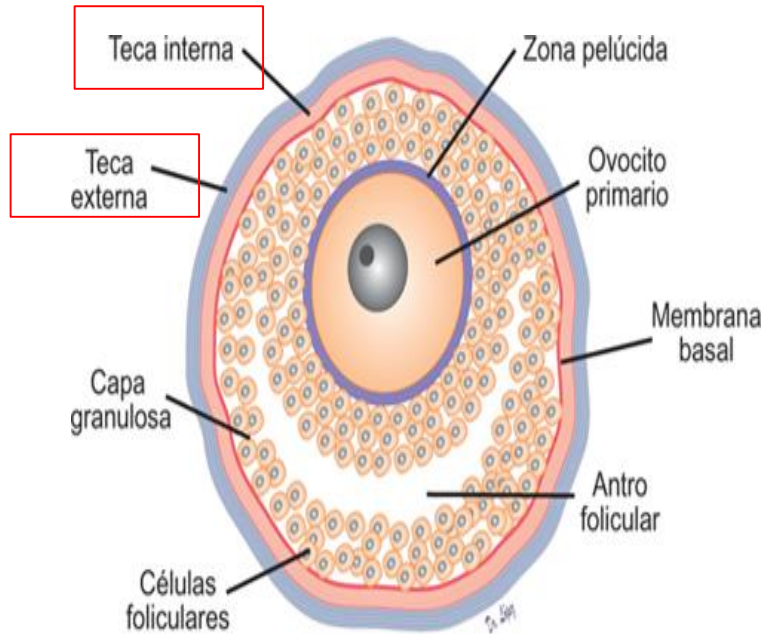
El \uparrow de estradiol parece \uparrow el número total de receptores de estradiol en las células de la granulosa

En presencia de estradiol, la **FSH** estimula la formación de receptores de LH

- Secreción progesterona y 17-OHP
- Ejercen una retroalimentación positiva sobre la hipófisis para aumentar la LH



Células de la Teca y LH



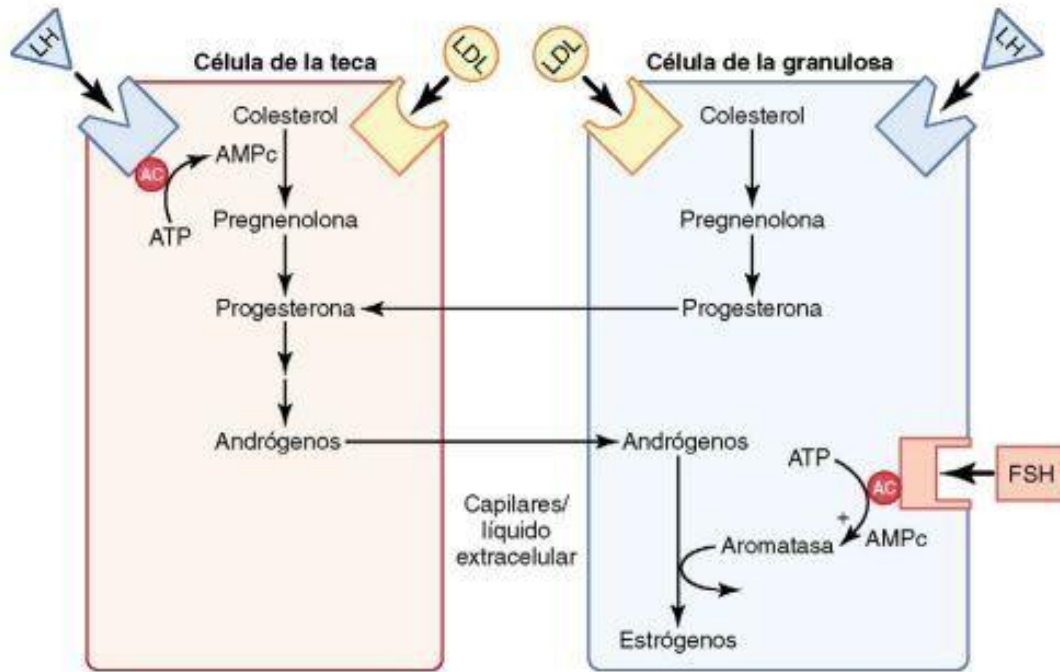
Los receptores de LH se encuentran en las células de la teca

La LH estimula la producción de androstenediona y testosterona

- La androstenediona se transporta luego a las células de la granulosa, donde se aromatiza a la estrona y estradiol por la **17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I**



Teoría de las dos células



Cuando la FSH se une a su receptor, se envía una señal para activar **adenil ciclase**



Conversión de ATP en AMPc (segundo mensajero)



Activación de la **proteincinasa**



Aumenta la expresión de receptores de LH
Activa la enzima **aromatasa**



Fase folicular y LH

- La LH es baja durante la **fase folicular temprana**
- Comienza a elevarse en la **fase folicular media** debido a la **retroalimentación positiva** del aumento de los niveles de estrógeno
- Hay un rápido **aumento** en la frecuencia del pulso de la LH
 - De un pulso cada **4 horas** en la fase lútea a un pulso cada **90 minutos** en la fase folicular temprana

MANDATORY

Para que se produzca la **retroalimentación positiva** de la liberación de LH, el estradiol debe ser superiores a 200 pg/mL durante por aproximadamente 50 horas de duración.



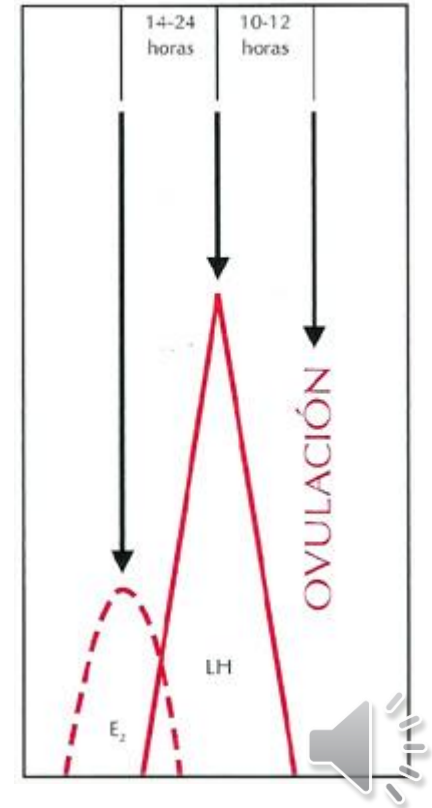
Ovulación

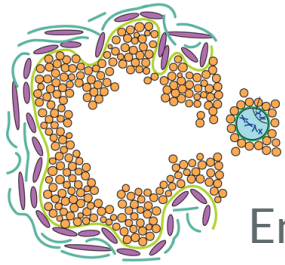


Ocurre luego de 10 a 12 h después del pico de LH

El pico de LH se inicia por un aumento de estradiol por el folículo preovulatorio e inicia aproximadamente entre 34 y 36 horas antes de la ovulación

- Estimula la luteinización de las células de la granulosa
- Estimula la síntesis de progesterona responsable del aumento de FSH en la mitad del ciclo
- Estimula la reanudación de la meiosis y la finalización de la división del ovocito con la liberación del primer cuerpo polar





Ovulación

Enzimas proteolíticas y las prostaglandinas se activan y digieren el colágeno en la pared folicular



Liberación del complejo ovocito-cúmulo

Las prostaglandinas también pueden estimular la liberación de óvulos mediante la estimulación del músculo liso dentro del Ovario

Los niveles de **estradiol** caen dramáticamente antes del pico de LH



Fase lútea

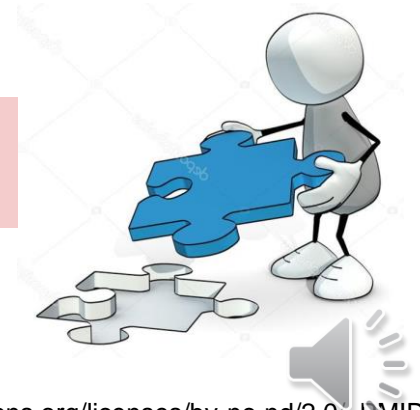
Dura aproximadamente 14 días

- Las **células granulosas luteinizadas** se combinan con las **células de teca-luteína** recién formadas y el estroma circundante formando el **cuerpo lúteo**
 - **Secreta Progesterona**
 - Su función principal es preparar el endometrio la implantación del óvulo fertilizado
- La lámina basal se disuelve y los capilares invaden la capa de la granulosa en respuesta a la secreción de factores angiogénicos



8-9 días post ovulación se logra la vascularización máxima

La vida útil del cuerpo lúteo **depende** del estímulo continuo de la LH



Endometrio

Durante la fase proliferativa

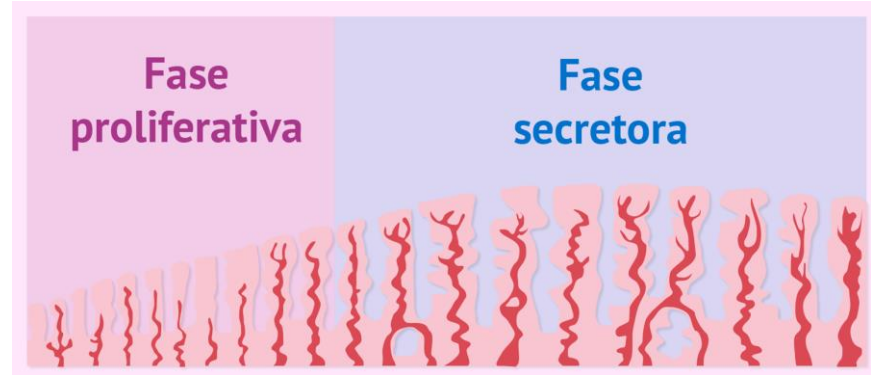
- Las glándulas son estrechas, tubulares
- Se observa cierta mitosis y pseudoestratificación
- Grosor endometrial suele ser entre 0,5 y 5 mm

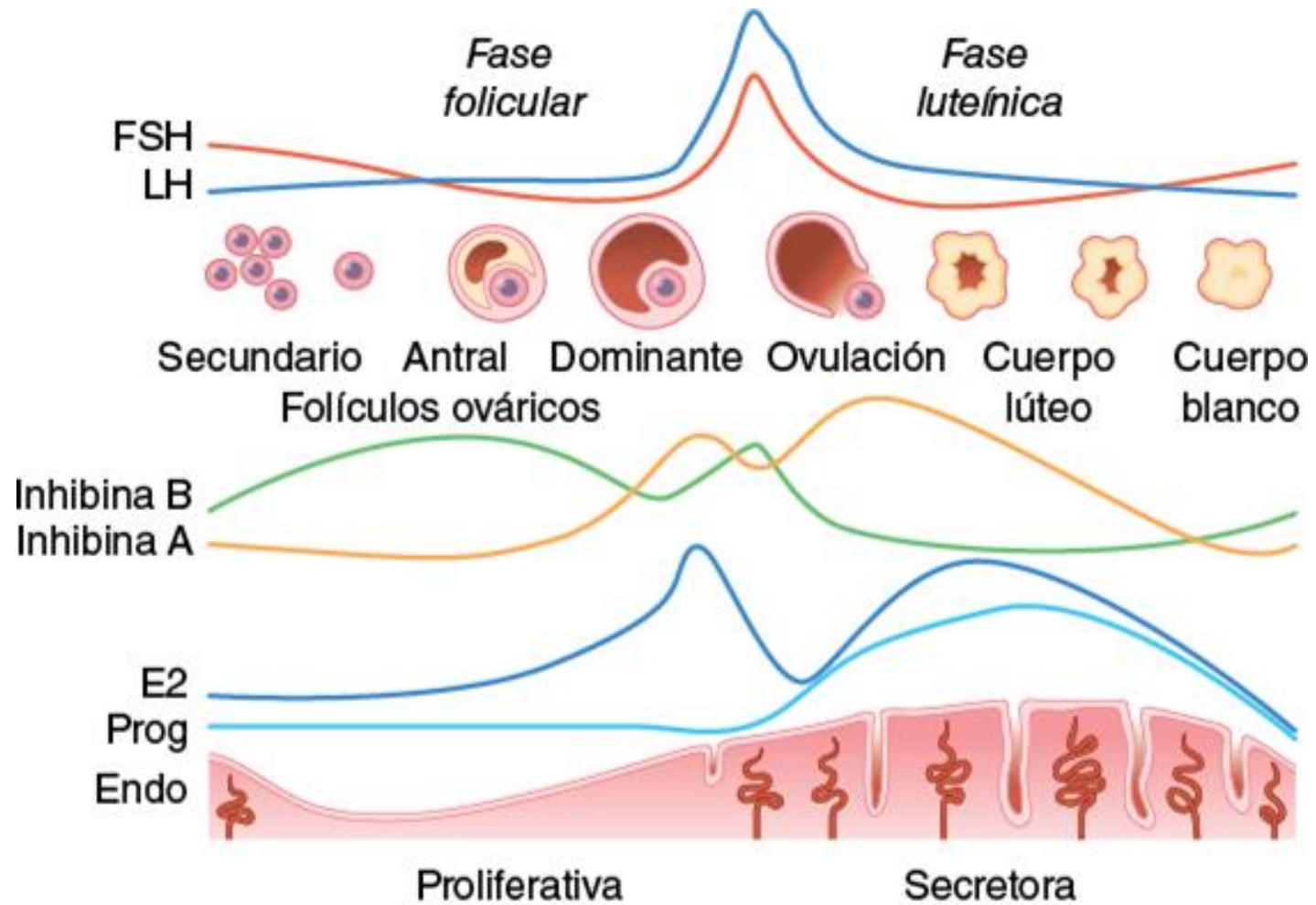
En el día 16 del ciclo,:

- Las glándulas tienen un aspecto más pseudoestratificado con la acumulación de glucógeno por acción de la progesterona a nivel del cuerpo lúteo

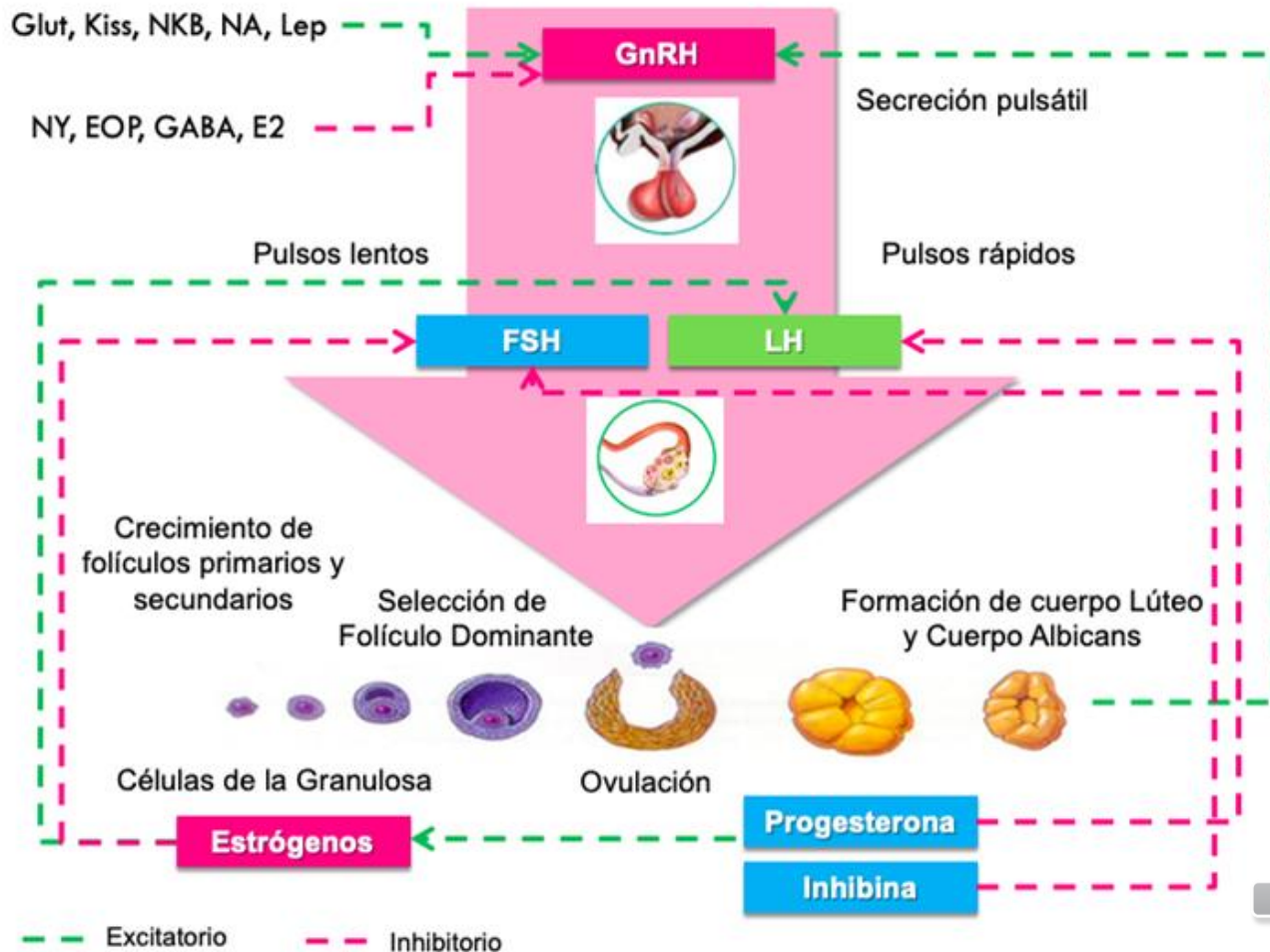
En la fase lútea:

- La progesterona disminuye la actividad biológica del estradiol en el endometrio
 - Disminuye la concentración de los receptores de estradiol
 - Aumenta la actividad enzimática de la **17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II**, la enzima responsable de la conversión de estradiol a la estrona,
 - Aumenta la actividad de la estrona sulfotransferasa

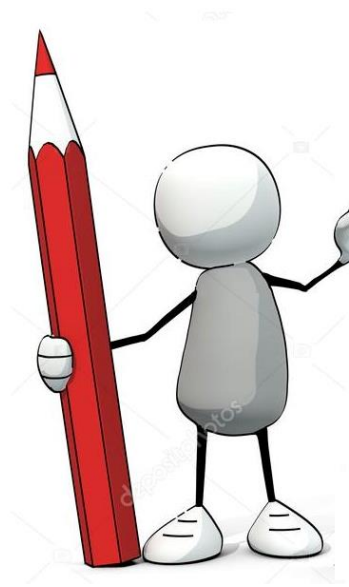




Eje HHO



Agenda



1. Historia
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
4. Ovario
- 5. Pubertad**
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?
8. Mirada PINE

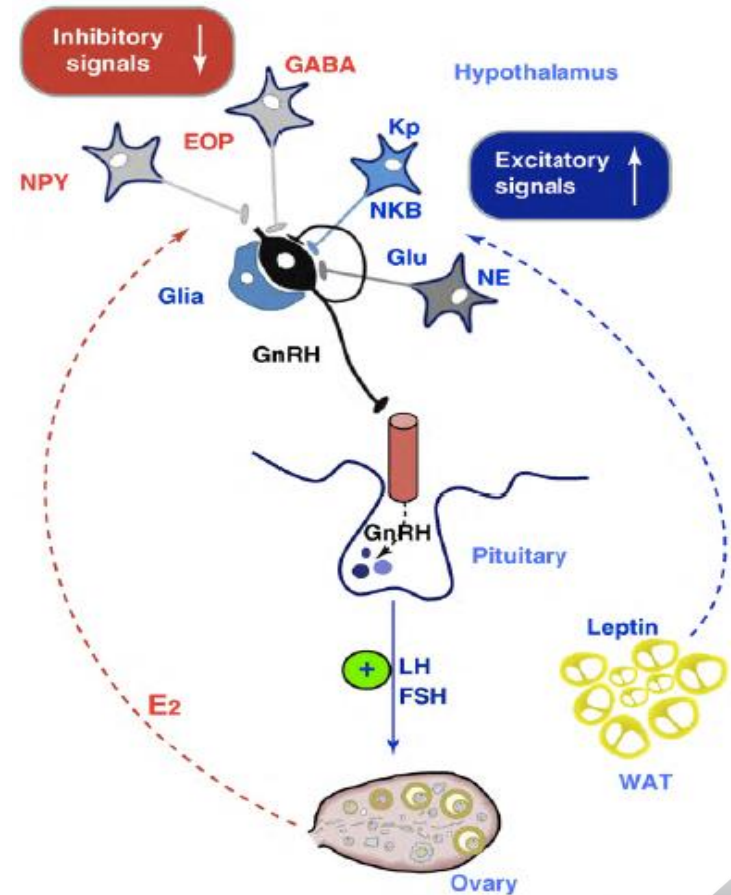


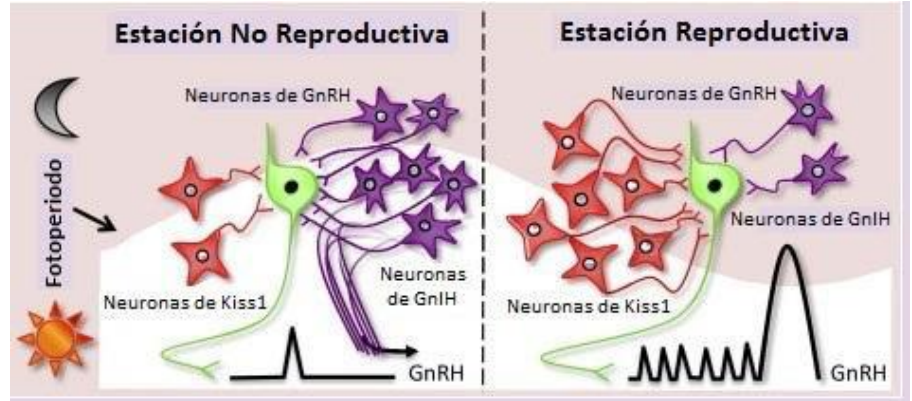
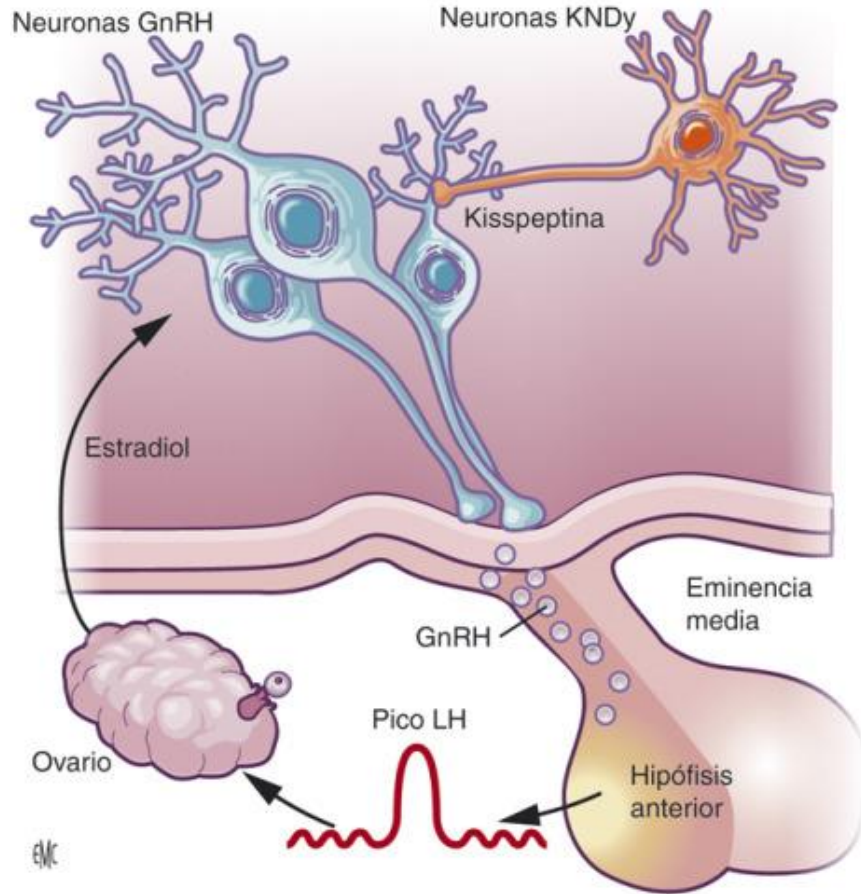
Eje HHG y Pubertad

El despertar puberal del eje reproductivo se produce por la **activación** de la red neuronal que gobierna la secreción de GnRH, y la **estimulación** máxima de GnRH que lleva a una mayor secreción de gonadotrofinas y, por lo tanto, completa madurez gonadal y su función

- Combinación de aumento de señales excitadoras y disminución de señales inhibitorias

La pubertad es el resultado de la activación o inactivación combinada de conjuntos de genes o proteínas



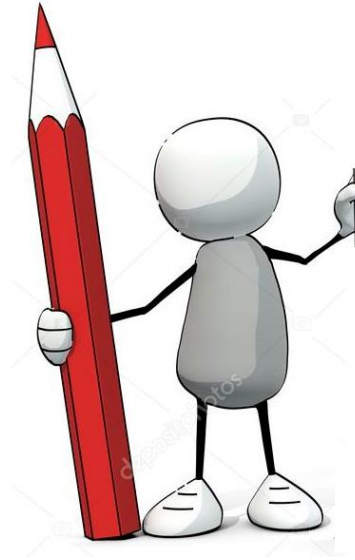


Uno de los hechos clave para que la mujer complete el desarrollo puberal es que el GP GnRH alcance determinada frecuencia pulsátil y que sea mayor durante el día respecto a la noche

- **Secreción pulsátil de GnRH de predominio en el día**
- **Aumento nocturno de prolactina**



Agenda



1. Historia
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
4. Ovario
5. Pubertad
- 6. Menopausia y eje HHO**
7. ¿Qué hay para el Futuro?
8. Mirada PINE



Menopausia y Eje HHG



Se cree que la menopausia coincide con la presencia de **menos** de 1000 folículos primordiales

Evidencia científica en animales y humanos demuestran que la **desregulación** del mecanismo de **feedback estrogénico** contribuye al comienzo y progresión del envejecimiento de la etapa reproductiva:

Defecto hipotalámico es crítico en la transición de la ciclicidad a la aciclicidad

La respuesta alterada del eje HHG a la retroalimentación estrogénica



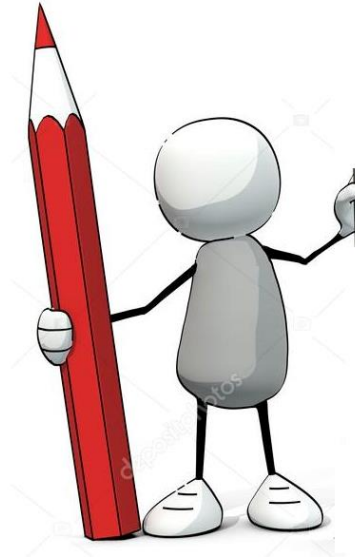
Patrón anormal de secreción de Gonadotropinas



Aceleración de la depleción folicular



Agenda



1. Historia
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
4. Ovario
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
- 7. ¿Qué hay para el Futuro?**
8. Mirada PINE



Aplicación práctica de Kisspeptinas



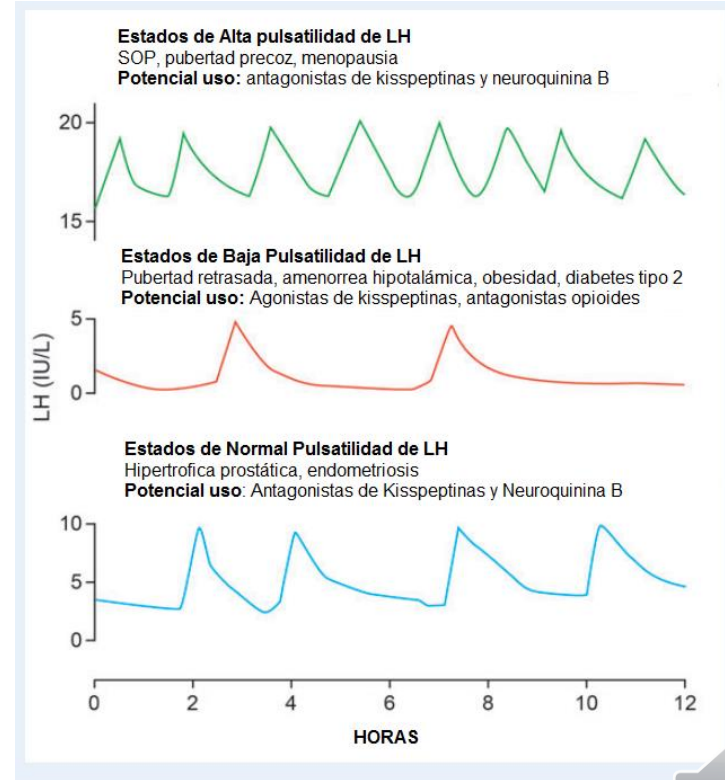
Modulación de la secreción de LH basada en kisspeptina

La frecuencia de los pulsos de LH:

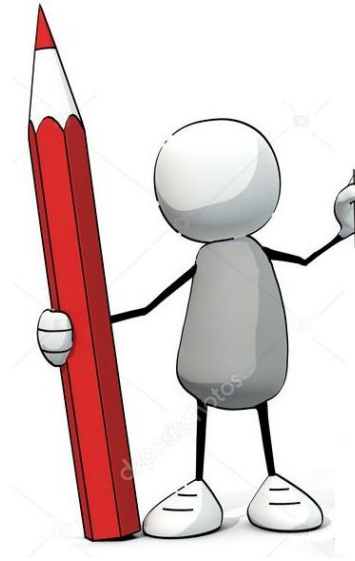
- **Disminuye** en pacientes con amenorrea hipotalámica, hipogonadismo masculino y retraso puberal
- **Aumenta** en mujeres con SOP, menopausia y pubertad precoz.



Están surgiendo oportunidades terapéuticas para **corregir la frecuencia de pulso anormal de LH** mediante la manipulación de neuronas KNDy con agonistas y antagonistas



Agenda



1. Historia
2. Hipotálamo
3. Hipófisis
4. Ovario
5. Pubertad
6. Menopausia y eje HHO
7. ¿Qué hay para el Futuro?
- 8. Mirada PINE**



“El sistema psicoimmunoneuroendócrino es el responsable de las respuestas adaptativas e integrativas desde y hacia el medio”

*Andrea Marques López Mato-Psicoimmunoneuroendocrinología II
primera ed. Buenos Aires junio 2004 -capítulo 2 Pág.14*



Un poco de Historia.....



- * Rasmussen, Marsh y Brill entre los 50 y 60: Ratones expuestos a estrés eran más susceptibles a contraer infección por el virus del Herpes Simple
- * Solomon, Levine, y Kraft 1960: Experiencias en los primeros años de vida (capacidad infantil) podrían afectar la respuesta mediada por anticuerpos en la vida adulta.
- * Korneva y Khai observaron que lesiones destructivas en hipotálamo de conejos, suprimen el desarrollo de la fijación del complemento y la retención prolongada de antígenos en la sangre. *Habían demostrado que el cerebro estaba envuelto en inmunoregulación*
- * Besedosky (fines 70): la activación inmune (estimulación de un antígeno) desencadena el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
- * Blalock publica un hallazgo donde los linfocitos, que pueden sintetizar las hormonas (ACTH) y neuropéptidos (β -endorfinas)

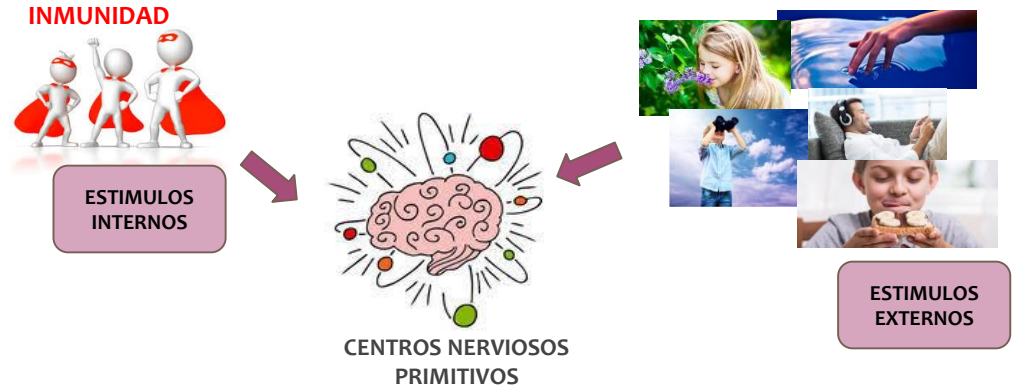


PINE

Esta ciencia es el sentido de las sensaciones, sentimientos y sensatez...

Las sensaciones se perciben con algunos de los 5 sentidos o por el sistema inmune que se conceptualiza como el sexto sentido procesados en los centros nerviosos primitivos

- Cortezas de mielinización temprana
- Sistema limbico



Componentes del Sistema PINE

- * **Sistema neuropsíquico**

Conducta, actividad motora sensitiva y sensorial

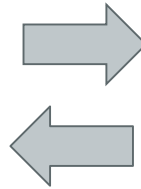
Regulación homeostática

- * **Sistema neuroendocrino**

Crecimiento, reproducción, actividad celular

- * **Sistema inmunológico**

Mecanismo de defensa contra agentes internos y externos



Adaptación
del individuo
Al MEDIO



Sistema Psicológico

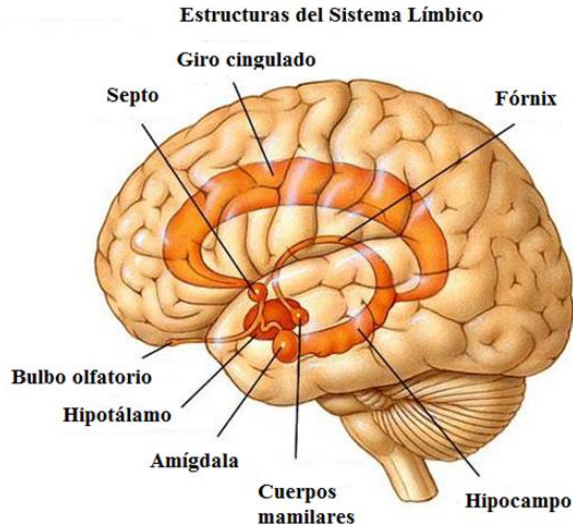
Encargado de exteriorizar las conductas luego de procesar las emociones

INTEGRADO POR LOS CIRCUITOS

- * **Límbico:** Vital, Instintivo, Primario
- * **Paralímbico:** Jerarquizar, priorizar (*dar la importancia*)
- * **Pineal:** Ritmos biológicos, traduce señales lumínicas en químicas



SISTEMA LIMBICO



*Hipocampo (*memoria propia y genética*)

*Amígdala (*Autopreservación y vivencia de familiaridad*)

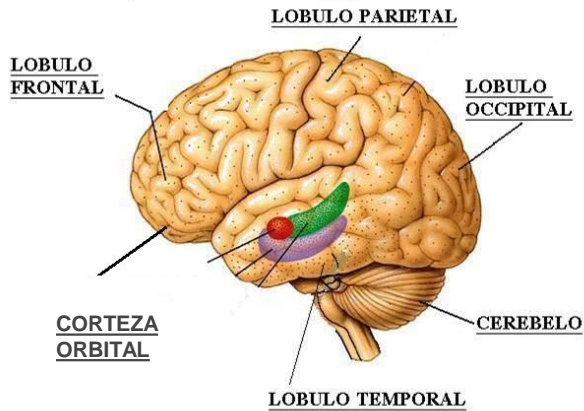
*Núcleo septal (*preservación de la especie*)

*Comisura anterior (*conexión límbica*)

*Ganglios basales límbicos (*estabilidad conductas instintivas*)



SISTEMA PARALÍMBICO



- * Corteza TBLP (*Procesamiento sensorial*)
- *Corteza Orbital (*Moral - Sede del yo social*)
- *Corteza Prefrontal (*Cognición*)
- *Corteza Asociativa (*Integración sensorial*)
- *Cerebelo (*Integración - Adaptabilidad*)



Sistema Endocrino

Aporte regular de determinadas HORMONAS → Capacidad de comportarnos



Sistema Endocrino

Las principales glándulas endocrinas y su mecanismo de acción son:



HIPOFISIS ANTERIOR

- Encargada de regular la secreción de hormonas que influyen en la actividad de la glándula tiroides, de los islotes de Langerhans, de la corteza adrenal y de las gónadas, juntamente con la regulación de la secreción de la hormona de crecimiento.



HIPOFISIS POSTERIOR

- Encargada de regular el metabolismo del agua y de las sales que componen el organismo humano.



TIROIDES

- Manejando todo el sistema del metabolismo basal y la tasa metabólica



Sistema Inmune

Función principal: Discriminar entre lo propio/ajeno

Capacidad de memoria y aprendizaje

Marcador biológico de la constancia e integridad

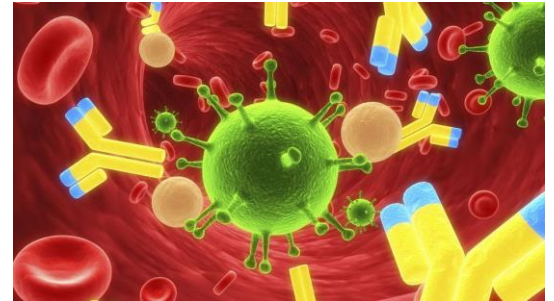
Percibe una “imagen” interna.

Órgano receptor sensorial circulante.

Capta y envía información al SNC

El SI envía información al SNC

El SNC emite respuestas neuroendocrinas o conductuales



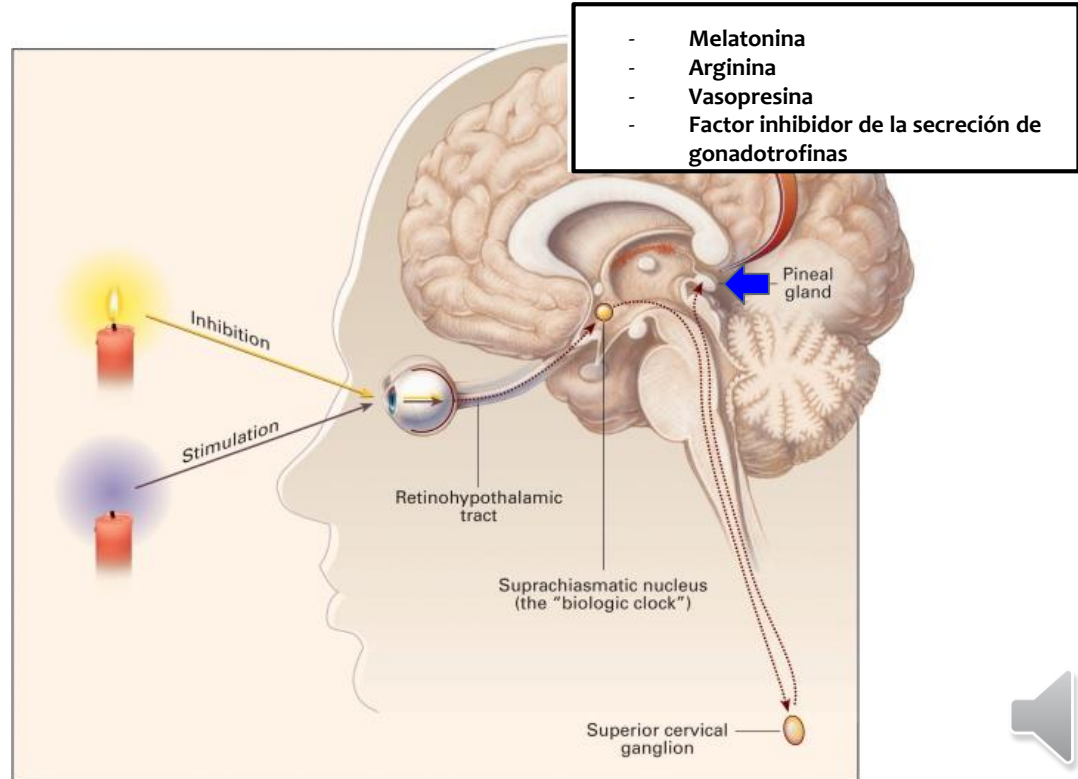
Interrelación Ambiental

SISTEMA PINEAL

*Retina

*Hipotálamo (núcleo supraquiasmático)

*Glándula Pineal



Medio ambiente



Entorno que afecta y condiciona especialmente las circunstancias de vida de las personas o a la sociedad en su conjunto

Comprende el conjunto de **valores naturales, sociales y culturales existentes** en un lugar y un momento determinado, que influyen en la vida del hombre y en las generaciones venideras



Ambioma

“ AMBIOMA (del latín ambiens-ambientis) conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo y que junto con el genoma conforman el desarrollo y construcción del ser humano o pueden determinar la aparición de una enfermedad.”

(Mora y Sanguinetti 2004)



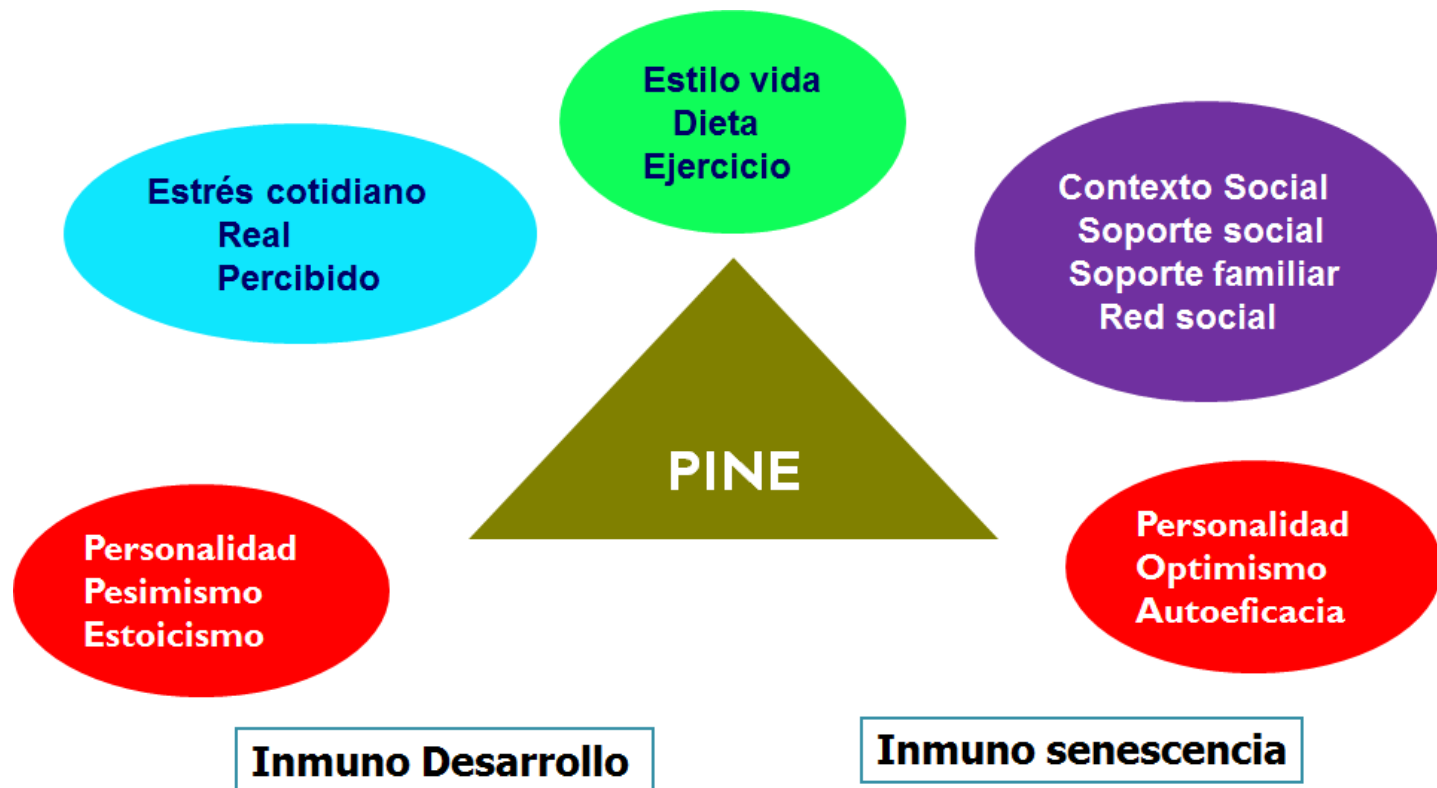
Funciones del sistema PINE

- Coordina la relación entre el individuo, el medio y sus circunstancias
- Se expresa a través de complejos y exquisitos mecanismos que interrelacionan al sistema nervioso y sus millones de circuitos, sus sinapsis, la síntesis y secreción de neurotransmisores y neurohormonas
- Interpreta y expresa los estímulos del medio externo e interno
- Coordina el funcionamiento armónico entre los órganos, aparatos y sistemas que hacen al individuo y la adaptación a su medio



Paradigma PINE :

Diferentes tipos de factores psicológicos y conductuales pueden afectar la inmunocompetencia
Momentos especialmente susceptibles a la influencia psicosocial



Genético » Prenatal » Experiencias tempranas » Resil/vuln adulta » desgaste » fragilidad



PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

EVENTOS ADVERSOS TEMPRANOS

FENOTIPO VULNERABLE

Disfunción PINE y NT
Disminución neurogénesis
Aumento neurotoxicidad

↑ HPA/CRF
↑ LC/SNS
↓ neurogenesis

Factores Protectores Resiliencia

Vulnerabilidad al Estrés ante eventos vitales

Eventos Vitales o Traumas de Adulthood

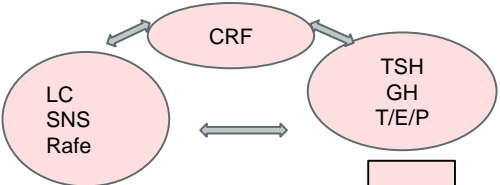
Alteraciones sistémicas

CAMBIOS CONDUCTUALES Y EMOCIONALES

ALTERACIONES BIOLÓGICAS

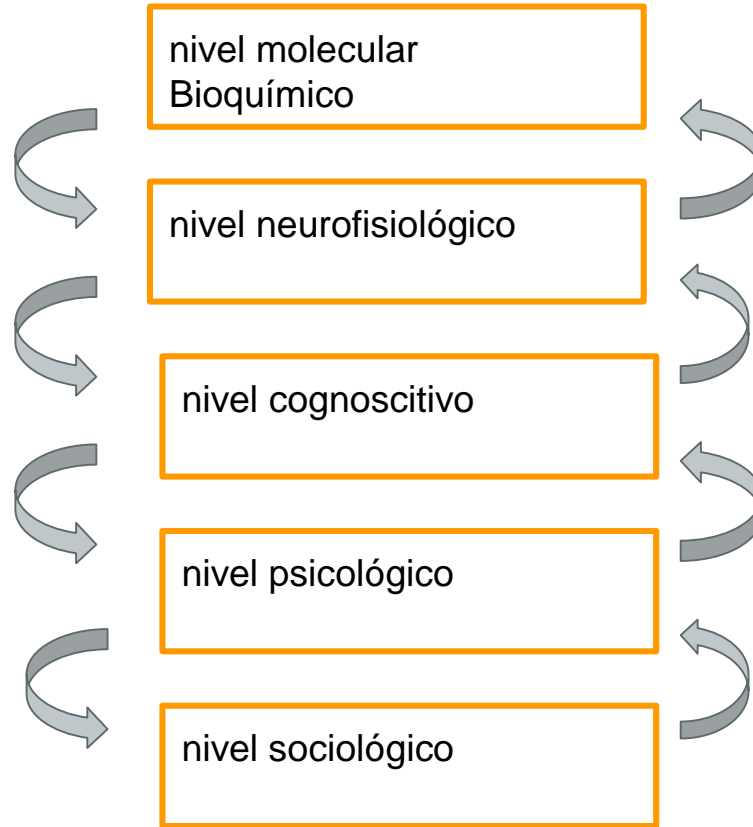
IR/dislipemia, HTA
Enf Cardiov/Alt. inmunes, óseas

DEPRESIÓN
ANSIEDAD
STRESS



Abordaje integrado

Terapia farmacológica



Terapias psicológicas

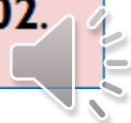


- Las personas **tímidas** desde la infancia **activan más su amígdala** (encendido en neuroimágenes) **ante situaciones no aversivas** (caras de gente conocida) que la gente extrovertida.

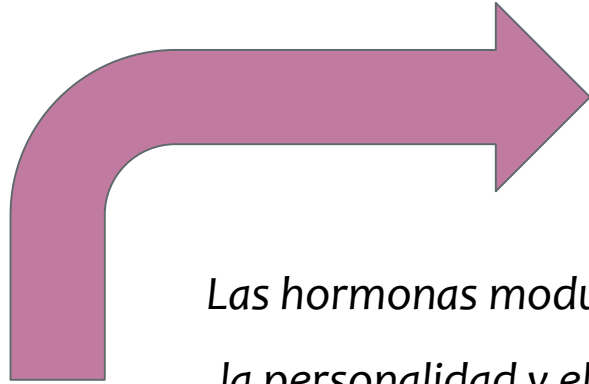
Carl Schwartz, Harvard, 2003

- Las personas **extrovertidas** activan **menos** su amígdala (encendido en neuroimágenes) ante caras **de gente feliz** (aún no conocidas) que la gente tímida

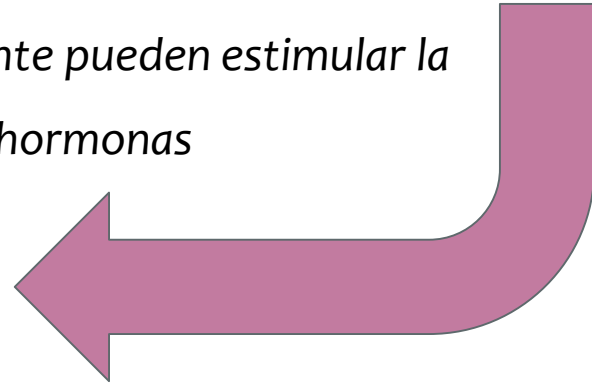
Gabrieli, Stanford Univ., Science 2002.



RELACIÓN “CIRCULAR”: HORMONAS, EMOCIONES Y CONDUCTAS



Las hormonas modulan el cerebro y el humor, pero la personalidad y el ambiente pueden estimular la secreción de hormonas



Fisiología del Estrés



DEFINICIÓN

Conjunto de reacciones del individuo frente a la amenaza de su homeostasis. La percepción de ésta es evaluada por factores cognitivo-emocionales y mecanismos de afrontamiento “coping” propios de cada individuo

EUSTRÉS

Grado de estrés normal compatible con un buen funcionamiento orgánico

DISTRÉS

Respuesta adaptativa disfuncional



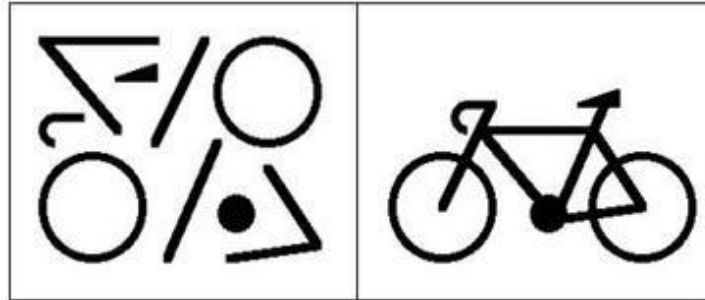
Concluyendo...

- El ser humano es una complejidad de sistemas que nosotros dividimos para entender pero no debemos perder el concepto de totalidad
- La PINE pretende estudiar a la enfermedad como el resultado de la ruptura de un sistema
- Evitar el pensamiento unicausal y simplista



En definitiva,

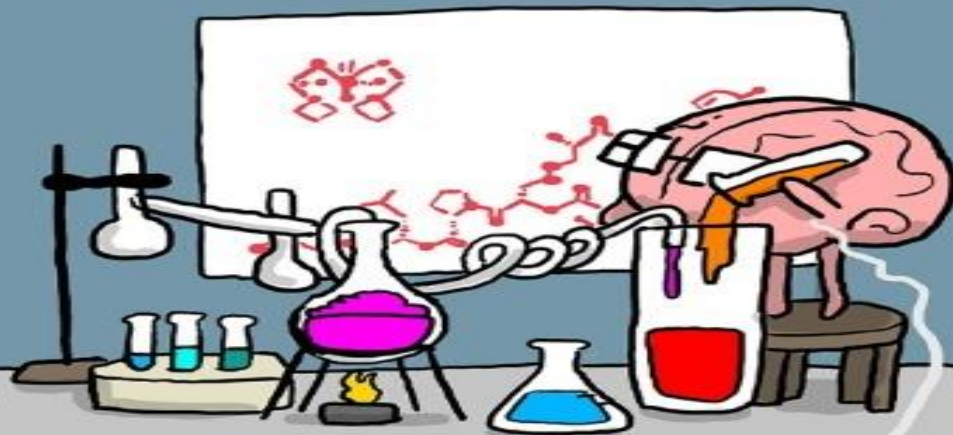
“El todo es más que la suma de sus partes”



Estamos frente a enfermos, más que frente a enfermedades



Creo que
me enamoré.
¿Acaso no es
algo mágico?



Ajá

MUCHAS GRACIAS!!

