



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Nutracéuticos: Actualidad y perspectivas de futuro
Nutraceuticals: Current statement and future prospects

Pilar Aranda Ramírez

Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.
Académica de Número de la Academia Iberoamericana de Farmacia.

e-mail: paranda@ugr.es

Recibido el 16 de febrero de 2025; aceptado el 4 de marzo de 2025
Disponibile en internet el 31 de marzo de 2025**PALABRAS CLAVE**Nutracéuticos
Legislación
Uso en salud y
enfermedad
Seguridad y control
de calidad
Interacciones
farmacológicas
Perspectivas de
futuro**RESUMEN**

La relación entre salud y alimentación es bien conocida desde la antigüedad. La nutrición se plantea conseguir una dieta equilibrada afrontando además el reto de encontrar nuevos alimentos y/o componentes alimentarios, que permitan asegurar aún más el estado de salud y reducir el riesgo de padecer enfermedades degenerativas y/o crónicas. El término nutracéutico, introducido por DeFelice en 1989, engloba a aquellos alimentos o complementos alimenticios que presentan algún ingrediente bioactivo que ejerce una función positiva en el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades. La diferencia de matices con los términos alimento funcional y complemento alimenticio (suplementos dietéticos en los países anglosajones) son puestas de manifiesto con detalle, sustentadas en la normativa legal vigente al respecto. Los nutracéuticos se toman como concentrados de determinados compuestos y se presentan en una forma farmacéutica (comprimidos, píldoras, suspensiones, etc). Los alimentos funcionales en cambio son alimentos que en general se consumen en la dieta y para los que se ha evaluado científicamente sus beneficios para la salud. A diferencia de los medicamentos, los complementos alimenticios no requieren autorización para su venta. En este discurso se pasa revista al concepto de nutracéutico, que engloba una categoría muy amplia de productos y cuyo mercado se encuentra en franca expansión, y se hace hincapié en las aplicaciones de su uso en las enfermedades cardiovasculares, en la quimioterapia y radioterapia contra el cáncer, y en el tratamiento de la piel y de la obesidad. Se atiende a las características físico-químicas y técnicas de sus formulaciones y a la adecuación al uso al que se destinan. Los polifenoles, liposomas y nanoemulsiones han mostrado ser especialmente útiles. La seguridad y control de calidad (contaminación, adulteración o etiquetado) es una cuestión prioritaria. El sector de los nutracéuticos experimenta un crecimiento potencial, e interviene tanto en el tratamiento médico como en la nutrición garantizando de esta manera una asistencia médica integrada.

DOI: <https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

**KEYWORDS**

Nutraceuticals
Legislation
Use in health and
disease
Security and
quality control
Pharmacological
interactions
Future prospects

ABSTRACT

The relationship between health and nutrition has been well known since ancient times. Nutrition is about achieving a balanced diet, also facing the challenge of finding new foods and/or food components that allow for further ensuring the state of health and reducing the risk of suffering from degenerative and/or chronic diseases. The term nutraceutical, introduced by DeFelice in 1989, encompasses those foods or food supplements that contain some bioactive ingredient that exerts a positive function in maintaining health and preventing diseases. The differences in nuances with the functional food and food supplement (dietary supplements in English-speaking countries) are highlighted in detail, supported by the current legal regulations on the subject. Nutraceuticals are taken as concentrates of certain compounds and are presented in a pharmaceutical form (tablets, pills, suspensions, etc.). Functional foods, on the other hand, are foods that are generally consumed in the diet and for which their health benefits have been scientifically evaluated. Unlike medicines, food supplements do not require authorisation for their sale. This paper reviews the concept of nutraceuticals (a very broad category of products whose market is rapidly expanding), and emphasises the applications of their use in cardiovascular diseases, in chemotherapy and radiotherapy against cancer, and in the treatment of skin and obesity. Attention is paid to the physical-chemical and technical characteristics of their formulations and to their suitability for the use for which they are intended. Polyphenols, liposomes and nanoemulsions have proven to be especially useful. Safety and quality control (contamination, adulteration or labelling) is a priority issue. The nutraceutical sector is experiencing potential growth, and is involved in both medical treatment and nutrition, thus guaranteeing integrated medical care.

1. INTRODUCCIÓN

Un alimento funcional se puede considerar como tal si se ha demostrado suficientemente que afecta beneficiosamente (más allá de proporcionar nutrición adecuada desde el punto de vista tradicional) a una o varias funciones relevantes del organismo, de manera que proporciona un mejor estado de salud y bienestar y/o reduce el riesgo de padecer una enfermedad.

Los complementos alimenticios, se definen en la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo (transpuesta a nuestro ordenamiento jurídico por el Real Decreto 1487/2009) como “los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma

dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias”. Los complementos alimenticios se deben tomar a las dosis diarias recomendadas en el etiquetado del producto y desde el punto de vista legal son alimentos. Por otro lado, es de las pocas materias dentro del campo alimentario no armonizadas en el seno de la Unión Europea. Así, el mercado europeo de los complementos alimenticios compuestos por sustancias distintas a las vitaminas y minerales es muy heterogéneo tanto en lo relativo a las sustancias utilizadas en los mismos como a la situación normativa de un Estado miembro a otro. Se estima que en la actualidad se están utilizando en la Unión Europea más de



cuatrocientas sustancias distintas de las vitaminas y los minerales en la fabricación de complementos alimenticios. Si bien la Directiva 2002/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, establece una armonización parcial de los complementos alimenticios, en lo relativo a las disposiciones sobre etiquetado y empleo de vitaminas y minerales, la utilización de sustancias distintas a éstas ha quedado a la espera de una posterior armonización europea y sujeta a las normas que en su caso apliquen las legislaciones nacionales en el marco de los artículos 34 a 36 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea. Dicha armonización todavía no ha tenido lugar y rigen las normas del reconocimiento mutuo. Un complemento alimenticio legalmente producido en un país europeo puede ser comercializado en cualquier país de la UE previa notificación a las autoridades competentes.

En España, además de las vitaminas y minerales que figuran en Real Decreto de 2009 que traspone la Directiva del 2002, se aprobó el año 2018 otro Real Decreto que amplía el número de sustancias incluyéndose así ácidos grasos, polisacáridos, aminoácidos, polifenoles, entre otros (Real Decreto 130/2018, de 16 de marzo, por el que se modifica el Real decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios).

No obstante, las empresas responsables de la comercialización de complementos alimenticios en España tienen la obligación de comunicar expresamente la puesta en el mercado de su producto ante las autoridades competentes con el fin de facilitar su control. Como en el caso de cualquier alimento, las empresas o personas que comercialicen los complementos alimenticios son las responsables de que dichos productos sean seguros y cumplan con la normativa.

Respecto a las declaraciones de propiedades saludables asociadas a los complementos alimenticios y alimentos funcionales rige lo

establecido en el Reglamento Europeo de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de los alimentos (Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos en virtud del cual no se puede realizar ninguna declaración de propiedad saludable si previamente no ha sido evaluada por la EFSA y posteriormente autorizada por la Comisión Europea. Las declaraciones de propiedades saludables autorizadas aparecen en el Registro correspondiente que mantiene actualizado la Comisión Europea (<https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/health-claims/eu-register>).

Nota.- La mayoría de las declaraciones de propiedades saludables relativas a plantas están pendientes de finalizar su proceso de autorización en la UE. Estas declaraciones empleadas tradicionalmente en complementos alimenticios a base de plantas legalmente comercializados en otros países de la UE pueden seguir utilizándose hasta que exista una decisión europea, por lo que podrían encontrarse en España, aunque no aparezcan en el buscador de declaraciones autorizadas. En ningún caso serán relativas al adelgazamiento o a que potencien el rendimiento físico, psíquico, deportivo o sexual. Las declaraciones deben basarse en pruebas científicas sólidas, sin embargo, esta premisa estándar no puede garantizarse actualmente en las declaraciones de complementos a base de plantas ya que su evaluación no ha finalizado aún.

2. CONCEPTO DE NUTRACEÚTICO

Los nutraceuticos se toman como concentrados de determinados compuestos y se presentan en una forma farmacéutica (comprimidos, píldoras, suspensiones, etc). No forman parte de la dieta y no sustituyen la ingesta de ninguna comida al día, sino que ejercen un papel reductor del riesgo de enfermedad, aportando determinados



beneficios para la salud. En general, los nutraceuticos se toman durante un tiempo determinado, pero no con la frecuencia y la continuidad con que se ingieren los alimentos funcionales.

El punto de partida para diferenciar los alimentos/suplementos dietéticos y los nutraceuticos es la identificación de un objetivo epidemiológico, seguida de estudios de seguridad y eficacia que comprenden el mecanismo de acción

Al hablar de nutraceuticos estamos hablando de una categoría muy amplia de productos que deben cumplir los siguientes criterios:

- Ser productos de origen natural, aislados y purificados por métodos no desnaturalizantes para conservar sus propiedades originales sin hacer algún tipo de manipulación química. Pueden derivar de extractos de plantas, frutas y verduras. Ejemplos comunes incluyen el extracto de ajo, el extracto de cúrcuma, Productos Marinos: como aceites de pescado ricos en ácidos grasos omega-3, o extractos de algas marinas que contienen nutrientes como el yodo. Productos Animales: como el colágeno obtenido de huesos o piel de animales, o suplementos de cartílago de tiburón. Microorganismos: como ciertos probióticos y enzimas digestivas, se obtienen de microorganismos como bacterias o levaduras. Sintéticos o Semisintéticos: Además de los derivados naturales, existen nutraceuticos que se producen de manera sintética o semisintética en laboratorio para imitar los efectos de ciertos compuestos naturales.

- Deben tener efectos beneficiosos para la salud: mejora de una o más funciones fisiológicas, acción preventiva y/o curativa, y mejora de la calidad de vida, y aportar una estabilidad temporal.
- Han de superar un análisis de estabilidad y toxicología y análisis químico.
- Deben realizarse estudios reproducibles de sus propiedades bioactivas en animales de experimentación y en humanos. De hecho, hay una avalancha de peticiones en todas

las convocatorias de proyectos de estudios sobre nutraceuticos. En algunos ámbitos el 50% de los presentados

El calcio, la fibra y el aceite de pescado marcaron el comienzo de la era nutraceuticos y a partir de ahí ha sido una explosión de compuestos los que hoy están en el mercado

Sin duda nos encontramos ante retos que afectan a la salud de la población y que suponen un gran mercado para empresas especializadas

Una encuesta reciente sugiere que el mercado de los nutraceuticos está en expansión en todo el mundo llegando a alcanzar los 340.000 millones de dólares en el año 2024. Se estima que la tasa de crecimiento anual compuesto (GAGR) será del 7,2% entre 2016 y 2024. Este aumento en el crecimiento de la industria basada en nutraceuticos se asocia a diversos factores, como son: el aumento de la demanda, la concienciación de la población sobre los beneficios de la nutrición y una tasa de incremento observada en el gráfico de la atención sanitaria. En la actualidad, Europa, EE.UU. y Japón representan más del 90 % del total del mercado pero ya se está observando que el foco de atención de los nutraceuticos se ha desplazado hacia las economías en desarrollo, especialmente las de Asia-Pacífico, incluida la India.

Vamos a ver algunos de las áreas de aplicación en las que la investigación es más potente para el desarrollo de estos compuestos.

3. APLICACIONES

3.1. Los nutraceuticos en las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECV, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas) constituyen hoy en día la enfermedad más importante en todos los países, independientemente de su nivel de desarrollo. Tanto la mortalidad como el gasto

asociado a estas enfermedades continúa creciendo a nivel global. Sus principales determinantes son cuatro factores de riesgo: una dieta poco saludable, el sedentarismo, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. Tres de ellas ECV, cáncer y diabetes están estrechamente ligadas a la nutrición.

Como es conocido, las enfermedades cardiovasculares (ECV) afectan principalmente a los vasos sanguíneos y al funcionamiento del corazón, son una de las principales causas de mortalidad, ya que son responsables de alrededor del 30% de las muertes anuales en todo el mundo. Veremos algunos de los nutraceuticos y suplementos dietéticos que se utilizan para el tratamiento y la prevención de estas patologías.

3.1.1. Compuestos azufrados de las aliáceas

En los últimos años estos compuestos, Alicina y Allium, han generado gran interés por su efecto protector ante las ECV, ya que disminuyen los niveles de colesterol y TG y, además actúan como antiagregante plaquetario e hipotensor. Estos efectos, bien documentados experimentalmente, son debidos a compuestos organosulfurados, específicamente alilderivados o alilsulfuros que inhibiendo la actividad de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima disminuyen la síntesis endógena de colesterol. Esto ayuda a producir una proporción más favorable de HDL y LDL siempre que la alicina y aliina se administren de forma que estén protegidos de los ácidos gástricos.

Su acción hipotensora se debe a ser vasodilatador por una dilatación mediada por flujo y por la actividad del plasminógeno, a la vez que disminuye los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 mejorando así la función endotelial. Por otra parte, se le atribuyen propiedades inhibitoras de la agregación plaquetaria, lo cual ha sido comprobado en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*.

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que el consumo de ajo aumenta

el nivel umbral de las concentraciones de epinefrina, inhibe la agregación plaquetaria inducida por compuestos como el adenosindifosfato, el colágeno, el ácido araquidónico o el factor de Von Willebrand, así como la adherencia al fibrógeno. Sumado a esto, es importante mencionar su efecto en la disminución de la progresión de la calcificación de la arteria coronaria, un excelente indicador de aterosclerosis correlacionado tanto con la carga total de plaquetas como con la presencia de enfermedad obstructiva.

3.1.2. Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 proceden de fuentes marinas y se denominan ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), El ácido docosahexaenoico(DHA) y eicosapentaenoico(EPA) desempeñan un papel fundamental en el tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

La aterosclerosis representa un conjunto de alteraciones del endotelio vascular común a varias ECV, que cursa con acumulación de lípidos en la pared arterial, crecimiento de la íntima y aumento de la producción de proteínas de matriz extracelular. La aterosclerosis es considerada una enfermedad de base inflamatoria ya que los procesos inflamatorios participan en cada una de las etapas de su desarrollo desde la disfunción vascular hasta las complicaciones trombóticas finales. Es bien conocido que el tipo de grasa de la dieta puede influir directa o indirectamente, sobre los niveles de lípidos circulantes, sobre la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas, lo que también influye en la activación de moléculas de adhesión y otros factores inflamatorios y sobre alguno de los mediadores de la respuesta inflamatoria que participan en el desarrollo de la aterosclerosis.

Entre los distintos mecanismos que justifican el papel beneficioso de los n-3 en la ECV destaca su efecto sobre el metabolismo lipoproteico. Está demostrado que disminuye



la trigliceridemia, sin embargo, su efecto sobre los niveles de LDL y HDL depende del tipo y el genotipo del paciente y del estado de normolipidemia o hiperlipidemia. Por otro lado, se ha publicado que el DHA (docosahexanoico) disminuye significativamente la expresión de diferentes moléculas de adhesión vascular (VCAM, ICAM) que son biológicamente activas mediando la adhesión de neutrófilos a la superficie endotelial, así como de monocitos, eosinófilos, basófilos necesarias para una adhesión firme. Además, el enriquecimiento de AGPI n-3 de las membranas celulares conlleva una inhibición de la síntesis de promotores del proceso inflamatorio, como PGE2 Y LTB4, así como una producción aumentada de lipoxinas y resolvinas.

La formación de trombos es un factor clave en el desarrollo de manifestaciones clínicas de las ECV ya que está influido por las plaquetas y por los mecanismos de coagulación y fibrinólisis. La ingesta de ácidos grasos n-3 influye sobre la hemostasia, prolongando el tiempo de hemorragia y reduciendo la agregación plaquetaria, pero también ejerciendo efectos positivos sobre la deformabilidad eritrocitaria. En relación a la presión arterial el consumo de estos ácidos reduce la presión arterial sistólica y diastólica, en individuos tanto normo como hipertensos.

Por último, es importante destacar el efecto de los n-3 en la disminución de las arritmias, que son responsables de aproximadamente la mitad de las muertes por causa coronaria. La arritmia es un trastorno del ritmo cardíaco que a veces conduce a muerte súbita, y es precisamente en estos casos en los que pueden actuar los n-3, ya que tienen capacidad para estabilizar eléctricamente la contracción del miocito cardíaco. Así mismo, tienen un efecto en prevención de infartos sucesivos en personas que ya los han padecido con anterioridad.

3.1.3. Polifenoles

En la naturaleza se han identificado cerca de

8000 compuestos fenólicos que se clasifican en flavonoides, ácidos fenólicos, lignanos, estilbenos, alquiflenoles, curcuminoides, furanocumarinas, terpenos fenólicos y otros. Los compuestos fenólicos son los fitoquímicos más abundantes en las dietas basadas en frutas y verduras, y están biodisponibles en el sistema circulatorio tras su absorción por el intestino, después de la ingestión de alimentos, aunque, la absorción de estas moléculas puede ser pobre y poseer un metabolismo rápido.

3.1.3.1. Relacionados con las ECV destacan los flavonoides, los estilbenos y los curcuminoides

Los flavonoides ejercen distintas funciones: modulan la actividad enzimática, inhiben la proliferación celular presentan actividad antibiótica y antialérgica y también son agentes antiinflamatorios. Sin embargo, son sus acciones antioxidante, antiestrogénica y antiproliferativa las que se describen para explicar su efecto en las enfermedades cardiovasculares y en el cáncer. Existen numerosos estudios en células y en animales que avalan estos efectos beneficiosos

3.1.3.1.1 Flavonas

Las principales son la apigenina y la luteolina, se encuentran en frutas y vegetales. En estudios *in vivo* se ha visto que la luteolina es capaz de reducir el aumento de la permeabilidad vascular lo que unido a su capacidad antiinflamatoria, sugiere que es un agente protector frente a enfermedades asociadas con los procesos antiinflamatorios como las ECV

3.1.3.1.2 Flavonoles

El más abundante es la Quercitina. Este flavonol se ha asociado a la disminución de la mortalidad por enfermedad del corazón y de la incidencia de derrames cerebrales. En los estudios realizados se ha visto que puede suprimir los daños endoteliales oxidativos inducidos por las LDL oxidadas, a través de SIRT1 (sirtuina 1 desacetilasa dependiente de NAD) y la modulación de la vía de señalización AMPK/NADPH oxidasa/Akt/eNOS (NOS en-

otelial) También es capaz de interferir en la iNOS dando lugar a una reducción de la isquemia experimental. Otro mecanismo que reduce el daño oxidativo después de una isquemia es la inhibición del sistema xantina/deshidrogenasa/xantina oxidasa. Así mismo se ha observado que presenta actividad antihipertensora y mejora la función endotelial mediante la inhibición de los efectos de la endotelina 1, incluido el aumento de la actividad de la proteína quinasa C.

3.1.3.1.3. Flavanonas

Las más representativas son la naringenina y la hesperitina y sus correspondientes glucósidos naringina y hesperidina que abundan en pomelos y naranjas respectivamente. En general su absorción intestinal es baja y son rápidamente metabolizadas. La naringenina propiedades en el tratamiento de la aterosclerosis y la prevención de ECV demostrada ampliamente en animales de experimentación y últimamente está adquiriendo gran importancia. Ello se debe a que disminuye las LDL y los triacilglicérols, así como de inhibir la captación de glucosa; aumenta las HDL, suprime la oxidación las proteínas, protege frente a las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) suprime la inflamación de los macrófagos, inhibe el leucotrieno B₄, la adhesión de monocitos y la formación de células espumosas y disminuye la expresión de genes relacionados con la aterosclerosis.

3.1.3.1.4. Flavanoles

Los principales son las Catequinas de las que hay 8 tipos, siendo la más abundante la EGCG. Se encuentran en el té verde y se absorben con dificultad, sin embargo, se ha encontrado un receptor de EGCG que se encuentra extendido en las células lo que puede explicar los numerosos efectos biológicos de la EGCG.

En su actividad combaten eficazmente el

estrés oxidativo y los radicales libres mediante su unión a proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y metales en los tejidos. En la mayoría de los estudios realizados con animales disminuyen la presión arterial. Los estudios epidemiológicos muestran una correlación inversa entre el consumo de té verde y el riesgo de enfermedad coronaria. Igualmente se observa que puede aportar un efecto protector al sistema cardiovascular, con una reducción significativa de las incidencias de infarto e hipertensión. También, disminuye el colesterol total, las LDL y su oxidación y la absorción de los lípidos. Como hemos citado la EGCG es la que posee el mayor efecto inhibitorio, que parece estar asociado con su capacidad para formar complejos con los lípidos y las enzimas lipolíticas, interfiriendo en el proceso de emulsificación luminal, hidrólisis y solubilización de la micela, lo que consecuentemente repercute en la ingesta de lípidos. *in vitro* han demostrado un poder inhibitorio de la EGCG sobre las moléculas de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) inducidas por el TNF- α . Esta acción está asociada a las vías Nrf2 y p38 dependientes de proteína quinasa activada por mitógenos. Además disminuye la inflamación vascular a través de un aumento en la síntesis de NO, lo cual bloquea la exocitosis endotelial, primer paso en el transporte de leucocitos y la inflamación vascular; también promueve la vasodilatación no dependiente de NO en las células endoteliales vasculares e induce la relajación vascular a través de la producción de prostaciclina 2.

3.1.3.1.5. Isoflavonas de la soja

El papel de la soja y sus derivados sobre ECV es un tema de debate actual en la bibliografía. El efecto más estudiado es sobre lípidos plasmáticos y la concentración de lipoproteínas, una disminución de LDL y aumento de HDL. Estos efectos se asocian a mejoras del flujo vascular y de la dilatación por mayor elasticidad arterial sistémica.



Estos efectos se observan cuando las isoflavonas van acompañadas de las proteínas de soja por lo que se piensa, por resultados de investigaciones más recientes, que se deben más a la composición en aminoácidos. Hasta el momento no se sabe exactamente que compuesto es el responsable del efecto hipocolesteremiante ya que la soja tiene muchos componentes o si es un efecto multifactorial.

3.1.3.2. Estilbenos

El más importante es el resveratrol. Su efecto antihipertensivo se ha demostrado en animales de experimentación demostrando un efecto dosis-dependiente. Se ha comprobado que disminuye la concentración plasmática de colesterol total, de las LDL y de los triacilglicerolos, así como aumenta los de HDL, puede disminuir oxidación de LDL, suprimir la agregación plaquetaria y la síntesis de eicosanoides, protege las células endoteliales, disminuye la inflamación, incrementa la adiponectina e inhibe la acción de las COX.

En humanos a dosis elevadas mejora la presión sistólica sin observar otros cambios; sin embargo, en pacientes hipertensos y con dislipidemia se ha observado vasodilatación. Y en personas con síndrome metabólico, una mejora de la dilatación mediada por flujo. Los estudios clínicos y preclínicos sobre los efectos beneficiosos del resveratrol son aún inconsistentes derivados de la dificultad de obtenerlo altamente purificado.

3.1.3.3. Curcuminoides

La curcumina posee una gran capacidad para prevenir la peroxidación lipídica, estabilizar las membranas celulares e inhibir la proliferación de células del músculo liso vascular, así como para inhibir la agregación plaquetaria, todos ellos componentes de la patogenia de la aterosclerosis. Estos resultados son prometedores, pero deben observarse con cautela ya que no se puede determinar la concentración plasmática de curcumina en los pacientes.

3.1.4. Proteínas, péptidos y aminoácidos

En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por fragmentos específicos de las proteínas de la dieta que poseen, además de valor nutricional, capacidad moduladora de procesos fisiológicos

Como sabemos la hipertensión está asociada a las enfermedades cardiovasculares. Los inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) han sido una de las principales terapias para tratar la enfermedad. Ahora bien, estos fármacos producen efectos secundarios como hipotensión, niveles elevados de potasio, deterioro de la función renal, tos y erupciones cutáneas. De forma natural, los inhibidores de la ECA se encuentran en la caseína y en la proteína de suero derivada de la leche. Los estudios con animales de experimentación también han demostrado que estas proteínas derivadas de la leche ejercen una acción inhibidora de la ECA pudiendo actuar como antihipertensivos. Lo mismo se ha observado en estudios clínicos en los que se veía un efecto hipotensor estadísticamente significativo

Otros alimentos que han adquirido gran importancia en este apartado son las legumbres debido a la composición aminoacídica específica que tienen, y en especial su alta relación Arg/Lys y su baja relación Met/Gly que les confieren una importante acción hipocolesterolemia y antiaterogénica muy útil en el tratamiento dietético de las hiperlipidemias. Finalmente, están cobrando interés los potenciales beneficios de los péptidos de bajo peso molecular derivados de la hidrólisis enzimática de las proteínas de leguminosas sobre la hipertensión arterial por su efecto inhibidor sobre la enzima convertidora de angiotensina o sobre el hipercolesterolemia/ hipertriacilgliceridemia. Más concretamente, el efecto hipolipemiante de las proteínas de leguminosas puede ejercerse a través de diferentes rutas metabólicas. Se ha descrito una disminución en la expresión génica y en la actividad de factores de transcripción como el SREBP-1c, que conduce a una mayor síntesis de proteínas involucradas en la lipogénesis, como

la glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, sintasa de ácidos grasos o esteroil-coenzima A desaturasa 1, al tiempo que aumenta la expresión de otros factores de transcripción, como el receptor activado por proliferadores de los peroxisomas α (PPAR- α) o los receptores hepáticos X (LXR), que aumentan la expresión de proteínas involucradas en la lipólisis, como la lipoproteína lipasa, la lipasa hepática, o en la formación de ácidos biliares como el complejo del citocromo CYP7A1. También se han descrito incrementos en la expresión de proteínas como el receptor para las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Estos efectos unidos a que fracciones proteicas de bajo peso molecular se asocian con un interesante efecto antidiabético y además las legumbres aportan potasio y otros elementos que ejercen un efecto beneficioso sobre el metabolismo ácido-base del organismo previniendo la formación de cálculos renales, hacen que su consumo sea altamente aconsejable. Además, al establecer simbiosis con bacterias fijadoras de nitrógeno son un fertilizante natural del suelo haciendo más sostenible sus cultivos.

3.1.5. Vitaminas antioxidantes

Los antioxidantes se han utilizado como suplementos potenciales en enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Reducen la oxidación del colesterol LDL ya que impiden la formación de radicales libres o bien los atrapan. Comprende una acción barridora de radicales simples de oxígeno y radicales tiol y podría estar relacionada con los procesos que involucran expresión genética y diferenciación celular. Se ha demostrado en algunos estudios epidemiológicos de pacientes con cardiopatía coronaria con una dieta de grandes cantidades de antioxidantes que dan lugar a menos incidencias de morbilidad y mortalidad. Los suplementos de vitaminas antioxidantes C y E ayudan a prevenir la cardiopatía coronaria. Sin embargo, la suplementación con β -caroteno puede producir efectos adversos, por lo que no se recomienda.

3.1.6. Fitoesteroles

Los esteroides son alcoholes insaturados complejos derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, sin los cuales la mayoría de los organismos vivos no podrían sobrevivir. Entre los esteroides de los mamíferos se incluye el colesterol, mientras que múltiples esteroides, denominados fitoesteroides, son producidos en plantas y son estructuralmente parecidos al colesterol.

Por ello tienden a competir por la absorción a través del intestino delgado y así protegen ante las ECV. Se encuentran de forma natural en aceites vegetales, semillas, frutos secos, cereales, pulpa de madera, etc. Diversos estudios han mostrado que la ingesta de fitoesteroides produce un aumento de la captación hepática de LDL, reduce los niveles de LDL en sangre y la absorción de colesterol. Los estudios han indicado una reducción de hasta el 15% en los niveles de LDL mediante la ingesta de esteroides vegetales. Resultan de gran utilidad cuando los tratamientos farmacológicos con estatinas para combatir la hipercolesterolemia fallan debido a sus efectos adversos.

3.2. Los nutraceuticos en la quimioterapia y radioterapia contra el cáncer

El cáncer se define como un conjunto de enfermedades relacionadas en las que ciertas alteraciones celulares provocan la pérdida del control del proceso de proliferación que conlleva a una excesiva división celular y la capacidad de estas células malignas para diseminarse a otros tejidos (metástasis). Los cambios en el ADN (ácido desoxirribonucleico) causan el cáncer. La mayoría de estos cambios ocurren en los protooncogenes que pasan a oncogenes transformando células normales en células hiper proliferativas debido a mutaciones espontáneas, mutágenos ambientales o alteraciones genéticas o epigenéticas: Metilación del ADN, Acetilación de histonas, micro ARNs.



Sin embargo, las células contienen un mecanismo que reconoce cuando ocurre un error y lo repara. Generalmente actúan los genes supresores de tumor o bien el propio proceso apoptótico de la célula lo podría controlar, la célula anómala, no se dividiría. Ocasionalmente, se pasa por alto un error. Esto podría ocasionar que una célula se convierta en cancerosa.

En todo este proceso hay implicadas múltiples moléculas: unas activadoras y otras inhibidoras y es sobre éstas, en general, sobre las que se trata de actuar para detener la proliferación o activar la destrucción celular.

El modelo más extendido de carcinogénesis—elaborado a partir de estudios experimentales en animales— se divide en cuatro etapas: iniciación, promoción, progresión e invasión.

La radioterapia y la quimioterapia son terapias convencionales para el tratamiento del cáncer, pero tienen efectos secundarios graves y diversas complicaciones (por ejemplo, dolor, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas y caída del cabello). Algunos cánceres son muy resistentes a la quimio y la radioterapia y, por ello, las sistémicas son poco operativas a la hora de procurar la supervivencia del paciente. En esta situación, diversas terapias combinadas se superponen como un medio eficaz para tratar la enfermedad. Asimismo, existen una variedad de plantas y suplementos naturales que pueden reducir los efectos secundarios de la radioterapia y la quimioterapia y que podrían utilizarse en combinación con estas terapias para reducir los efectos secundarios y aumentar la eficacia del tratamiento. Es por ello que la industria nutracéutica está desarrollando nuevos productos basados en investigaciones avanzadas y contrastadas.

Una plétora de hierbas y fitoquímicos utilizados actualmente son seguros farmacológicamente y han demostrado ser potentes nutracéuticos en la supresión de la progresión tumoral, aliviando los inconvenientes de la radio y la quimioterapia y aumentando la sensibilidad de estas terapias.

Numerosos grupos de investigación trabajan sobre los efectos de los compuestos fenólicos sobre líneas celulares de cáncer colorrectal en distintas fases de desarrollo tras someterlas a un modelo de digestión *in vitro*. Se ha observado que algunos extractos con estos compuestos tienen efectos sobre la proliferación celular y la apoptosis, así como sobre otros procesos celulares, debido principalmente a un incremento de Bax (regulador de apoptosis), así como de la relación Bax/Bcl-2 y de la caspasa-3 (Bcl-2 es un marcador antiapoptótico, caspasa-3 es un marcador proapoptótico) tanto en las células HT29 como en las SW480 (líneas celulares específicas para el estudio de la progresión del cáncer). El análisis UHPLC-DAD reveló que las antocianinas, ácidos fenólicos y flavonoides eran los principales componentes responsables del elevado contenido fenólico total de estas células.

3.2.1. Curcumina (diferuloilmetano) de la cúrcuma (*Curcuma longa*)

La curcumina ha sido estudiada en muchas enfermedades; sin embargo los estudios en cáncer son los más numerosos, debido a su capacidad para actuar a la vez en diferentes vías de señalización involucradas en esta enfermedad (la vía de señalización apoptótica, la de proteína p53, la de NF-KB, la de MAPK, la de Akt, la de Notch-1, la de Nrf2, la de Wnt/b-catenin, la JAK/STAT y la AMPK/COX-2, entre otras). La curcumina sola o en combinación con otros agentes, se ha utilizado para diferentes cánceres colorrectal, pancreático, mama, próstata, mieloma múltiple, de pulmón y oral. Este compuesto tiene propiedades proapoptóticas, antiproliferativas y antioxidantes, así como mecanismos antiinflamatorios. Se ha demostrado que la curcumina es capaz de inhibir isoenzimas del citocromo P-450 y por lo tanto previene la intervención de algunos carcinógenos. Por otro lado, la curcumina tiene la capacidad de interceptar y neutralizar potentes agentes prooxidantes y carcinógenos, concretamente las ROS y las especies reactivas

de nitrógeno (NO y peridoxinitrito). Aunque *in vitro* los resultados han sido muy positivos, los de estudios *in vivo* no lo han sido tanto, ya que se han obtenido resultados positivos o neutros dependiendo del diseño experimental, dosis y fuente de curcumina; por consiguiente, son necesarios más estudios para poder conocer su efecto en seres humanos.

3.2.2. Jengibre

El jengibre es un nutraceutico antimutagenico, antioxidante y antiinflamatorio y es conocido por disminuir los efectos secundarios de la radio y la quimioterapia. Son estas propiedades del jengibre las que proporcionan una útil actividad radioprotectora. El Ginsenoside Rf y el Ginseng y sus polisacáridos son útiles para reducir los efectos secundarios de las terapias de tratamiento del cáncer, generando un 50% menos de riesgo en la recurrencia del cáncer.

3.2.3. Flavonoides

Los efectos anticancerígenos de los flavonoides podrían ser el resultado de la modulación de las enzimas metabólicas hepáticas. Las enzimas del citocromo P450 —enzimas metabólicas de fase I— constituyen la primera línea de acción frente a moléculas exógenas y, en ocasiones, provocan la activación de diferentes agentes carcinógenos. Por tanto, la inhibición, la activación o la inducción de estas enzimas pueden modificar dramáticamente el metabolismo de algunos mutágenos. Esto puede deberse a factores genéticos, medioambientales, o dietéticos, lo que explicaría las diferencias de riesgo frente al cáncer observadas entre individuos. Por otro lado, los carcinógenos pueden ser desactivados mediante glucuronidación y sulfatación, de modo que se aumente su solubilidad y se facilite su eliminación. De ello se deduce que la potenciación de la actividad o la inducción de las enzimas responsables de esta acción —sistemas de transferasas de fase II— es un mecanismo primordial de quimioprevención.

Los flavonoides pueden intervenir en la metabolización de los agentes mutagénicos, o de sus precursores, por una doble vía. Por un lado, pueden inducir la síntesis de enzimas metabólicas, tanto de fase I como de fase II, por lo que son considerados, en general, inductores bifuncionales. Por otro lado, pueden interferir en la actividad enzimática directamente. El sistema más extensamente estudiado ha sido el del citocromo P450 y, de entre sus isoenzimas, la 1A es de la que más información se tiene, ya que la acción sobre las otras isoenzimas es menos evidente. Sobre las enzimas de fase II también algunos flavonoides tienen acción inhibidora. Sin embargo, determinadas enzimas se comportan como inductores de este último tipo de proteínas.

Pese a estas consideraciones, el papel de los flavonoides en la prevención del cáncer no se puede predecir a partir de estos datos, debido a que la acción *in vivo* puede ser muy diferente. De hecho, muchos de los compuestos activos *in vitro* resultan inactivos *in vivo*, mientras que otros, en principio menos prometedores, resultan inductores de la expresión de enzimas de fase II y algunas isoenzimas del citocromo P450.

El patrón de actividad de los flavonoides sobre las enzimas metabólicas parece variar en función del tejido estudiado e incluso en función de la vía de administración de los polifenoles.

Además de inhibir la activación de procarcinógenos algunos flavonoides también pueden actuar capturando el mutágeno o interponiéndose entre éste y su diana de actuación. La eficacia inhibidora varía según el tipo de mutágeno frente al que actúen y dependerá, por un lado, de la estructura química del flavonoide y, por otro, de la polaridad de la molécula.

Las propiedades antioxidantes de un compuesto son consideradas a priori como favorables para la prevención de la oncogénesis. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) están envueltas en las distintas etapas



del proceso cancerígeno, ya que: pueden oxidar directamente el ADN o activar mutágenos. Los promotores tumorales estimulan su producción. La inflamación, proceso en el que se generan ERO, está muy relacionada con la carcinogénesis.

En resumen, el conocimiento epidemiológico acerca del efecto de los flavonoides, y el de los alimentos que los contienen, sobre la incidencia del cáncer resulta insuficiente. Si bien parece claro que existen flavonoides con capacidad para interferir en alguno de los mecanismos de la carcinogénesis, en los experimentos *in vitro* y en los realizados en animales, los efectos aparecen a unas concentraciones que se suponen más altas que las que realmente se alcanzan en el interior o en las proximidades de las células humanas. Por tanto, sería conveniente estudiar el efecto de bajas concentraciones de flavonoides y la posibilidad de sinergismo entre moléculas distintas. Además, se conoce muy poco sobre las condiciones en que los flavonoides llegan al nivel subcelular y, pese a que no se ha podido demostrar un efecto carcinogénico en animales de experimentación, debe prestarse atención a la posible aparición de efectos adversos.

3.2.4 Compuestos sulfurados

Estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de ajo a largo plazo tiene un importante papel en la reducción de la prevalencia de cáncer (estómago y negativo para colon, gástrico, de mama). El efecto anticancerígeno parece deberse a diversos mecanismos:

1) el proceso de detoxificación de xenobióticos compuesto por dos fases: en la primera involucra la transformación de las moléculas por el citocromo P-450, esta fase consta de reacciones de oxidación, hidroxilación e hidrólisis que producen derivados modificados. En la segunda fase se conjugan los derivados producidos con ácido glucurónico, glutatión o sulfato. Este

proceso busca aumentar la polaridad y la solubilidad de los fármacos y otros xenobióticos disminuyendo su toxicidad y facilitando su excreción. Se ha demostrado que los compuestos organosulfurados inhiben las enzimas de la fase 1 y aumentan la expresión de la fase 2, de esta manera, evitan la formación de compuestos carcinógenos y/o tóxicos y al mismo tiempo aumentan la capacidad de inactivación.

2) Otro mecanismo implicado en la actividad anticancerígena tiene relación con el ciclo celular. La progresión del ciclo celular requiere la regulación de diferentes proteínas, entre ellas las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Los compuestos organosulfurados podrían actuar prolongando las fases de crecimiento y reorganización y prevendrían la replicación del DNA dañado y/o la separación de los cromosomas dañados durante la mitosis. El DADS promueve la prolongación de estas fases en células cancerígenas de próstata, estómago y pulmón. Por otro lado, los organosulfurados podrían inducir apoptosis, regulando proteínas que participan tanto en neuroblastoma como en el cáncer de pulmón, aumentando la ciclina B1 y disminuyendo la expresión CDK-7. Otro mecanismo de aliáceas es la estimulación de la autofagia como vía supresora del progreso tumoral mediante la inhibición del daño a proteínas y orgánulos o como mecanismo de supervivencia celular.

3.4. Nutracéuticos para el tratamiento de la piel

Se sabe que la piel es el órgano más grande del cuerpo y que ofrece protección contra todo tipo de microorganismos, radiaciones ultravioletas y sustancias químicas y sustancias químicas que también participan en la sensibilidad. Este órgano puede sufrir alteraciones como disfunción inmunitaria, fotoenvejecimiento e inflamación, que pueden resultar perjudiciales en la salud

humana. Una posible estrategia para retrasar o disminuir el envejecimiento prematuro y aliviar los trastornos relacionados con la piel puede encontrarse con la ayuda de los nutraceuticos.

Estos nutraceuticos pueden ser péptidos bioactivos, polisacáridos bioactivos, extractos botánicos, carotenoides, etc. La suplementación con estos productos en varios ensayos en humanos ha evidenciado una disminución de los signos de envejecimiento y también una protección contra el envejecimiento por radiación UV.

3.4.1. Péptidos bioactivos

Los péptidos son la combinación de dos o más aminoácidos y son de tamaño corto y bajo peso molecular (<3 kPa). Los péptidos bioactivos se han aislado de una amplia variedad de proteínas alimentarias, tanto vegetales como animales. Hemos visto ya algunos aislados de la leche o de leguminosa. Los huevos, la leche (caseína y suero) y las proteínas cárnicas son las fuentes más comunes de proteínas animales. La soja, la avena, las legumbres (garbanzo, judía, guisante y lenteja), canola, trigo, linaza y semillas de cáñamo son fuentes vegetales comunes de péptidos bioactivos. Los péptidos que se utilizan con fines cosméticos suelen derivarse del colágeno y suelen ser formulaciones nutraceuticas por su mayor biodisponibilidad y solubilidad. En diversos estudios con péptido de colágeno bioactivo, administrado durante 8 semanas se puede llegar a observar un engrosamiento de la piel y menor volumen de arrugas en los ojos en comparación con un placebo de arrugas en los ojos.

Además, la ingesta de BCP mostró un aumento del contenido de elastina y procolágeno tipo 1, junto con un aumento del contenido de fibrilina. Así pues, este tratamiento redujo las arrugas y tiene efectos alentadores sobre la síntesis de la matriz cutánea. El Peptan F y el Peptan P

nutraceuticos de origen pesquero o porcino que contienen péptidos de colágeno utilizados para retrasar el envejecimiento al mantener eficazmente la humedad de la piel. Recientemente, un estudio ha demostrado la mejora de las propiedades de la piel sin riesgo de daño oxidativo mediante el uso de un producto nutraceutico Celergen®, demostrando que es un suplemento seguro y eficaz. Este nutraceutico se basa en un péptido de colágeno marino derivado de peces de aguas profundas, piel de uva, coenzima Q10 y leutonina. Celergen es un potente suplemento oral de terapia celular marina que estimula la renovación y reparación de las células para revertir el proceso de envejecimiento. Formulados y fabricados en Suiza, los suplementos Celergen contienen extractos de ADN de pescado y péptidos de colágeno de primera calidad que estimulan la regeneración celular. Su fabricación con la tecnología de extracción en frío asegura la máxima absorción por parte del organismo para que los resultados anti envejecimiento sean óptimos.

3.4.2. Polisacáridos bioactivos

Son polímeros a base de azúcares que tienen funciones estructurales y de almacenamiento de energía. Los más útiles para las formulaciones nutraceuticas son los glucosaminoglicanos de origen marino. Su unidad básica es un disacárido no ramificado (que se repite) formado por un aminoazúcar llamado N-acetato de sodio, de aminoazúcar llamada N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina y un ácido urónico llamado ácido glucurónico o idurónico.

3.4.3. Extractos botánicos bioactivos

Estos extractos son mezclas polifacéticas de varios compuestos con estructuras y orígenes diversos destacando los polifenoles. Desde hace mucho tiempo se vienen utilizando y revisando. Los polifenoles.



Varios polifenoles tienen una biodisponibilidad significativamente diferente y los más abundantes en nuestra dieta poseen la máxima concentración de metabolitos activos en los tejidos diana. Su composición y proporción varían en función del procedimiento de extracción y de las familias. Pycnogenol® es una formulación que se elabora con ayuda de éstas y es rica en catequinas, flavonoides y procianidinas (B1, B2, B3, B7 C1 y C2), además, contienen ácidos fenólicos como el ácido ferúlico y el cafeico. También se ha confirmado que tiene varios efectos como la reducción del colesterol y beneficios cardiovasculares por su acción antidiabética antiinflamatorias y antioxidantes.

3.4.4. Carotenoides

Se trata de pigmentos naturales que se encuentran en algas, bacterias fotosintéticas y diversas plantas, como frutas y verduras. Los carotenoides alimentarios más utilizados caroteno, -caroteno, -criptoxantina, luteína, zeaxantina y licopeno son los carotenoides alimentarios más utilizados. Estos carotenoides se utilizan para la salud de la piel como antienvjecimiento y fotoprotección.

Se sabe que los probióticos y los carotenoides reducen el daño cutáneo causado por la exposición a los rayos UV y también en la modulación de los biomarcadores cutáneos tempranos de los efectos de los rayos UV. Un suplemento de carotenoides, caroteno y luteína han demostrado su eficacia en la fotoprotección. Del mismo modo, una mezcla de carotenoides beta-caroteno, luteína y licopeno se reporta para la protección contra el eritema. Se ha estudiado el efecto fotoprotector de las vitaminas C y E y se ha demostrado su eficacia en el cuidado de la piel. La vitamina C es una vitamina hidrofílica que suele tomarse en grandes dosis a través del consumo de diversos alimentos con la intención de inhibir la formación de metabolitos nitrosos cancerígenos. Actúa como cofactor para la síntesis de fibras de colágeno e inhibe la

biosíntesis de elastina en los fibroblastos evitando así su acumulación, muy presente en las pieles foto-dañadas.

En combinación con la vitamina E, actúa sinérgicamente trabajando con su mecanismo de transformación. La vitamina E es el principal antioxidante lipofílico y se encuentra en forma de tocoferoles. Se une a los radicales peroxilo, impidiendo así la peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados. Además, se utiliza para prevenir el fotodaño, las quemaduras solares, la dermatitis atópica, etc.

3.5. Los nutraceuticos en la obesidad

La obesidad y sus patologías asociadas se caracterizan por un metabolismo alterado (glucídico y lipídico, mayoritariamente) junto a un estado proinflamatorio y prooxidante, por lo tanto, los tratamientos de estas enfermedades no deben centrarse únicamente en la reducción del peso corporal, de hecho, es conocido que hay individuos con peso e IMC normal, sin signos visuales de obesidad, pero con alteraciones metabólicas similares a pacientes tradicionalmente obesos. Por ello, también deben existir tratamientos enfocados en mejorar el estado fisiológico y metabólico del individuo, y en este sentido, los nutraceuticos o compuestos bioactivos juegan un papel fundamental.

Es ampliamente conocido, que el consumo de una dieta sana, como es el caso de una dieta mediterránea, favorece la disminución de la obesidad y sus complicaciones. Estas dietas se caracterizan por la presencia de verduras, cereales o legumbres que contienen compuestos bioactivos o fitoquímicos con efectos sinérgicos y que se encuentran en todas las plantas como metabolitos secundarios. La concentración de compuestos bioactivos (como fibra dietética, minerales, vitaminas, ácidos grasos, proteínas, algunos hidratos de carbono y compuestos fenólicos) varía en función de la parte de planta que se

estudie, fase de crecimiento en la que se encuentre, de la estación del año y la zona geográfica y el suelo donde se cultive. Además, en los últimos años, está adquiriendo importancia el consumo de microalgas debido a que son una fuente importante de compuestos bioactivos, siendo las vitaminas C y E, carotenoides (β - y α -caroteno, zeaxantina y neoxantina), clorofilas y los compuestos fenólicos los principales compuestos antioxidantes presentes en ellas.

3.5.1. Compuestos fenólicos

Entre los distintos tipos de compuestos bioactivos, especialmente relevantes son los derivados de semillas de plantas aromáticas y leguminosas, debido a su alto contenido en compuestos fenólicos, fibra y otros compuestos con diversas funcionalidades. Por un lado, las leguminosas tienen una importancia nutricional notable, aunque también contienen diversos compuestos no nutricionales que tradicionalmente se consideraban antinutrientes con efectos negativos para la salud. Sin embargo, se ha demostrado que estos componentes poseen actividad biológica positiva, contribuyendo a la preservación del genoma y siendo útiles en el tratamiento nutricional de patologías asociadas al síndrome metabólico.

Los compuestos bioactivos naturales presentes en los alimentos se han relacionado con diferentes efectos sobre la obesidad, como la disminución de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, la inhibición de la adipogénesis y la lipogénesis, la inducción de la apoptosis, la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos. Así mismo, se ha comprobado como diferentes compuestos bioactivos pueden ser utilizados en la prevención y el tratamiento de la NAFLD.

Los flavonoides, como es conocido, son fitoquímicos fenólicos que constituyen importantes componentes de la dieta humana. Se dividen en subgrupos en función del grado de oxidación de los anillos que confirman su

estructura. Según diferentes estudios, los flavonoides se han relacionado con la reducción de peso debido a la disminución del tejido adiposo, la estimulación de la β -oxidación y la inhibición de la adipogénesis y la lipogénesis al disminuir la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL), SREBP1c y PPAR γ . Además, durante la respuesta inflamatoria, los flavonoides podrían inhibir la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias. Bloquean el TLR y regulan varias vías relacionadas con la inflamación, como NF- κ B, MAPK, PI3K/Akt, IKK/JNK y JAK/STAT, regulando así la respuesta inmunitaria. También interfieren en la regulación de las células inmunitarias.

Los compuestos fenólicos también controlan la diferenciación de los adipocitos y el metabolismo de los lípidos, ya que disminuyen la actividad de la lipasa pancreática y la permeabilidad del intestino, a través de su interacción con la microbiota intestinal. Además, algunos compuestos fenólicos pueden activar la Sirtuina 1 (Sirt1) y son inductores potenciales de la biogénesis mitocondrial, disminuyendo también la disfunción mitocondrial. Por otro lado, los compuestos fenólicos secuestran los radicales libres e inhiben la expresión de las enzimas productoras de ROS. También presentan propiedades como quelantes de metales. Los compuestos fenólicos neutralizan las ROS mediante la donación de un electrón o un átomo de hidrógeno, ejercen una actividad coantioxidante con las vitaminas esenciales, inhiben las vías de la oxidasa y del ácido araquidónico y regulan las enzimas SOD, CAT y GPX. Así mismo, promueven la expresión de enzimas antioxidantes implicadas en la síntesis de glutatión y el metabolismo de fármacos de fase II, a través de la regulación de la vía Nrf2/Keap1.

3.5.2. Péptidos bioactivos

Se pueden considerar los procedentes de fuentes alimentarias vegetales como una alternativa en el tratamiento de la obesidad y sus



patologías asociadas, ya que poseen importantes efectos sobre la salud humana. En concreto, los péptidos bioactivos pueden actuar regulando la saciedad, reduciendo la hipertensión y los niveles de colesterol y poseer efectos antimicrobianos, antitrombóticos, antioxidantes, antiinflamatorios y antidiabéticos. Este último debido a que intervienen descendiendo o inhibiendo la actividad de las enzimas α -glucosidasa y dipeptidil peptidasa-4, las cuales presentan un papel importante en desarrollo de DMT2 .

3.5.3. Semillas y Frutos

Finalmente, la actividad agroalimentaria proporciona además de semillas y frutos, otras partes de la planta que son habitualmente tratadas como residuos. Sin embargo, en el caso de las semillas, son una potente fuente de nutrientes y compuestos bioactivos. Este aspecto ha sido menos estudiado y, no obstante, puede tener una gran proyección puesto que este material se puede utilizar para la extracción de proteínas, aceites o compuestos bioactivos con aplicaciones novedosas en el ámbito del tratamiento nutricional de diferentes patologías asociadas a la obesidad que puede ayudar a reducir las dosis necesarias de fármacos en determinados casos. Este nuevo enfoque ofrece una nueva oportunidad puesto que permite el reciclado de material vegetal proporcionándole un valor añadido y reforzando el concepto de economía circular dentro de la industria agroalimentaria.

4. FORMULACIONES Y RETOS

Una formulación nutracéutica de calidad con estabilidad física y química, seguridad adecuada, viabilidad tecnológica y, aun así, rentable conlleva muchos retos. Si se comparan con las moléculas de los medicamentos, que son entidades químicas bien definidas, los productos botánicos son ingredientes complejos que contienen múltiples constituyentes químicos y, por lo general, en un solo producto están presentes

varias clases de compuestos. La mayoría de estos productos botánicos son sensibles al calor, la luz, el oxígeno, el pH alcalino y la humedad elevada. Suelen tener poca fluidez, densidad aparente y distribución variable del tamaño de las partículas. Por lo tanto, para desarrollar con éxito una formulación nutracéutica es necesario conocer las propiedades fisicoquímicas de los distintos tipos de ingredientes, el uso de técnicas adecuadas de fabricación, la selección de los excipientes adecuados y la correcta forma de dosificación.

En la formulación de nutracéuticos, la escasa solubilidad acuosa, el elevado punto de fusión y la inestabilidad química de los componentes activos plantean dificultades. Por ejemplo, los ácidos grasos omega-3, los carotenoides, las vitaminas solubles en aceite curcumina poseen un alto valor, pero son poco solubles. Por lo tanto, el posible enfoque es formularlos como nuevos sistemas de administración. Estos nuevos sistemas de administración son costosos y dificultan que las formulaciones sean rentables

Otro reto en la formulación de nutracéuticos es su alto punto de fusión. Por ejemplo, los fitoesteroles, los alcoholes grasos y los carotenoides tienen puntos de fusión elevados que pueden causar inestabilidad en la formulación. Por lo tanto, el enfoque posible es preparar una dispersión sólida/ disolver en un disolvente de grado adecuado e introducir en los alimentos como nanocristales en suspensión. Sin embargo, el problema vuelve a ser el deterioro de la estabilidad y la vida útil, el aspecto desagradable y el olor y sensación en boca desagradables, que afectan al valor de mercado y a la demanda de los consumidores. Por lo tanto, es necesario desarrollar tecnologías rentables

La inestabilidad química es otro reto. Por ejemplo, los aceites ricos en ácidos grasos omega-3, como los aceites de pescado, de linaza o de hígado de bacalao; los carotenoides, el licopeno o la curcumina tienen problemas de estabilidad. El grado de

degradación química depende por completo de la composición del producto bioactivo, las condiciones ambientales como temperatura el pH, la presión, etc., o la presencia de metales u otros agentes promotores de la oxidación.

En el caso de estos compuestos, es esencial desarrollar productos a nanoescala para protegerlos de la degradación. Además, en el caso del desarrollo de probióticos, se necesitan cepas bacterianas especiales, cepas bacterianas selectivas. Un reto actual es la selección de la cepa adecuada, seguida de su incorporación a los alimentos. La aplicación de cualquier bacteria incompatible o tóxicos, además de su manipulación negligente, puede tener consecuencias desastrosas.

Por último, la formulación de formas farmacéuticas de nutraceuticos y suplementos dietéticos que sean adecuados para los distintos grupos de población que envejece, especialmente los adultos mayores y los niños. Esto se debe a que este grupo de personas tiene limitaciones en la dosificación sólida (comprimidos o cápsulas) y la deglución (disfagia). Por lo tanto, las formas de dosificación avanzadas como los comprimidos bucodispersables, las películas de disolución rápida y los geles de fácil deglución, que se suelen usar en aplicaciones farmacéuticas, deben tenerse en cuenta en la administración de nutraceuticos y suplementos dietéticos.

Los polifenoles obtenidos como nutraceuticos en forma de fuentes dietéticas han demostrado ser muy ventajosos para mejorar los síntomas de enfermedades en estudios preclínicos y clínicos. Uno de los inconvenientes más frecuentes es su menor biodisponibilidad debido a la menor absorción gastrointestinal en el tracto superior atribuible a su hidrofobicidad, a su presencia en forma polimérica o glicosilada en los alimentos y a que se unen fuertemente a las matrices alimentarias. Todos estos factores hacen que la bioaccesibilidad de los polifenoles en el organismo. Por tanto, las técnicas de investigación y desarrollo nanoformulaciones, el tratamiento

enzimático, los probióticos y las terapias combinadas, entre otras terapias combinadas, entre otros, han demostrado ser ventajosos para superar este desafío.

Los liposomas y las nanoemulsiones también se denominan vesículas bicapa de fosfolípidos y poseen un mayor potencial para la industria de nutraceuticos, ya que pueden encapsular simultáneamente materiales hidrófilos y lipofílicos. Esto garantiza un efecto sinérgico y también es útil en la protección de compuestos bioactivos que son altamente sensibles, asegurando la biodisponibilidad, la liberación sostenible y la estabilidad de almacenamiento. Como los nanoliposomas tienen propiedades únicas, pueden utilizarse eficazmente en la prevención operativa contra enfermedades y también para la promoción de la salud. Uno de los ejemplos más recientes son los nanotransportadores basados en lípidos, los nanofitosomas, que facilitan la administración de nutraceuticos botánicos. Pueden utilizarse en diversos productos alimentarios para diseñar nuevas bebidas y productos alimentarios funcionales. Un estudio indica una mayor estabilidad química y física de la rutina cuando se forman complejos de rutina en forma de fitosomas.

Las formulaciones lipídicas en forma de nanocápsulas, portadores micronizados son candidatos potenciales para mejorar eficazmente la liberación controlada, la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos.

Matrices de polisacáridos:

Son el tipo de matrices que tienen numerosas exposiciones enzimáticas que garantizan degradación en puntos específicos del intestino grueso y delgado. Cuando se utilizan como nanopartículas, pueden retardar eficazmente la liberación inespecífica de componentes bioactivos encapsulados en su interior hasta que el recubrimiento se expone en el entorno previsto donde se pretende liberar. Estas nanopartículas recubiertas pueden utilizarse potencialmente para atacar



diversos órganos del tracto gastrointestinal para ayudar a mejorar la biodisponibilidad oral.

Selección de excipientes

Para poder abordar los retos de formulación de los nutraceuticos hay que hacer una selección adecuada de excipientes. Para la formulación de productos naturales, la funcionalidad del excipiente en una fórmula concreta está muy influenciada por la compleja combinación de múltiples ingredientes activos. En ocasiones, excipientes aparentemente equivalentes no son equivalentes en funcionalidad.

5. SEGURIDAD Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS NUTRACÉUTICOS

Los usuarios toman los nutraceuticos como suplementos, que están disponibles sin receta médica. Por lo tanto, su seguridad es una preocupación primordial, ya que de lo contrario podría tener efectos letales. Los problemas más comunes son la contaminación, la adulteración (involuntaria o intencionada) o el etiquetado engañoso. Para demostrar la adulteración, se pueden adoptar tres estrategias de detección diferentes (1) la presencia de una sustancia no declarada, (2) que un componente se desvíe de su nivel normal (contenido) y (3) que tenga un perfil improbable.

La adulteración puede ser inadvertida o intencionada. La adulteración inadvertida puede existir debido a diferentes condiciones. Por ejemplo, durante las diferentes etapas de crecimiento de la planta, la formulación y fabricación de nutraceuticos, o durante el almacenamiento, puede producirse contaminación con fertilizantes, metales pesados, abonos o agentes microbianos.

La adulteración también puede tener lugar con drogas sintéticas, especies sustitutivas, polvo, polen, insectos, roedores, parásitos, microbios, hongos, moho, toxinas y metales pesados. Cualquiera de estos tipos de contaminación puede provocar infecciones o

incluso enfermedades más graves como gastritis y complicaciones asociadas, lesiones hepáticas e incluso afecciones potencialmente mortales. Por lo tanto, se requiere un control de calidad de las materias primas y los productos acabados, junto con la estabilidad de los compuestos activos y el control microbiológico.

La adulteración intencionada de suplementos a base de hierbas suplementos suele ocurrir con compuestos sintéticos, en su mayoría no declarados. Claramente la intención de alterar la respuesta y obtener beneficios económicos.

6. DESAFÍOS DE LA FORMULACIÓN: INTERACCIONES

Las interacciones farmacológicas pueden describirse como la situación en la que la actividad de un componente activo se ve afectada por la presencia de otros componentes.

a) El ajo (alicina) Cuando se administra con anticoagulantes (como la warfarina), puede provocar un aumento de las hemorragias. Con fármacos hipoglucemiantes, como la insulina o la glipizida, puede provocar hipoglucemia. Con inhibidores de la proteasa (como indinavir o saquinavir), el ajo disminuye sus niveles en sangre y su eficacia.

b) El jengibre tomado con anticoagulantes puede provocar riesgo de hemorragias. Si se ingiere con fármacos hipoglucemiantes, como insulina o glipizida, puede provocar hipoglucemia. Si se administra conjuntamente con antagonistas del calcio, el jengibre podría reducir aún más o causar un latido irregular del corazón.

c) Consumir té verde con medicamentos estimulantes puede tener consecuencias peligrosas, como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El bortezumib (Velcade) puede no ser tan eficaz contra algunos cánceres si se toma con té verde. El consumo de té verde puede reducir la eficacia de warfarina. El extracto de hoja de

Ginkgo biloba es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia., el síndrome de Raynaud, la enfermedad vascular periférica, el vértigo y mareos, síndrome premenstrual (SPM) y mejora de la visión de los colores en personas diabéticos. Ginkgo, cuando se administra con anticoagulantes/con AINE, puede aumentar el riesgo de hemorragias. Cuando se administra con anticonvulsivantes, puede reducir la eficacia en la prevención de convulsiones.

d) El regaliz se ha utilizado para diversas afecciones del aparato digestivo, como úlceras de estómago, ardor de estómago, cólicos. Puede reducir la eficacia de los antihipertensivos, ya que aumenta la retención de sal y agua y puede aumentar el riesgo de ritmo cardíaco anormal. En algunos casos disminuye los niveles de potasio. En tales casos, el riesgo de toxicidad por digoxina también aumenta, si el paciente está tomando digoxina.

e) La manzanilla se utiliza como té o suplemento dietético para los calambres estomacales, para tratar la irritación de los resfriados de pecho. También se utiliza para heridas de cicatrización lenta, abscesos inflamación de las encías y afecciones cutáneas como eczema, varicela y dermatitis del pañal. El riesgo de hemorragia aumenta cuando se administra conjuntamente con anticoagulantes. La absorción de hierro también disminuye en presencia de extracto de té. El polen es alérgico en algunos casos. Si se es alérgico al polen de ambrosía, debe prohibirse el uso de la manzanilla.

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

En conclusión, el sector de los nutracéuticos es un sector potencialmente en crecimiento y que interviene en ambos campos, tanto en el tratamiento médico como en la nutrición, para garantizar una asistencia médica integrada.

Actúan como suplementos dietéticos potenciales, prevención de enfermedades como la ECV, apoyo y tratamiento de varios tipos de cáncer, y otros beneficios para la salud. Por lo tanto la industria nutracéutica comprende y percibe ahora ampliamente el éxito potencial de los nutrientes para la atención sanitaria. En la actualidad, se considera que la atención médica es principalmente para los fármacos. Por el contrario, la nutrición sólo se considera un producto para una vida sana. Se prevé que en los próximos ambos interactuarán y se complementarán. La aplicación de nuevas tecnologías como la modificación genética en la industria alimentaria, nutracéuticos basados en la nanotecnología, la convergencia de la bio y la nanotecnología, la mejora en la seguridad de los productos, la nutrigenómica, las técnicas convergentes, las variadas tecnologías de imagen y sus aplicaciones en el desarrollo de la nutrición y la atención sanitaria conllevará mejores tratamientos médicos y de la salud. Todo ello está suponiendo un negocio importante con incremento muy sustancial de ingresos en el mercado de nutracéuticos en los últimos años lo que augura un buen futuro para esta industria. Ahora bien no debemos de olvidar que por encima del valor económico está el valor social y sobre todo de salud y calidad de vida de la población.

8. AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza Rector de la universidad de Granada, Excmo. Sr. Presidente del Instituto de Academias de Andalucía, Excmo. Presidente de la Academia Iberoamericana de Farmacia, Excmo. Presidente de la Real Academia de Ingeniería de España, Excmos. Sres. y Sras. Académicos, Sras y Sres, amigos todos.

Agradezco a la Real Academia Nacional de Farmacia el honor que me hace con este nombramiento de Académica Institucional y a



los miembros de la Junta de Gobierno que tan bien han acogido la propuesta formulada por el Excmo. Sr. Presidente. El próximo año se cumplirán 50 desde que entré a estudiar Farmacia en la Universidad de Granada. Desde entonces he estado ligada a la docencia y a la investigación en ese centro y por ello este momento es muy emotivo para mí. Gracias Prof. Mayor Zaragoza por estar aquí, por acompañarme en un momento tan importante para mí, signo del vínculo tan especial que mantiene con la Universidad de Granada de la que fue un querido Rector. Quiero realizar un agradecimiento muy especial al Prof. Agustín García Asuero, Presidente de la Academia Iberoamericana de Farmacia, y Académico de Número de la RANF por todas las atenciones tan generosas que tiene siempre hacia mi persona, muestra de ello es la presentación que me ha hecho fruto más de la amistad que de mis méritos. Agradecimiento también a la Profesora Ana Troncoso Secretaria de la Academia Iberoamericana de la farmacia por su amistad y por sus explicaciones sobre las diversas normativas legislativas que aparecen en esta lección. Y a todos ustedes que representan a la Ciencia, a la familia, a los discípulos y que han venido para compartir, alguno en momentos muy difíciles, este acto tan especial para mí.

El tema de la lección ha sido escogido por el crecimiento del consumo de nutracéuticos en la población lo que nos lleva a tratar de entender sus mecanismos de acción y las funciones que pueden regular. De ahí la importancia de la investigación que se está realizando sobre ellos siendo numerosos los proyectos financiados en diversas convocatorias de I+D. Nuestro grupo de investigación lleva años trabajando sobre su papel en diversas patologías derivadas de la obesidad a través de proyectos obtenidos a partir de diversos proyectos competitivos de financiación pública y contratos de investigación con diversas empresas agroalimentarias de los medicamentos, los complementos alimenticios no requieren autorización para su venta.

9. REFERENCIAS

1. Caponio, G.R.; Lippolis, T.; Tutino, V.; Gigante, I.; De Nunzio, V.; Milella, R.A.; Gasparro, M.; Notarnicola, M. Nutraceuticals: Focus on anti-inflammatory, anti-cancer, antioxidant properties in gastrointestinal tract. *Antioxidants* 2022, 11, 1274.
2. Colletti, A.; Cicero, A.F. Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. *Int. J.Mol. Sci.* 2021, 22, 12920.
3. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10338):1876-85.
4. Do, T.C.; Yang, P. Nutraceuticals Supplement Composition for Regulating Metabolism and Anti-Aging. U.S. Patent 17/203,558,23 September 2021.
5. García Beltrán A. Desarrollo de nutracéuticos a partir de semillas para el tratamiento de la obesidad y alteraciones relacionadas a nivel hepático. Efecto combinado de un protocolo de entrenamiento interválico de alta intensidad.2024. Tesis doctoral .Universidad de Granada
6. Gokhale, S.; Bhaduri, A. In Silico Methods for Obtaining Nutraceutical Compositions. U.S. Patent 11,270,791, 8 March 2022.
7. Gómez C; Pastor MB,Gil A Compuestos bioactivos de los alimentos en “Tratado de Nutrición” Gil,A.2024 4 edición, edt Paramericana.
8. Guzmán-Carrasco A,Kapravelou G, López-Jurado M, Bermúdez F, Andrés-León E, Laura C, Terrón-Camero , Prados J, Melguizo C, , Porres JM, Martínez R. A Novel Plant-Based Nutraceutical Combined with Exercise Can Revert Oxidative Status in Plasma and Liver in a



- Diet-Induced-Obesity Animal Model. Antioxidants 2024,13(3), 274; <https://doi.org/10.3390/antiox13030274>
9. Harayama T, Shimizu T. Roles of polyunsaturated fatty acids, from mediators to membranes. J Lipid Res. 2020; 61(8):1150-60.
 10. Howes, M.J.R.; Perry, N.S.; Vázquez-Londoño, C.; Perry, E.K. Role of phytochemicals as nutraceuticals for cognitive functions affected in ageing. Br. J. Pharmacol. 2022, 177, 1294-1315.
 11. Ichim, T.E.; Ramos, F.; Veltmeyer, J.; Dixon, T.G. Prevention of Neuroinflammation Associated Memory Loss Using Nutraceutical Compositions. U.S. Patent 17/395,249, 10 February 2022.
 12. Kandiah, N.; Ong, P.A.; Yuda, T.; Ng, L.L.; Mamun, K.; Merchant, R.A.; Nguyen, V.T. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. CNS. Neurosci. Ther. 2019, 25, 288-298.
 13. Keservani, R.K.; Kesharwani, R.K.; Sharma, A.K.; Gautam, S.P.; Verma, S.K. Nutraceutical formulations and challenges. In Developing New Functional Food and Nutraceutical Products; Academic Press: New York, NY, USA, 2017; pp. 161-177.
 14. Li J; Guasch-Ferré M; Li Y; Hu FB. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2020;112(1):150-67.
 15. Martínez R; García-Beltrán A; Kapravelou G; Mesas C; Cabeza L; Perazzoli G; Guarnizo P; Rodríguez-López A; Vallejo RA; Galisteo M; Aranda P; Prados J; López-Jurado M; Melguizo C; Porres JM. *in vivo* Nutritional Assessment of the Microalga *Nannochloropsis gaditana* and Evaluation of the Antioxidant and Antiproliferative Capacity of Its Functional Extracts Marine. Drugs 2022, 11;20(5):318. doi: 10.3390/md20050318.
 16. Martínez R; Mesas C; Guzmán A; Galisteo M; López-Jurado M; Prados J; Melguizo C; Bermúdez F; Porres JM. Bioavailability and biotransformation of linolenic acid from basil seed oil as a novel source of omega-3 fatty acids tested on a rat experimental model. Food and function, 2022, ;13(14):7614-7628.
 17. Martínez R; García-Beltrán A; Kapravelou G; Guzmán A; Lozano A; Gómez-Villegas P; León R; Vigara J; Galisteo M; Aranda P; López-Jurado M; Prados J; Melguizo C; Porres JM. Nutritional and functional assessment of haloarchaea and microalgae from the Andalusian shoreline: Promising functional foods with a high nutritional value Journal of Functional Foods .2024 116, 106194.
 18. Mitchell, M.; Brandenburg, J.E. Process for Fractionation and Extraction of Herbal Plant Material to Isolate Extractives for Pharmaceuticals and Nutraceuticals. U.S. Patent 10,981,083, 20 April 2021
 19. Ming, C.; Wang, X.; Xie, L. Disease-Preventing Nutrient Bag and Manufacture Method. Thereof. Patent CN101371628A, 25 February 2009.
 20. Miyata, H.; Yano, M.; Yasuda, T.; Yamasaki, M.; Murakami, K.; Makino, T.; Nishiki, K.; Sugimura, K.; Motoori, M.; Shiraishi, O.; et al. Randomized study of the clinical effects of !-3 fatty acid-containing enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. Nutrition 2017, 33, 204-210.
 21. Mollar, B.F.; Saiz, P.M. Multilayer Pharmaceutical or Nutraceutical Solid Dosage Forms Comprising Pyrimidine and/or Purine Derivatives and B Vitamins, Preparation and Uses Thereof. U.S. Patent 17/606,701, 26 May 2022.
 22. Puri V; Nagpal M; Singh I; Huanbutta K; Singh M; Dhingra A; Dheer D; Sharma A;



- Sangnim A. A Comprehensive Review on Nutraceuticals: Therapy Support and Formulation Challenges Nutrients 2022, 14, 4637. <https://doi.org/10.3390/nu1421463>
23. Rai, R.H.; Goyal, R.K.; Singh, R.B.; Handjiev, S.; Singh, J.; Darlenska, T.H.; Smail, M.M. Vitamins and minerals as nutraceuticals in cardiovascular diseases and other chronic diseases. In Functional Foods and Nutraceuticals in Metabolic and Non-Communicable Diseases; Academic Press: New York, NY, USA, 2022; pp. 651-670.
24. Rico D; Martín AB Nutracéuticos y alimentos funcionales aliados para la salud: la necesidad de un diseño “a medida” Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 103-118 DOI: 10.7400/NCM.17.2.5121
25. Sadeghi, M.; Namjouyan, F.; Cheraghian, B.; Abbaspoor, Z. Impact of Glycyrrhiza glabra (licorice) vaginal cream on vaginal signs and symptoms of vaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized double blind controlled trial. J. Tradit. Complement. Med. 2020, 10, 110-115.
26. Salehi, B.; Lopez-Jornet, P.; Pons-Fuster López, E.; Calina, D.; Sharifi-Rad, M.; Ramírez-Alarcón, K.; Martins, N. Plant-derived bioactives in oral mucosal lesions: A key emphasis to curcumin, lycopene, chamomile, aloe vera, green tea and coffee properties. Biomolecules 2019, 9, 106.
27. Simões, D.; Miguel, S.P.; Ribeiro, M.P.; Coutinho, P.; Mendonça, A.G.; Correia, I.J. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018, 127, 130-141.
28. Tungkasamit, T.; Chakrabandhu, S.; Samakgarn, V.; Kunawongkrit, N.; Jirawatwarakul, N.; Chumachote, A.; Chitapanarux, I. Reduction in severity of radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients treated with topical aloe vera gel: A randomized multicenter double-blind placebo-controlled trial. Eur. J. Oncol. Nurs. 2022, 59, 102164.
29. Vorderbruggen, M. Enhanced D Vitamin Nutraceutical Compositions and Methods for Making and Used Same. U.S. Patent 17/546,982, 16 June 2022.
30. Wiggs, A.; Molina, S.; Sumner, S.J.; Rushing, B.R. A Review of Metabolic Targets of Anticancer Nutrients and Nutraceuticals in Pre-Clinical Models of Triple-Negative Breast Cancer. Nutrients 2022, 14, 1990.

Si desea citar nuestro artículo:
**Nutraceuticos: Actualidad y
perspectivas de futuro**

Pilar Aranda Ramírez

An Real Acad Farm (Internet).

An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 1 (2025) · pp.109-130
DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.01.05>