



ISSCA

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL APPLICATION

OPTIMIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN MEDICINA REGENERATIVA



Cicatrización, regeneración y reparación de los tejidos:

Los tejidos están constantemente sometidos a fuerzas o estímulos que pueden causar el daño de los mismos. El organismo responde mediante la reparación del mismo, es decir, intenta restaurar el tejido lesionado a su estado original. Así, hablaremos de:

- **Regeneración:** implica la sustitución de componentes tisulares, idénticos a aquellos extirpados o muertos. Se produce en tejidos que son capaces de reconstruirse de forma completa tras el daño (Ej: tejido óseo tras una fractura, regeneración de la superficie epitelial tras una herida cutánea).

La capacidad de regeneración de los tejidos del hombre es limitada y está relacionada con el grado de evolución de cada tejido, así pues la capacidad de los tejidos para poder repararse viene determinada, en parte, por su capacidad regenerativa intrínseca. Según este criterio, los tejidos del cuerpo se dividen en:

1. Tejidos lábiles: las células de estos tejidos se destruyen y reponen continuamente, por maduración a partir de células madre adultas y por proliferación de células maduras. Entre estas células se encuentran las hematopoyéticas de la médula ósea y la mayoría de los epitelios superficiales (cavidad oral, cuello uterino, vagina) ; los epitelios cúbicos de los conductos que drenan los órganos exocrinos; el epitelio cilíndrico del tubo digestivo, útero y trompas de Falopio y el epitelio de transición de las vías urinarias. Estos tejidos se pueden regenerar fácilmente después de una lesión, siempre que se encuentre preservada la reserva de células madre.
 2. Tejidos estables: las células de estos tejidos se encuentran en reposo (fase G₀ del ciclo celular), sin embargo son capaces de dividirse en respuesta a una lesión. Las células estables conforman el parénquima de la mayoría de los órganos sólidos, como hígado, riñón y páncreas y se incluye las células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso. Estos tipos de tejidos (a excepción del hepático) tienen una capacidad limitada de regeneración tras una lesión.
 3. Tejidos permanentes: las células de estos tejidos están diferenciadas de modo permanente y no son proliferativas en la vida posnatal, como ocurre con la mayoría de las neuronas y de las células cardíacas. La reparación predominante es la formación de cicatriz y la lesión es irreversible.
- **Cicatrización** o curación: es una respuesta fibroproliferativa que más que restaurar el tejido, lo "parchea". Se lleva a cabo en tejidos que son incapaces de regenerarse, produciéndose un depósito de tejido conjuntivo, formando una cicatriz. (Ej: curación de heridas en la piel, o reemplazo de células parenquimatosas por tejido conjuntivo en un infarto de miocardio).

Una agresión grave o persistente puede dañar las células parenquimatosas de un tejido y llegar a afectar incluso a su estroma. En este caso, se produce la sustitución del mismo por tejido conjuntivo, que consta de CUATRO FASES:

1. **FASE TEMPRANA:** ANGIOGÉNESIS: formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros vasos preexistentes. * Hemostasis. * Inflamación.
2. **FASE INTERMEDIA:** MIGRACIÓN y PROLIFERACIÓN de FIBROBLASTOS.
3. **FASE TARDIA:** DEPÓSITO de MEC: * Síntesis de colágeno y matriz. * Contracción.
4. **FASE FINAL** Remodelación: maduración y organización del tejido fibroso.

Fibrosis: en inflamación crónica, el daño tisular y la reparación pueden ocurrir al mismo tiempo. En este caso, el depósito de tejido conjuntivo produce una fibrosis. La fibrosis es el depósito anormal de tejido conjuntivo independientemente de la causa.

Curación de las heridas

La reparación de los tejidos lesionados o muertos es crítica para la supervivencia. Cuando se produce la lesión, el huésped responde para eliminar el agente agresor, contener la lesión y preparar las células supervivientes para la replicación.

La curación de una herida es un proceso complejo, aunque generalmente es ordenado e implica una combinación de regeneración y depósito de tejido conjuntivo (fibrosis o cicatriz). La curación se produce cuando los tejidos son incapaces de regenerarse, si se desestructura el tejido conjuntivo subyacente, o después de exudados extensos.

En el caso de ser un daño superficial, se puede curar de manera espontánea en tres fases:

- Inducción de la inflamación por la lesión inicial.
- Formación de tejido de granulación y reepitelización.
- Depósito de MEC y remodelación con contracción de la herida.

Durante la formación del tejido cicatricial se produce la contracción de la herida, debido a los **miofibroblastos**, que pueden reducir la herida inicial hasta un 70% de su superficie inicial. Los miofibroblastos son células intermedias entre fibroblastos y fibras musculares lisas; contienen filamentos de actina y miosina, están rodeadas de material de membrana y entre ellas existen complejos de unión. Aparecen a los dos o tres días de iniciada la reparación de la herida, probablemente derivadas de los *pericitos perivasculares*. La ausencia de miofibroblastos impide la cicatrización final de la herida, mientras que su exceso favorece las contracturas patológicas. En un mes se completa la reparación total de la herida con la colagenización.

Angiogénesis

La angiogénesis es crucial en la inflamación crónica, en la formación de circulación colateral y el crecimiento tumoral. Además es el fenotipo celular que interviene en el tejido de granulación en el proceso reparativo. Los vasos sanguíneos se ensamblan unos a otros gracias a dos procesos:

- **VASCULOGENIA** - creación de la red vascular primitiva a partir de angioblastos, precursores de las células endoteliales (durante el desarrollo embrionario).
- **ANGIOGENIA** o Neovascularización - los vasos preexistentes emiten yemas capilares para formar vasos nuevos. La angiogénesis es una parte esencial de la cicatrización de zonas de lesión, del desarrollo de circulación colateral en áreas de isquemia y del crecimiento tumoral más allá de lo que permite su lecho vascular original. Por ello, los mecanismos subyacentes a esta neovascularización son objeto de una abundante investigación y están empezando a aparecer tratamientos destinados a incrementar el proceso o a inhibirlo. La angiogénesis se puede producir a partir de células precursoras endoteliales (CPE) o por ramificación de los vasos que ya existen.

La angiogénesis comprende muchas etapas:

- Degradación proteolítica de la MB del vaso progenitor, lo que permite la formación de una yema capilar.
- Migración de las células endoteliales desde el capilar original hacia un estímulo angiogénico.
- Proliferación de células endoteliales por detrás del frente de células emigrantes.
- Maduración de las células endoteliales, con inhibición de su crecimiento y organización en tubos capilares. Este paso comprende el reclutamiento y proliferación de pericitos, en los capilares, y de células musculares lisas, en los vasos de mayor calibre, para servir de sostén al tubo endotelial y proveer funciones accesorias.
- Reclutamiento de las células periendoteliales (incluidos los pericitos de los pequeños capilares y las fibras musculares lisas de los vasos más gruesos) que han de servir de sostén a los tubos endoteliales, además de proporcionar una función celular accesoria al vaso.

Estos vasos nuevos son muy permeables porque las uniones interendoteliales aún no se han formado completamente y la transcitosis es muy pronunciada. De hecho, esta gran permeabilidad explica que el tejido de granulación se encuentre con frecuencia edematoso y justifica en parte la persistencia del edema en muchas heridas en fase de curación, mucho tiempo después de que haya cedido la respuesta inflamatoria. En la angiogénesis, influyen varios factores:

1) Los factores de crecimiento y los receptores: muchos factores de crecimiento tienen propiedades angiogénicas, pero el VEGF y las angiopoyetinas (Ang) son importantes en la formación y mantenimiento de los neovasos sanguíneos. Estos factores actuarán sobre los receptores de tirosina kinasa (VEGF-R) que expresan exclusivamente las células endoteliales. El PDGF y sus receptores son importantes para la reclutación de las células periendoteliales.

- 2) Las proteínas de la ECM, como reguladoras de la angiogénesis: las integrinas por ejemplo regulan la motilidad y emigración dirigida a células endoteliales producidas durante la angiogénesis.
- 3) Los inhibidores de la angiogénesis: regulan el desarrollo de los neovasos. Comprenden a ciertas citocinas, proteínas matricelulares, etc.

Matriz Extracelular: Colágeno y Sustancia Fundamental

El espacio que rodea las células, llamado espacio extracelular, contiene un conjunto de macromoléculas, polisacáridos o glucosaminoglicanos, proteínas fibrosas, sales y agua. A este espacio extracelular se le da el nombre de matriz extracelular. Las proteínas estructurales principales son el colágeno y la elastina y las proteínas de adhesión: la fibronectina, la laminina y la entactina. Dependiendo de su composición, la matriz extracelular puede adoptar diversas consistencias: líquida como en el líquido intersticial o en el líquido sinovial, gelatinosa (y rica en proteínas fibrosas) como en los tendones, sólida (y rica en fosfato de calcio) como en los huesos. La membrana basal que separa el tejido epitelial del tejido conectivo es un tipo de matriz extracelular.

Los componentes de la matriz extracelular están sintetizados y secretados por los fibroblastos y condroblastos y luego desglosados por enzimas llamadas MMPs (metaloproteinasas de la matriz).

Estas metaloproteinasas se llaman así porque son enzimas de zinc con actividad endopeptidasa, es decir, que hidrolizan proteínas. La mayoría de las metaloproteinasas son secretadas por las células en el espacio extracelular.

La matriz extracelular desempeña un papel esencial en el establecimiento, mantenimiento y remodelación de la arquitectura tisular. Las MMPs participan en muchos procesos fisiológicos: la embriogénesis, la menstruación, ovulación, la implantación del blastocisto, cicatrización de heridas, la angiogénesis, la migración celular, la morfogénesis. En situaciones patológicas, las MMPs facilitan la extensión de un tumor porque producen alteraciones en la membrana basal de los tejidos epiteliales, metástasis, angiogénesis tumoral y alteración del tejido normal.

El colágeno: las fibras más abundantes son las fibras de colágeno y las producen los fibroblastos. Los condroblastos, las células endoteliales y las células musculares lisas pueden producir también fibras de colágeno. En el microscopio se presentan organizadas en haces ondulados de fibras, paralelos entre ellos y que no se ramifican.

Los colágenos se componen de una triple hélice de tres cadenas polipeptídicas α sintetizada por el fibroblasto, poseyendo una secuencia repetida de gli-x-y. Hoy en día se conocen 27 tipos diferentes de colágeno codificados por 41 genes dispersos en al menos 14 cromosomas. Los colágenos I,II,III son colágenos intersticiales o fibrilares, y los más abundantes. Los colágenos IV, V y VI son colágenos no fibrilares o amorfos, presentes en la membrana basal. El colágeno tipo IV no es fibrilar y es el principal componente de la MB junto con la laminina.

El colágeno se sintetiza a partir de procolágeno, una molécula precursora derivada del preprocolágeno, que se transcribe a partir de los genes del colágeno. Después de la hidroxilación de los residuos de prolina y lisina y de la glicosilación de la lisina, tres cadenas de procolágeno se alinean en fase para formar la triple hélice. El procolágeno es secretado

desde las células y escindido por proteasas para formar la unidad básica de las fibrillas. La formación de fibras de colágeno se asocia con la oxidación de residuos específicos de lisina e hidroxilisina por la enzima lisiloxidasas extracelular. Esto produce una unión cruzada entre las cadenas de las moléculas adyacentes, estabilizando de este modo la disposición ordenada que es característica del colágeno. La vitamina C es necesaria para la hidroxilación del procolágeno, un requerimiento que explica la inadecuada curación de las heridas en el escorbuto.

Dependiendo del tipo, las fibras de colágeno pueden ser muy resistentes: en el tendón pueden soportar una tensión de 500-1000 kg/cm². Son ligeramente extensibles pero no son elásticas.

La producción de fibras de colágeno puede estar alterada por varias causas, enfermedades (Ehlers-Danlos tipo 4,6,7), falta de cofactores (escorbuto: falta de vitamina C, cofactor de la prolina-hidroxilasa), mutaciones genéticas (osteogénesis imperfecta), defectos enzimáticos...

Sustancia fundamental: es un conjunto de proteínas (principalmente ácido hialurónico) sobre el cual se fijan las sales minerales para formar distintos tipos de tejido conjuntivo. La sustancia fundamental se llama también PARS AMORFA. Es un gel amorfo formado por macromoléculas en un medio acuoso.

Se distinguen dos tipos de macromoléculas: las glicoproteínas y los proteoglicanos. Estas dos moléculas están formadas por una asociación de pectina y glúcidos. Los proteoglicanos están formados por glucosaminoglicanos y una cadena proteica. En cuanto a las glicoproteínas, son estructuras ramificadas que no resultan de una polimerización. La sustancia fundamental interviene en la composición de los huesos y es un elemento central que le da su forma.

Hay 6 tipos de glucosaminoglicanos: el ácido hialurónico, el condroitín sulfato 4 y 6, el dermatán sulfato, el queratán sulfato, y heparán sulfato y la heparina.

Remodelado: Metaloproteínas y TIMP

La transición desde el tejido de granulación a la cicatriz implica cambios en la composición de la MEC; incluso después de su síntesis y depósito, la MEC de la cicatriz continúa siendo modificada y remodelada. La degradación de los colágenos y de otros componentes de la MEC la lleva a cabo una familia de metaloproteinasas (MMP) que dependen de iones zinc para su actividad. Además de las metaloproteínas existen las elastasas de los neutrófilos, catepsina G, plasmina y otras serinproteasas que también pueden degradar la MEC. Las metaloproteinasas incluyen *colagenasas intersticiales*, que separan el colágeno fibrilar de los tipos I, II, III; *gelatinasas* o colagenasas tipo IV, que descomponen el colágeno amorfo y la fibronectina; y las *estromelisin*s, que catabolizan diversos componentes de la MEC como proteoglucanos, laminina, fibronectina y colágeno amorfo. El colágeno que los fibroblastos depositan es el *colágeno tipo 3* y son las colagenasas quienes lo transforman en el *colágeno tipo 1*.

Las **MMP** son producidas por fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas epiteliales. Su síntesis y secreción están reguladas por factores de crecimiento y citocinas (**PDGF, EGF, IL-1/TNF**). Sin embargo su síntesis es inhibida por el TGF- β y puede ser suprimida farmacológicamente con esteroides. Se elaboran como precursores inactivos (zimógeno) que han de ser activados por mediadores o proteasas (Ej. plasmina) presentes sólo en los sitios de lesión. Además las colagenasas activadas pueden ser inhibidas

por inhibidores tisulares específicos de las metaloproteasas (TIMP), producidos por la mayoría de las células mesenquimales.

Las MMP y sus inhibidores son esenciales para el desbridamiento de los sitios de lesión y en el remodelado de la MEC.

Mecanismos moleculares que intervienen en la reparación

En el mecanismo de la reparación intervienen numerosos mediadores químicos (factores de crecimiento y citocinas) que van a modular de uno u otro modo la respuesta reparadora, su intensidad y su eficacia final.

Proliferación	epitelial:	EGF,	TGFa,	KGF,	HGF	
Quimiotaxis	de los	monocitos:	PDGF,	FGF,	TGF-b	
Migración	de	fibroblastos:	PDGF,	FGF,	TGF-b	
Proliferación	de	fibroblastos:	PDGF,	EGF,	FGF,	TNF
Angiogénesis:		VEGF,FGF,	Ang		(angiopoyetina)	
Síntesis	de	colágeno:	TGF-b,	PDGF,	TNF	

Secreción de collagenasa: PDGF, FGF, EGF, TNF, inhibe TGF-b

Reparación de los tejidos mesenquimales

Como hemos visto en la reparación de las heridas, el tejido de granulación es el responsable máximo de la reparación de casi todos los tejidos, ya que cubre las deficiencias reparativas de cualquier otro tejido. Su capacidad de regeneración es tan grande que después de inflamaciones puede formar cicatrices en zonas donde previamente no existía ningún tejido, como ocurre después de intervenciones quirúrgicas, o de inflamaciones en cavidades del tipo del peritoneo, pericardio, pleura, trompas de Falopio, apéndice etc. En general, puede decirse que el tejido cicatricial cumple una función reparadora beneficiosa, pero en ocasiones, esta reacción es exagerada y forma cicatrices queloides, o tiene lugar en áreas no apropiadas y condiciona la aparición de adherencias, fibrosis, retracciones, limitaciones funcionales y obstrucciones.

1. **Músculo esquelético y cardíaco:** El músculo esquelético y el músculo cardíaco, por ser tejidos permanentes, no tienen capacidad de división celular, por lo que la reparación tiene lugar a través de un proceso de cicatrización fibrosa. Cuando se necrosa o destruye el tejido muscular, se reemplaza por un tejido de granulación que crece a partir del perimisio y endomisio, para

fabricar colágeno y formar una cicatriz fibrosa. Las fibras musculares alrededor de la cicatriz sufren una hipertrofia por hiperplasia de su RER y aumento de la síntesis de DNA. Así los núcleos aumentan de tamaño e incluso aparecen con varios núcleos semejantes a células multinucleadas, por sufrir divisiones amitóticas. Con el tiempo, las células sufren una hipertrofia, tanto mayor cuanto mayor haya sido la pérdida celular. Si se necrosan fibras aisladas sin lesión del endomisio, como ocurre en el músculo esquelético en la llamada degeneración de Zenker de la fiebre tifoidea, difteria o de algunas viriasis puede haber una regeneración completa de la fibra muscular.

2. **Tendones y fascias:** La reparación de tendones y fascias se produce de forma efectiva, si hay aproximación de los extremos, con la formación de tejido cicatricial. El tejido fibroso de los tendones está poco vascularizado, por lo que después de una rotura, suele haber una isquemia focal de los extremos, que limita las posibilidades de regeneración. Por ello, la reparación se realiza con frecuencia a partir del tejido conectivo que existe alrededor del tendón. Los problemas que presenta esta reparación son las adherencias que se establecen con el tejido circundante, que impiden la correcta movilización del tendón, y disminuyen la resistencia del tejido conectivo neoformado.
3. **Cartílago:** El cartílago hialino es un tejido estable, pero con poca capacidad de regeneración, por lo que su destrucción va seguida de una regeneración incompleta, que no llega a suplir las necesidades funcionales. La ausencia de vasos y la riqueza de sustancia fundamental probablemente juegan un papel esencial en la limitada capacidad de regeneración del cartílago. La formación de tejido conectivo y de fibrocartílago suple el defecto anatómico de la destrucción del cartílago hialino. Sin embargo, en muchas cicatrices de tejido conectivo en tejidos no cartilagosos pueden aparecer islotes de cartílago metaplásico, formados a partir de fibroblastos.
4. **Hueso :** Las fracturas de hueso tienden a curarse espontáneamente siempre que exista una inmovilización y mínima alineación de los cabos de fractura. Las fracturas de hueso pueden mantener intacto el periostio o formar múltiples fragmentos de hueso en el foco de fractura, lo que se denomina fractura conminuta. La fractura puede ser además simple o cerrada si no lesiona la piel, o compuesta y abierta si se rompe la piel y la fractura está abierta al exterior, lo que facilita las infecciones secundarias. En el estadio inicial es preciso que se forme un hematoma entre los dos extremos, lo cual sirve de base a la producción de tejido de granulación a partir del periostio. Este hematoma se acompaña de una inflamación local, especialmente si la fractura es abierta. Si se han separado fragmentos de hueso, estos se necrosan, y hay un tiempo en el que pueden aparecer embolias de grasa, por movilización del tejido adiposo de la médula. La primera reacción ósea proviene del periostio, del que migran células de aspecto fibroblástico, que se transforman en osteoblastos para formar osteoides. Igualmente, muchas células mesenquimales de tejido de granulación del foco adoptan las características morfológicas de los osteoblastos, los cuales forman colágeno con cristales de hidroxapatita, en forma de trabéculas irregulares, que posteriormente son remodeladas por los osteoclastos y calcificadas, para formar el callo de fractura. Así se forman dos callos, uno periférico a partir del periostio, y uno central, a partir del tejido de granulación. En algunos huesos,

como las costillas y la clavícula, se forman grandes callos periféricos, debido a la existencia de músculo, muy unido al periostio, que ayuda a irrigar el foco de fractura. La remodelación y ordenación definitiva del callo es lenta y se debe a la acción coordinada de osteoblastos y osteoclastos siguiendo las exigencias de las fuerzas que actúan sobre el hueso. La remodelación final es muy rápida en los niños y mucho más lenta en los ancianos. La curación de las fracturas óseas precisa de una correcta inmovilización de los extremos del hueso, pero manteniendo un cierto grado de tensión, ya que la trabeculación ósea depende de las fuerzas que en situación normal soporta el hueso. La movilización precoz del hueso es causa de pseudoartrosis o sustitución del hueso por un rodete de tejido conectivo, que puede tener islotes de cartílago y con el tiempo llegar a formar cavidades irregulares a modo de sinoviales; la inmovilización con reposo total del hueso favorece la formación de callos exuberantes y osteoporosis. La unión primaria de dos superficies óseas o artrodesis, es rara de forma espontánea, y frecuentemente utilizada como método quirúrgico.

Regeneración y reparación de las mucosas

Prácticamente todos los epitelios de las mucosas, como la epidermis, tienen una gran capacidad de regeneración, por tratarse de tejidos lábiles. Los epitelios monoestratificados como el epitelio del cérvix uterino se regeneran a partir de células basales de reserva cuando la destrucción celular es superficial, o de las células laterales de reserva, si la destrucción es profunda. Si la destrucción celular es continua, la regeneración del epitelio es hacia metaplasia escamosa.

Las erosiones superficiales de la mucosa intestinal van seguidas de una regeneración completa a partir de las células proliferantes del fondo de las criptas. La regeneración continua con disminución del tiempo de recambio del epitelio condiciona una disminución de la diferenciación de las células y aparición de displasia del epitelio. Este hecho es más evidente en el estómago; así, en las gastritis crónicas la zona regenerativa del cuello de la glándula, situada en la zona superior del tercio medio, se desplaza hacia el fondo de la cripta, al mismo tiempo que tiene lugar una metaplasia entérica. En las úlceras crónicas, la regeneración de la pared se realiza con tejido de granulación, que forma una cicatriz en el fondo, mientras que el epitelio se repara a partir del epitelio de los bordes, que cubre la úlcera inicialmente con una sola capa de células, que posteriormente regeneran toda la mucosa: los fenómenos continuos de regeneración incompleta de las úlceras favorecen la aparición de metaplasia entérica, displasias y neoplasias en los bordes de las úlceras.

Regeneración de glándulas y órganos parenquimatosos

Las glándulas y órganos parenquimatosos están formados por tejidos estables con una limitada capacidad de regeneración, si bien las pérdidas celulares que no alteran la arquitectura del órgano son neutralizadas por una rápida proliferación celular y restitutio ad integrum.

La reparación del hígado está limitada por la conservación de la red de fibras de reticulina, ya que si ésta se altera, la regeneración hepática es lenta, incompleta y anormal.

En el riñón los glomérulos no tienen capacidad de regeneración. El epitelio tubular tiene gran capacidad de regeneración, mientras se mantienen intactas las membranas basales; en situaciones de destrucción parcial del epitelio tubular como en el shock o después del trasplante renal el epitelio tubular en reposo (Go) no necrosado entra rápidamente en el ciclo celular y aparecen mitosis y células epiteliales multinucleadas, que regeneran el sistema tubular en pocos días. En la necrosis total o parcial con destrucción de la membrana basal como ocurre en las pielonefritis agudas, en los infartos o en las necrosis corticales, la regeneración es escasa o nula, y se produce una cicatrización focal o difusa del parénquima renal.

El epitelio que reviste el tracto respiratorio puede regenerarse hasta cierto límite, siempre que no se destruya la estructura de la matriz extracelular subyacente. Las lesiones superficiales a los epitelios traqueal y bronquial cicatrizan por regeneración a partir del epitelio adyacente. El resultado de la lesión alveolar va desde una regeneración completa de la estructura y función hasta la fibrosis incapacitante.

Las glándulas de secreción exocrina como las salivales o el páncreas tienen una capacidad de regeneración más limitada, ya que son capaces de regenerar únicamente las pérdidas de células aisladas. La necrosis o destrucción de masas celulares mayores son reparadas por medio de tejido de granulación y formación de la consiguiente cicatriz. El epitelio de los conductos excretores tiene mayor capacidad de regeneración que los acinos.

Las glándulas de secreción endocrina tienen una capacidad de regeneración muy escasa y solamente las pérdidas de células aisladas pueden ser reemplazadas por células de la misma estirpe. La destrucción más extensa del parénquima va seguida de la aparición de tejido de granulación y cicatricial. Las células indemnes pueden aumentar su capacidad funcional con la hipertrofia subsiguiente. La regeneración es lenta, incompleta y anormal.

El daño cerebral o de la médula espinal es seguido por un crecimiento de los capilares y gliosis (proliferación de astrocitos y microglía). La gliosis equivaldría a la formación de cicatriz de otros tejidos y es permanente.

La capacidad de regeneración del sistema nervioso periférico se puede atribuir al hecho de que la barrera entre la sangre y el nervio no se restaura hasta los dos o tres meses y a la presencia de células de Schwann con membranas basales. La laminina, un componente de la membrana basal, y el factor de crecimiento nervioso (NGF) guían y estimulan el crecimiento de las neuritas.

Factores que modifican la curación de las heridas

En el proceso de reparación de las heridas hay influencias generales y locales, positivas y negativas. Por un lado está la herida limpia y delimitada, en un sujeto joven y en un asiento anatómico bien irrigado como es la cara. Por otro está una herida sucia, irregular, en el pie de un anciano diabético.

A. Factores generales:

1. **Nutrición.** Hipoproteinemias severas: la cicatrización está retrasada por entorpecimiento de la fase anabólica y por la presencia de edema.
2. **Hipovitaminosis C.** Aunque no se conoce el mecanismo exacto, se sabe que en el escorbuto está retrasada la producción de colágeno y por tanto la cicatrización, alteraciones que revierten con la administración de vitamina C. Ya que la vitamina C al igual que el hierro se encargan de la hidroxilación de las fibras de colágeno, para la producción de la triple hélice.
3. **Hipovitaminosis A.** Se cree que influye negativamente en la cicatrización por la acción trófica y protectora del epitelio de la vitamina A.
4. **Anemia.** Una anemia intensa se asocia a vasoconstricción, hipovolemia y aumento de la viscosidad de la sangre, con esto, se produce una disminución prolongada de la tensión tisular de oxígeno, lo que influye negativamente en la curación de las heridas.
5. **Edad.** El tiempo de cicatrización completa de una herida, está directamente relacionado con la edad del paciente, siendo mucho más corto en niños que en personas mayores.
6. **Alteraciones endocrinas.** La obesidad contribuye a la aparición de dehiscencias por aumento de tensión en las líneas de sutura. La diabetes condiciona una serie de anomalías, como la acidosis tisular, la tendencia a la infección y los trastornos vasculares, que dificultan la curación de las heridas.
7. **Fármacos:** ACTH y cortisona. Su uso en dosis altas retarda la síntesis proteica y la fibroplastia.
8. **Infecciones sistémicas.**
9. **Circulación:** La insuficiencia circulatoria determina una disminución local del flujo sanguíneo.
10. **Enfermedades sistémicas crónicas:** Los pacientes con enfermedades sistémicas como lupus eritematoso, neoplasias, diabetes mellitus, artritis reumatoide... sufren un retraso e incluso una incapacidad para cicatrizar heridas.
11. **Corticosteroides:** Algunas hormonas influyen en la cicatrización de las heridas. Son especialmente importantes los corticoides, que a su efecto antiinflamatorio hay que unir el retraso en la formación de tejido de granulación y en la síntesis de colágeno.

B. Factores locales:

1. Aporte sanguíneo. Cuanto mejor sea la vascularización de la zona herida, mejor cicatrizará. En la cara las heridas curan más rápido que en las extremidades inferiores. La hipertensión venosa facilita el edema y dificulta la cicatrización.
2. Tipo de herida: las heridas limpias con poca necrosis, se reparan antes que las que tienen bordes desgarrados y/o con necrosis tisular.
3. Tamaño de la herida: cuanto mayor sea el tamaño de la herida, más tiempo tardará en curarse
4. Ubicación de la herida: una herida en la piel no puede contraerse en los lugares donde la piel está separada de los huesos por escaso tejido. Las

- lesiones cutáneas en tales zonas, en especial las quemaduras, requieren a menudo injertos de piel debido a que sus bordes no pueden unirse.
5. Distracción. La presencia de colecciones hemáticas, serosas o cuerpos extraños, facilitan la infección, por lo que también retrasan la cicatrización.
 6. Radiaciones. Las radiaciones ultravioleta aceleran la curación de las heridas. Sin embargo, las radiaciones ionizantes retrasan la curación por retrasar la formación de tejido de granulación e impedir las mitosis de células endoteliales y fibroblastos.
 7. Inervación. Se ha demostrado que la piel denervada cicatriza igual que la piel inervada adecuadamente, sin embargo la alteración de las aferencias nerviosas con la pérdida de los mecanismos de defensa incitados por la sensación de dolor facilita la aparición de complicaciones que impiden la cicatrización.
 8. Infección. Las heridas infectadas no cicatrizan. Si no se toman las medidas oportunas (desbridamiento, lavados, cierre de cavidades...) la infección es la regla y la causa más importante de cicatrices retardadas y defectuosas.
 9. Agentes corrosivos. El uso indiscriminado de ciertos antisépticos que pueden dañar los tejidos, retrasa lógicamente la cicatrización.

Nutrición y Regeneración tisular

Los alimentos en su conjunto y los nutrientes que los componen ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento correcto del sistema inmune. Como hemos visto anteriormente, el sistema inmunológico juega un papel primordial en la reparación y regeneración tisular.

En este taller revisaremos los nutrientes que tienen mayor influencia en el funcionamiento y desarrollo del sistema inmune. La relación entre nutrición e inmunidad es un campo muy atractivo y complejo. La nutrición es un componente importante y determinante de la respuesta inmune.

Los datos epidemiológicos existentes relacionan la presencia de déficits nutricionales con desequilibrios inmunitarios e incremento del riesgo de infecciones. Los alimentos en general y particularmente los nutrientes ejercen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento adecuado del sistema inmune. En ese sentido es lógico pensar que cualquier desequilibrio nutricional podría afectar a la competencia del sistema inmune y en consecuencia la regeneración de los tejidos se verá afectada..

Un aspecto importante es la respuesta del sistema inmune intestinal, que se activa frente a agentes infecciosos y es capaz de diferenciar entre agentes peligrosos e inoos. Pero en condiciones patológicas la respuesta del sistema inmune intestinal puede reaccionar frente a estructuras propias, dando lugar a enfermedades autoinmunes o bien frente a agentes externos alimentarios inoos.

Del concepto de nutriente como componente presente en los alimentos, asimilado por nuestro organismo y utilizado para obtener energía, para reparar tejidos, o para regular diferentes procesos metabólicos hemos pasado al de inmunonutriente, que además de

proporcionar los beneficios anteriores expuestos, es capaz de influir en el sistema inmunitario. Se han identificado hasta la fecha numerosos componentes de la dieta que poseen acción inmunoestimuladora. Enumeramos los inmunonutrientes más importantes, definiremos sus características y valoraremos su uso y eficacia en la práctica clínica diaria en base a la evidencia científica actual.

MARCADORES DEL ESTADO NUTRICIONAL

Podemos evaluar el estado nutricional de un individuo mediante un estudio antropométrico completo, una valoración dietética con la que nos hacemos una idea de los hábitos dietéticos e ingesta habitual de la persona, mediante parámetros bioquímicos como la albúmina o la prealbúmina, observaciones clínicas o mediante evaluaciones funcionales.

Solicitaremos estudios de laboratorio que incluyen:

Hemograma completo, hepatograma, perfil lipídico (HDL, LDL, Colesterol total, Triglicéridos), eritosedimentación, proteína C reactiva, glucosa, Hb glicosilada, ácido urico, apolipoproteína A-1, apolipoproteína B, lipoproteína a (Lpa), Ferritina, ácido fólico, vitamina B12, parathormona, fósforo sérico, magnesio sérico, zinc sérico, cobre sérico, selenio sérico, 25 OH colecalciferol, homocisteína, DHEA-S, cortisol matinal, Vitamina C, proteinograma, globulinas, complemento.

EFECTO DE LOS NUTRIENTES SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Las vitaminas, minerales y los elementos traza ejercen un papel importante como cofactores de muchas vías metabólicas y se consideran esenciales para la integridad y el perfecto funcionamiento del sistema inmune. Algunos micronutrientes como la vitamina A (beta-caroteno), ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, hierro, zinc, cobre y selenio, ejercen efectos inmunomoduladores e influyen en la susceptibilidad del huésped a sufrir infecciones.

La función de las células del sistema inmunitario está fuertemente influenciada por el balance o equilibrio entre las sustancias antioxidante y prooxidantes, de forma que una alta proporción de agentes antioxidantes ejerce un papel fundamental en la protección de las células inmunocompetentes frente al estrés oxidativo.

En los últimos años ha cobrado importancia el rol del intestino, su microbiota y la permeabilidad intestinal, en la actividad del sistema inmunológico. Sin duda una absorción intestinal afectada repercutirá en forma negativa en la regeneración tisular no sólo por el

aporte disminuido de nutrientes sino también por afectación directa del sistema inmunológico.

ROL DEL INTESTINO EN LOS PROCESOS DE SALUD/ENFERMEDAD

MICROBIOTA, DISBIOSIS, PERMEABILIDAD INTESTINAL

El intestino es el mayor reservorio de gérmenes del organismo y constituye su mayor superficie mucosa. Factores que incluyen la edad, la genética y la alimentación pueden influir sobre la composición de la microbiota intestinal.

La microbiota intestinal se puede considerar como un órgano que se adquiere después del nacimiento. Está compuesta por una gran diversidad de bacterias que cumplen múltiples funciones, las cuales pueden ser modificadas por diferentes factores. Ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a un órgano metabólico, con funciones en la nutrición, en la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica.

La microbiota intestinal es diversa, única para cada persona y variable entre individuos. Tiene enzimas que transforman polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente el ácido acético, propiónico y butírico. Los dos primeros se absorben a la circulación portal, y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica, por lo que se considera que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana constituyen alrededor del 10% de toda la energía que se absorbe. La cantidad de AGCC en el colon y en la sangre son importantes para la inmunoregulación del hospedero. Desde el punto de vista nutricional, las bacterias del intestino desempeñan una función muy importante, ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta; así como, en la síntesis de micronutrientes como la vitamina K, vitamina B12, el ácido fólico y en la absorción de electrolitos y minerales.

El término microbiota (micro-biota) hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, incluso, más que el suelo, el subsuelo y los océanos. El ecosistema microbiano del intestino incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. A las alteraciones de la microbiota intestinal en relación con la respuesta adversa del hospedero se le ha denominado disbiosis, la cual convierte al intestino vulnerable a los estados de enfermedad local y sistémica.

Actualmente lo que se discute no es lo que los probióticos aportan a las personas sanas, sino cuál es su mecanismo de actuación. El ecosistema intestinal está constituido por la interrelación entre la microbiota, el epitelio de la mucosa y la inmunidad del intestino.

Cualquier factor o evento que afecte uno de estos componentes, repercute sobre los demás, e impacta negativamente sobre el proceso salud enfermedad. El tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal constituye la masa linfoide de mayores dimensiones del organismo, la cual está relacionada con su capacidad de respuesta inmunológica.

Entre el hospedero y la microbiota intestinal existe una permanente comunicación e intercambio de señales e información, que regulan, por una parte, el equilibrio entre las diferentes especies de microorganismos que conviven con él, y por otra, la respuesta del hospedero hacia estos agentes externos. Las interacciones entre microorganismos, epitelio y tejidos linfoides intestinales son múltiples, diversas en sus características, y continuas, de modo que remodelan constantemente los mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad, adaptándolos al ambiente microbiano. La distribución de la microbiota intestinal a lo largo del tubo digestivo no es homogénea sino que sigue un gradiente próximo-distal; las concentraciones de microorganismos son bajas en el duodeno, aumentan paulatinamente desde el yeyuno y el íleo, hasta alcanzar sus máximos en el colon.

La luz intestinal contiene una enorme cantidad de noxas capaces de producir daño a nivel local y sistémico, cuyo origen puede ser: alimentos (antígenos, lectinas), microorganismos y sus toxinas (virus, parásitos, bacterias, endo y exotoxinas) y secreciones (ácido clorhídrico, enzimas y sales biliares).

Composición de la barrera intestinal:

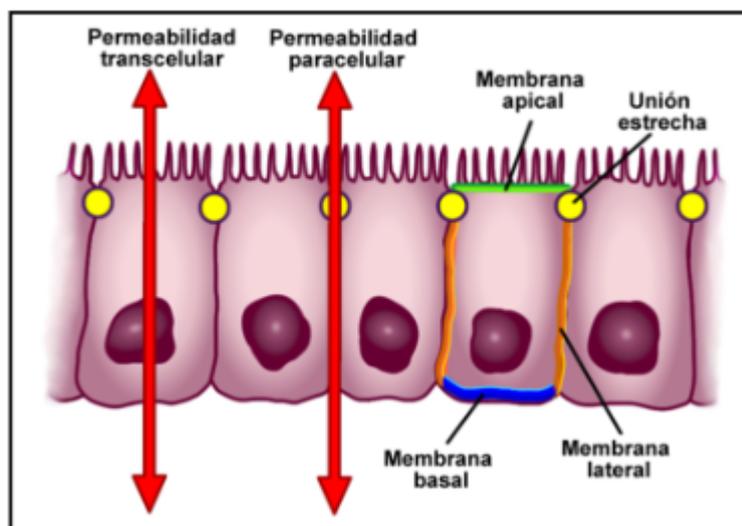
1- Barrera preepitelial: el ácido clorhídrico limita la proliferación de bacterias. Su inhibición facilita la colonización por gérmenes enteropatógenos o sobrecrecimiento de la flora indígena. Las secreciones pancreáticas, biliar e intestinal son ricas en IgA secretora. Las sales biliares ejercen acción bacteriostática, y su obstrucción se asocia a mayor incidencia de endotoxemia y disfunción renal en posoperados de cirugía biliar. Las células de Paneth intervienen en el control de la población bacteriana. La motilidad intestinal es el factor más importante para impedir el estancamiento y sobrecrecimiento bacteriano. La inhibición con antibióticos de la flora bacteriana indígena (en torno a 500 especies), sobre todo la anaerobia, favorece la instalación de gérmenes enteropatógenos.

2- Barrera epitelial: las células de la mucosa están dispuestas en empalizada y recubiertas por mucus e IgA. Tiene capacidad de expresar moléculas presentadoras de antígenos a los linfocitos de la mucosa, e intervienen activamente en la iniciación de la respuesta inflamatoria local secretando IL-8 (importante señal quimiotáctica para neutrófilos) ante la presencia de toxinas o penetración bacteriana en la membrana epitelial. Durante la digestión el flujo aumenta entre dos y tres veces, y durante el ejercicio intenso se reduce hasta en 80 %, lo cual se contrarresta con una mayor extracción de O₂. El flujo esplácnico de arteriolas y vénulas está regulado por la endotelina, interleuquinas, óxido nítrico, bradiquinina y prostaciclina. El sistema simpático, parasimpático, sensorial primario y nervioso entérico, regulan el flujo a través de sus terminaciones neuronales. A su vez, actúan factores circulantes, como gastrina, o péptido vasoactivo intestinal con acción vasodilatadora, y la angiotensina II.

3- Barrera posepitelial: cuando una noxa atraviesa la barrera intestinal puede ser destruida total o parcialmente por macrófagos, procesada o no por el sistema inmunológico, y/o alcanzar el torrente sanguíneo, linfa y peritoneo. Existe un mecanismo de tolerancia oral para evitar conflictos inmunológicos con antígenos habituales de la luz, inhibiendo una respuesta sistémica e induciendo secreción de IgA para excluir los antígenos a la luz (según la dosis o tipo de antígeno). Es decir, que en condiciones normales se trata de una inflamación controlada ante antígenos habituales, pero en situaciones de fallo de la barrera preepitelial o epitelial, permite una entrada masiva de antígenos, microorganismos, toxinas u otros inflamógenos, que pueden desencadenar intolerancia inmunológica local y sistémica, aun cuando la noxa en cuestión sea destruida o neutralizada en la mucosa intestinal.

Las células epiteliales de la pared intestinal se mantienen en contacto íntimo mediante proteínas de sellado localizadas en los espacios intercelulares. Su función bioquímica primordial es la absorción selectiva de moléculas. Otras poblaciones celulares en la pared intestinal tienen función de presentadoras de antígenos y constituyen la primera línea de defensa frente a sustancias reconocidas por los linfocitos B y T. Finalmente, el epitelio intestinal también posee células Paneth y células caliciformes que secretan péptidos antimicrobianos a la luz intestinal.

Respecto de la permeabilidad intestinal se han descrito dos rutas básicas de transporte de moléculas: la vía transcelular y la vía paracelular. La vía transcelular permite el paso de moléculas a través de la membrana de las células epiteliales en la región luminal y hacia la región basolateral. Esta vía comprende los transportes pasivo y pasivo facilitado que no dependen del gasto energético; así como el transporte activo, dependiente de hidrólisis de ATP. Por otro lado, la vía paracelular incluye la difusión selectiva de moléculas a través de los espacios intercelulares, cuya eficiencia depende de un poro formado por complejos de proteínas de uniones estrechas también conocidas como “tight junctions”.



La zonulina es el único modulador fisiológico de las uniones estrechas intercelulares bien conocido actualmente. Se trata de una molécula que modula reversiblemente la permeabilidad de la pared intestinal, a través de las uniones estrechas intercelulares para regular el movimiento bidireccional de líquidos, macromoléculas y leucocitos, entre el torrente sanguíneo y el intestino, lo que permite el paso de los nutrientes adecuados y

bloquea el de nutrientes incompletamente digeridos, químicos, toxinas y microorganismos. Esto evita la colonización con microorganismos del intestino proximal.

La producción aumentada de zonulina, abre las uniones estrechas de la pared intestinal, por lo que el intestino pierde su capacidad de barrera protectora y pasan a la sangre sustancias que no deberían pasar, lo que puede ocasionar reacciones que desembocan en el desarrollo de un creciente número de enfermedades, aunque menos del 10 % de las personas con mayor susceptibilidad genética las desarrollan, lo que sugiere la existencia de un fuerte desencadenante ambiental, que afecta también al progreso y pronóstico de estas. Una teoría es que pueden estar involucrados los antígenos absorbidos por el intestino previamente, cuando la mucosa intestinal está dañada, y ya existe un aumento de la permeabilidad intestinal.

El descubrimiento del papel de la permeabilidad intestinal en el desarrollo de enfermedades desbarata las teorías tradicionales, y sugiere que estos procesos pueden ser detenidos si se impide la interacción entre los genes y los factores ambientales desencadenantes, a través del restablecimiento de la función de la barrera intestinal dependiente de la zonulina, aunque este es un tema en estudio, ya que se ha demostrado que solamente el aumento de la permeabilidad intestinal no determina la presencia de estas afecciones en todos los pacientes.

Otro aspecto importante relacionado con la importancia del tubo digestivo en la aparición de diferentes enfermedades, es la variación genética en los sistemas de defensas antioxidantes que pueden afectar el estrés oxidativo. Esta respuesta se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y acumulación de especies reactivas, y la capacidad del organismo para manejarla mediante antioxidantes endógenos y exógenos. Los antioxidantes exógenos obtenidos de la dieta incluyen la vitamina C, E y carotenoides. La variación genética individual que afecta a las proteínas implicadas en la captación, utilización y metabolismo de los antioxidantes exógenos, pueden alterar las concentraciones séricas, la exposición a células diana y su contribución subsecuente al estrés oxidativo.

ARTRITIS REUMATOIDEA Y PROBIÓTICOS

Los suplementos con probióticos pueden tener un efectos benéficos en los pacientes con Artritis Reumatoide.

Los alimentos probióticos son alimentos con microorganismos vivos que permanecen activos en el intestino y ejercen importantes efectos fisiológicos. Ingeridos en cantidades suficientes, pueden tener efectos beneficiosos, como contribuir al equilibrio de la microbiota intestinal (conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios del cuerpo) y potenciar el sistema inmune.

Se ha realizado un estudio para determinar los efectos de los suplementos de probióticos en el estado clínico y metabólico de pacientes con Artritis Reumatoide. En este estudio participaron 60 personas con esta enfermedad con edades entre 25-70 años, que fueron asignadas al azar en dos grupos: 30 recibieron cápsulas con suplemento de probióticos (*Lactobacillus acidófilus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium bifidum*) y 30 recibieron placebo, durante 8 semanas.

Después de las 8 semanas los participantes del grupo de tratamiento con probióticos tuvo una mejora en el DAS28 (índice utilizado para valorar la actividad de la enfermedad), disminución significativa de los niveles de insulina en suero, disminución de los niveles de colesterol (lipoproteínas de baja densidad o “colesterol malo”) y disminución de la PCR (Proteína C reactiva o marcador de la inflamación) en comparación con el grupo placebo.

En general los resultados del estudio demuestran que tomar suplementos probióticos durante 8 semanas en personas con Artritis Reumatoide tiene efectos beneficiosos en el DAS28, en los niveles de insulina, en función de las células B (células del sistema de defensa) y niveles de la PCR.

INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA SOBRE EL HUESO

En numerosos modelos experimentales murinos se ha demostrado que la microbiota intestinal es imprescindible para la maduración del sistema inmunológico desde el nacimiento. La mucosa intestinal es un lugar de intercambio de moléculas con la luz intestinal. Hay una comunicación entre la luz intestinal y la submucosa que se hace a través del espacio paracelular. El intestino controla el tráfico molecular e impide el paso de moléculas con un tamaño superior a 3.5 kDa. Las células inmunes, entre ellas linfocitos T y células dendríticas interactúan con la flora microbiana intestinal que emigran a los ganglios linfáticos e inducen respuestas inmunes pro o anti-inflamatorias. La inmunidad innata, a través de la activación de los receptores similares a “toll” (TLR) tiene un destacado papel en el mantenimiento de la barrera intestinal y el control de las bacterias patógenas. Las bacterias intestinales producen una extraordinaria cantidad de metabolitos y antígenos. Entre esos metabolitos destacan cadenas cortas de ácidos grasos (SCFA) y el polisacárido A que activan la inmunidad innata y esta, a su vez, promueve la diferenciación de linfocitos T. Algunos metabolitos son absorbidos y llegan hasta los receptores de las células óseas, concretamente al TLR2, que responde a peptidoglicanos, el TLR4, que responde a lipopolisacáridos, y el TLR5, que responde a flagelina. Aunque el paso a través de la mucosa está restringido, sí permite que algunos antígenos bacterianos alcancen la submucosa y puedan activar directamente el linfocito T. El resultado es el aumento de células CD4+ naïve que son promocionadas hacia líneas de respuesta Th17, Th1 y T-reg. Como resultado, hay una elevación de IL6, IL23 e IL1. Durante la última década se ha desarrollado la osteo inmunología, que nos ha permitido conocer que la regulación del metabolismo óseo está estrechamente relacionada con el sistema inmunológico. La activación de la inmunidad innata y adaptativa por la microbiota explica en gran medida su influencia sobre el hueso. La expansión de células Th17 tiene como resultado final la activación del sistema RANK-RANKL-OPG. Al incremento de la expresión de IL17, le acompañan el de otras citocinas proinflamatorias, TNF, IL1, IL6, y también RANKL, así como niveles bajos de IFN gamma. Este patrón de citocinas promueve una intensa actividad osteoclastogénica y un aumento de la resorción ósea, no solo por el incremento de la producción de RANKL por los linfocitos, sino por el estímulo de TNF, IL 1 e IL 6 sobre la expresión de RANKL por otras células óseas. A pesar de que la relación intestino-hueso es predominantemente inmunológica, se conocen otros mecanismos implicados. Uno de ellos es la activación de las vías de señalización de RUNX y OPG de las células óseas por los metabolitos bacterianos SCFA, que modulan directamente la formación y mineralización ósea. La OPG bloquea la acción del RANKL y, por tanto, la osteoclastogénesis. Esto conlleva una reducción de la

resorción ósea y el desarrollo de una neta acción anabólica ósea. Por otro lado, el aumento de la producción de serotonina activa el eje intestino-cerebro, y se acompaña también de efectos óseos, como se ha podido comprobar al observar un aumento de la masa ósea tras el bloqueo de la producción de serotonina. Otras influencias endocrinas se producen a través del aumento en la producción de IGF-I intestinal, cuya acción anabólica ósea es bien conocida.

Microbiota y hueso in vivo

En los últimos 5 años se han publicado numerosas evidencias de la influencia de la microbiota en el hueso en situaciones “in vivo”. Varios estudios han explorado el comportamiento del tejido óseo en ausencia de microbiota. Cuando los ratones son aislados de contacto con gérmenes desde el nacimiento, desarrollan más hueso cortical y trabecular que los controles con microbiota convencional. Estos ratones tienen menos linfocitos T CD24+, menos citocinas osteoclastogénicas y menos osteoclastos en su médula ósea. A las 9 semanas de vida su masa ósea es casi 40% mayor que la de los controles. Este crecimiento se revierte acercándose a los valores controles cuando se restituye la flora intestinal. Este tipo de estudios tiene un sesgo en relación con la microbiota “normal” de los animales controles, ya que hay que contar con las diferencias entre los centros de investigación debidas a la situación ambiental y la alimentación de cada animalario. Otro modelo que ha sido muy estudiado es la modificación de la flora bacteriana con antibióticos. Administrados a dosis infraterapéuticas aumentan la masa ósea y previene la pérdida ósea que se observa tras la ovariectomía. Estos cambios se han observado con penicilina y tetraciclina, y pueden considerarse un dato más de la relación entre microbiota y hueso. En una reciente revisión, se señala la posible relación de este fenómeno con la industria alimentaria, en la que se utilizan antibióticos para conseguir un aumento de peso de distintos animales, y se pregunta si este aumento de peso puede ser en parte debido al aumento de su masa ósea.

Microbiota y hueso en la deficiencia estrogénica

La base etiopatogénica de la osteoporosis postmenopáusica y experimental por ovariectomía es la deficiencia estrogénica. Este déficit explica la pérdida ósea que se observa en ambas situaciones y se acompaña de un incremento de los niveles de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la potenciación de la osteoclastogénesis. También se aumenta la expresión de RANKL que procede de varios tipos de células: hematopoyéticas, linfocitos T y B, osteoblastos y osteocitos. La mayor parte del RANKL se produce habitualmente en el osteocito, pero en la mujer postmenopáusica se observa además una expansión de células T y B que expresan RANKL, TNF e IL 1. Esta sobreexpresión de citocinas es, en parte, responsable de la mayor pérdida ósea relacionada con la falta de estrógenos. De hecho, el bloqueo de estas citocinas con anticuerpos monoclonales se acompaña de una reducción de la pérdida ósea. Además, se potencia la respuesta celular Th17 en animales ovariectomizados y en la mujer con osteoporosis postmenopáusica, en la que los niveles séricos de IL17 están elevados. En esta acción participan TGF-beta, IL6, IL1 y TNF. Los estrógenos bloquean esta respuesta, a la vez que reducen las células Th17 y previenen la pérdida ósea asociada a la ovariectomía. Pero, ¿cuál es la situación de la microbiota intestinal en esta situación de insuficiencia estrogénica? La disminución de esteroides sexuales aumenta la permeabilidad intestinal por la debilitación de la barrera. Esta circunstancia conduce a un aumento de translocación bacteriana y de los niveles de citocinas proinflamatorias. El incremento de la permeabilidad se debe a una reducción de la transcripción de algunas proteínas, como las de la familia Claudin (Claudin 2,3 y 15), necesarias para mantenerla integridad estructural y

funcional de las uniones “gap” intercelulares en el endotelio de la mucosa intestinal. Este aumento de la permeabilidad permite la llegada a la submucosa de mayor carga antigénica bacteriana, con el consiguiente incremento de la respuesta inmune con expansión de células Th17 y de expresión de citocinas proinflamatorias. También aumentan los niveles circulantes de endotoxina. Estos mecanismos son responsables, al menos en parte, del aumento de la resorción ósea que se observa cuando se reducen los niveles de estrógenos.

Manipulación de la microbiota y su repercusión en el hueso: prebióticos y probióticos

Los prebióticos son ingredientes de la alimentación no digeribles que son capaces de cambiar la actividad del microbioma. Muchos son fibras que se encuentran en muchas hortalizas. Son necesarios para el mantenimiento de la biodiversidad de la flora intestinal. Las bacterias disponen de enzimas para la digestión de estas fibras, a la vez que se producen metabolitos como los SCFA que entre otras cosas estimulan la actividad innata y permiten restaurar la integridad y las mejores condiciones de la mucosa intestinal. Los probióticos son microorganismos viables que se administran con la alimentación con la intención de modificar la flora intestinal. A la vez, y de ese modo, confieren beneficios en salud, entre ellos en la salud ósea. Son usados desde la antigüedad para la fermentación de productos lácteos. Los más conocidos son microorganismos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Numerosos estudios han proporcionado datos acerca de la influencia de la manipulación de la microbiota sobre el hueso. En diversos modelos animales, la administración de probióticos consigue aumentar la masa ósea y prevenir la pérdida ósea que aparece tras la ovariectomía. Así se ha comprobado con el uso de *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus reuteri*. Curiosamente esta cepa no consigue los mismos resultados según el sexo en los machos consigue un aumento de la masa ósea, pero en las hembras solo en las ovariectomizadas. Algunos autores han encontrado que la leche de soja fermentada con *Lactobacillus* tiene un efecto óseo similar a los bisfosfonatos. En algunos estudios, la prevención de la pérdida ósea se observa principalmente en el hueso cortical pero no en el trabecular. En estos animales se encontró una reducción de citocinas proinflamatorias, TNF e IL 1, así como una reducción de la activación de células T que se observa en la ovariectomía. El mecanismo por el que los probióticos actúan sobre el metabolismo óseo no es suficientemente conocido y probablemente es diferente con cada uno de las cepas microbianas. Se ha comprobado que estas bacterias tienen capacidad para la producción de vitaminas D, C y K, todas ellas fundamentales para el mantenimiento de la salud ósea. Otro mecanismo invocado es la influencia de los SCFA en la reducción de PTH, que se ha observado en algunos estudios y que contribuiría a disminuir la resorción ósea. En presencia de fitoestrógenos procedentes de la dieta, como las isoflavonas de la soja, algunas bacterias producen metabolitos que aumentan su biodisponibilidad y la actividad estrogénica. Por otra parte, algunos lactobacilos consiguen un efecto antiinflamatorio intestinal con producción de citocinas proinflamatorias TNF, IL1, IL6 e IL17. Por último, se ha encontrado que el *Lactobacillus helveticus* aumentaría la absorción intestinal de calcio y podría contribuir de este modo a un aumento de la masa ósea.

GENERALIDADES PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

Es importante mencionar, en primer lugar, las definiciones de los términos probiótico, prebióticos, y simbiótico.

Probióticos: Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas. La mayoría de los productos probióticos contienen microorganismos de los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus* *Bifidobacterium*, incluidos en la categoría “Generalmente Considerados Seguros”, en inglés GRAS (Generally Regarded as Safe), por los organismos reguladores internacionales. Estos géneros pertenecen al grupo de bacterias ácido lácticas, por su capacidad de producir ácido láctico. Aunque la mayoría de los microorganismos probióticos clasificados como GRAS pertenecen a los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* Y algunos *Streptococcus*, también se describen otras bacterias y levaduras, como por ejemplo *Saccharomyces boulardii*.

Condiciones que debe reunir una especie bacteriana para ser considerado probiótico:

- Origen Humano
- Resistencia a un pH bajo
- Capacidad de adherirse al epitelio intestinal (prevención de la adhesión de patógenos e inmunomodulación)
- Capacidad para sobrevivir y multiplicarse en el intestino (colonización del tracto intestinal humano)
- Seguridad a nivel clínico y en el uso alimentario (no patógenas ni tóxicas).
- Capacidad de producción de sustancias antimicrobianas (inactivación de patógenos en el intestino, normalización de la flora intestinal).
- Acción antagonista frente a bacterias patógenas (exclusión competitiva de patógenos)
- Validación clínica de sus efectos beneficiosos para la salud
- Capacidad de permanecer viables durante un período de envasado hasta su consumo, conservando todas sus propiedades beneficiosas

Prebióticos: Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped.

Tabla II
Principales bacterias de los géneros Lactobacillus y Bifidobacterium usadas como probióticos

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. delbrueckii bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>
<i>L. rhamnosus GG</i>	<i>B. brevis</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. adolescentis</i>

Simbióticos: Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos. Su objetivo es favorecer el desarrollo/actividad de los probióticos y prebióticos componentes para potenciar sus propiedades saludables, generando un efecto sinérgico entre ellos. Por tanto, se espera un efecto beneficioso superior al de la suma de los generados, separadamente, por sus integrantes. Los microorganismos probióticos se comercializan en diferentes formatos, desde añadidos a alimentos hasta liofilizados vehiculizados a través de complementos alimenticios. Pero actualmente, como vía de administración de microorganismos probióticos más popular y difundida, tendríamos que destacar las leches fermentadas y yogures. La leche fermentada es un producto lácteo obtenido por medio de la fermentación de la leche por la adición de bacterias que la acidifican y que son responsables de las transformaciones metabólicas en los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, que conducen al desarrollo de su sabor y textura característicos. Fundamentalmente se utilizan cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Uno de los tipos más conocidos de leches fermentadas es el yogur, en el cual, sólo dos tipos de bacterias son las encargadas de la fermentación, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus del-brueckii* subsp. *Bulgaricum*.

En concreto, las bacterias ácido lácticas han demostrado ser eficaces en reducir y/o eliminar varias toxinas, mutágenos y carcinógenos; promover la apoptosis; sintetizar y liberar numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento, compuestos de la coagulación y otras sustancias bioactivas, y modular los mecanismos de defensa inmunológica innata y adaptativa.

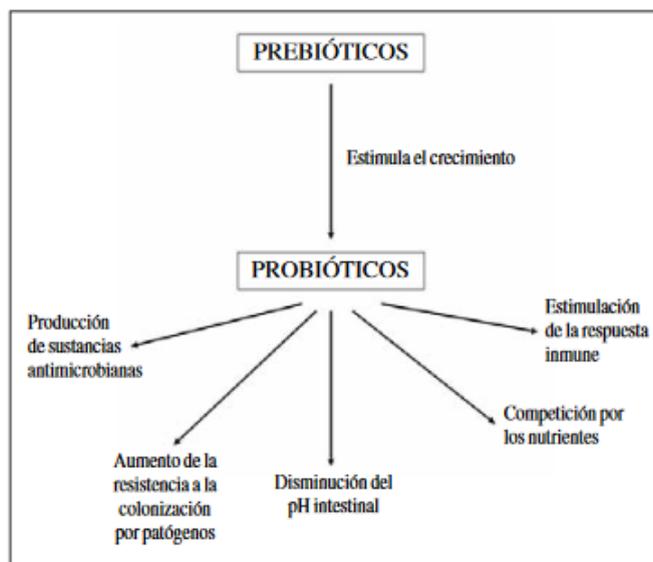


Fig. 1.—Probióticos y prebióticos. Sinergias y mecanismos de acción.

PROBIÓTICOS NATURALES

Una manera fácil de incorporar los probióticos es a través de los suplementos, pero también existen una gran cantidad de alimentos naturales que se pueden consumir para mejorar nuestra microbiota intestinal:

Kefir, chucrut, yogurt, kombucha, kimchi, vinagre de manzana, aceitunas, encurtidos, miso, pan de masa madre.

Se deben consumir diariamente y tener la precaución que no estén pasteurizados.

SUPLEMENTACIÓN

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Las vitaminas liposolubles (A, D y E) desempeñan un papel fundamental, ya que poseen importantes funciones que regulan la respuesta inmunitaria, como ayudar a la correcta diferenciación de tejido epitelial o estimular la producción de células indispensables para el correcto funcionamiento del sistema inmune como leucocitos, anticuerpos, etc.

Vitamina A

Es una vitamina liposoluble que se almacena en el hígado.

Hay dos tipos diferentes de vitamina A que se encuentran en la alimentación.

- La vitamina A preformada se encuentra en productos de origen animal como carne de res, pescado, aves de corral y productos lácteos.
- La provitamina A, se encuentra en alimentos de origen vegetal, como frutas y verduras. El tipo más común de provitamina A es el betacaroteno.

La vitamina A también está disponible en suplementos dietéticos. En la mayoría de los casos se presenta en forma de acetato de retinilo o palmitato de retinilo (vitamina A preformada), betacaroteno (provitamina A) o una combinación de vitamina A preformada y provitamina A.

Hay otros carotenoides menos famosos que el beta-caroteno pero que igualmente tienen poderosas propiedades terapéutico-nutricionales, que aunque no se transformen en Vitamina A, vale la pena mencionar: la luteína, la zeaxantina y el licopeno, todos con capacidad antioxidante.

Los carotenoides se encuentran en frutas, hortalizas y semillas.

Funciones

La vitamina A ayuda a la formación y al mantenimiento de dientes, tejidos blandos y óseos, membranas mucosas y piel sanos. Se conoce también como retinol, ya que produce los pigmentos en la retina del ojo.

Esta vitamina favorece la buena vista, especialmente ante la luz tenue. También juega un papel para tener un embarazo y una lactancia saludables.

La vitamina A se encuentra de dos maneras:

Retinol: el retinol es una forma activa de vitamina A. Se encuentra en los hígados de animales, la leche entera y algunos alimentos fortificados.

Carotenoides: los carotenoides son tintes (pigmentos) de color oscuro. Se encuentran en alimentos de origen vegetal y que pueden transformarse en una forma activa de vitamina A. Hay más de 500 carotenoides conocidos. Uno de ellos es el betacaroteno.

El betacaroteno es un antioxidante. Los antioxidantes protegen las células del daño causado por sustancias llamadas radicales libres. Se cree que los radicales libres:

- Contribuyen al desarrollo de ciertas enfermedades prolongadas y
- Juegan un papel en los procesos del envejecimiento.

Al comer alimentos con fuentes de betacaroteno, pueden reducir el riesgo de cáncer.

Causas de hipovitaminosis

La deficiencia de vitamina A suele ser debida a

- Dieta que ha sido deficiente en vitamina A durante un prolongado período de tiempo

Esta deficiencia es frecuente en zonas del mundo donde escasean los alimentos ricos en vitamina A, tales como

- Hígado de animales y de pescado
- Verduras de color naranja, amarillo y verde oscuro, y frutas de color amarillo y naranja
- Huevos
- Productos lácteos enriquecidos

Por ejemplo, la carencia de vitamina A se produce en Asia meridional y oriental, donde el arroz corriente, que no contiene vitamina A, es el alimento principal. El arroz dorado tiene mayor cantidad de betacaroteno y puede reducir la carencia de vitamina A.

Los trastornos que afectan a la absorción intestinal de las grasas también pueden reducir la absorción de la vitamina A liposoluble y aumentar el riesgo de presentar una carencia de esta vitamina A. Algunos de estos trastornos son la diarrea crónica, la celiaquía, la fibrosis quística, ciertos trastornos pancreáticos y la obstrucción de vías biliares. La cirugía del intestino o del páncreas puede causar el mismo efecto.

Las alteraciones hepáticas pueden interferir en el almacenamiento de la vitamina A. (La mayor parte de la vitamina A del organismo se almacena en el hígado).

La carencia de vitamina A es frecuente entre las personas que han sufrido una carencia grave de proteínas y calorías durante mucho tiempo. Las personas con este trastorno no consumen suficiente vitamina A y el uso y el almacenaje de vitamina A están alterados.

Síntomas

Un síntoma temprano de déficit de vitamina A es la ceguera nocturna, causada por un trastorno de la retina. Al cabo de poco tiempo, el blanco de los ojos (conjuntiva) y las córneas se resecan y se engrosan (xerofltámia). La xeroftalmía es particularmente frecuente en los niños con una carencia aguda de calorías y de proteínas, lo que incluye una ingesta inadecuada de vitamina A. Pueden aparecer depósitos espumosos (manchas de Bitot) en el blanco de los ojos. La córnea reseca se ablanda y se ulcera, lo que da lugar a la ceguera. En los países en desarrollo, la carencia de vitamina A es una causa frecuente de ceguera.

La piel se vuelve seca y escamosa, y el revestimiento de los pulmones, del intestino y de las vías urinarias se hace más grueso y se endurece.

El sistema inmunológico no funciona normalmente, lo que aumenta la probabilidad de infecciones, sobre todo en los lactantes y en los niños.

El crecimiento y el desarrollo del niño pueden ralentizarse. Más de la mitad de los niños con carencia grave de vitamina A pueden morir.

Diagnóstico:

- Evaluación médica
- Análisis de sangre
- Alivio de los síntomas cuando se toman suplementos de vitamina A

Se sospecha la carencia de vitamina A basándose en los síntomas, como la ceguera nocturna.

Se pueden medir la concentración de vitamina A en la sangre. Sin embargo, las concentraciones no disminuyen hasta que la carencia es grave, porque el cuerpo almacena grandes cantidades de vitamina A.

Para ayudar a confirmar la deficiencia de vitamina A, se pueden recetar suplementos de vitamina A para comprobar si con ellos se alivian los síntomas.

Suplementación:

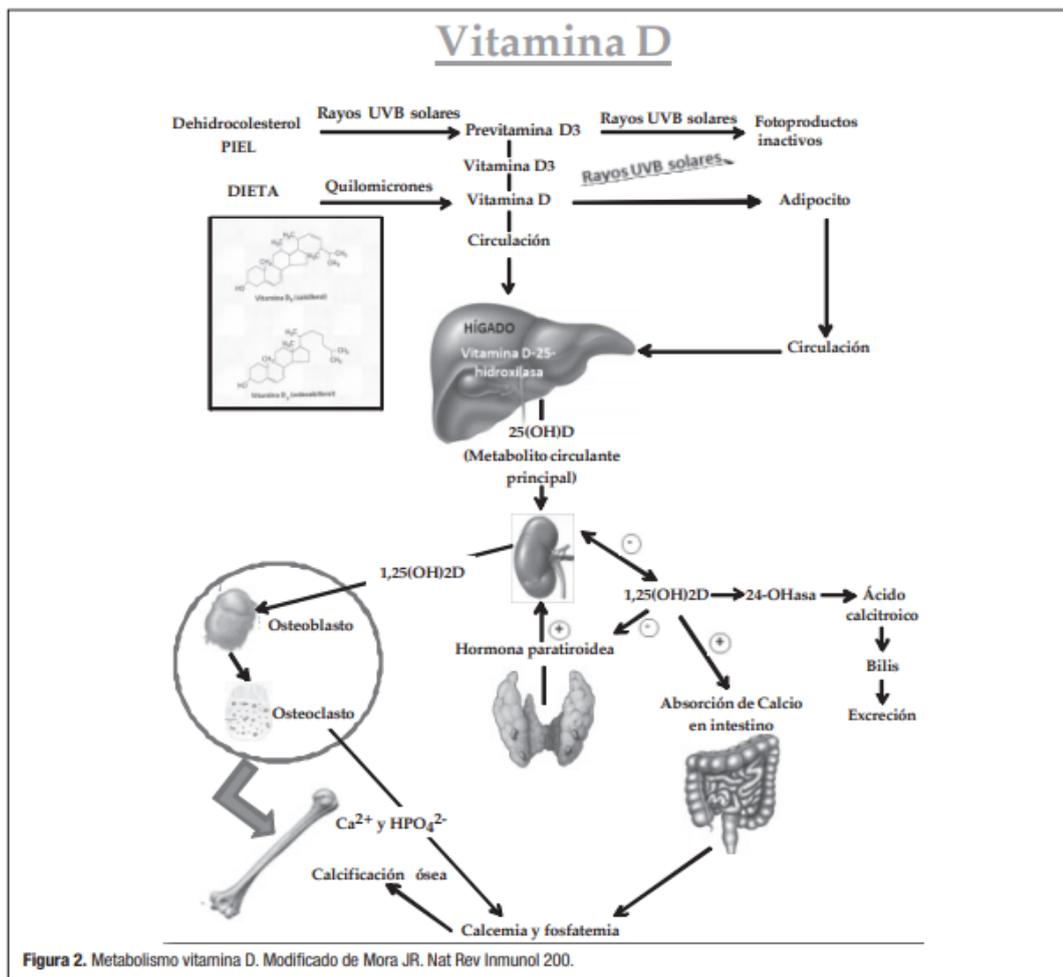
La dosis recomendada es de una cápsula al día. En general, el tratamiento no **debe** sobrepasar dos semanas.

En caso de deficiencia grave de vitamina A se recomienda tomar 2 cápsulas (100.000 UI de vitamina A) al día durante 3 días, seguido de 1 cápsula (50.000 UI de vitamina A) al día durante 2 semanas. Nombre comercial: Tanvimil A presentaciones por 50.000 UI y por 100.000UI. cápsulas.

Vitamina D

Las dos fuentes principales de obtención de vitamina D son la luz solar y a través de la dieta. La radiación solar ultravioleta (longitudes de onda entre 290-315 nm) penetra en la piel y convierte la molécula 7- hidroxicolesterol en previtamina D₃ , que rápidamente es convertida en vitamina D₃ . La exposición excesiva a la luz solar no causa intoxicación de vitamina D ya que el exceso de previtamina D₃ o de vitamina D₃ es destruida por la propia luz solar. La previtamina D es hidroxilada en el hígado a 25-OH vitamina D₃ , que es la forma principal

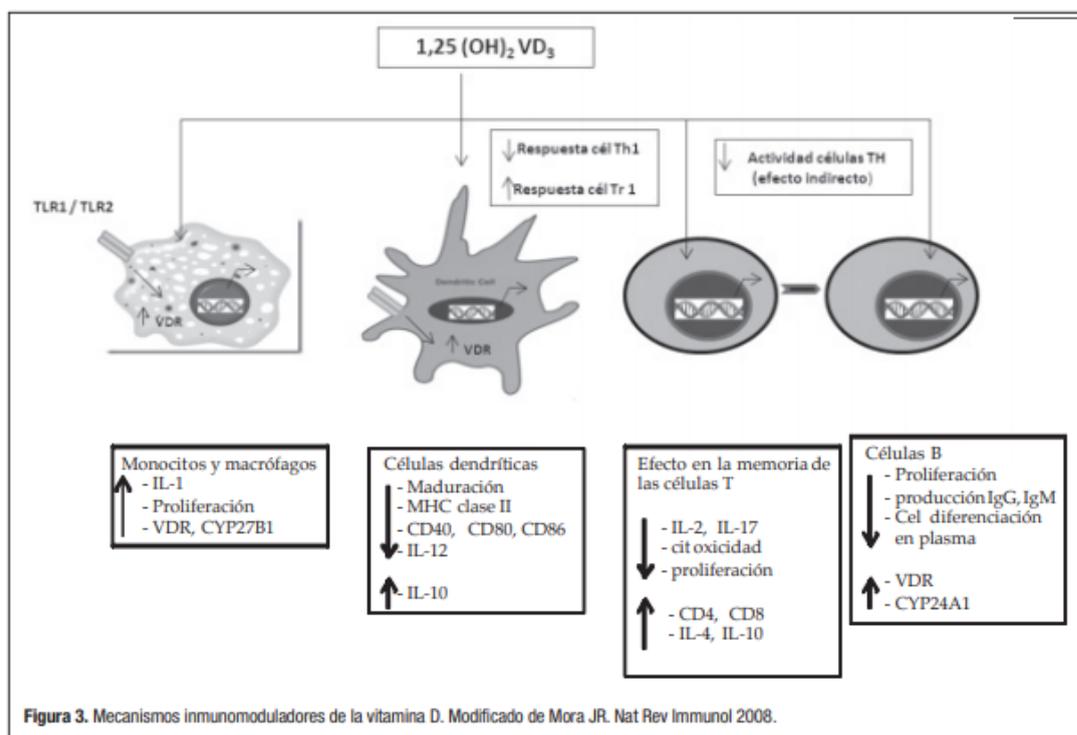
de circulación, y se rehidroxila en los riñones mediante la acción de la proteína citocromo P450 a 1,25 vit D, que actúa sobre el sistema inmune. La vitamina D ejerce sus efectos positivos sobre diferentes tipos de células inmunitarias: macrófagos, células dendríticas, células T y B. Los macrófagos y las células dendríticas expresan receptores de vitamina D. Los efectos de la vitamina D en las células inmunitarias afectan de tal forma que pueden activar o inhibir varios mediadores de nuestra respuesta inmune.



Papel de la Vitamina D en el sistema inmune

- Potente modulador del sistema inmune, sobre todo cuando se metaboliza a la forma 1,25-OH D₃
- Implicada en la proliferación y diferenciación celular
- La mayoría de las células de sistema inmune son encargadas de expresar los receptores de vitamina D, excepto las células B.

- Mejora la inmunidad innata mediante el aumento de la diferenciación de los monocitos a macrófagos.
- El déficit de vitamina D se correlaciona con una mayor susceptibilidad a padecer infecciones debido a una alteración de la inmunidad innata localizada y debido a defectos en la respuesta inmune celular específica del antígeno.
- La vitamina D inhibe la maduración de las células dendríticas reduciendo la capacidad para inducir la proliferación de células T y la producción de citoquinas; favoreciendo una respuesta tipo Th2
- La suplementación con vitamina D (1,25-OH D3) en individuos con trastornos autoinmunes, junto con una dieta rica en calcio, ejerce un efecto inhibitor sobre la progresión de la patología (se promueve una respuesta tipo Th2 inhibiendo la respuesta tipo Th1).



Se dispone de revisiones en las se exponen el papel de la vitamina D en la obesidad. Niveles bajos de vitamina D son frecuentes en pacientes obesos, probablemente debido al secuestro por parte del tejido adiposo de la molécula 1,25 (OH) D relacionándose con mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica, la

mayoría de ellos presentan déficit de vitamina D, se debería detectar de forma rutinaria sus niveles en estos pacientes.

Suplementación vía oral:

- Para adultos deficientes en vitamina D: 50.000 UI de vitamina D₂ o D₃ semanales durante 8 semanas para alcanzar las cifras objetivo de 25 OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 1.500-2.000 UI/día. Otra opción es indicar 100.000 UI por mes.
- Para obesos, pacientes con malabsorción y pacientes tratados con fármacos que afectan el metabolismo de vitamina D: 6.000 a 10.000 UI/día de vitamina D₂ o D₃ para alcanzar las cifras objetivo de 25 OH vitamina D seguidas por dosis de mantenimiento de 3.000-6.000 UI/día.

Estas recomendaciones se basan en la asunción de que la relación entre la dosis recibida de vitamina D₂ y/o D₃ y la respuesta de 25 OH vitamina D sérica se ajusta a una recta de regresión con una relación constante en la que por cada 100 UI/día de vitamina D ingerida, 25OH vitamina D aumenta 1 ng/ml (2,5 nmol/l)

VITAMINA E

La vitamina E, gracias a su potente acción antioxidante, es el antioxidante liposoluble más importante, ya que protege a las membranas lipídicas del daño oxidativo causado por los radicales libres y la peroxidación de los lípidos. Mejora y optimiza la respuesta inmunitaria. La suplementación con esta vitamina mejora la proliferación de los linfocitos y la producción de IL-2, mejora la actividad citotóxica de las células NK y aumenta la actividad fagocítica por los macrófagos alveolares causando un aumento de la resistencia contra agentes infecciosos. En los humanos la función inmunitaria se ve disminuida con la edad, lo que se conoce como immuno-senescencia, y está relacionada con un aumento de la susceptibilidad a infecciones y posibles enfermedades neoplásicas. Recientes revisiones han confirmado el papel de la vitamina E y la inmunidad en el hombre, especialmente en los ancianos. Una suplementación en estos individuos supone una mejora en general de la función inmunitaria ya que altera la respuesta Th2 anti-inflamatoria. Se ha visto que la suplementación en adultos sanos supone un aumento de la proliferación de células T, una mejora del coeficiente CD4+/ CD8+ y una disminución de los parámetros de estrés oxidativo.

Debido a su función antioxidante, la vitamina E se consume durante los procesos oxidativos, por lo que se necesitaría mayor cantidad de esta vitamina en función de la implicación de los factores desencadenantes de estrés oxidativo (consumo de dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados, presencia de ciertas patologías y envejecimiento). Se han realizado numerosos estudios de suplementación en ancianos institucionalizados a los que se administraba altas dosis de vitamina E, observándose una mejora de la inmunidad humoral y de la inmunidad celular.

La dosis de suplementación para mayores de 19 años es de 30 UI de vitamina E sintética.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Las vitaminas hidrosolubles (B6 , ácido fólico, B12, C) representan un grupo esencial de nutrientes para el sistema inmunitario ya que realizan numerosas funciones que regulan la respuesta inmunitaria de nuestro organismo frente a posibles ataques externos (virus, bacterias,...).

Complejo vitamínico B

El complejo de vitamina B generalmente incluye la vitamina B1 (tiamina), la vitamina B2 (riboflavina), la vitamina B3 (niacina/niacinamida), la vitamina B5 (ácido pantoténico), la vitamina B6 (piridoxina), la vitamina B12 (cianocobalamina) y el ácido fólico. Sin embargo, algunos productos no contienen todos estos ingredientes y algunos pueden incluir otros, como la biotina, el ácido para-aminobenzoico (PABA), el bitartrato de colina y el inositol.

TIAMINA

La vitamina B1, también llamada Tiamina o Aneurina, es un nutriente esencial para los humanos y muchas otras especies, cuya total ausencia acarrea la muerte. Su deficiencia provoca serios problemas de salud como polineuritis grave (Beri Beri), encefalopatías y deterioro cognitivo. Los suplementos de Tiamina han demostrado un poderoso efecto restaurador en muchas patologías neurodegenerativas, incluyendo la Esclerosis Múltiple, así como en la cognición. Se ha establecido con certeza que la Tiamina es imprescindible en la

fabricación de mielina por parte de las células gliales (específicamente los oligodendrocitos) sin la cual la función neuronal se deteriora por completo.

Tanto aprender cosas nuevas como recordar lo ya experimentado requiere el reclutamiento de impulsos bioeléctricos provenientes de partes diversas del cerebro. Este tráfico de información, al ser repetido, transforma la estructura física de la vaina de mielina procedida por las células gliales, que como una funda viviente protege a las neuronas y regula sus interconexiones. Dado que estimula la generación de mielina, el aprendizaje, ya sea intelectual o motor, moviliza la materia blanca de las células gliales remodelando, literalmente, el cerebro. Siempre se pensó que era en los puntos de conexión entre neuronas -las sinapsis- donde se concretaba el aprendizaje. Sin embargo, por sí solas, las sinapsis neuronales integran solo algunos reflejos elementales. La densidad y distribución de la vaina de mielina sobre los axones neuronales tiene así un rol crucial en el aprendizaje y la ejecución motora, regulando la velocidad de transmisión de los impulsos bioeléctricos en las redes neuronales.

La **tiamina** puede favorecer el desarrollo muscular y la recuperación, alivia el estrés y la tensión muscular. El consumo de **tiamina** puede aumentar la energía y resistencia, reduce la fatiga inducida por el ejercicio, permitiendo el correcto metabolismo energético.

Las deficiencias de Tiamina se manifiestan bastante rápido en personas que consumen excesivo alcohol (mas de 10 unidades por semana), en diabéticos, en personas mayores de 60 o que han recibido cirugía bariátrica y en quienes usan diuréticos crónicamente (en especial furosemida).

Los primeros síntomas de la deficiencia de **tiamina** son indefinidos; incluyen cansancio, irritabilidad, mala memoria, inapetencia, trastornos del sueño, malestar abdominal y pérdida de peso.

SUPLEMENTACIÓN

Deficiencia de vitamina B1 grave (Beriberi)

10-25 mg IM o IV, o 10-50 mg/día por vía oral durante 2 semanas, después 5-10 mg/día por vía oral durante 1 mes.

En la terapia de deficiencias leves crónicas, las **dosís** varían entre 5-30 mg/día, en una o varias tomas.

RIBOFLAVINA (B2)

La riboflavina (B2) es una vitamina hidrosoluble, esto quiero decir que no presenta depósito en nuestro cuerpo y que lo consumido se elimina principalmente por orina. Por lo que deben ser ingeridas regularmente para conservar esta reserva.

Es importante para el crecimiento, desarrollo y funcionamiento de las células del organismo. La riboflavina ayuda a convertir los alimentos que consume en energía que necesita.

algunas personas tienen más inconvenientes que otras para obtener suficiente riboflavina:

- atletas vegetarianos (en especial los vegetarianos con dieta estricta que no consumen lácteos ni huevos) Los huevos, las vísceras, las carnes magras y la leche son buenas fuentes de riboflavina.
- mujeres embarazadas y mujeres en período de lactancia, así como sus bebés
- vegetarianos estrictos
- personas que no consumen lácteos
- personas con trastornos genéticos que causan carencia de riboflavina (como el síndrome infantil de Brown-Vialetto-Van Laere)

La carencia de riboflavina causa trastornos en la piel, llagas en las comisuras de la boca, labios hinchados y quebrados, pérdida de cabello, dolor de garganta, trastornos hepáticos y problemas del sistema reproductivo y nervioso. La carencia grave de riboflavina a largo plazo causa escasez de glóbulos rojos (anemia), lo cual produce debilidad y cansancio. También opaca el cristalino (se presentan cataratas) que afectan a la visión.

La cantidad de riboflavina necesaria depende de la edad y el sexo. A continuación se indican las cantidades promedio recomendadas por día en miligramos (mg):

- | Etapa de la vida | Cantidad recomendada |
|--|----------------------|
| Adolescentes varones de 14 a 18 años de edad | 1.3 mg |
| Adolescentes mujeres de 14 a 18 años de edad | 1.0 mg |

Hombres 1.3 mg Mujeres 1.1 mg

Mujeres y adolescentes embarazadas 1.4 mg

Mujeres y adolescentes en período de lactancia 1.6 mg.

NIACINAMIDA (B3)

Hay dos formas de vitamina B3: Una forma es la niacina, la otra es la niacinamida. La niacinamida se encuentra en muchos alimentos incluidos levadura, carne, pescado, leche, huevos, verduras, frijoles y cereales. La niacinamida también se encuentra en muchos suplementos vitamínicos del complejo B. Además puede formarse en el cuerpo gracias a la ingesta de niacina en la dieta.

La niacinamida puede formarse en el cuerpo gracias a partir de la niacina. La niacina se transforma en niacinamida cuando se ingiere en cantidades mayores a las que el cuerpo necesita. La niacinamida es fácilmente disuelta en agua y bien absorbida cuando se ingiere. La niacinamida es necesaria para el correcto funcionamiento de las grasas y azúcares en el cuerpo para mantener las células sanas.

La niacinamida se ingiere para prevenir la carencia de vitamina B3 y condiciones relacionadas como la pelagra. La niacinamida además se ingiere para tratar el acné, la diabetes, el cáncer oral, la artrosis y muchas otras condiciones.

La niacinamida se aplica también en la piel para tratar el acné, el eccema y otras condiciones de la piel.

Condiciones en las que la suplementación con B3 mejoran:

- **Acné.** La investigación preliminar muestra que la ingesta de comprimidos que contienen niacinamida y otros ingredientes durante 8 semanas mejora la apariencia de la piel en personas con acné. Otra investigación muestra que la aplicación de una crema que contiene niacinamida mejora la apariencia de la piel en personas con acné.
- **Diabetes.** Cierta investigación muestra que la ingesta de niacinamida podría ayudar a prevenir la pérdida de producción de insulina en niños y adultos en riesgo de sufrir diabetes tipo 1. Podría además prevenir la pérdida de producción de insulina y

disminuir la dosis de insulina necesaria en los niños recientemente diagnosticados con diabetes tipo 1. Sin embargo, la niacinamida no parece prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 1 en niños con riesgo de contraerla. En personas con diabetes tipo 2, la niacinamida parece ayudar a proteger la producción de insulina y mejorar el control de azúcar en la sangre.

- **Altos niveles de potasio en la sangre (hiperfosfatemia).** Los altos niveles de fosfato pueden estar causados por una disminución de la función renal. En personas con insuficiencia renal, hemodializados y con altos niveles de fosfato en la sangre, la ingesta de niacinamida parece ayudar a disminuir los niveles de fosfato cuando se ingieren con o sin aglutinantes de fosfato.
- **Cáncer de cabeza y cuello.** La investigación muestra que la ingesta de niacinamida mientras se realiza un tratamiento de radioterapia y un tipo de tratamiento llamado carbógeno podría ayudar a controlar el crecimiento del tumor y elevar la supervivencia en ciertas personas con cáncer de laringe. La ingesta de niacinamida a la vez que se realiza un tratamiento de radioterapia y carbógeno parece beneficiar a las personas con cáncer de laringe que también están anémicas. También parece ayudar a las personas con tumores y falta de oxígeno.
- **Cáncer de piel.** La ingesta de niacinamida parece ayudar a prevenir la formación de un nuevo cáncer de piel o de manchas precancerosas (queratosis actínica) en personas con antecedentes cáncer de piel o queratosis actínica.
- **Artrosis.** La ingesta de niacinamida parece mejorar la flexibilidad articular y disminuir el dolor y la inflamación. Además, muchas personas con artrosis que toman niacina podrían necesitar menos analgésicos.

La ingesta óptima de niacina para la promoción de la salud y prevención de enfermedades crónicas no es aun conocida. La IDR (16 mg EN/día para hombres y 14 mg EN/día para mujeres) es obtenible fácilmente consumiendo una dieta variada y debería prevenir una deficiencia en la mayoría de las personas. Siguiendo la recomendación del Instituto Linus Pauling de tomar a diario un suplemento multivitamínico/mineral que contenga el 100% del Valor Diario (VD) para niacina, aportará diariamente al menos 20 mg de niacina.

PANTOTEICO (B5)

El ácido pantoténico es una vitamina, también conocida como vitamina B5. Se encuentra ampliamente distribuida tanto en el reino vegetal como animal y abunda en la carne, las verduras, los granos de cereales, las legumbres, los huevos y la leche.

El ácido pantoténico (también llamado vitamina B5) ayuda a convertir los alimentos que consumimos en la energía que necesitamos. Es importante para muchas funciones en el organismo, especialmente la fabricación y descomposición de las grasas.

La deficiencia grave puede causar entumecimiento y ardor en las manos y los pies, dolor de cabeza, cansancio extremo, irritabilidad, desasosiego, problemas para dormir, dolor de estómago, acidez estomacal, diarrea, náuseas, vómitos y pérdida del apetito.

Se está estudiando la forma de ácido pantoténico llamada pantetina para ver si ayuda a reducir el colesterol total, la lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL o “malo”) y las concentraciones de triglicéridos. También se está estudiando para ver si aumenta las concentraciones de lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL o “bueno”). Los resultados de estos estudios hasta ahora son prometedores.

La recomendación dada por la Junta de Nutrición y Alimentos es de 5 mg/día de ácido pantoténico para adultos. Una dieta variada debería proveer ácido pantoténico suficiente para la mayor parte de la gente. Siguiendo la recomendación de tomar un suplemento multivitamínico-mineral diariamente, que contenga el 100% del Valor Diario (VD) de ácido pantoténico asegurará una ingesta de al menos 5 mg/día.

PIRIDOXINA (B6)

La vitamina B6 es importante para la síntesis del grupo hemo y los ácidos nucleicos y en el metabolismo de lípidos, hidratos de carbono y aminoácidos.

La piridoxina ayuda a mantener sanos los nervios y la piel, luchar contra las infecciones, mantener normales las concentraciones de azúcar en la sangre, elaborar glóbulos rojos y hacer que algunas enzimas funcionen correctamente. La piridoxina está formada por un grupo de compuestos relacionados (piridoxina, piridoxal y piridoxamina) que se encuentran en los cereales, los frijoles, los guisantes, las nueces, la carne vacuna, la carne de aves, el pescado, los huevos y las bananas. Es soluble en agua (se puede disolver en agua). La insuficiencia de piridoxina puede causar llagas en la boca y la lengua, y trastornos neurológicos. La piridoxina está en estudio para la prevención del síndrome de mano-pie

(trastorno causado por algunos medicamentos contra el cáncer que se caracteriza por dolor, hinchazón, adormecimiento, cosquilleo o enrojecimiento de las manos o los pies).

La **deficiencia secundaria de vitamina B6** suele ser el resultado de

- Desnutrición calórico-proteica
- Malabsorción
- Alcoholismo
- Uso de fármacos que inactivan la piridoxina (p. ej., antiepilépticos, isoniacida, cicloserina, hidralacina, corticosteroides y penicilamina)
- Pérdida excesiva durante la hemodiálisis

En raras ocasiones, la deficiencia secundaria es el resultado de un aumento de la demanda metabólica (p. ej., en el hipertiroidismo).

Algunos errores congénitos del metabolismo raros pueden afectar el metabolismo de la piridoxina.

La deficiencia de vitamina B6 causa neuropatía periférica y un síndrome similar a la pelagra, con dermatitis seborreica, glositis y queilosis y, en los adultos, puede causar depresión, confusión, anomalías en el EEG y convulsiones.

En raras ocasiones, la deficiencia o la dependencia provocan convulsiones en los lactantes. Las convulsiones, especialmente en los lactantes, pueden ser refractarias al tratamiento con anticonvulsivos.

Puede desarrollarse también anemia normocítica, microcítica o sideroblástica.

Se recomienda que todos los adultos mayores tomen un suplemento multivitamínico/mineral diariamente, el cual usualmente contiene por lo menos 2 mg de vitamina B₆.

CIANOCOBALAMINA (B12)

Es una vitamina hidrosoluble (se disuelve en agua). Después de que el cuerpo utiliza estas vitaminas, las cantidades sobrantes salen del organismo a través de la orina.

El cuerpo puede almacenar vitamina B12 por años en el hígado.

Funciones

La vitamina B12, al igual que las otras vitaminas del complejo B, es importante para el metabolismo de proteínas. Ayuda a la formación de glóbulos rojos en la sangre y al mantenimiento del sistema nervioso central.

La vitamina B12 se encuentra naturalmente en alimentos de origen animal, como pescado, carne, aves, huevos, leche y productos lácteos. La vitamina B12 generalmente no está presente en los alimentos vegetales. Los cereales fortificados para el desayuno son una fuente disponible de vitamina B12. Para los vegetarianos, hay más disponibilidad de esta vitamina para el cuerpo en estos cereales. Algunos productos nutricionales de levadura también contienen vitamina B12.

El cuerpo absorbe mucho mejor la vitamina B12 de las fuentes animales que de las fuentes vegetales. Las fuentes de vitamina B12 que no provienen de fuentes animales tienen diferente cantidad de B12. Se piensa que no son fuentes buenas de esta vitamina.

Efectos secundarios

La deficiencia de vitamina B12 ocurre cuando el cuerpo no recibe o no puede absorber la cantidad de vitamina que el cuerpo necesita.

- La deficiencia ocurre en personas que:
- Son mayores de 50 años.
- Siguen una dieta vegetariana o vegana.
- Han tenido una cirugía de estómago o intestinal, como la cirugía para bajar de peso.
- Tienen afecciones digestivas como la enfermedad celíaca o la enfermedad de Crohn

Hable con su proveedor de atención médica acerca de tomar suplementos de vitamina B12.

Los niveles bajos de vitamina B12 pueden causar:

- Anemia
- Anemia perniciosa
- Pérdida del equilibrio
- Entumecimiento u hormigueo en brazos y piernas
- Debilidad

Recomendaciones

La vitamina B12 suplementaria puede encontrarse en lo siguiente:

- Casi todos los multivitamínicos. El cuerpo absorbe mejor la vitamina B12 cuando se toma junto con otras vitaminas del complejo B, como niacina, riboflavina, vitamina B6 y magnesio.
- Una forma recetada de vitamina B12 se puede administrar en inyección o como gel nasal.
- La vitamina B12 también está disponible en una forma que se disuelve bajo la lengua (sublingual).

Debido a que la malabsorción y la deficiencia de vitamina B₁₂ son más comunes en adultos mayores, se recomienda que los adultos mayores de 50 años tomen entre 100 a 400 µg/día de vitamina B₁₂ suplementaria.

VITAMINA C

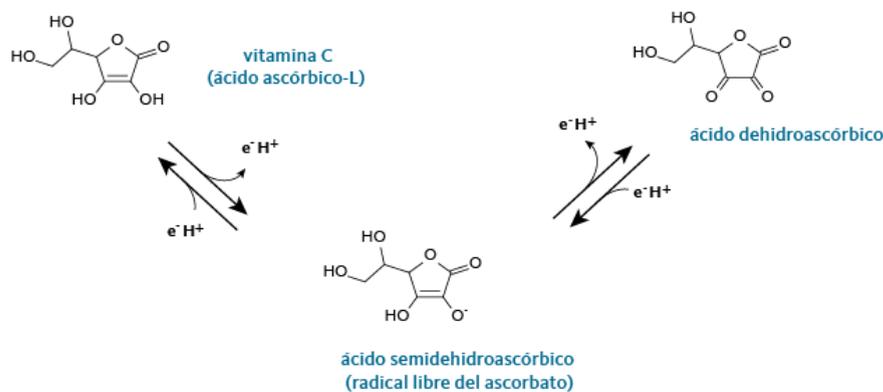
La vitamina C (ácido ascórbico-L) es un potente agente reductor, lo que significa que dona electrones fácilmente a las moléculas receptoras. Con relación a este potencial de oxidación-reducción (redox), dos funciones principales de la vitamina C son como un antioxidante y como un cofactor de enzima.

La vitamina C es el principal antioxidante no enzimático, soluble en agua, en el plasma y los tejidos. Incluso en pequeñas cantidades, la vitamina C puede proteger a las moléculas indispensables para el cuerpo, como las proteínas, los lípidos (grasas), los carbohidratos y los ácidos nucleicos (ADN y ARN), del daño causado por los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno (ERO) que se generan durante el metabolismo normal, por las células

inmunitarias activas y por la exposición a toxinas y contaminantes (p. ej., ciertos medicamentos de quimioterapia y humo de cigarrillo). La vitamina C también participa en el reciclado de la reacción redox de otros antioxidantes importantes; por ejemplo, la vitamina C regenera la vitamina E de su forma oxidada.

El papel de la vitamina C como un cofactor también está relacionado con su potencial redox. Al mantener metales unidos a enzimas en sus formas reducidas, la vitamina C asiste funciones mixtas de oxidasas en la síntesis de varias biomoléculas críticas. Estas enzimas son monooxigenasas o dioxigenasas. Los síntomas de la deficiencia de vitamina C, tales como la cicatrización deficiente de las heridas y el letargo, probablemente se deben al deterioro de estas reacciones enzimáticas dependientes de la vitamina C que conduce a la síntesis insuficiente de colágeno, carnitina, y catecolaminas. Además, varias dioxigenasas involucradas en la regulación de la expresión de genes y el mantenimiento de la integridad del genoma requieren vitamina C como un cofactor. De hecho, la investigación ha descubierto recientemente el papel crucial que desempeñan las enzimas, como las TET dioxigenasas y las demetilinas de **histonas** con dominio de Jumonji, en el destino de las células y los tejidos. Estas enzimas contribuyen a la regulación epigenética de la expresión de genes al catalizar reacciones involucradas en la desmetilación del ADN y las histonas.

Figura 1. Vitamina C



La vitamina C (ácido ascórbico-L) es un donante de electrones. La vitamina C puede donar secuencialmente dos electrones. La vitamina C puede donar electrones a los radicales libres reactivos, que luego se reducen. La pérdida de un electrón resulta en la oxidación de la vitamina C al radical libre de ascorbato, que es relativamente poco reactivo en comparación con otros radicales libres. El radical libre de ascorbato se puede reducir a la vitamina C al ganar un electrón o se puede oxidar aún más a ácido dehidroascórbico al perder otro electrón. El ácido dehidroascórbico sólo es estable durante unos pocos minutos y luego se hidroliza de forma irreversible para formar el ácido 2,3-dicetogulónico o se reduce a ácido semidehidroascórbico y vitamina C (no se muestra aquí). Sin embargo, la eficacia de las reacciones de reducción *in vivo* que producen vitamina C a partir del ácido dehidroascórbico y el ácido semidehidroascórbico para ser baja ya que la deficiencia de vitamina C se produce en 30 días cuando la vitamina C se elimina de la dieta de personas sanas. Por lo tanto, la mayor parte de la vitamina C probablemente se oxida a ácido dehidroascórbico, que es metabolizado irreversiblemente.

Tabla 1. Enzimas que Requieren Vitamina C como Cofactor en Mamíferos (1,2)

Enzimas*	Funciones
Monooxigenasas	
Dopamina β -monooxigenasa	Biosíntesis de Norepinefrina (Noradrenalina)
Peptidiglicano α -amidante monooxigenasa	Amidación de hormonas peptídicas
Dioxigenasas	
Isoenzimas 3 prolil 4-hidroxilasa	Hidroxilación del colágeno
Isoenzimas 3 prolil 3-hidroxilasa	Hidroxilación del colágeno
Isoenzimas 3 lisil hidroxilasa	Hidroxilación del colágeno
Isoenzimas del 4 factor inducible por hipoxia (HIF)	Hidroxilación de HIF
Hidroxilasa tri-metil-lisina	Biosíntesis de carnitina
Hidroxilasa γ -butirobetaína	Biosíntesis de carnitina
4-Hidroxifenilpiruvato-dioxigenasa	Metabolismo de tirosina
Familia de dioxigenasas de translocación diez-once (TET)	Desmetilación del ADN
Demetilasa de histonas con dominio de Jumonji	Desmetilación de histonas
*Las monooxigenasas catalizan la hidroxilación de un sustrato, mientras que las dioxigenasas catalizan una reacción que acopla la hidroxilación de un sustrato específico con la conversión (descarboxilación) de α -cetogluturato a succinato.	

La capacidad de la vitamina C para influir en el estado de metilación del ADN y en las histonas en las células de los mamíferos apoya el papel de la vitamina en la salud y enfermedad más allá de lo que se entendía previamente, en particular salvaguardando la integridad del

Papeles principales en el sistema inmunitario

- Mejora la integridad de la barrera epitelial, promoviendo la síntesis de colágeno.
- Mantiene el estado oxidativo de las células y protege contra las especies reactivas del oxígeno generadas durante el estallido respiratorio y la respuesta inflamatoria.
- Estimula las funciones de los leucocitos (neutrófilos, y movimiento de los monocitos).
- Regula la respuesta inmunitaria a través de sus propiedades antivirales y antioxidantes.
- Reduce la duración y severidad del resfriado común.
- Reduce la incidencia del resfriado común y la neumonía en sujetos que practican ejercicio físico intenso o que viven en entornos con mucha gente.

Consecuencias de su deficiencia

- Disminución del interferón, actividad de los linfocitos T y la producción de colágeno.
- Disminución de la resistencia a las enfermedades.
- La suplementación con altas dosis, estimula la actividad fagocítica y la actividad de linfocitos T.

Una deficiencia severa de vitamina C ha sido conocida por muchos siglos como una enfermedad potencialmente fatal, el escorbuto. A finales de 1700, la marina Británica estaba consciente que el escorbuto podía curarse comiendo naranjas o limones, aunque la vitamina C no sería aislado hasta principios de 1930. Los síntomas del escorbuto incluyen hemorragia subcutánea, deficiencia en la cicatrización de heridas y fácil aparición de moretones, caída de cabello y dientes, y dolor e hinchazón en las articulaciones. Tales síntomas parecen estar relacionados con el debilitamiento de los vasos sanguíneos, tejido conectivo y óseo, los cuales contienen colágeno. Los síntomas iniciales del escorbuto, como fatiga, pueden ser el resultado de la disminución de los niveles de carnitina, la cual se necesita para derivar energía de la grasa, o de la disminución de la síntesis de catecolamina norepinefrina

La cantidad de vitamina C requerida para ayudar a prevenir enfermedades crónicas es superior a la cantidad requerida para prevenir el escorbuto.

Prevención de enfermedades

Enfermedad cardiovascular

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se considera como un paso temprano en el desarrollo de la aterosclerosis. Las alteraciones en la estructura y función del endotelio vascular que recubre la superficie interna de todos los vasos sanguíneos están asociados con la pérdida de la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por el óxido nítrico normal. La disfunción endotelial resulta en la vasoconstricción generalizada y anormalidades en la coagulación. La medición de la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial es frecuentemente usada como un marcador funcional de la función endotelial; los valores de la DMF están inversamente correlacionados con el riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Un

meta-análisis del 2014 de 44 ensayos controlados aleatorios en sujetos con o sin enfermedades crónicas resumió el efecto de la vitamina C suplementaria en la función endotelial midiendo DMF (19 estudios), evaluando el flujo sanguíneo del antebrazo (20 estudios), o mediante análisis de onda de pulso (5 ensayos). Se encontró que la suplementación a corto plazo con vitamina C reduce la función endotelial en sujetos con falla cardíaca, aterosclerosis o diabetes mellitus, pero no tuvo efecto en aquellos con hipertensión. La vitamina C también limitó la función endotelial que se indujo experimentalmente en voluntarios sanos. Se observó una mejora en la función endotelial con dosis diarias de vitamina C por encima de 500 mg.

Hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la fibrilación auricular. Un análisis que combinó datos de tres cohortes, grandes, independientes, prospectivas, (1) Estudio de Salud de Enfermeras I (NHS1, por sus siglas en inglés; 88,540 mujeres, edad media de 49 años); (2) Estudio de Salud de Enfermeras 2 (NHS2; 97,315 mujeres, edad media de 36 años); y (3) Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud (HPFS, por sus siglas en inglés; 37,375 hombres, edad media de 52 años), no encontró asociación entre el nivel de ingesta de vitamina C y el riesgo de desarrollar hipertensión. Por otra parte, cuando se midió la concentración de vitamina C en el plasma, los estudios transversales han indicado consistentemente una relación inversa entre la concentración de vitamina C en el plasma y la presión arterial tanto en hombres como en mujeres. Un seguimiento de 15 años de aproximadamente 2,500 participantes en el estudio de Desarrollo de Arterias Coronarias en Adulto Jóvenes (CARDIA, por sus siglas en inglés) encontró que una mayor cantidad de vitamina C en plasma y una puntuación de calidad dietética más alta se asociaron de forma independiente con un menor riesgo de desarrollar hipertensión.

Curiosamente, no hubo relación entre la puntuación de la dieta y el riesgo de hipertensión en aquellos con la vitamina C en plasma más baja, y la vitamina C en plasma se asoció positivamente en las personas con puntuaciones bajas en la dieta.

Un meta-análisis de 29 ensayos controlados aleatorios pequeños de corta duración (duración media, 8 semanas) en 1,407 participantes (10 a 120 sujetos por ensayo; incluidos sujetos normotensos e hipertensos) encontró que la suplementación con 60 a 4,000 mg de vitamina C (dosis media, 500 mg) redujo la presión arterial sistólica en 3.84 mm Hg y la presión

arterial diastólica en 1.48 mm Hg. Se necesitan ensayos a largo plazo de buena calidad para examinar si el efecto antihipertensivo de la vitamina C se mantiene a lo largo del tiempo y eventualmente resulte en un riesgo reducido de eventos cardiovasculares.

Riesgo de enfermedad cardiovascular

La enfermedad coronaria (EC) está caracterizada por la acumulación de placa dentro de las arterias que suministran sangre al corazón (aterosclerosis). Después de años de acumulación y daño a las arterias coronarias, la EC puede culminar en un infarto del miocardio o ataque al corazón. Muchos estudios de cohorte prospectivos han examinado la relación entre la ingesta de vitamina C por la dieta y suplementos y el riesgo de padecer enfermedad coronaria, de los cuales los resultados han sido agrupados y analizados en dos análisis diferentes. En el 2004, un análisis combinado de nueve estudios de cohorte prospectivos encontró que la ingesta de vitamina suplementaria (≥ 400 mg/día en un promedio de 10 años), pero no la ingesta dietética de vitamina C, estaba inversamente asociada con riesgo de EC. Al contrario, un meta-análisis del 2008 de 14 estudios de cohorte concluyeron que la ingesta dietética, pero no suplementaria, de vitamina C estuvo inversamente relacionada con el riesgo de EC. El estudio prospectivo más reciente de cohorte encontró una asociación inversa entre la ingesta dietética de vitamina C y la mortalidad de EC en mujeres japonesas, pero no en los hombres. A pesar de la variable asociación dependiente de la fuente, estos análisis indican una asociación inversa generalizada entre las altas ingestas de vitamina C y el riesgo de EC.

Las limitaciones inherentes a la metodología de evaluación dietaria, tales como sesgo de recuerdo, errores de medición, y confusión residual, pueden contar como algunas de las asociaciones inconsistentes entre la ingesta de vitamina C y el riesgo de padecer la EC. Para superar tales limitaciones, algunos estudios prospectivos midieron las concentraciones de vitamina C en plasma y suero como un índice más confiable de la ingesta de vitamina C y un biomarcador del estatus de vitamina C en el cuerpo.

El Estudio Prospectivo Europeo sobre Dieta y Cáncer (EPIC), un estudio de cohorte prospectivo de Norfolk, investigó la relación entre el estatus de la vitamina C e incidentes de insuficiencia cardíaca en adultos sanos (9,187 hombres y 11,112 mujeres, entre 58.1+/-9.2 years). Después de un promedio seguido de 12.8 años, la vitamina C del plasma estuvo inversamente asociada con incidentes de casos de insuficiencia cardíaca. Específicamente, la vitamina C del plasma oscilaba entre aproximadamente 23 to 70 $\mu\text{mol/L}$ en los hombres y 33 to 82 $\mu\text{mol/L}$ en las mujeres; a través de este rango, cada 20 $\mu\text{mol/L}$ de incremento de la

vitamina C en el plasma se asoció con una reducción en 9% del riesgo de insuficiencia cardíaca. Auto-informes del consumo de frutas y verduras; evaluado por cuestionarios de frecuencia de alimentos — no se asoció con un riesgo menor de insuficiencia cardíaca congestiva. Esto resalta el hecho de que las limitaciones asociadas con los métodos de evaluación como los cuestionarios de frecuencia de alimentos, se pueden superar mediante el uso de biomarcadores de la ingesta de nutrientes.

Una revisión de 2017 de ocho ensayos controlados aleatorios publicados encontró resultados inconsistentes de siete ensayos que informaron sobre el efecto de la suplementación con vitamina C en el colesterol sérico y triglicéridos, estableció factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Sólo un ensayo grande en más de 14,000 hombres mayores que participó en el Estudio de la Salud de Médicos II (PHS II, por sus siglas en inglés) reportó sobre los resultados cardiovasculares. El PHS II encontró que la suplementación con vitamina C (500 mg/día) durante un promedio de ocho años no tuvo un efecto significativo en mayores eventos cardiovasculares, infarto total al miocardio, o mortalidad cardiovascular. Notablemente, este estudio tuvo varias limitaciones, incluyendo la medición del nivel de vitamina C y el reclutamiento de una población adecuadamente nutrida.

Se necesitan estudios de mejor calidad para examinar el efecto de la vitamina C en los puntos finales cardiovasculares con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

Accidente cerebrovascular

Un evento cerebrovascular, o accidente cerebrovascular, se puede clasificar como hemorrágico o isquémico. El accidente cerebrovascular hemorrágico ocurre cuando un vaso sanguíneo debilitado se rompe y sangra en el tejido cerebral circundante. El accidente cerebrovascular isquémico ocurre cuando una obstrucción dentro de un vaso sanguíneo bloquea el flujo de sangre al cerebro. La mayoría (~80%) de los eventos cerebrovasculares en países de altos ingresos son de naturaleza isquémica y se asocian a la aterosclerosis como una condición subyacente.

Con respecto a la vitamina C y la enfermedad cerebrovascular, un estudio de cohorte prospectivo que siguió a más de 2,000 residentes de una comunidad rural japonesa durante 20 años encontró que el riesgo de accidente cerebrovascular en aquellos con las concentraciones de suero de vitamina C más altas fue 29% más bajo que en aquellos con las concentraciones de suero de vitamina C más bajas. De manera similar, el Estudio

Prospectivo Europeo sobre Dieta y Cáncer (EPIC)-Norfolk, un estudio de cohorte prospectivo de 10 años en 20,649 adultos, encontró que los individuos con concentraciones de vitamina C en el plasma en el cuartil superior (25%) tuvieron un 42% menos riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con aquellos en el cuartil más bajo ($\geq 66 \mu\text{mol/L}$ vs. $< 41 \mu\text{mol/L}$). Tanto en la población japonesa, como en el Estudio Prospectivo Europeo sobre Dieta y Cáncer (EPIC)-Norfolk, las concentraciones de vitamina C en la sangre estuvieron altamente correlacionadas con la ingesta de frutas y verduras. Por lo tanto, como en muchos estudios sobre la ingesta de vitamina C y el riesgo de enfermedad crónica, es difícil separar los efectos de la vitamina C de los efectos de otros componentes de las frutas y verduras. Por ejemplo, se sabe que el potasio — que se encuentra en niveles altos en guineos, papas y otras frutas y verduras — es importante en la regulación de la presión arterial, y la presión arterial elevada es un factor de riesgo importante para el accidente cerebrovascular. Un meta-análisis del 2013 de 17 estudios de cohorte prospectivos reportó un riesgo 19% menor de accidente cerebrovascular con las ingestas dietéticas de vitamina C más altas versus las más bajas y un riesgo 38% menor con las concentraciones de vitamina C circulantes más altas versus las más bajas.

Un ensayo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en más de 14,000 hombres mayores que participaron en el Estudio de la Salud de Médicos II (PHS II) encontró que la suplementación con vitamina C (500 mg/día) por un promedio de ocho años no tuvo un efecto significativo sobre la incidencia o la mortalidad por cualquier tipo de accidente cerebrovascular. Otros ensayos tampoco demostraron evidencia de algún efecto de la vitamina C en el riesgo de accidente cerebrovascular. Un meta-análisis de 10 ensayos que examinaron vitaminas antioxidantes, de las cuales cinco incluyeron vitamina C, no encontró asociación entre ninguna vitamina antioxidante (vitamina C, vitamina E, o β -caroteno), administrada por sí sola o en combinación, y el riesgo de accidente cerebrovascular.

Diabetes mellitus tipo 2

En los Institutos Nacionales de Salud (NIH) — el estudio de Dieta y Salud de la Asociación Americana de Personas Jubiladas (AARP) que incluyó 232,007 participantes, el uso de suplementos de vitamina C durante al menos siete veces a la semana se asoció con un riesgo 9% menor de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 comparado con el uso sin suplemento. En una cohorte de 21,831 adultos seguidos durante 12 años en el estudio EPIC-Norfolk, se encontró que altos niveles de vitamina C en el plasma estaba fuertemente asociada con un

riesgo reducido de diabetes. Además, varios estudios transversales reportaron asociaciones inversas entre las concentraciones de vitamina C circulante y marcadores de resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, como la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Sin embargo, los estudios controlados aleatorios a corto plazo han encontrado efectos de la suplementación con vitamina C en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas y concentraciones de HbA1c en individuos sanos. No se sabe si la vitamina C suplementaria podría mejorar los marcadores de control glicémico en sujetos con riesgo de diabetes.

Enfermedad de Alzheimer

En los EE. UU., la enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, que afecta a 5.5 millones de personas de 65 años y más. Estrés oxidativo, neuroinflamación, deposición de placa β -amiloide, marañas formadoras de proteína Tau y muerte de células neuronales en el cerebro de los sujetos afectados por la EA se han asociado con el deterioro cognitivo y pérdida de memoria. Se encontró que las concentraciones más bajas de vitamina C en el fluido cerebroespinal y la matriz extracelular cerebral de un modelo de ratón de EA aumentan el estrés oxidativo y aceleran la deposición de amiloide y la progresión de la enfermedad. En otro modelo de ratón de EA que carecía de la capacidad de sintetizar vitamina C, la suplementación con una dosis alta versus baja de vitamina C redujo la deposición de amiloide en la corteza y el hipocampo y limitó los impedimentos de la barrera hematoencefálica y la disfunción mitocondrial.

La mayoría de los grandes estudios basados en la población que examinan la relación entre la ingesta de vitamina C o su suplementación con la incidencia de EA han reportado resultados nulos. En contraste, los estudios observacionales reportaron concentraciones de vitamina C en el plasma menores en pacientes con EA en comparación con sujetos cognitivamente sanos y se encontró mejor función cognitiva o menor riesgo de deterioro cognitivo con una mayor cantidad de vitamina C en plasma.

Pocos estudios han medido la concentración de vitamina C en el fluido cerebroespinal, que refleja mejor el estatus de la vitamina C en el cerebro. La vitamina C se concentra en el cerebro a través de una combinación de transporte activo al tejido cerebral y la retención a través de la barrera hematoencefálica. Aunque la vitamina C del fluido cerebroespinal se mantiene en concentraciones muchas veces más altas que la vitamina C en plasma, la función precisa de la vitamina C en la función cognitiva y la etiología de la EA aún no se comprende completamente. En un pequeño estudio longitudinal de biomarcadores en 32 individuos con EA probable, una mayor proporción de vitamina C en el fluido cerebroespinal a plasma en la base se asoció con una tasa más lenta de deterioro cognitivo al año de

seguimiento. La integridad de la barrera hematoencefálica dañada puede afectar la capacidad del cerebro para retener la vitamina C y por lo tanto mantener una alta proporción de vitamina C entre el fluido cerebroespinal y el plasma. La importancia de la proporción de vitamina C en el fluido cerebroespinal a plasma en la progresión de la EA requiere más estudio.

El efecto de la suplementación con vitamina C, en combinación con otros antioxidantes, en los biomarcadores de fluido cerebroespinal y la función cognitiva se ha examinado sólo en unos pocos ensayos con pacientes con EA. En un pequeño (n=23), ensayo abierto, la suplementación combinada con vitamina C (1,000 mg/día) y vitamina E (400 UI/día) a pacientes con EA que tomaron un inhibidor de colinesterasa aumentó significativamente los niveles de antioxidantes y redujo la oxidación de lipoproteínas en el fluido cerebroespinal después de un año, pero no tuvo efecto en el curso clínico de EA comparado con los controles. Se obtuvo un resultado similar en un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, en el que se combinó la suplementación con vitamina C (500 mg/día), vitamina E (800 UI/día), y el ácido α -lipoico (900 mg/día) durante 16 semanas redujo la oxidación de lipoproteínas en el fluido cerebroespinal, pero no obtuvo beneficios clínicos en individuos con EA leve a moderada (n=78) (105). En este último ensayo, se observó un mayor declive en puntuaciones del Mini Examen del Estado Mental (MEEM) fue observado en el grupo suplementado, sin embargo, la importancia de esta observación permanece inconclusa. Un tercer ensayo controlado con placebo en adultos mayores con deterioro cognitivo leve (edades, 60-75 años) encontró que la suplementación de vitamina C por un año (400 mg/día) y vitamina E (300 mg/día) mejoró la capacidad sanguínea antioxidante, pero sin efecto en los puntajes MEEM.

En este momento, parece prudente evitar la deficiencia o insuficiencia de vitamina C, en lugar de la suplementación en individuos repletos, para promover un envejecimiento cerebral saludable.

Cataratas

El cristalino del ojo enfoca la luz, produciendo una clara detallada imagen en la retina, una capa de tejido en la pared posterior del globo ocular. Cambios al cristalino relacionados con la edad (engrosamiento, pérdida de flexibilidad) y daño oxidativo contribuyen a la formación de cataratas, p. ej., nubosidad u opacidad en el cristalino que interfiere con un claro enfoque de las imágenes en la retina.

En los seres humanos, la concentración de vitamina es aproximadamente 15 a 20 veces mayor en el humor acuoso — fluido que llena las cámaras anterior y posterior del ojo) que en el plasma, lo cual sugiere que la vitamina C puede estar desempeñando un papel importante en el ojo. Disminución de las concentraciones de vitamina C en el cristalino del ojo se han asociado con una mayor severidad de las cataratas. Un meta-análisis de estudios observacionales encontró un riesgo reducido de catarata relacionado con la edad con mayores ingestas de vitamina C en estudios caso-control y con mayores concentraciones de vitamina C circulante en estudios transversales.

Gota

La gota, está caracterizada por concentraciones anormalmente altas de ácido úrico (urato) en la sangre. Cristales de urato pueden formarse en las articulaciones, resultando en inflamación y dolor, como también en los riñones y el tracto urinario, resultando en cálculos renales. La tendencia de exhibir elevados niveles de ácido úrico en la sangre y la enfermedad de la gota es a menudo heredada; sin embargo, una modificación en la dieta o el estilo de vida pueden ser provechosos en ambos tratamiento y prevención de la gota. En un estudio observacional que incluyó 1,387 hombres, altas ingestas de vitamina C fueron asociadas con concentraciones séricas más bajas de ácido úrico. En un estudio transversal realizado en 4,576 afroamericanos, las probabilidades de tener hiperuricemia se asociaron con ingestas dietéticas altas en fructosa, bajas en vitamina C, o con altas proporciones de fructosa a vitamina C. Un estudio prospectivo que siguió a una cohorte de 46,994 hombres durante 20 años encontró que la ingesta diaria total de vitamina C se asoció inversamente con la incidencia de gota, mientras que mayores ingestas se asociaron con mayores reducciones de riesgo. Los resultados de este estudio también indicaron que la vitamina C suplementaria puede ser útil en la prevención de la gota.

Un meta-análisis del 2011 de 13 ensayos controlados aleatorios en individuos sanos con altas concentraciones séricas de ácido úrico reveló que la suplementación con vitamina C (una dosis media de 500 mg/día durante una duración media de 30 días) redujo moderadamente las concentraciones séricas de ácido úrico en 0.35 mg/dL comparado con placebo. Esta reducción se encuentra dentro del rango de variabilidad del ensayo y es poco probable que sea clínicamente significativa. Un ensayo abierto, de ocho semanas, controlado, aleatorizó a 40 sujetos con gota para recibir ya sea alopurinol (estándar de cuidado), vitamina C, o ambos tratamientos. El efecto de la vitamina C, solo o con alopurinol, disminuyendo el ácido úrico

en suero fue moderado y mucho menor que el alopurinol solo. El ensayo no examinó el efecto de la vitamina C en otros resultados asociados con la gota.

Tratamiento de Enfermedad

Enfermedad cardiovascular

Complicaciones de procedimientos cardíacos y cirugías

Lesión miocárdica periprocedimental: La angioplastia coronaria (también llamada angioplastia coronaria transluminal percutánea) es un procedimiento no quirúrgico para el tratamiento de la cardiopatía coronaria obstructiva (CHD, en inglés), incluyendo la angina de pecho inestable, el infarto al miocardio agudo y la CHD de múltiples vasos. La angioplastia consiste en insertar temporalmente e inflar un pequeño globo en la arteria obstruida para ayudar a restablecer el flujo de sangre al corazón. La lesión miocárdica periprocedimental que ocurre en hasta un tercio de los pacientes que se someten a una angioplastia sin complicaciones aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en seguimiento.

Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ha examinado el efecto de la vitamina C intravenosa administrada a pacientes con angina estable que se someten a angioplastia coronaria electiva. La administración de una infusión de vitamina C de 1 gramo (g) una hora antes de la angioplastia redujo las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo y mejoró la perfusión circulatoria en comparación con el placebo. Otro ensayo aleatorizó a 532 pacientes para recibir una infusión de 3g de vitamina C o un placebo (solución salina) dentro de las seis horas previas a angioplastia coronaria. El tratamiento con vitamina C redujo sustancialmente la incidencia de lesión miocárdica periprocedimental, según se evaluó mediante una reducción en las concentraciones de dos marcadores de lesión miocárdica, a saber, creatina quinasa y troponina-I.

Lesión por reperfusión miocárdica: La lesión por reperfusión se refiere al daño tisular que se produce en el momento de la restauración del flujo sanguíneo (reperfusión) después de una isquemia transitoria. El músculo cardíaco puede volverse privado de oxígeno (isquémico) como resultado de un infarto al miocardio o con pinzamiento aórtico durante la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC). El aumento de la generación de especies reactivas de oxígeno (EOR) cuando se restaura el suministro de oxígeno del músculo cardíaco podría ser un contribuyente importante al daño del miocardio que ocurre en la

reperfusión. La lesión de reperfusión miocárdica conlleva complicaciones, tales como arritmias por reperfusión y miocardio aturcido.

La vitamina C se agota durante y después de la cirugía cardíaca y esto puede deberse a la extinción de las EOR, a la regeneración de otros antioxidantes, y/o una síntesis masiva de catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina). Dos ensayos aleatorios controlados realizados en la década de los 90 informaron una disminución en el estrés oxidativo inducido por la reperfusión y la lesión miocárdica con la administración de vitamina C intravenosa u oral antes de la cirugía IDAC. Se ha diseñado un ensayo más reciente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para examinar el efecto de la administración de vitamina C y vitamina E sobre el daño por isquemia-reperfusión en 99 pacientes con infarto al miocardio agudo sometidos a angioplastia coronaria. La infusión de vitamina C (ascorbato de sodio: 3.20 mmol/min durante 1 hora, luego 0.96 mmol/min durante 2 horas) antes de la reperfusión, seguido de una suplementación oral con vitamina C (1 g/día) y vitamina E (400 IU/día) durante 84 días impidió efectivamente una reducción en la capacidad antioxidante en reperfusión y durante las siguientes seis a ocho horas. el protocolo también limitó la disfunción microvascular (es decir, mejoró la perfusión de la microcirculación) y mejoró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta (en el día 84) . Sin embargo, no se observaron diferencias en el tamaño del infarto entre el tratamiento con vitaminas antioxidantes y el placebo.

Fibrilación auricular: La fibrilación auricular es el tipo más común de arritmia cardíaca. También es una complicación común de la cirugía post-cardíaca, que conlleva un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular) y mortalidad. Tres meta-análisis de estudios de cohorte prospectivos y ensayos aleatorios controlados han reportado una reducción general del riesgo de fibrilación auricular postoperatoria después de la administración de vitamina C principalmente por vía oral. En la mayoría de los ensayos, los participantes recibieron 2 g de vitamina C antes de someterse a una cirugía de reemplazo de válvula o ICAD y 1 a 2 g/día durante cinco días después de la cirugía. Aunque sólo una minoría de los ensayos administraron vitamina C por vía intravenosa, esta vía de administración pareció ser más efectiva para reducir el riesgo de fibrilación auricular — probablemente debido al alcance de concentraciones plasmáticas más altas.

Complicaciones vasculares de la diabetes mellitus

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en personas con diabetes mellitus. El papel del aumento del estrés oxidativo en la ocurrencia de complicaciones vasculares en sujetos con diabetes ha llevado a la hipótesis de que una mayor ingesta de nutrientes antioxidantes podría ayudar a disminuir el riesgo de ECV en sujetos diabéticos. Un meta-análisis de 2018 de ensayos controlados aleatorios investigando el efecto de los suplementos de vitaminas antioxidantes en pacientes con diabetes tipo 2 encontró que la mayor parte de las mejoras en los marcadores de estrés oxidativo y el control de la glucosa en la sangre podrían atribuirse a la vitamina E. Otro meta-análisis de los ensayos no encontró efectos de las vitaminas E y C, solas o en combinación, sobre las mediciones de la función de las células β y la resistencia a la insulina. Sin embargo, la mayoría de los estudios fueron pequeños y de corta duración y, por lo tanto, no evaluaron las consecuencias del uso a largo plazo de vitaminas antioxidantes en el riesgo de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos. Un ensayo aleatorio controlado con placebo de 12 meses en 456 participantes con diabetes tipo 2 tratados con metformina examinó el efecto de la vitamina C (500 mg/día) o del ácido acetilsalicílico (aspirina; 100 mg/día) sobre los factores de riesgo de complicaciones relacionadas a las diabetes como las ECV. Tanto la vitamina C como la aspirina redujeron la glucosa en la sangre en ayunas y las concentraciones de HbA1c y mejoraron el perfil de lípidos en la sangre en pacientes tratados con metformina. En comparación con el placebo, se encontró que ambos tratamientos tenían más probabilidades de limitar los factores de riesgo que contribuyen a las complicaciones relacionadas con la diabetes, así como a reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares durante un período de 10 años (estimado utilizando la puntuación de riesgo de Framingham).

Es de destacar que es posible que las diferencias genéticas entre los pacientes diabéticos influyan en el efecto de la suplementación de la vitamina C en el riesgo cardiovascular. En particular, un alelo específico del gen de la haptoglobina (Hp), a saber, Hp2, parece estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones vasculares diabéticas. Los portadores de dos copias del alelo Hp2 (Hp2-2) expresan una proteína Hp que tiene una menor eficacia para unir y eliminar la hemoglobina pro-oxidante libre (Hb) del plasma, en comparación con las proteínas Hp codificadas por los genotipos Hp1-1 y Hp1-2. Cuando se volvieron a analizar los resultados del ensayo Women's Antioxidant Vitamin Estrogen (WAVE) basado en el genotipo Hp, la terapia antioxidante (1,000 mg/día de vitamina C + 800 UI/día de vitamina E) se asoció con una mejora de la aterosclerosis coronaria en mujeres diabéticas con el

genotipo Hp1-1 pero con un empeoramiento de la aterosclerosis en aquellas portadoras del genotipo Hp2-2.

Sepsis

La sepsis y el shock séptico — definidos como presión arterial baja inducida por sepsis persistente — están asociadas con tasas de mortalidad elevadas en pacientes en estado crítico. Debido a que las respuestas inflamatorias sistémicas implican un estrés oxidativo excesivo, se ha sugerido que el suministro de nutrientes antioxidantes como la vitamina C puede mejorar el resultado de pacientes en estado crítico en unidades de cuidado intensivo. Además, la hipovitaminosis C es común en pacientes en estado crítico, especialmente en aquellos con shock séptico, y persiste a pesar de la terapia nutricional enteral/parenteral la cual proporciona las cantidades recomendadas de vitamina C. Es probable que los requerimientos de vitamina C aumenten en esta población debido a la respuesta hipermetabólica impulsada por la reacción inflamatoria sistémica. Se encontró que la administración intravenosa de 50 mg o 200 mg de vitamina C por kg por día durante 96 horas a pacientes con sepsis ingresados en la unidad de cuidado intensivo corrige la deficiencia de vitamina C. La vitamina C también evitó el aumento de las puntuaciones de la Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA) y del Sistema de Clasificación de Severidad de Enfermedad (APACHE) II — que se utiliza para evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad — observado en pacientes tratados con placebo. La infusión de vitamina C también disminuyó la concentración de marcadores de inflamación y lesión endotelial en pacientes en comparación con placebo. En otro ensayo controlado, aleatorio, doble ciego, en 28 pacientes en estado crítico con shock séptico, la infusión de 25 mg de vitamina C por kg cada seis horas por 72 horas limitó significativamente el requerimiento del vasopresor norepinefrina — disminuyendo tanto la dosis como la duración del tratamiento — y mejoró dramáticamente la tasa de supervivencia de 28 días. Se han reportado resultados similares en pacientes sépticos que recibieron vitamina C por vía intravenosa (1.5 g/6 h), hidrocortisona (50 mg/6 h), y tiamina (200 mg/12 h) hasta el alta hospitalaria. En comparación con el estándar de atención, este cóctel de intervención redujo en más de la mitad la duración media del uso de vasopresores (18.3 h versus 54.9 h) y redujo las probabilidades de mortalidad en casi un 90%.

Cáncer

Ruta de administración

En estudios realizados en los años 70 y 80 por Linus Pauling, Ewan Cameron y sus colegas, sugirieron que grandes dosis de vitamina C (10 g/día inyectados por vía intravenosa durante 10 días seguidos de al menos 10 g/día por vía oral indefinidamente) fueron útiles para aumentar el tiempo de supervivencia y la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer terminal. La controversia sobre la eficacia de la vitamina C en el tratamiento del cáncer se produjo, lo que llevó al reconocimiento de que la ruta de administración de vitamina C es crítica. En comparación con la vitamina C administrada por vía oral, la vitamina C intravenosa puede resultar en concentraciones de vitamina C en el plasma de 30 a 70 veces más altas. Las concentraciones plasmáticas más altas logradas a través de la administración intravenosa de vitamina C son comparables a las que son tóxicas para las células cancerosas en cultivo. El mecanismo anticancerígeno de la acción intravenosa de la vitamina C está bajo investigación. Este puede implicar la producción de altos niveles de peróxido hidrógeno, selectivamente tóxico para las células cancerosas, o la desactivación del factor inducible por hipoxia, un factor de transcripción de supervivencia que protege las células cancerosas de varias formas de estrés. Es probable que la vitamina C también desempeñe un papel en el mantenimiento de la integridad del genoma y en la protección contra la transformación celular a través de la regulación del ADN y de las enzimas de desmetilación de histona.

Resfriado común

El trabajo de Linus Pauling estimuló el interés público en el uso de dosis superiores a 1 g/día de vitamina C para prevenir el resfriado común. En los últimos 40 años, numerosos ensayos controlados con placebo han examinado el efecto de la suplementación con vitamina C en la prevención y tratamiento de resfriados. Un meta-análisis de 2013 de 53 ensayos controlados con placebo evaluó el efecto de la suplementación con vitamina C en la incidencia, duración, o gravedad del resfriado común cuando se toma como un suplemento diario continuo (43 ensayos) o como terapia para el inicio de los síntomas del resfriado (10 ensayos). Con respecto a la incidencia de resfriados, se observó una diferencia entre dos grupos de participantes. La suplementación regular con vitamina C (0.25 a 2 g/día) no redujo la incidencia de resfriados en la población general (23 ensayos); sin embargo, en pacientes con estrés físico intenso (p. ej., corredores de maratón, esquiadores, o soldados en condiciones subárticas), la suplementación con vitamina C redujo a la mitad la incidencia de resfriados (5 ensayos). También se observó un beneficio de la suplementación regular con vitamina C en la duración de los resfriados, con un mayor beneficio en niños que en adultos: El efecto

combinado de la suplementación con vitamina C fue una reducción del 14% en la duración del resfriado en niños y una reducción del 8% en adultos. Finalmente, no se observó ningún efecto significativo de la suplementación con vitamina C (1-8 g/día) en los ensayos terapéuticos en los que se administró vitamina C después de que ocurrieron los síntomas del resfriado.

Fuentes

A diferencia de las plantas y la mayoría de los animales, los humanos han perdido la capacidad de sintetizar la vitamina C de forma endógena y, por lo tanto, tienen un requisito dietético esencial para esta vitamina. Los resultados de 7,277 participantes en la Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional de los EE. UU. (NHANES) del 2003-2004 indicaron que aproximadamente el 7.1% de los individuos de edades de ≥ 6 años eran deficientes en vitamina C — basado en concentraciones de vitamina C en suero $< 11.4 \mu\text{mol/L}$. El estudio nacional identificó que los fumadores y aquellos con un estatus socioeconómico más bajo tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina C.

Suplementos

La vitamina C (ácido ascórbico-L) está disponible en muchas formas, pero hay poca evidencia científica de que una forma sea mejor absorbida o más efectiva que otra. La mayoría de las investigaciones clínicas y experimentales utilizan ácido ascórbico o su sal de sodio, llamado ascorbato de sodio. El ácido ascórbico-L natural y sintético son químicamente idénticos y no se conocen diferencias con respecto a las actividades biológicas o la biodisponibilidad.

Ascorbatos minerales

Las sales minerales de la vitamina C se consideran menos ácidas que la vitamina C y, por lo tanto, se consideran "tamponadas." Algunas personas las encuentran menos irritantes para el tracto gastrointestinal que el ácido ascórbico. El ascorbato de sodio y el ascorbato de calcio son las formas más comunes, aunque hay otros ascorbatos minerales disponibles. El ascorbato de sodio proporciona 111 mg de sodio (889 mg de ácido ascórbico) por 1,000 mg de ascorbato de sodio, y el ascorbato de calcio generalmente proporciona de 90 a 110 mg de calcio (890-910 mg de ácido ascórbico) por 1,000 mg de ascorbato de calcio.

Vitamina C con flavonoides

Los flavonoides son una clase de pigmentos vegetales solubles en agua que se encuentran a menudo en las frutas y verduras ricas en vitamina C, especialmente las frutas cítricas y las bayas . Hay poca evidencia de que los flavonoides en la mayoría de las preparaciones comerciales aumenten la biodisponibilidad o la eficacia de la vitamina C. Algunos, pero no todos, estudios en modelos animales como las cobayas deficientes en vitamina C o ratas genéticamente escorbúticas encontraron un aumento en la ingesta de vitamina C en circulación periférica y órganos específicos en presencia de flavonoides. Sin embargo, los estudios realizados en seres humanos no encontraron diferencias en la biodisponibilidad de la vitamina C de la fruta entera rica en flavonoides o el jugo de fruta y la vitamina C sintética.

PAPEL DE LOS ELEMENTOS TRAZA EN EL SISTEMA INMUNE

Los elementos traza (hierro, cobre, selenio, zinc, etc.), tienen un impacto directo en la proliferación de células tipo B, y diferentes tipos de anticuerpos. Conjuntamente con las vitaminas liposolubles e hidrosolubles, potencian un adecuado desarrollo y mantenimiento del sistema inmune.

HIERRO

El hierro participa en diferentes reacciones de nuestro organismo como la transferencia de electrones, la regulación génica, la unión y el transporte de oxígeno y la regulación de la diferenciación y crecimiento celular. Es un micronutriente que circula por el organismo unido a la transferrina, su proteína transportadora. Mediante la ferritina, que es un biomarcador, podemos valorar los depósitos de hierro en el cuerpo. Los niveles de ferritina plasmática se ven incrementados en la patología inflamatoria y se pueden usar como marcador evolutivo. El déficit de hierro afecta a la correcta función del sistema inmune, principalmente deprimiendo determinados aspectos y funciones celulares como la secreción de citoquinas (función inmunosupresora). Se ha asociado su déficit a un aumento de radicales libres y por lo tanto mayor sensibilidad a las sustancias capaces de producir estrés oxidativo. También está relacionada con una mayor incidencia de enfermedades gastrointestinales y respiratorias.

El exceso de hierro en la dieta puede provocar también aumento de riesgo de infecciones debido a que muchas bacterias patógenas precisan de hierro para su crecimiento y

desarrollo. Una sobrecarga de hierro también hace descender el número de linfocitos-T, la producción de IL-2 y la actividad de las células T citotóxicas, así como la actividad fagocítica de los neutrófilos.

AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS

Los aminoácidos de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina son esenciales para el organismo humano.

La ausencia de AARR en el medio de cultivo impide el crecimiento de las células del sistema inmunitario in vitro. Los linfocitos expresan la transamina de estos aminoácidos y la deshidrogenasa de los correspondientes cetoácidos, lo que indica que son metabolizados de forma eficiente, generando glutamina que será utilizada para la síntesis de ácidos nucleicos y como combustible metabólico. La leucina además desempeña un papel regulador importante en la producción de anticuerpos. Cuando la concentración de leucina extracelular es inferior a 0,2 mmol, como en el caso de pacientes con desnutrición proteica, se altera la proliferación linfocitaria. En estudios hechos en animales se ha comprobado que una ingesta inadecuada de AARR hace disminuir la proliferación de linfocitos, siendo la leucina el aminoácido más implicado, más que la valina y la isoleucina. En animales con una dieta deficiente en AARR, aumenta el riesgo de padecer infecciones, disminuye la producción de anticuerpos y la síntesis de proteínas del complemento.

GLUTAMINA

Es un aminoácido no esencial, aunque puede comportarse como condicionalmente esencial en algunas situaciones patológicas. Se caracteriza por presentar dos cadenas nitrogenadas en su estructura, lo que la convierte en una molécula ideal para proporcionar nitrógeno al organismo. Transporta, junto con la alanina más de la mitad del nitrógeno circulante del organismo. Se trata del aminoácido libre más abundante del organismo (26% libre en plasma y 60-75% libre en músculo). Contribuye al 50% de la reserva corporal total de aminoácidos. La glutamina participa en la mayoría de las vías metabólicas del organismo: homeóstasis ácido-base, gluconeogénesis, transporte de nitrógeno y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. De ahí al papel importante que tiene como nutriente. Además de los efectos metabólicos, efectos sobre el enterocito y los efectos antiinflamatorios en el paciente sometido a estrés metabólico, la glutamina tiene un efecto sobre el sistema inmunitario ya que es sustrato directo de los linfocitos y enterocitos, así como en la síntesis de nucleótidos.

El sistema inmunitario utiliza cantidades importantes de glutamina, especialmente durante la proliferación linfocitaria. En situaciones de estrés metabólico, los niveles intramusculares y plasmáticos de glutamina descienden, como resultado de la enorme demanda de glutamina por parte del riñón, el hígado, el intestino y el propio sistema inmunitario, de forma que el suministro dietético es inferior a las demandas.

ZINC

El zinc ejerce una multitud de efectos sobre numerosos tipos de células inmunitarias, y tiene un efecto directo sobre el número y la función de los macrófagos, especialmente en su función fagocítica. La deficiencia de zinc en el ser humano inducida por una dieta deficiente (< 3.5 mg/día en el adulto), provoca actividad reducida de la función de la timulina y de las células NK, favoreciendo la proliferación linfocitaria y una menor producción de IL-2, IFN- γ y TNF-alfa.

Ha demostrado tener una actividad antioxidante tanto in vivo como in vitro. El zinc está implicado en la defensa citosólica contra el estrés oxidativo causado por ROS que son producidos y liberados por los macrófagos.

Se suele subestimar la incidencia del déficit de zinc en el enfermo crítico ya que es frecuente su déficit en otras poblaciones con presencia de patología o sanas. Es común en la población anciana y en las personas con patología crónica que es la población que ha incrementado el riesgo de desarrollar sepsis. Un déficit de zinc compromete la función inmune y los mecanismos de defensa del organismo. Suele acompañarse de anemia y de severa inmunodeficiencia. Debido a que el zinc se redistribuye rápidamente por el organismo, es difícil de estudiar sus niveles séricos en un proceso agudo y valorar adecuadamente la presencia de déficit o carencia.

Como hemos dicho, la ingesta de zinc es fundamental para el desarrollo y mantenimiento del sistema inmune, pero en dosis elevadas puede alterar la respuesta inmune; podría exacerbar la gravedad de la enfermedad causada por algunos patógenos, en los casos de infecciones parasitarias. Una dosis de 300 mg/día de zinc durante 6 semanas hace disminuir la función linfocitaria y fagocitaria pudiendo también entorpecer en el metabolismo del cobre.

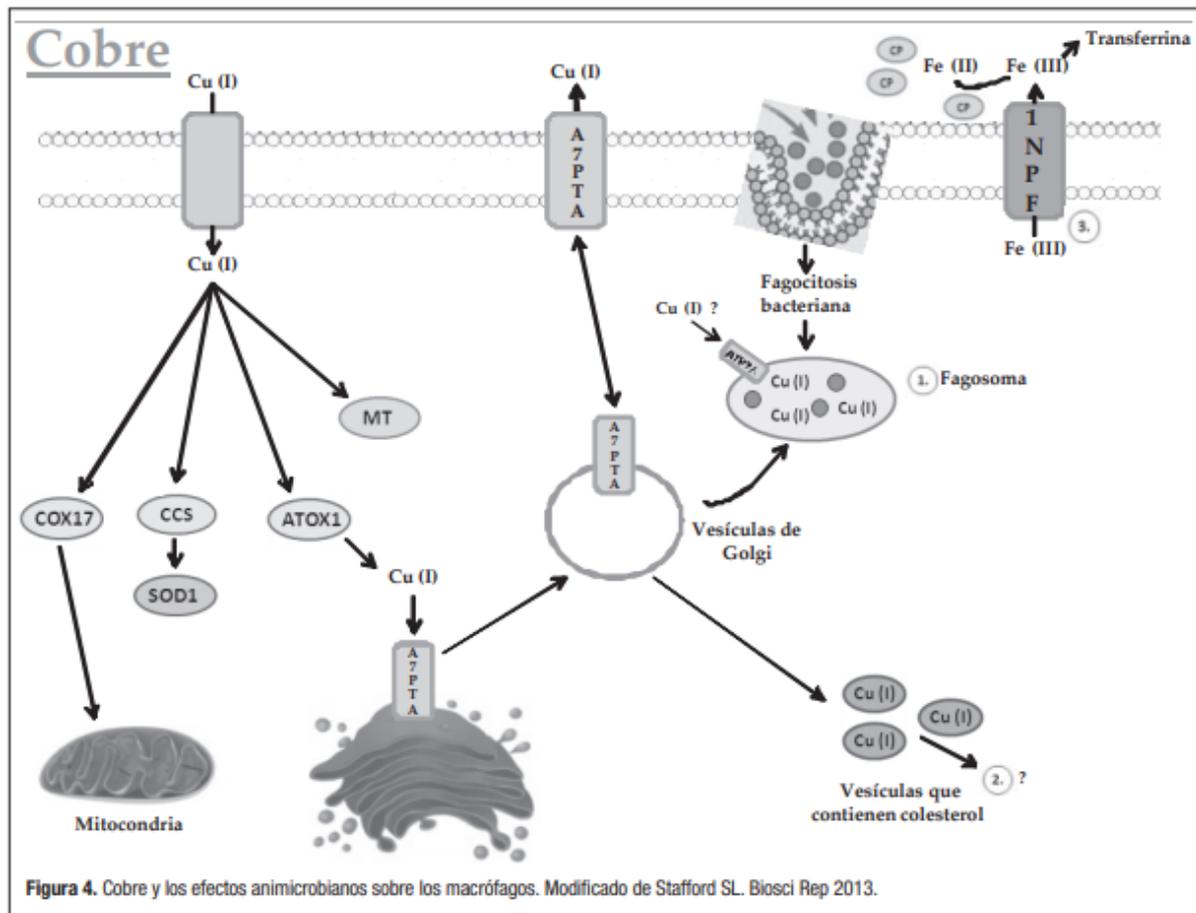
SELENIO

El selenio lo encontramos en concentraciones relativamente elevadas en el hígado, en el bazo y en los nódulos linfáticos. Peroxidasas como la glutatión peroxidasa y las reductasas se asocian a la presencia de selenio. Estas enzimas son responsables de la protección de los efectos potencialmente citotóxicos de los radicales libres. El selenio es esencial para una respuesta inmunitaria correcta. Es importante tanto para el sistema inmunológico innato como para el adquirido. Desempeña un papel fundamental en la regulación del redox y en la función antioxidante, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la membrana y protegiendo frente al daño al ADN. El efecto antioxidante del selenio se debe a la acción de la glutatión peroxidasa (GSPX) que elimina el exceso de lípidos (hidroperóxidos, peróxidos de hidrógeno y peroxinitritos) que resultan potencialmente perjudiciales durante el estrés oxidativo, es por eso que tiene un importante papel en el equilibrio del estado redox y en la protección del huésped frente al estrés oxidativo generado por los macrófagos durante el proceso inflamatorio. El déficit de Selenio provoca una disminución en los niveles de producción de las inmunoglobulinas IgM e IgG, dificulta la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos. Es importante realizar una ingesta adecuada de Selenio ya que actúa frente a algunas infecciones víricas. En algunos individuos que presentaban carencias de este nutriente se pudo comprobar que algunos virus, que en principio eran inocuos, podían sufrir mutaciones hacia formas más virulentas y con mayor poder de patogenia. Algunos estudios señalan que una suplementación de 100 µg/día de Selenio parece mejorar la función inmune en personas con déficit de Selenio. Así como un suplemento en pacientes con niveles adecuados también estimula las funciones inmunitarias. Además en ancianos, que de por sí poseen una respuesta inmunitaria reducida relacionada con la edad, en la década de los 90 ya se pudo comprobar que un suplemento de 100 µg/día, mediante levadura enriquecida en Selenio también mejoraba la capacidad de la respuesta inmunitaria, mediante la proliferación de linfocitos como respuesta a mitógenos.

COBRE

Ingestas elevadas de hierro y cinc pueden ocasionar una deficiencia moderada de cobre. La presencia de este déficit suele ser raro en los seres humanos, si bien es posible en el caso de niños con desnutrición. El cobre puede contribuir en la respuesta antimicrobiana de los macrófagos. Un déficit de cobre compromete la función inmune y los mecanismos de defensa del organismo. Una dieta deficitaria de cobre produce una disminución de la proliferación linfocitaria y de la producción de IL-2, facilitando la aparición de infecciones tanto

respiratorias como del tracto urinario y septicemia. El exceso de cobre, como en el caso de otros elementos traza, tiene efectos inmunosupresores.



SUEROTERAPIA (TERAPIA DE NUTRICIÓN ENDOVENOSA)

LA BASE TEÓRICA PARA LA NUTRIENTE-TERAPIA IV

La administración intravenosa de nutrientes puede lograr concentraciones séricas no asequibles con la administración oral, o incluso intramuscular (IM). Por ejemplo, conforme la dosis oral de vitamina C aumenta progresivamente, la concentración sérica del ascorbato tiende a acercarse a un límite superior, como resultado de tanto la saturación en la absorción gastrointestinal y un marcado aumento en el despachamiento renal de la vitamina. Cuando la ingesta diaria de la vitamina C aumenta 12-veces, de 200 mg/día a 2,500 mg/día, la concentración plasmática aumenta por sólo 25 por ciento, de 1.2 a 1.5 mg/dL. El nivel más alto informado para la vitamina C en suero después de la administración oral de dosis farmacológicas de la vitamina es de 9.3 mg/dL. Por contraste, la administración IV de 50 g/día de vitamina C producía un nivel plasmático máximo promedio de 80 mg/dL. Similarmente, la suplementación oral con magnesio resulta en poco o ningún cambio en las

concentraciones de magnesio sérico, mientras la administración IV puede doblar o triplicar los niveles séricos, por lo menos durante un corto período de tiempo.

Se ha mostrado que varios nutrientes ejercen efectos farmacológicos, que son en muchos casos dependientes de la concentración del nutriente. Por ejemplo, se ha demostrado un efecto antiviral de la vitamina C a una concentración de 10- 15 mg/dL, un nivel lograble con IV pero no con la terapia oral. A una concentración de 88 mg/dl in vitro, la vitamina C destruyó el 72 % de la histamina presente en el medio. No se testearon concentraciones menores, pero es posible que los niveles séricos logrables de vitamina C suministrando varios gramos en un empujón IV producirían un efecto antihistamínico in vivo. Tal efecto tendría implicaciones para varias condiciones alérgicas. Los iones de Magnesio promueven la relajación de tanto el músculo liso vascular como bronquial –efectos que podrían ser útiles en el tratamiento agudo de la angina vasoespástica y el asma bronquial, respectivamente. Es probable que estos y otros nutrientes ejerzan efectos farmacológicos adicionales, pero todavía no identificados, cuando están presentes en altas concentraciones. Además de tener efectos farmacológicos directos, la nutriente-terapia IV puede ser más eficaz que el tratamiento oral o IM para corregir los déficits de nutrientes intracelulares. Algunos nutrientes están presentes en concentraciones mucho más altas en las células que en el suero. Por ejemplo, la concentración promedio de magnesio en las células miocárdicas es 10 veces superior que la concentración extracelular. Esta proporción se mantiene en las células saludables a través de un sistema de transporte activo que continuamente bombea los iones de magnesio hacia las células contra la pendiente de concentración queda comprometida. En un estudio, la concentración promedio de magnesio miocárdico era 65 % más bajo en los pacientes con cardiomiopatía que en los controles saludables, implicando una reducción en la tasa intracelular-a-extracelular a menos de 4-a-1. Como el magnesio juega un papel importante en la producción de energía mitocondrial, la deficiencia de magnesio intracelular puede exacerbar la deficiencia cardíaca y puede llevar a un ciclo vicioso de pérdida extensa de magnesio intracelular y a una deficiencia cardíaca más severa.

La administración intravenosa de magnesio, al producir un marcado pero transitorio aumento en la concentración sérica, provee una ventana de oportunidad para las células dolientes de absorber magnesio en contra de una menor gradiente de concentración. Los nutrientes absorbidos por las células luego de una infusión IV podrían eventualmente volverse a fugar, pero quizás alguna sanación pueda que ocurra antes de la fuga. Si las células son repetidamente “inundadas” con nutrientes, la mejoría podría ser acumulativa. Ha sido la observación del autor de que algunos pacientes que reciben una serie de inyecciones IV se vuelven progresivamente más saludables. En estos pacientes el intervalo entre los tratamientos puede incrementarse gradualmente, y eventualmente las inyecciones se hacen innecesarias. Otros pacientes requieren inyecciones regulares durante un período indefinido para controlar sus problemas médicos. Esta dependencia de inyecciones IV podría ser plausiblemente el resultado de cualquiera de los siguientes: (1) un deterioro genéticamente determinado en la capacidad para mantener las normales concentraciones intracelulares de nutrientes (2) un error innato en el metabolismo que sólo puede controlarse manteniendo una concentración más alta que la normal de un nutriente particular; o (3) la gotera renal de un nutriente. En algunos casos, la terapia IV continuada puede ser necesaria porque un estado enfermizo se encuentra muy avanzado para ser reversible.

MEGADOSIS DE VITAMINA C

Compuesto por:

15 gr de Vitamina C

500cc de Solución fisiológica

A pasar en 45 minutos.

- Estimulación del Sistema Inmunitario “Defensas” eliminación selectiva de células cancerígenas.
- Potente antioxidante. Captador de radicales libres.
- Estimula la síntesis de colágeno, el mayor componente del tejido conectivo (tejido de sostén del cuerpo).
- Mejora el aspecto de la piel, huesos y articulaciones.

COCKTAIL DE MYERS

PROTOCOLO – COCKTAIL DE MYER	
ASCORBATO DE SODIO 500 mg/ml	10 ml
CLORURO DE MAGNESIO	5 ml
CLORURO DE CALCIO 10%	1 ml
DEXPANTENOL (B5) 250 mg/ml	1 ml
BIOTINA 2.5 mg/ml	1 ml
COMPLEJO B+	5 ml
SOLUCIÓN SALINA	500 ml
MANEJO	INTRA VENOSO Goteo Máximo 52 gotas/min
NÚMERO DE SESIONES	4
FRECUENCIA	1 Terapia semanal

INDICACIONES:

- Potenciador de energía física, mental y sexual: Combina la Vitamina C, con Gluconato de Calcio, Cloruro de Magnesio, Complejo B, Piridoxina y Despanntenol.
- Indicaciones: Fibromialgia, dolor muscular o articular agudo, Migrañas, Fatiga crónica, Alergias, Asma, Sinusitis e infecciones respiratorias. Enfermedad cardiovascular, Hipertensión.
- Atletas que requieren una rápida recuperación física.
- Síntomas de intoxicación por alcohol.

Originalmente se diluye la mezcla en 8 a 12 ml de solución fisiológica, a pasar a través de butterfly 23 G en 15 minutos, para disminuir su estado hipertónico se diluye en 500 ml de solución fisiológico y se pasa en 45 minutos.

TERAPIA DE RIORDAN

PROTOCOLO – TERAPIA DE RIORDAN	
ASCORBATO DE SODIO 500 mg/ml	50 ml
ÁCIDO ALFA LIPOICO	10 ml
AGUA ESTERIL PARA INYECCIÓN	500 ml
MANEJO	INTRA VENOSO Goteo Máximo 52 gotas/min
NÚMERO DE SESIONES	2
FRECUENCIA	1 Terapia semanal

USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de accidentes cardiovasculares. Tratamiento de apoptosis y daño neurológico. Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. Tratamiento del cáncer y enfermedades crónicas degenerativas. Artritis. Diabetes Lupus eritematoso sistémico Arteriosclerosis

CONTRAINDICACIONES: Embarazo y lactancia, hipoglicemia, deficiencia de tiamina e HTA, cálculos, insuficiencia renal.

SUERO BIOXIDATIVO / DOLOR

USOS TERAPÉUTICOS

Bloquea la transferencia de mensajes de dolor, desde el sitio del daño al cerebro, interrumpiendo la conducción en las pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas. Así que es uno de los analgésicos tópicos más fino conocido al hombre. Es un potente anti-inflamatorio y maravilloso como un remedio anti-artrítico. Puesto que es bacteriostático, fungistático y viroestático, inhibe el crecimiento de microorganismos patogénicos. Reduce la incidencia de trombos plaquetarios en los vasos sanguíneos previniendo o reduciendo así la formación de coágulos sanguíneos. Tiene un efecto específico sobre la contractilidad cardiaca guardando el calcio de la absorción de la fibra del músculo, reduciendo así la carga de trabajo del corazón. Actúa como un tranquilizante, produciendo sedación del cerebro, aun cuando se frote simplemente en la piel. Es un vasodilatador, probablemente relacionado a la liberación de histamina en las células y a la inhibición de la prostaglandina. Elimina los radicales libres hidroxilo, de manera que reduce el deterioro de los tejidos en el envejecimiento. Es un diurético potente, particularmente cuando se administra intravenosamente.

CONTRAINDICACIONES: Embarazo, lactancia, insuficiencia renal.

INFORMACIÓN: La terapia con DMSO genera en el paciente un olor a melaza o a ajo, por el metabolismo del DMSO a dimetil sulfona y dimetil sulfuro.

PROTOCOLO – SUERO BIOXIDATIVO DMSO-MSM

DMSO 99.9% ULTRAPURO	5 ml
DMSO-MSM	25 ml
SOLUCIÓN SALINA	500 ml
MANEJO	INTRA VENOSO Goteo Máximo 52 gotas/min
NÚMERO DE SESIONES A CRITERIO MÉDICO	2-3
FRECUENCIA	1 Terapia semanal

PROTOCOLO – SUERO COMBINADO

ASCORBATO DE SODIO (500 mg/ml)	10 ml
DMSO 100%	10 ml
MSM 15% 150 mg/ml	5 ml
COMPLEJO B	5 ml
CLORURO DE MAGNESIO 20%	5 ml
OLIGOELEMENTOS	5 ml
SOL FISIOLÓGICA	500 ml
MANEJO	MÁXIMO 30 GOTAS POR MINUTO

SESIONES	MINIMO 4 SESIONES (SEGUN CRITERIO MEDICO)
FRECUENCIA	SEMANAL

COADYUVANTE EN LA TERAPIA DE:

Artritis degenerativa Artritis reumatoide Dolor crónico de espalda Dolores de cabeza crónicos Dolores musculares Fibromialgia Tendinitis y bursitis Síndrome de túnel carpiano Síndrome de articulación temporomandibular Dolor e inflamación post-traumática.

PROTOCOLO – SUERO INMUNOLÓGICO

ASCORBATO DE SODIO 500 mg/ml	60 ml
MINTRAZ-19	5 ml
OLIGOELEMENTOS	5 ml
DEXTROSA ó AGUA ESTÉRIL	500 ml
MANEJO	INTRAVENOSO Goteo Máximo 52 gotas/min
NÚMERO DE SESIONES A CRITERIO MÉDICO	2
FRECUENCIA	1 Terapia semanal

APLICACIONES:

El suero inmunológico se recomienda para todos los procesos virales e infecciosos tales como gripe, hepatitis infecciosas, tétanos, neumonías y dengue. También se ha observado su utilidad en procesos relacionados con la síntesis y reparación de colágeno, como lo son: cirugías, heridas, quemaduras, fragilidad capilar, debilidad arterial, osteoporosis y degeneración de cartílagos.

CONTRAINDICACIONES: Embarazo, lactancia, insuficiencia renal, cálculos, HTA, hipersensibilidad a componentes del complejo B+.

CÓCTEL ENERGÉTICO

PROTOCOLO – SUERO REVITALIZANTE	
ASCORBATO DE SODIO 500 mg/ml	50 ml
OLIGOELEMENTOS	10 ml
AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN	500 ml
MANEJO	INTRAVENOSO Goteo Máximo 52 gotas/min
NÚMERO DE SESIONES A CRITERIO MÉDICO	2
FRECUENCIA	1 Terapia semanal

COMPLEJO DE OLIGOELEMENTOS BÁSICOS

Magnesio 15mg, Zinc: 4 mg, Cobalto 0,2 mg, Manganese: 0,7 mg, Fósforo: 0,4 mg, Selenio 0,03 mg, Molibdeno 0,05 MG, Litio 0,01 mg, Potasio 12 mEq.

CONTRAINDICACIONES: Embarazo y lactancia, HTA, anemia, cálculos, insuficiencia renal.

APLICACIONES: Por su contenido en vitaminas y oligoelementos, el SUERO REVITALIZANTE ayuda a corregir y a restablecer la homeostasis del organismo.

BENEFICIOS DEL SUERO REVITALIZANTE EN LOS DEPORTISTAS: Incrementa el rendimiento y la capacidad de recuperación

Incrementa la concentración y el rendimiento intelectual, Revitaliza, Mejora la libido, Disminuye la fatiga, Mejora la circulación, previene la osteoporosis, el desgaste de las articulaciones y previene los calambres.

CONTRAINDICACIONES: Embarazo y lactancia, HTA, cálculos, insuficiencia renal.

CÓCTEL MINERALES + COMPLEJO B

- Magnesio 15 mg
- Zinc 4 mg
- Cobalto 0,2 mg
- manganeso 0.7 mg
- Fósforo 0.4 mg
- Selenio 0.03 mg
- molibnedo 0.05 mg
- Potasio 12 mEq/ml

- Litio 0.01 mg
- Complejo B

Frasco ampolla 10 ml

10cc a pasar en 500 ml de Dx 5% en 30 minutos

Indicaciones

- Incrementa el nivel de vitalidad y energía.
- M16 y M18 (incluye minerales) más 5cc de complejo B y Procaína.
- Alivia la depresión y mejora el ánimo. Terapia en neuropatías, Parkinson, Alzheimer, Distrofia muscular y envejecimiento neurológico.
- Mejora el metabolismo. Reduce la homocisténia (medidor inflamatorio).
- Repara la Mielina.

Regeneración y recuperación muscular

VALINA L	2%
LEUCINA L	0,5%
ISOLEUCINA L	0,5%
GLUCONATO DE MANGANESO	0,2%
ZINC GLUCONATO	0,2%
SOLUCIÓN FISIOLÓGICA	500ML

MANEJO: GOTEO LENTO a pasar en 40 minutos, sesiones semanales según criterio médico.

COCTEL DEPORTIVO

El entrenamiento físico intensivo es muy exigente para el cuerpo, ya que requiere más nutrientes y vitaminas para mantener el máximo rendimiento.

Los entrenamientos no solo son cansadores para los músculos, sino que el ejercicio también conduce a la acumulación gradual de radicales libres. Los sueros intravenosos para atletas están diseñados para eliminar los radicales libres, promover la curación, proporcionar una rehidratación rápida y completa y mantener los músculos y los tejidos. Los sueros de vitaminas intravenosas también contienen aminoácidos, los componentes básicos de las proteínas que ayudan al cuerpo durante el proceso de recuperación y construcción muscular.

Los sueros de vitaminas intravenosas para atletas pueden:

- Proporcionan una hidratación rápida y efectiva
- Mejora el rendimiento deportivo
- Reduce el tiempo de recuperación
- Apoyar la recuperación muscular
- Mantener músculos y tejidos sanos
- Elimina los radicales libres producidos naturalmente por el ejercicio
- Actuar como un impulso de resistencia previo al ejercicio
- Actuar como parte de un plan de recuperación después de una competencia o entrenamiento

Los sueros de vitaminas intravenosas son ideales para atletas profesionales y aficionados. La poderosa combinación de rehidratación y nutrientes esenciales ayuda al cuerpo a prepararse

para un entrenamiento o competencia desafiante y a recuperarse más rápidamente después de cruzar la línea de meta.

ZINC	0,20 % 2 ML
MANGANESO GLUCONATO	0,20% 2 ML
VALINA L	2% 2ML
LEUCINA L	0,50% 2ML
ISO LEUCINA	0,50% 2ML
VITAMINA C 50%	10 ML
COMPLEJO B	2 ML
SOLUCIÓN FISIOLÓGICA	500ML a pasar 50 minutos
Sesiones	4 a 6 sesiones semanal

SUERO DETOX

INDICACIONES: Elimina los radicales libres, detoxificación hepática, Jetlag, antiresaca

EDTA DISÓDICO 15%	10 ML
VITAMINA C 50 %	5 ML
GLUTATION L 0,025%	2 ML
MAGNESIO 20%	2 ML
COMPLEJO B	2 ML
N ACETILCISTEINA 6%	2 ML
SOL. FISIOLÓGICA 500 ML	A PASAR EN 1 HORA
SESIONES	4 SEGÚN CRITERIO MÉDICO SEMANAL

THE LIGHTING

Antioxidante y energético

2 infusiones

Infuvite	ver apartado
Cloruro de Zinc	5 ml
Sulfato de Magnesio	2 ml
Gluconato de calcio	5 ml
Ac. Ascorbico	12,5 ml

INFUVITE ADULT is a sterile product consisting of two 5 mL single-dose vials labeled Vial 1 and Vial 2. Each 5 mL of Vial 1* contains:

Ascorbic acid (Vitamin C)..... 200 mg

Vitamin A** (as palmitate)..... 3,300 IU

Vitamin D 3** (cholecalciferol) 200 IU

Thiamine (Vitamin B 1) (as the hydrochloride) 6 mg

Riboflavin (Vitamin B 2) (as riboflavin 5-phosphate sodium)..... 3.6 mg

Pyridoxine HCl (Vitamin B 6) 6 mg

Niacinamide 40 mg

Dexpanthenol (as d-pantothenyl alcohol)..... 15 mg

Vitamin E** (dl- α -tocopheryl acetate)..... 10 IU

Vitamin K** 150 mcg *with 1.4% polysorbate 80, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid for pH adjustment, and water for injection. **Polysorbate 80 is used to water solubilize the oil-soluble vitamins A, D, E, and K.

Each 5 mL of Vial 2 † contains:

Folic acid..... 600 mcg

Biotin..... 60 mcg

Vitamin B12 (cyanocobalamin)..... 5 mcg with 30% propylene glycol, citric acid and/or sodium

THE FIGHTER

Combinación de altas dosis de micronutrientes, vitaminas y minerales junto con 30 millones de células madre vivas en 5 sesiones.

Las células madre mesenquimales modulan la inmunidad al aumentar la replicación de los linfocitos promoviendo la regeneración y reparación de los tejidos dañados y mejorando la respuesta inmune.

1 Kit 5 sesiones

Infuvite x 2	
Cloruro de zinc x 1	10 ml
Sulfato de magnesio x2	2 ml
gluconato de Calcio x1	10 ml
Ácido Ascorbico x 4	25 ml
Glutation x2	30 ml
Dexametasona 10 mg	1ml
Benadryl 50 mg	1 ml
30 millones de CMM	

INFUVITE ADULT is a sterile product consisting of two 5 mL single-dose vials labeled Vial 1 and Vial 2. Each 5 mL of Vial 1* contains:

Ascorbic acid (Vitamin C)..... 200 mg

Vitamin A** (as palmitate)..... 3,300 IU

Vitamin D 3** (cholecalciferol) 200 IU

Thiamine (Vitamin B 1) (as the hydrochloride) 6 mg

Riboflavin (Vitamin B 2) (as riboflavin 5-phosphate sodium)..... 3.6 mg

Pyridoxine HCl (Vitamin B 6) 6 mg

Niacinamide 40 mg

Dexpanthenol (as d-pantothenyl alcohol)..... 15 mg

Vitamin E** (dl- α -tocopheryl acetate)..... 10 IU

Vitamin K** 150 mcg *with 1.4% polysorbate 80, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid for pH adjustment, and water for injection. **Polysorbate 80 is used to water solubilize the oil-soluble vitamins A, D, E, and K.

Each 5 mL of Vial 2 † contains:

Folic acid..... 600 mcg

Biotin..... 60 mcg

Vitamin B12 (cyanocobalamin)..... 5 mcg with 30% propylene glycol, citric acid and/or sodium

THE RAPUN-CELL

Diseño para alopecia. 5 sesiones administradas cada una cada 2 días

INFUVITE	X2
CLORURO DE ZINC	10 ml
DEXPANTENOL	X3
BIOTINA 10 ML	X5

COLAGENO HIDROLIZADO

Durante mucho tiempo, el colágeno fue considerado una proteína de bajo valor biológico, prescindible en nuestra dieta, debido a su bajo contenido en AA esenciales (aquellos que nuestras células no pueden obtener transformando otros AA procedentes de la ingesta, por lo que necesitan extraerlos directamente de una fuente alimentaria). El descubrimiento de los AA esenciales condicionales, aquellos que no son esenciales para los tejidos en buenas condiciones pero que pasan a serlo para las células envejecidas o en fases de estrés celular (“Dietary Reference Intakes”. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. The National Academies Press 2005), cambió totalmente la percepción que ahora tenemos de esta proteína. Porque el colágeno contiene, además del 16% de AA esenciales, un 60% de AA esenciales condicionales, lo que hace que, en determinadas situaciones y grupos de riesgo sea imprescindible suplementar la dieta con esta proteína, en su forma asimilable. En la práctica, esto implica que una persona joven, con una dieta equilibrada, que no someta sus tejidos a un desgaste excesivo ni padezca una enfermedad que afecte al tejido colaginoso, no necesita tomar un suplemento de colágeno asimilable. Sin embargo, a partir de los 25-30 años, las células humanas empiezan a ver reducida gradualmente su capacidad de sintetizar colágeno, de manera que anualmente perdemos un 1,5% de colágeno tisular. A los 45-50 años, los efectos de la pérdida de colágeno tisular ya son visibles: molestias y dolor articular (artrosis), pérdida de masa ósea (osteoporosis), arrugas y envejecimiento dérmico, entre muchos otros. Esta pérdida también puede producirse

tempranamente en los tejidos articulares y músculo-tendinosos de los deportistas o personas que practican ejercicio físico regularmente, ya que han sometido estos tejidos a un desgaste excesivo y prematuro. También tienen este origen muchas de las gonartrosis características de las personas obesas, por la presión excesiva que el sobrepeso comporta para la rodilla. En los grupos de riesgo que hemos citado (personas a partir de 40-45 años, deportistas, quienes practican ejercicio físico regularmente o personas con sobrepeso) el aporte, vía oral, de los AA propios del colágeno, facilita a las células generadoras de tejido colaginoso la labor de transformar AA procedentes de otras proteínas en los AA propios del colágeno, que estas células necesitan para elaborar colágeno tisular. Este ahorro de tiempo y energía es el que permite que el “turnover” se decante hacia la síntesis (elaboración) y no hacia la resorción (destrucción) de tejido, lo que en la práctica se traduce en la regeneración de los tejidos colaginosos. Esta función también es importante para ayudar a reparar los tejidos colaginosos sometidos a lesiones o fracturas, o a tratamientos e intervenciones quirúrgicas, estéticas o de implantes. Además, a este efecto nutritivo se le suma un importante efecto estimulador. Así, en los estudios “in vitro”, se ha visto como la presencia de péptidos procedentes de la ingesta de CH produce un notable incremento de la actividad de las células especializadas en sintetizar tejido colaginoso. Se considera la hipótesis de que esta presencia sea percibida por dichas células como una señal de destrucción de tejido, lo cual las induce a sintetizar colágeno y restantes componentes tisulares en su correspondiente proporción. De este modo, los AA y péptidos procedentes del CH ingerido, no solo facilitan la síntesis de colágeno tisular mediante el aporte de los AA específicos del mismo, sino que su presencia estimula la síntesis de colágeno y de otros componentes del tejido colaginoso (proteoglicanos o ácido hialurónico), obteniendo la regeneración temporal del mismo.

Tipos de colágeno y sus funciones

El hecho de que cada órgano y tejido tenga una resistencia diferente se debe a la diversidad de tipos de colágeno presentes en cada uno. Aunque existen más de 20 tipos de colágeno, no todos tienen la misma implicación en la función biológica que la naturaleza reserva a esta proteína estructural. Hagamos un repaso de cada uno de ellos:

- Tipo I: es el mayoritario en el cuerpo humano, no en vano constituye el 90 % del colágeno corporal, siendo especialmente trascendente en la piel y con bastante presencia en tendones, dentina, córnea y huesos. Es sintetizado por los fibroblastos y confiere a los tejidos de los que forma parte de una singular resistencia al estiramiento. Con el paso del tiempo la formación de este tipo de colágeno se ralentiza, lo que provoca un aumento de la flacidez cutánea y la formación de arrugas, así como el desencadenamiento de problemas articulares y reumáticos.
- Tipo II: este tipo de colágeno es el principal componente de los cartílagos y del humor vítreo, habiendo estado presente en los estados embrionarios de la córnea y la notocorda (precursor de la columna vertebral). Está llamado a otorgar resistencia a esa presión discontinua que soportan las articulaciones. Este tipo de se diferencia del anterior en que no suele formar las características fibras de este. En otro orden de cosas, cabe señalar que su ubicación en el perimisio y endomisio del músculo de los animales de abasto, le hace responsable de la dureza de la carne. Para más información sobre este tipo hacer • [click](#)• aquí.
- Tipo III: lo encontramos en dermis, vasos sanguíneos, tejido conjuntivo laxo y músculos estriados, dando capacidad de sostén a tejidos caracterizados por practicar movimientos “de acordeón” periódicos. El tipo III forma fibras similares a las del tipo 1, con la diferencia que en el extremo carboxilo no adquieren la forma de hélice propia.

- Tipo IV: dotado de una configuración desestructurada, ocupa un lugar preeminente en las membranas de todos los tejidos, en cuya matriz extracelular forma una malla que filtra el paso de sustancias de elevado tamaño y sostiene todo el entramado tisular. Para esta labor de sostén se vale del apoyo de otras proteínas como los proteoglicanos y la fibronectina.
- Tipo V: presente en la mayoría de los tejidos internos, otorgando capacidad de estiramiento y resistencia a presiones y tracciones.
- Tipo VI: coincide en las localizaciones con el anterior, aunque su función difiere en el sentido de que hace de anclaje en el tejido intersticial para las células del entorno asociado al tipo I.
- Tipo VII: localizado en la lámina basal de muchos tejidos, con mención especial para la separación entre las fibras musculares y la piel, la cual proporciona firmeza y elasticidad.
- Tipo VIII: en el interior de las células del endotelio vascular que tapiza los vasos sanguíneos y los capilares, hace que estos adquieran su peculiar capacidad de elongación y resistencia a romperse.
- Tipo IX: determinante en las articulaciones, a cuyos cartílagos confiere capacidad de soportar las típicas presiones intermitentes que sufren.
- Tipo X: es el componente de dos modalidades específicas de cartílagos, el hipertrófico y el mineralizado.

- Tipo XI: también vinculado al tejido cartilaginoso, en combinación con los tipos II y X, a los que refuerza en la función de dotar a aquel de la suficiente elasticidad y dureza.
- Tipo XII: tiene un excepcional protagonismo en tendones y ligamentos, dos elementos anatómicos sometidos regularmente a elevadas tensiones en los que trabaja en sinergia con los tipos I y III para dotarlos de elasticidad y firmeza en la sujeción de las estructuras asociadas (huesos, cartílagos y músculos).
- Tipo XIII: ejerce su función en las membranas celulares, cuya presencia en ellas es la que permite la capacidad de extensión que les caracteriza.
- Tipo XIV: la médula ósea y la placenta son los órganos en los que desarrolla su función, con el resultado de una mayor consistencia de ambas.
- Tipo XV: su papel queda reducido a la etapa embrionaria, en la que desempeña una labor de fortalecimiento de estructuras derivadas del mesénquima que están en formación.
- Tipo XVI: ubicado en diversos músculos lisos, se encuentra muy presente en células musculares lisas de las arterias, a las que dota de elasticidad.
- Tipo XVII: de manera análoga al tipo XIII, es un integrante de las membranas celulares, a las que contribuye a dotarlas de resistencia.
- Tipo XVIII: sus principales localizaciones las representan la piel y los vasos sanguíneos.

- Tipo XIX: el hígado, órgano en el que la presencia del colágeno solo alcanza el 4 %, uno de los menores porcentajes del organismo, es el lugar donde mayor cantidad de este tipo puede encontrarse, formando parte de sus conductos mesenquimatosos.
- Tipo XX: tendones, córnea y cartílagos ven incrementada su capacidad de resistencia por la participación de este tipo de colágeno.
- Tipo XXI: potencia la aptitud para el estiramiento y la resistencia en el corazón, el tejido gingival y la matriz ósea.

Una vez completada la perspectiva de las variantes que nos ofrece esta estratégica proteína, podemos afirmar, grosso modo, que se trata del principal elemento estructural de la matriz extracelular y de la sustancia con mayor incidencia en la resistencia y elasticidad de los tejidos, impregnando con sus características físico-químicas las propiedades físicas y biológicas de estos.

La interacción de las células con la matriz extracelular, que tiene lugar por cauces tanto mecánicos como químicos, da origen a sustanciales efectos en la morfología de los tejidos. Esto es así porque sobre las fibras de colágeno secretadas se ejercen tracciones y presiones que provocan su compresión o estiramiento, según los casos.

DIGESTIBILIDAD DEL COLÁGENO (HIDROLIZADO vs. NO HIDROLIZADO)

Para su dispensación como suplemento, es muy relevante conocer la digestibilidad de los diferentes suplementos que existen en el mercado. En estado natural el colágeno es una macroestructura insoluble en agua. Sin embargo, al elevarse la temperatura, se provoca la disociación de las fibrillas y separación de las hélices, obteniéndose cadenas de proteínas individuales, aunque conservan su estructura helicoidal. Si se continúa calentando, se pierde la estructura helicoidal y se obtiene una estructura orientada al azar en la que todas las cadenas interactúan. Ésta se conoce como gelatina. La temperatura a la que la mitad de las moléculas de colágeno disueltas han perdido su estructura helicoidal se le denomina “temperatura de fusión” (T_m). (Figura 11-12) (Fernández Sevilla ,2005; Primo Yúfera 1997).

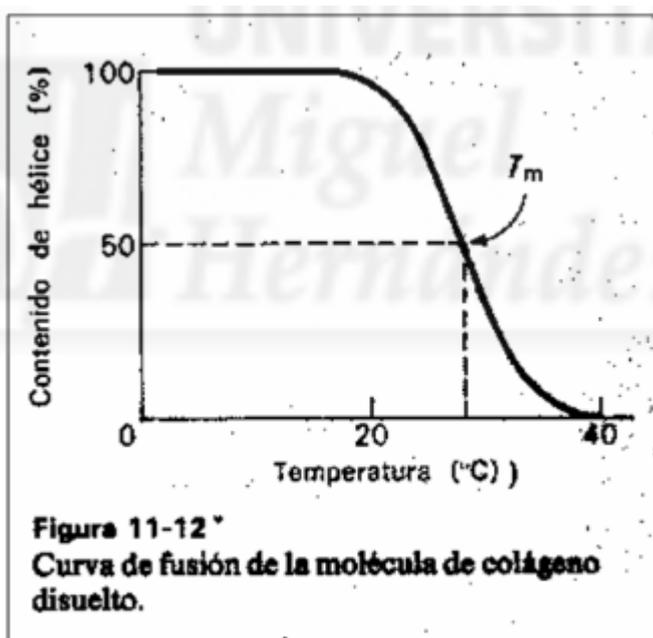


Fig. 2. Curva de fusión del colágeno (Primo Yúfera (1997)).

¿DE DÓNDE Y CÓMO SE EXTRAE EL COLÁGENO UTILIZADO EN LOS SUPLEMENTOS

COMERCIALES? El colágeno utilizado en suplementos es mayoritariamente el colágeno hidrolizado tipo II, que es el que está presente en el cartílago de las articulaciones. La obtención de colágeno se lleva a cabo normalmente por dos vías: Una

es la extracción directa de tejidos ricos en colágeno, como la piel, huesos y cartílagos de animales del matadero mediante la hidrólisis directa con enzimas proteolíticas, seguida de múltiples etapas de purificación, hasta llegar al producto final que se somete a secado. Fig. 2. Curva de fusión del colágeno (Primo Yúfera (1997)).⁶ El coste de obtención del hidrolizado de colágeno por esta vía resulta muy elevado, limitando sus aplicaciones. Otra vía alternativa

para la obtención de colágeno hidrolizado es a partir de métodos de extracción en ausencia de enzimas mediante hidrólisis en medios ácidos o básicos partiendo de piel, huesos y/o cartílagos. El coste de obtención de hidrolizado de colágeno por esta segunda vía es más bajo, pero lamentablemente su campo de aplicación es bastante limitado. En la industria farmacéutica y alimentaria se requiere que el hidrolizado de colágeno sea lo más puro posible, lo que encarece el proceso de obtención.

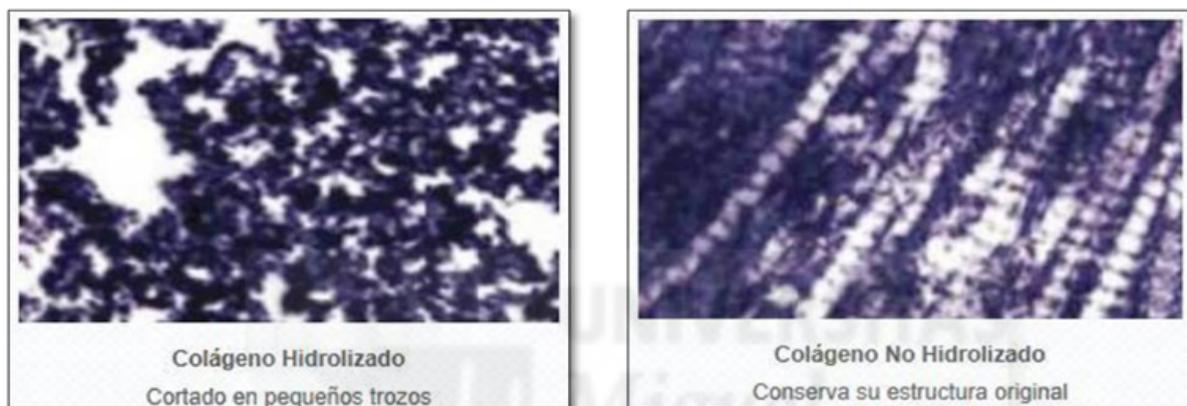


Fig. 5. Colágeno hidrolizado y no hidrolizado: Estructura. Imagen recuperada de: <http://www.kolageno.com/tipos-de-colageno/>

Sin embargo, grupos de investigadores han desarrollado un procedimiento en el cual a partir de subproductos de procesos de obtención de gelatina, se obtiene un hidrolizado enzimático de colágeno muy puro y aplicable para la fabricación de alimentos funcionales y suplementos nutricionales. Estos son los que se utilizan para la mejora de la capacidad funcional y calidad de vida de sujetos con dificultades funcionales por alteraciones en los cartílagos articulares. El hidrolizado enzimático de colágeno es absorbido correctamente cuando se administra por vía oral y se distribuye con gran afinidad en los tejidos de los cartílagos articulares (Oesser, citado en Agut, 2008). Esto provoca un incremento del volumen de la masa cartilaginosa, lo cual disminuye el dolor y la inflamación y mejora la motilidad de las articulaciones. En el campo de los suplementos nutricionales se ha empleado el colágeno para obtener preparaciones que favorezcan la recuperación de los cartílagos en animales que sufren

enfermedades vinculadas a este tipo de tejido. El colágeno hidrolizado es el más común en los suplementos deportivos ya que permite una mayor rapidez en la absorción y por tanto una mejor digestibilidad

Estudios de biodisponibilidad del CH

Estos estudios verifican la trayectoria que siguen los AA y oligopéptidos resultantes de la digestión del CH ingerido. Esta trayectoria incluye el paso a través de la barrera intestinal (absorción), la distribución a través del torrente sanguíneo y la acumulación en los tejidos co-laginosos en donde se desarrolla su bioactividad. Estos tres aspectos (absorción, distribución y acumulación) son recogidos en los estudios citados a continuación. Utilizando un simulador dinámico del aparato digestivo humano (modelo TIM), se ha registrado que la absorción del CH es del 82% a las 6h de la ingesta. Mediante SDS-electroforesis y HPLC, se ha medido que la absorción de CH in vivo se eleva al 95% a las 12h de la ingesta. Estudios en humanos han detectado, tras la ingesta de CH, concentraciones significativamente altas de hidroxiprolina (Hpro) (AA específico de la proteína de colágeno) y oligopéptidos que la contienen tanto en sangre como en plasma, siendo mayoritario el dipéptido Pro-Hpro. Estudios in vivo, utilizando marcación con isótopo ^{14}C , han permitido corroborar que los derivados del CH ingerido alcanzan cartílagos, huesos, músculos y piel. La radiactividad medida en dichos tejidos se mantiene significativamente alta, mientras que en el plasma y en los órganos desaparece. De ello se deduce que, como parte de su bioactividad, los AA procedentes del CH ingerido quedan incorporados en los tejidos colaginosos.

Estudios realizados sobre cultivos de condrocitos y fibroblastos muestran que la presencia de péptidos de colágeno induce a estas células a sintetizar colágeno tisular y restantes componentes de los tejidos (proteoglicanos y ácido hialurónico). Este efecto es dosis-dependiente y no se produce con colágeno no hidrolizado ni con hidrolizados de

proteínas distintas al colágeno. Estudios realizados sobre cultivos de osteoblastos y osteoclastos muestran que la presencia de péptidos de colágeno estimula la proliferación de los primeros e incrementa la síntesis de colágeno y su actividad osteogénica de modo dosis-dependiente, e inhibe la actividad resorptiva de los segundos.

En artrosis inducida en ratones por una dieta con exceso de fósforo, se ha detectado que la ingesta de CH estimula la diferenciación de condrocitos e inhibe su pérdida, manteniendo su funcionalidad. Además, se incrementa la producción de glicosaminoglicanos. Todo ello frena el adelgazamiento del cartílago e impide su degradación y mineralización (proceso de calcificación de tejidos blandos paralelo a una progresiva descalcificación ósea). Al parecer, el dipéptido bioactivo Pro-Hpro, mayoritario en sangre tras ingerir CH de origen porcino, es el principal responsable de estos efectos. Estudios en ratones ovariectomizados, detectan que la ingesta de CH modula la formación de hueso y la mineralización de matriz ósea. En concreto, se observa que estimula el crecimiento y diferenciación de los osteoblastos e inhibe la diferenciación de los osteoclastos. Esto va unido a un descenso de los marcadores de resorción ósea en sangre, un aumento del diámetro externo de la zona cortical del fémur y un incremento de la resistencia a la fractura del mismo y también de las vértebras. Otros estudios confirman que la ingesta de CH incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y favorece el metabolismo óseo, especialmente cuando existe déficit de calcio¹⁷. Se ha detectado que la ingesta de CH conduce a un aumento significativo de la concentración de Hpro y de colágeno tipo I y IV en la dermis, así como a un incremento de la densidad de fibroblastos, y del diámetro y densidad de las fibras de colágeno dérmico. También se ha comprobado que la ingesta de CH ayuda a suprimir el daño dérmico causado por la radiación solar UV-B y por el fotoenvejecimiento.

A nivel articular, numerosos estudios clínicos respaldan la eficacia del CH para reducir el dolor articular y mejorar la movilidad y funcionalidad de las articulaciones. Dichos estudios

lo avalan como agente terapéutico útil en el tratamiento a largo plazo de enfermedades articulares degenerativas (artrosis). De entre ellos, un estudio clínico realizado a 6 meses con 250 enfermos de gonartrosis, mayores de 50 años, muestra una mejora significativa de dolor en la EVA del grupo que tomó 10 gramos diarios de CH frente al grupo placebo. Otro estudio clínico realizado durante 24 semanas con 150 atletas de ambos sexos, muestra una mejora significativa del dolor articular en la EVA del grupo que tomó 10 gramos diarios de CH frente al grupo placebo. El estudio concluye que el tratamiento deportistas con CH reduce el riesgo de deterioro de las articulaciones y mejora el desempeño físico.

Un estudio clínico comparativo entre la eficacia del CH frente a la del sulfato de glucosamina (SG) realizado durante 13 semanas muestra que el grupo tratado con 10 g diarios de CH obtiene unos resultados significativamente mejores que el grupo tratado con 1,5 g diarios de SG en todos los parámetros estudiados. Se concluye que el CH presenta mayor eficacia clínica que el SG en la artrosis de rodilla, especialmente en cuanto a mejora del dolor, de la funcionalidad articular y de la calidad de vida. A nivel óseo Un estudio clínico a doble ciego y aleatorizado, realizado con 94 mujeres diagnosticadas de osteoporosis posmenopáusica, y tratadas de base con calcitonina intramuscular, reciben durante 6 meses un suplemento diario de CH o lactosa (placebo). Al inicio y al final del tratamiento, se compara los niveles de UPD/creatinina y UDPD/creatinina en orina (biomarcadores de la degradación del colágeno, atribuibles en su mayoría al colágeno óseo) en ambos grupos y se detecta una reducción significativamente mayor en las pacientes tratadas con CH que con placebo. También se detecta una clara mejoría en la sensación de dolor y un aumento del bienestar en el mismo grupo. La conclusión es que la terapia con CH y calcitonina tiene un efecto claramente más positivo que emplear sólo calcitonina en pacientes con osteoporosis posmenopáusica. A nivel dérmico Varios estudios clínicos respaldan los efectos beneficiosos del CH sobre las propiedades de la piel, como mejor hidratación y elasticidad, reducción de arrugas y redensificación. También se detecta una mejor funcionalidad tanto de la dermis como de la

epidermis. Por todo ello, se llega a la conclusión de que el CH es un agente útil para combatir el envejecimiento dérmico

Fibromialgia

Se detecta que los enfermos de fibromialgia presentan alteraciones en el metabolismo del colágeno y déficit de colágeno intramuscular. Se confirma que la ingesta de CH ayuda aliviar los dolores músculo-esqueléticos y otros síntomas característicos de esta patología.

Sarcopenia

Por último, cabe citar un estudio que compara el balance de nitrógeno de dos suplementos con igual cantidad de proteína: uno compuesto por proteína de suero de leche y otro compuesto por CH enriquecido con triptófano. Los resultados indican que en una dieta moderadamente baja en proteínas, como es el caso de bastantes personas mayores, el CH mantiene mejor balance de nitrógeno y preserva mejor la masa muscular que la proteína de suero de leche.

Dosis recomendadas:

Se aconseja la ingesta diaria de 10 gr. en asociación con vitamina C y ácido hialurónico. Los efectos comienzan a ser visibles a partir de los 3 meses, debiendo realizar como mínimo 6 meses de tratamiento sin interrupciones.

BIBLIOGRAFÍA

Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

[Batol Zamani](#)¹, [Hamid R Golkar](#)¹, [Shima Farshbaf](#)²⁻³, [Modjtaba Emadi-Baygi](#)²⁻³, [Maryam Tajabadi-Ebrahimi](#)⁴, [Parvaneh Jafari](#)⁵, [Reyhaneh Akhavan](#)⁶, [Mohsen Taghizadeh](#)⁶, [Mohammad R Memarzadeh](#)⁷, [Zatollah Asemi](#)⁸

Guarner F, Khan A, Garisch J. et al. Guías prácticas de la OMGE Probióticos y prebióticos. Mayo 2008.

Caricilli AM, Castoldi A, Câmara NO. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 18-32.

Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, Breart B, Galan C, Cuesta A. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. Nature 2013; 494: 116-20. [Links]

McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. Cell Microbiol 2001; 3: 1-11. [Links]

Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. Nat Immunol 2013; 14: 660-7. [Links]

Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. Nat Rev Microbiol 2012; 10: 66-78. [Links]

Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. J Appl Microbiol 2006; 100: 1171-85. [Links]

Oh S, Kim SH, Worobo RW. Characterization and purification of a bacteriocin produced by a potential probiotic culture, Lactobacillus acidophilus 30SC. J Dairy Sci 2000; 83: 2747-52.

Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell. 2012;148(6):1258-70.

colageno hidrolizado

Zeijdner EE. Digestibility of collagen hydrolysate during passage through a dynamic gastric and small intestinal model (TIM-1). TNO Nutrition and food Research Report 24 June 2002.

Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral Administration of ¹⁴C Labelled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). American Society for Nutritional Sciences 1999: 1891-1895.

Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, Higashi A, Kido Y, Nakabo Y, Ohtsuki K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. J Agric Food Chem 2005 Aug 10;53(16):6531-6.

Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, Sato K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. Int J Food Sci Nutr 2010 Feb;61(1):52-60.

Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, y col. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. J Agric Food Chem 2010; 58(2): 835-41.

Benito P, Monfort J, Nacher M. Efecto de los hidrolizados de colágeno sobre cultivos de condrocitos humanos. Septiembre 2002.

Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine

Oesser S, Haggenmüller D, Schulze CH. Collagen hydrolysate modulates the extracellular matrix metabolism of human chondrocytes. Ann Rheum Dis 2006; 65 (suppl. II): 401.

Katayama K, Seyer JM, Raghow R, Kang AH. Regulation of extracellular matrix production by chemically synthesized subfragments of type I collagen carboxy propeptide. Biochemistry 1991; 23; 30 (29): 7097-104.

Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, Kobayashi T, Tarima S. Collagen-derived dipeptide, pro-line-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyalu-ronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts *The Journal of Dermatology* 2010; 37: 330-338.

Shigemura Y, Iwai K, Morimatsu F, y col. (2009). Effect of prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mou-se skin. *J Agric Food Chem* 57 (2): 444-449.

Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soulé V, Tomé D, Ben-hamou CL, Roux C, Blais A. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariec-tomized mice: an in vitro and in vivo study. *Bone* 2010 Mar; 46(3):827-34.

Takada Y, Aoe S, Kato K, Toba Y, Yamamura J. Medicine drink food and feed having an action of strengthening bone. United States Patent nº 6, 344,437 B1 (5.02.2002).

Nakatani S, Mano H, Sampei C, Shimizu J, Wada M. Chon-droprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hy-droxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 Dec; 17(12):1620-7.

Guillerminet F, Fabien-Soulé V, Even PC, Tomé D, Benhamou CL, Roux C, Blais A. Hydrolyzed collagen improves bone status and prevents bone loss in ovariectomized C3H/HeN mice. *Osteoporos Int* 2012 Jul; 23(7):1909-19.

de Almeida Jackix E, Cúneo F, Amaya-Farfan J, de Assunção JV, Quintaes KD. A food supplement of hydrolyzed collagen improves compositional and biodynamic characteristics of vertebrae in ovariectomized rats. *J Med Food* 2010 Dec; 13(6):1385-90.

Wu J, Fujioka M, Sugimoto K, Mu G, Ishimi Y. Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats. *J Bone Miner Metab* 2004;22(6):547-53.

Berg, J.M., Stryer, L., Tymoczko, J.L. (2007) *Bioquímica* (6ª ed). Barcelona, España: Reverté.

Devlin, T. M. (2004). Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas (4ª ed). Barcelona, España: Reverte.

Garret, R.H. y Grisham, C.M. (1999). Biochemistry (2nd ed). Saunder College Publishing, Londres.-Nelson, D.L. y Cox, M.M. (2005). Lehninger: Principios de Bioquímica (4ª ed). Barcelona, España: Omega.

Primo Yúfera, E. (1997). Química de los alimentos. España: Síntesis.

Agut Sánchez, J. (2008). Hidrolizado enzimático de colágeno y procedimiento de obtención. U.S., WO2005021027A1.2 May 2008. BIBTex.

Lesiones articulares en el deporte. Hospital Santa Teresa. Jornadas Nacionales de Fisioterapia en el Deporte. Recuperado de: <http://ruc.udc.es/bitstream/2183/10901/1/CC%2051%20art%202.pdf> -Fernández Sevilla, J. M. (2005).

Estructura y función de proteínas y péptidos: mioglobina, hemoglobina, miosina, caseína, colágeno, gluten, lactoalbúmina y ovoalbúmina. Universidad de Almería.

El colágeno. Tiempos Médicos. Recuperado de: <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/fundamentos/articulos/Art%C3%ADculos/CL002.pdf>

VITAMINAS

Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. Nat Commun. 2016;7:12948.

Nikiforov A, Kulikova V, Ziegler M. The human NAD metabolome: functions, metabolism and compartmentalization. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015;50(4):284-297.

Kawai S, Murata K. Structure and function of NAD kinase and NADP phosphatase: key enzymes that regulate the intracellular balance of NAD(H) and NADP(H). Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(4):919-930.

Agledal L, Niere M, Ziegler M. The phosphate makes a difference: cellular functions of NADP. Redox Rep. 2010;15(1):2-10. ([PubMed](#))

Penberthy WT, Kirkland JB. Niacin. In: Erdman JW, MacDonald I, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Ames: International Life Sciences Institute; 2012:293-306.

Kirkland JB. Niacin. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:331-340.

Hottiger MO, Hassa PO, Luscher B, Schuler H, Koch-Nolte F. Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases. Trends Biochem Sci. 2010;35(4):208-219. ([PubMed](#))

Liu C, Yu X. ADP-ribosyltransferases and poly ADP-ribosylation. Curr Protein Pept Sci. 2015;16(6):491-501. ([PubMed](#))

Hwang ES, Song SB. Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 in vitro, but can be a stimulator in cells. Cell Mol Life Sci. 2017;74(18):3347-3362. ([PubMed](#))

Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. Free Radic Biol Med. 2013;56:133-171. ([PubMed](#))

Fliegert R, Bauche A, Wolf Perez AM, et al. 2'-Deoxyadenosine 5'-diphosphoribose is an endogenous TRPM2 superagonist. Nat Chem Biol. 2017;13(9):1036-1044. ([PubMed](#))

Mutafova-Yambolieva VN, Hwang SJ, Hao X, et al. Beta-nicotinamide adenine dinucleotide is an inhibitory neurotransmitter in visceral smooth muscle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(41):16359-16364. ([PubMed](#))

Moreschi I, Bruzzone S, Nicholas RA, et al. Extracellular NAD⁺ is an agonist of the human P2Y₁₁ purinergic receptor in human granulocytes. J Biol Chem. 2006;281(42):31419-31429. ([PubMed](#))

Klein C, Grahnert A, Abdelrahman A, Muller CE, Hauschildt S. Extracellular NAD(+) induces a rise in [Ca²⁺]_i in activated human monocytes via engagement of P2Y₁ and P2Y₁₁ receptors. Cell Calcium. 2009;46(4):263-272. ([PubMed](#))

Moreschi I, Bruzzone S, Bodrato N, et al. NAADP⁺ is an agonist of the human P2Y₁₁ purinergic receptor. Cell Calcium. 2008;43(4):344-355. ([PubMed](#))

Huang C, Hu J, Subedi KP, et al. Extracellular adenosine diphosphate ribose mobilizes intracellular Ca²⁺ via purinergic-dependent Ca²⁺ pathways in rat pulmonary artery smooth muscle cells. Cell Physiol Biochem. 2015;37(5):2043-2059. ([PubMed](#))

Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med. 1999;341(7):498-511. ([PubMed](#))

Graff EC, Fang H, Wanders D, Judd RL. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. Metabolism. 2016;65(2):102-113. ([PubMed](#))

Trumbo PR. Pantothenic acid. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:351-357.

Martinez DL, Tsuchiya Y, Gout I. Coenzyme A biosynthetic machinery in mammalian cells. Biochem Soc Trans. 2014;42(4):1112-1117. ([PubMed](#))

Miller JW, Rucker RB. Pantothenic acid. In: Erdman JWJ, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2012:375-390.

Bauerly K, Rucker RB. Pantothenic acid. In: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW, eds. Handbook of vitamins. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2007:289-314.

Takahashi A, Mizusawa K. Posttranslational modifications of proopiomelanocortin in vertebrates and their biological significance. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:143. ([PubMed](#))

Choudhary C, Weinert BT, Nishida Y, Verdin E, Mann M. The growing landscape of lysine acetylation links metabolism and cell signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15(8):536-550. ([PubMed](#))

Beld J, Sonnenschein EC, Vickery CR, Noel JP, Burkart MD. The phosphopantetheinyl transferases: catalysis of a post-translational modification crucial for life. Nat Prod Rep. 2014;31(1):61-108. ([PubMed](#))

Bunkoczi G, Pasta S, Joshi A, et al. Mechanism and substrate recognition of human holo ACP synthase. Chem Biol. 2007;14(11):1243-1253. ([PubMed](#))

Donato H, Krupenko NI, Tsybovsky Y, Krupenko SA. 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase requires a 4'-phosphopantetheine prosthetic group for catalysis. J Biol Chem. 2007;282(47):34159-34166. ([PubMed](#))

Strickland KC, Hoeflerlin LA, Oleinik NV, Krupenko NI, Krupenko SA. Acyl carrier protein-specific 4'-phosphopantetheinyl transferase activates 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase. J Biol Chem. 2010;285(3):1627-1633. ([PubMed](#))

Strickland KC, Krupenko NI, Dubard ME, Hu CJ, Tsybovsky Y, Krupenko SA. Enzymatic properties of ALDH1L2, a mitochondrial 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase. Chem Biol Interact. 2011;191(1-3):129-136. ([PubMed](#))

Hodges RE, Ohlson MA, Bean WB. Pantothenic acid deficiency in man. J Clin Invest. 1958;37(11):1642-1657. ([PubMed](#))

Fry PC, Fox HM, Tao HG. Metabolic response to a pantothenic acid deficient diet in humans. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1976;22(4):339-346. ([PubMed](#))

Bender DA. Optimum nutrition: thiamin, biotin and pantothenate. Proc Nutr Soc. 1999;58(2):427-433. ([PubMed](#))

Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. Int Rev Neurobiol. 2013;110:49-71. ([PubMed](#))

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Pantothenic acid. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998:357-373. ([National Academy Press](#))

Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. Int J Vitam Nutr Res. 1999;69(2):113-119. ([PubMed](#))

Wiederholt T, Heise R, Skazik C, et al. Calcium pantothenate modulates gene expression in proliferating human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2009;18(11):969-978. ([PubMed](#))

Kobayashi D, Kusama M, Onda M, Nakahata N. The effect of pantothenic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts. *J Pharmacol Sci.* 2011;115(2):230-234. ([PubMed](#))

Heise R, Skazik C, Marquardt Y, et al. Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(5):241-248. ([PubMed](#))

Vaxman F, Olender S, Lambert A, et al. Effect of pantothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. A double-blind, prospective and randomized trial. *Eur Surg Res.* 1995;27(3):158-166. ([PubMed](#))

Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Grenier JF. Can the wound healing process be improved by vitamin supplementation? Experimental study on humans. *Eur Surg Res.* 1996;28(4):306-314. ([PubMed](#))

Leklem JE. Vitamin B-6. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:413-422.

Clayton PT. B6-responsive disorders: a model of vitamin dependency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):317-326. ([PubMed](#))

Schnackerz KD, Benesch RE, Kwong S, Benesch R, Helmreich EJ. Specific receptor sites for pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal 5'-deoxymethylenephosphate at the α and β NH₂-terminal regions of hemoglobin. *J Biol Chem.* 1983;258(2):872-875. ([PubMed](#))

Rios-Avila L, Nijhout HF, Reed MC, Sitren HS, Gregory JF, 3rd. A mathematical model of tryptophan metabolism via the kynurenine pathway provides insights into the effects of vitamin B-6 deficiency, tryptophan loading, and induction of tryptophan 2,3-dioxygenase on tryptophan metabolites. *J Nutr.* 2013;143(9):1509-1519. ([PubMed](#))

Oxenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan-kynurenine and kynurenine-nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. *Mol Neurobiol.* 2013;48(2):294-301. ([PubMed](#))

Huq MD, Tsai NP, Lin YP, Higgins L, Wei LN. Vitamin B6 conjugation to nuclear corepressor RIP140 and its role in gene regulation. *Nat Chem Biol.* 2007;3(3):161-165. ([PubMed](#))

Leklem JE. Vitamin B₆. In: Machlin L, ed. *Handbook of Vitamins.* New York: Marcel Decker Inc; 1991:341-378.

Hansen CM, Shultz TD, Kwak HK, Memon HS, Leklem JE. Assessment of vitamin B-6 status in young women consuming a controlled diet containing four levels of vitamin B-6 provides an estimated average requirement and recommended dietary allowance. *J Nutr.* 2001;131(6):1777-1786. ([PubMed](#))

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Vitamin B₆. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington D.C.: National Academies Press; 1998:150-195. ([National Academies Press](#))

Paul L, Ueland PM, Selhub J. Mechanistic perspective on the relationship between pyridoxal 5'-phosphate and inflammation. *Nutr Rev.* 2013;71(4):239-244. ([PubMed](#))

Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Sahyoun N, Morrow FD, Gershoff SN. Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(5):1275-1280. ([PubMed](#))

Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):659-664. ([PubMed](#))