



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2023-2024
Trabajo de Fin de Grado

**EVIDENCIAS SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA
DE LOS SUPLEMENTOS CON
PRECURSORES DE NAD EN
ENFERMEDADES CRÓNICAS LIGADAS AL
ENVEJECIMIENTO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alejandra Cecilia Torres Álvarez
Tutor/a: Jaime Santo Domingo Mayoral

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) es un metabolito esencial en el organismo cuya concentración disminuye con la edad en diferentes tejidos. El agotamiento del NAD afecta a diversas funciones fisiológicas y contribuye al desarrollo de una variedad de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. En modelos preclínicos, las estrategias encaminadas a aumentar los niveles de NAD mediante la suplementación con precursores de esta molécula, específicamente el nicotinamida mononucleótido (NMN) y ribosido de nicotinamida (NR), demuestran ser beneficios para el tratamiento de síntomas de varias afecciones crónicas incluidas las enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neurodegenerativas.

OBJETIVOS : Este estudio tiene como objetivo identificar la evidencia clínica existente sobre los niveles de NAD durante el envejecimiento y la eficacia de los suplementos con precursores de NAD. Particularmente NR y NMN, en la prevención o el tratamiento de patologías crónicas asociadas al envejecimiento.

METODOLOGÍA: Hemos llevado a cabo una revisión sistemática. Las búsquedas se realizaron en la bases de datos Pubmed, Cochrane, BVS y Google Scholar utilizando descriptores MeSH y operadores booleanos.

RESULTADOS: La búsqueda sistemática permitió identificar 14 artículos, que trataban directamente nuestros objetivos de estudio. Las investigaciones obtenidas demuestran que niveles reducidos de NAD se encuentran asociados tanto al envejecimiento humano, como estados patológicos crónicos. Los ensayos clínicos sobre la suplementación con los precursores NR y NMN demuestran su seguridad y beneficios tras su administración vía oral ayudando a la reducción o aparición de los síntomas en enfermedades cardiacas, metabólicas y neurodegenerativas como la enfermedad del Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la diabetes.

CONCLUSIÓN: En humanos la disminución de los niveles NAD en diferentes tejidos se correlaciona de forma directa con el envejecimiento y además se asocia a diversas patológicas crónicas. Los precursores NR y NMN muestran indicios de ser efectivos ante la prevención de la sintomatología de estas enfermedades.

PALABRAS CLAVES: NAD, NR, NMN, precursores NAD, suplementación, ensayos clínico y enfermedades.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) is an essential metabolite in the body whose concentration decreases with age in different tissues. NAD depletion affects various physiological functions and contributes to the development of a variety of aging-related diseases. In preclinical models, strategies aimed at increasing NAD levels through supplementation with precursors of this molecule, specifically nicotinamide mononucleotide (NMN) and nicotinamide riboside (NR), demonstrate benefits for the treatment of symptoms of several chronic conditions including metabolic, cardiovascular and neurodegenerative diseases.

OBJECTIVES: This study aims to identify existing clinical evidence on NAD levels during aging and the effectiveness of supplements with NAD precursors. Particularly NR and NMN, in the prevention or treatment of chronic pathologies associated with aging.

METHODOLOGY: We have carried out a systematic review. The searches were carried out in the Pubmed, Cochrane, BVS and Google Scholar databases using MeSH descriptors and Boolean operators.

RESULTS: The systematic search allowed us to identify 14 articles that directly addressed our study objectives. The research obtained demonstrates that reduced levels of NAD are associated with both human aging and chronic pathological states. Clinical trials on supplementation with NR and NMN precursors demonstrate their safety and benefits after oral administration, helping to reduce or appear symptoms in cardiac, metabolic and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and diabetes.

CONCLUSION: In humans, the decrease in NAD levels in different tissues is directly correlated with aging and is also associated with various chronic pathologies. The precursors NR and NMN show signs of being effective in preventing the symptoms of these diseases.

KEYWORDS: NAD, NR, NMN, NAD precursors, supplementation, clinical trials and diseases.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	II
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	III
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CONCEPTO	1
1.1.1 Estructura del NAD y descubrimiento	1
1.1.2 Función del NAD:	1
1.1.3 Regulación de los niveles de NAD	3
1.2 CONTEXTUALIZACIÓN	4
1.2.1 El papel del NAD en la enfermedad / envejecimiento	4
1.2.2 Uso de precursores de NAD para prevenir o tratar enfermedades	5
2. JUSTIFICACIÓN	6
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
4. HIPÓTESIS	8
5. OBJETIVOS	8
5.1 OBJETIVO GENERAL	8
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
6. MATERIAL Y MÉTODO	9
6.1 DISEÑO	9
6.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	9
6.3 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN	12
6.4 MATERIAL UTILIZADO	13
6.5 HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	13
7. RESULTADOS	14
8. DISCUSIÓN	21
8.1 LIMITACIONES Y FORTALEZAS	24
8.2 APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA	25
8.3 FUTURA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	26
9. CONCLUSIONES	27
10. BIBLIOGRAFÍA	29
11. ANEXOS	32

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

NAD: Nicotinamida adenina dinucleótido

NAM: Nicotinamida

NA: Niacina

NR: Ribósido de nicotinamida

NMN: Nicotinamida mononucleótido

ARTDs o PARPs: ADP-ribosyl transferasas

SIRT: Sirtuinas

TFG: Trabajo de Final de Grado

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PBMC : Células mononucleares de sangre periférica

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura.1a : Estructura química del NAD.	1
Figura.1b : Diferencia entre la estructura química del NAD y NADH.....	1
Figura 2a . Esquema de descripción de la homeostasis del NAD. Vías de biosíntesis.	4
Figura 2b . Vías de consumo de NAD.....	4
Figura 3 .Esquema de los efectos beneficiosos de los precursores NR Y NMN para la salud.....	6
Figura 4 . Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos para la revisión sistemática elaborada..	15
Figura 5 . Esquema DAFO .Limitaciones y fortalezas del trabajo realizado.....	25

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i> . Esquema PICO.....	8
<i>Tabla 2</i> . Descriptores seleccionados	9
<i>Tabla 3</i> . Estrategia de búsqueda.....	10
<i>Tabla 4</i> . Criterios de inclusión seleccionados para realizar el TFG.....	13
<i>Tabla 5(Anexo 1)</i> . Exposición de los artículos seleccionados.....	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO

1.1.1 Estructura del NAD y descubrimiento

La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) es una molécula fundamental en el cuerpo humano, que regula un amplio espectro de procesos celulares en la salud y la enfermedad (1,2). A nivel estructural, el NAD es un dinucleótido formado por dos nucleósidos unidos por un grupo pirofosfato. Uno de los nucleósidos contiene una base de adenina, mientras que el otro nucleósido contiene una base de nicotinamida (Figura.1a). En los organismos vivos se puede encontrar tanto en su forma oxidada (NAD), como en su forma reducida (NADH) (Fig.1b). En 1906 el NAD se describió por primera vez como un constituyente que podía aumentar la tasa de fermentación de la levadura (3,4). Años más tardes y tras varias investigaciones se determinó que el NAD es un importante regulador metabólico de las reacciones redox celulares, y un cofactor o cosustrato de enzimas necesarias para la función celular normal en distintos tejidos (1,2).

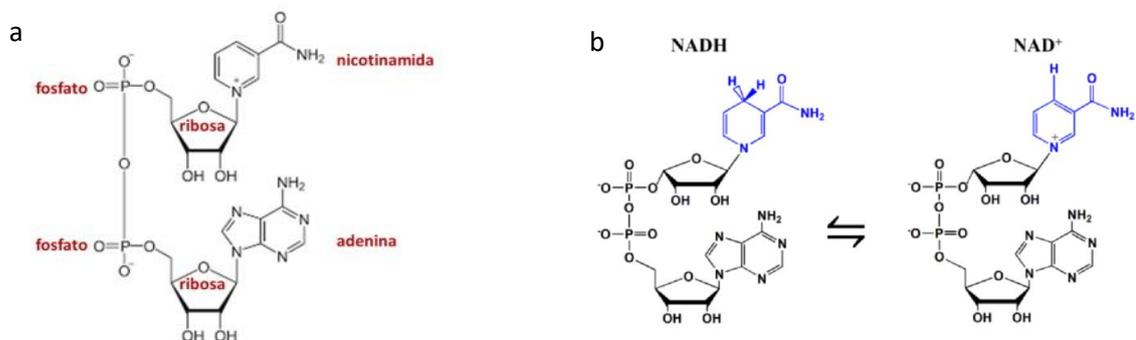


Figura.1a : Estructura química del NAD. **Figura.1b**: Diferencia entre la estructura química del NAD⁺ y NADH

1.1.2 Función del NAD:

La función principal del NAD es la de coenzima para la actividad de las enzimas que catalizan reacciones del metabolismo donde se realiza la transferencia de electrones, es decir reacciones de oxidación/reducción (por ejemplo, las catalizadas por enzimas deshidrogenasas). En su forma/especie reducida (NADH) se comporta como un dador de electrones, es decir como un agente reductor. Sin embargo, en su forma/especie oxidada (NAD⁺) se comporta como un aceptor de electrones, es decir como un agente oxidante.

La actividad de estas enzimas es fundamental en las rutas metabólicas encaminadas a la producción de energía, incluida la glucólisis, la oxidación de ácidos grasos, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la fosforilación oxidativa (1,4).

Además de su importante papel como coenzima en la producción de energía, el NAD también sirve como sustrato clave para diferentes familias de enzimas: a) ADP-ribosyl transferasas (ARTDs o PARPs), b) sirtuinas (SIRT), y c) NAD glycohydrolasas (por ejemplo CD157, CD73, CD38 y SARM1). Estas familias de proteínas juegan un papel importante en procesos celulares esenciales para la homeostasis del organismo, como los ajustes metabólicos, la estabilidad genómica, la expresión genética, la inflamación, el ritmo circadiano y la resistencia al estrés (3–5). Todas ellas son dependientes de NAD para su correcto funcionamiento, utilizando el NAD como sustrato o cosustrato para generar metabolitos con papel señalizador o modificaciones postraduccionales en proteínas. En este sentido, tanto la actividad de las SIRT como la actividad de las ADP-ribosyl transferasas *in vivo*, correlacionan fuertemente con los niveles de NAD. Como producto de la reacción todas liberan nicotinamida (NAM). (Figura 2.b).

Las SIRT son una familia de proteínas con actividad desacetilasa que se encargan de la desacetilación de residuos de lisina de un gran número de proteínas. En los mamíferos, esta familia consta de siete miembros (SIRT1 a SIRT7) con diferentes ubicaciones subcelulares. Desempeñan un papel clave en regulación transcripcional, reparación del ADN, metabolismo, estrés oxidativo, resistencia, longevidad y regulación del ritmo circadiano (2,4,6,7).

Los ARTDs o PARP son una familia de proteínas que se distribuyen ampliamente en todos los tejidos. Su función es la transferencia de restos de ADP-ribosilo a otras proteínas para regular su actividad. Están implicadas en la reparación del ADN, modificaciones epigenéticas, formación de tumores, diferenciación celular, metabolismo y muchos otros procesos celulares (2,6).

Finalmente, CD157, CD73, CD38 y SARM1, son una familia de proteínas que contienen 2 actividades enzimáticas. La actividad glycohidrolasa genera ADP-ribosa a expensas del NAD. La actividad ADP-ribosil-ciclase genera ADP-ribosa cíclica (un importante segundo mensajero capaz de activar la señal de calcio) a expensas del NAD. Ambas reacciones generan NAM como subproducto. Dentro de esta familia cabe destacar CD38 y CD157 que desempeñan papeles importantes en la modulación del

comportamiento social, la homeostasis del calcio, la inmunidad, la homeostasis mitocondrial e incluso la secreción hormonal (2,8).

1.1.3 Regulación de los niveles de NAD

Dado el importante papel celular que juega el NAD (como se ha descrito en los párrafos anteriores), la correcta regulación de los niveles celulares de este metabolito es crucial para el funcionamiento adecuado de una gran variedad de procesos celulares. Los niveles celulares de NAD dependen esencialmente del balance entre los procesos de síntesis y los procesos de degradación o consumo.

Generalmente se considera que las tres familias de enzimas descritas anteriormente (apartado 1.1.2), sirtuinas, ARTDs (PARP) y NAD-glycohidrolasas, son las principales consumidoras de NAD a través de sus reacciones enzimáticas. Cada una de estas familias usa el NAD para funciones fisiológicas diferentes. Sin embargo, un aumento del uso estas enzimas que consumen NAD, conduce a un mayor incremento del gasto de esta molécula, causando el agotamiento de la reserva de NAD y siendo perjudicial para el organismo. Por lo tanto, ante situaciones de aumento de las necesidades de consumo de NAD, es necesario tener una síntesis eficiente de NAD para mantener una reserva celular adecuada (6).

Se han descrito tres vías diferentes de biosíntesis de NAD en las células de los mamíferos: 1) **Biosíntesis de Novo**, la cual parte del triptófano y es convertido a NAD y otras sustancias neuroactivas mediante ocho pasos enzimáticos, conocidos principalmente como la vía triptófano-quinurenina (6). 2) En **la vía de rescate**, el NAD se genera a partir de NAM generado en las reacciones de consumo de NAD, así como a partir de ribósido de nicotinamida (NR) y nicotinamida mononucleótido (NMN). Esta vía se considera una potente diana terapéutica para estimular la síntesis el NAD intracelular de una manera rápida y eficiente a partir de sus precursores. 3) Y, por último, **la vía de Preiss-Handler**, en la que el NAD se sintetiza a partir de la niacina (o ácido nicotínico, NA) obtenida de la dieta.(Figura 2.a) (5,8).

En resumen, el NAD se puede generar a partir de triptófano proveniente de la dieta mediante la vía de la quinurenina, o a partir de precursores de vitaminas como la niacina (NA) mediante la vía de Preiss-Handler. La mayor parte del triptófano se metaboliza en el hígado a NAM, donde es liberado y posteriormente captado por las células periféricas para ser convertido en NAD a través de la vía de rescate (9).

La diversidad de rutas metabólicas disponibles para la biosíntesis de NAD proporciona múltiples puntos de entrada para estimular su aumento mediante la administración de diferentes precursores, lo que permite implementar múltiples enfoques farmacológicos y estrategias nutricionales.

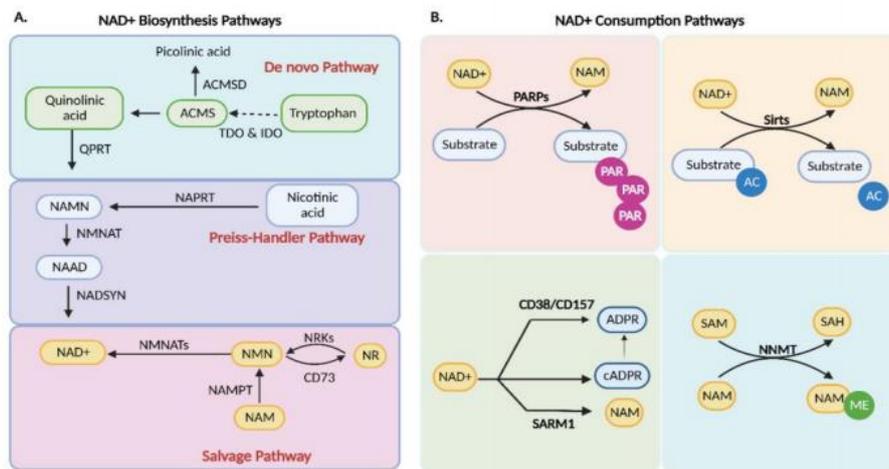


Figura 2a. Esquema de descripción de la homeostasis del NAD. Vías de biosíntesis. **Figura 2b.** Vías de consumo de NAD.

1.2 CONTEXTUALIZACIÓN

1.2.1 El papel del NAD en la enfermedad / envejecimiento

A medida que se amplía el conocimiento sobre el papel del NAD tanto en la biología de los organismos como en la fisiología y fisiopatología del cuerpo humano, se va clarificando su importancia tanto en la salud como en la enfermedad. En este sentido, es interesante destacar los estudios sobre el metabolismo del NAD en el campo del envejecimiento (10).

Una de las características biológicas del envejecimiento es la disminución progresiva de la capacidad de los sistemas bioenergéticos celulares para satisfacer las necesidades energéticas del cuerpo, particularmente debido a desequilibrios metabólicos sistémicos y a la disfunción de la actividad mitocondrial en diferentes tejidos (10). Recientemente, diversos estudios han mostrado que la disminución de los niveles de NAD asociados a la edad en diferentes tejidos puede ser un mecanismo impulsor de las perturbaciones del metabolismo energético en el contexto del envejecimiento y las enfermedades crónico-degenerativas asociadas, tanto de tipo metabólico, como neuronal (Alzheimer) o muscular (sarcopenia)(10). También hay evidencias de que otras situaciones patológicas no estrictamente asociadas a la edad, como aquellas generadas por la sobrenutrición (por

ejemplo, diabetes), se encuentran asociadas con niveles reducidos de esta importante molécula (11).

La disminución de los niveles de NAD en estas patologías puede deberse a una reducción de la actividad de las enzimas que sintetizan NAD, a un aumento de las enzimas que consumen NAD o simplemente a una combinación de ambas (4).

En cualquier caso, la importancia del NAD para la salud y las enfermedades humanas queda también demostrada por la existencia de trastornos genéticos causados por defectos en la biosíntesis de NAD, que a menudo causan síntomas y signos clínicos en los pacientes. Un ejemplo de ello es la demencia observada en pacientes con mutaciones en el gen HAAO (7).

1.2.2 Uso de precursores de NAD para prevenir o tratar enfermedades

Dado que la disminución de los niveles de NAD en numerosos tejidos parece contribuir a desencadenar diversos tipos de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, desde la comunidad científica se han propuesto recientemente nuevas terapias que tratan de restaurar los niveles fisiológicos de NAD. La estrategia más explorada hasta la fecha tanto en modelos preclínicos como en ensayos clínicos consiste en administrar precursores de NAD que estimulen las vías metabólicas de biosíntesis de esta molécula. Los precursores elevan los niveles de NAD en los tejidos, lo que da como resultado a una mayor energía celular y la activación de enzimas dependientes de NAD como las SIRT, con conocido efecto pro-longevidad en modelos preclínicos (3,12).

Hay varias vías que permiten el uso de estos precursores para mantener los niveles de NAD intracelulares. Se han identificado precursores como el NR y NMN que promueven la síntesis de NAD tras su consumo mediante administración farmacológica oral, produciendo un aumento de los niveles de esta molécula en diferentes tejidos. Como se mencionó anteriormente, estos precursores se forman naturalmente en la vía de rescate. La NR y la NAM proporcionadas por la dieta se convierten en NAD mediante enzimas reguladoras de esta vía para formar NMN (12). Otros precursores capaces de impulsar la síntesis de NAD son el triptófano ingerido en la dieta y la vitamina B3 (niacina y nicotinamida) (3,7).

Gracias a su capacidad para aumentar los niveles de NAD, se ha demostrado que precursores como NR y NMN atenúan el deterioro fisiológico asociado al envejecimiento,

la diabetes, la neuropatía diabética, y previenen la esteatosis hepática. También existe evidencia de que estos precursores protegen las células neuronales del estrés oxidativo y preservan la cognición en patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Además, estos precursores exhiben actividades farmacológicas beneficiosas en la insuficiencia renal aguda, efectos antiinflamatorios, así como efectos protectores cardiovasculares (Figura.3). Finalmente, es interesante mencionar que el tratamiento con precursores de NAD incrementa tanto la longevidad como el periodo de tiempo libre de enfermedad en multitud de modelos preclínicos. Esta evidencia ha llevado a posicionar a los precursores de NAD como potenciales agentes geroprotectores (3,11).

Los suplementos de NMN, NR, NAM y NA han sido objeto de ensayos clínicos para evaluar su seguridad e idoneidad en humanos. Es interesante mencionar que estos precursores de NAD también se encuentran en los alimentos, de forma que pueden implementarse estrategias nutricionales o dietéticas con posibles efectos terapéuticos (3,11).

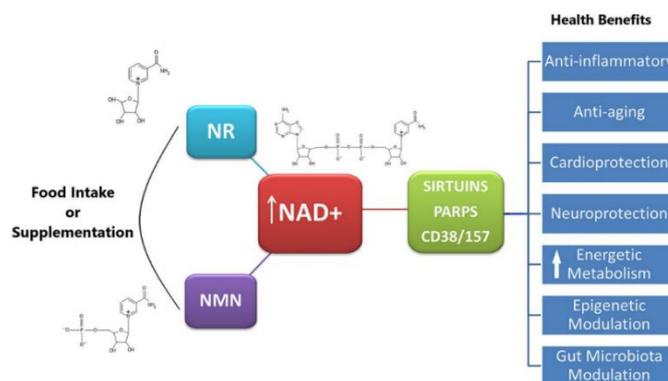


Figura 3. Esquema de los efectos beneficiosos de los precursores NR Y NMN para la salud.

La investigación es esencial para identificar las mejores fuentes de alimentos y determinar si una dieta normal o con suplementos proporciona una cantidad suficiente de estos precursores para aumentar los niveles de NAD y así poder atenuar la aparición de ciertas patologías crónicas asociadas al envejecimiento.

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la composición de la población mundial está cambiando drásticamente debido al aumento de la esperanza de vida y la disminución de las tasas de natalidad. En particular, la proporción de ciudadanos mayores de 60 años está creciendo rápidamente.

En 2019, la población mundial de 60 años o más era de 1.000 millones y se espera que alcance los 2.100 millones en 2050, lo que representa una quinta parte de la población total. El envejecimiento conduce a la pérdida gradual de las funciones fisiológicas y constituye el principal factor de riesgo de una variedad de enfermedades (13,14).

La coenzima NAD participa en numerosos procesos celulares que desempeñan un papel vital en el mantenimiento de la homeostasis celular y la salud. A medida que las personas envejecen, los niveles de NAD en los tejidos y las células disminuyen. Esta caída en los niveles de NAD se ha asociado de forma causal con trastornos relacionados con el envejecimiento en modelos preclínicos, incluidas enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y metabólicas (13).

Atendiendo a estos antecedentes, se ha propuesto que las intervenciones farmacológicas o nutricionales encaminadas a restaurar los niveles de NAD, podrían retardar o revertir parcialmente la trayectoria del envejecimiento y las enfermedades crónicas relacionadas. Una de las estrategias más novedosas encaminadas a restaurar los niveles de NAD consiste en la suplementación con moléculas precursoras de NAD. Estos precursores tienen demostrados beneficios para la salud y/o la longevidad en modelos preclínicos y actualmente se están realizando estudios de intervenciones en humanos como una estrategia prometedora para mitigar las enfermedades relacionadas con la edad (15).

Esta revisión sistemática tiene como objetivo recopilar la evidencia clínica sobre el potencial terapéutico de los precursores NR y NMN en humanos para reducir, retardar o aliviar la sintomatología de enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y cardiovasculares.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Tras el gran interés mostrado durante los últimos años en el cofactor NAD y sus precursores para abordar su reducción y su impacto en una variedad de patologías, se planteó las siguientes preguntas de investigación: ¿Podrían los niveles reducidos de NAD tener un impacto en las enfermedades relacionadas con el envejecimiento y, por tanto, en la salud humana? ¿Es eficaz la administración de precursores de NAD como tratamiento para prevenir, aliviar o revertir el desarrollo de algunas enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento? Para analizar estas cuestiones, se desarrolló el esquema de

metodología de paciente, intervención, comparador y resultado denominado PICO. *Tabla 1*

Tabla 1 . Esquema PICO.

<i>PACIENTE</i>	Pacientes con enfermedades crónicas degenerativas
<i>INTERVENCIÓN</i>	Administración oral de precursores de NR y/o NMN
<i>COMPARADOR</i>	Administración de placebo
<i>OUTCOME (RESULTADOS)</i>	Prevenir o disminuir los síntomas y/o signos de las enfermedades crónicas

4. HIPÓTESIS

La suplementación con precursores de NAD, particularmente NR y NMN, elevan los niveles de NAD y puede revertir o retrasar la aparición de patologías crónicas asociadas al envejecimiento.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la evidencia clínica existente sobre el papel del NAD en el envejecimiento y la eficacia de los suplementos con precursores de NAD en la prevención o el tratamiento de patologías crónicas asociadas al envejecimiento.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar la evidencia clínica existente sobre la correlación entre edad y niveles reducidos de NAD.
- Evaluar la evidencia clínica sobre la seguridad y eficacia de la administración de los suplementos de NR en enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento.
- Evaluar la evidencia clínica sobre la seguridad y eficacia de la administración de los suplementos de NMN en enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 DISEÑO

El presente Trabajo de Final de Grado (TFG) se ha trata de una revisión sistemática basada en la búsqueda de información sobre las preguntas de investigación mencionadas anteriormente, utilizando otras revisiones sistemáticas y ensayos clínicos para dar respuestas a estas preguntas.

6.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Durante el periodo comprendido entre los meses de diciembre 2023 y marzo de 2024 se realizó una búsqueda exhaustiva de diversidad de artículos necesarios para esta revisión sistemática. Tras las primeras lecturas de artículos para la comprensión del tema, se seleccionaron una variedad de descriptores necesarios para dar respuesta a las preguntas de investigación propuestas mediante la utilización de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) en español y MeSH (Medical Subject Headings) en inglés y realizando una estrategia de búsqueda mediante la categorización de los términos. Tabla 2.

Tabla 2. *Descriptores seleccionados* .

	DeCS	MeSH
Palabras según conceptos básicos	<ul style="list-style-type: none"> ○ NAD 	<ul style="list-style-type: none"> ○ NAD
Palabras según el tipo de intervención	<ul style="list-style-type: none"> ○ Precusores de NAD ○ NR ○ NMN ○ Ribósido de nicotinamida ○ Mononucleótido de nicotinamida ○ Humanos 	<ul style="list-style-type: none"> ○ NAD precursors ○ NR ○ NMN ○ Nicotinamide riboside ○ Nicotinamide mononucleotide ○ Human
Palabras según el tipo de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ensayos clínicos ○ Ensayo controlado con placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Clinical trials ○ Placebo-controlled trial

Palabras patologías	según	○ Crónico	○ Chronic
		○ Enfermedades	○ Diseases
		○ Envejecimiento	○ Aging
		○ Neurodegeneración	○ Neurodegeneration
		○ Enfermedades metabólicas	○ Metabolic diseases
		○ Enfermedades cardiacas	○ Heart diseases

Fuente: elaboración propia.

Las bases de datos utilizadas fueron: Pubmed, Cochrane, BVS y Google Scholar. La búsqueda se ejecutó utilizando los descriptores seleccionados en MeSH combinados con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Tabla 3.

Tabla 3 . *Estrategia de búsqueda.*

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
PUBMED	(“NAD precursor [MeSH Terms] AND human” [MeSH Terms])	• 72
	(“NR [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms]AND human” [MeSH Terms])	• 23
	(“NR [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] OR human” [MeSH Terms])	• 5
	(“NMN [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] AND human” [MeSH Terms])	• 14
	(“NMN [MeSH Terms] AND diseases[MeSH Terms] OR human”[MeSH Terms])	• 3
	(“NR [MeSH Terms] AND diseases[MeSH Terms] AND chronic” [MeSH Terms])	• 17
	(“NMN [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] AND chronic” [MeSH Terms])	• 5

	<p>("NAD precursor [MeSH Terms] AND aging" [MeSH Terms])</p> <p>("NAD precursor [MeSH Terms] AND diseases"[MeSH Terms])</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 185 • 143
COCHRANE	<p>("NAD precursor [MeSH Terms] AND human" [MeSH Terms])</p> <p>("NR[MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] AND human" [MeSH Terms])</p> <p>("NMN [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] AND human" [MeSH Terms])</p> <p>("NAD precursor [MeSH Terms] AND clinical trials" [MeSH Terms])</p> <p>("NAD precursor [MeSH Terms] OR placebo- controlled trials" [MeSH Terms])</p> <p>("Nicotinamide Ribose [MeSH Terms] AND clinical trials" [MeSH Terms])</p> <p>("Nicotinamide Monocucleotide [MeSH Terms] AND clinical trials" [MeSH Terms])</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 139 • 52 • 5 • 1 • 14 • 6 • 2
BVS	<p>("NAD [MeSH Terms] AND human" [MeSH Terms])</p> <p>("NR [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] AND human" [MeSH Terms])</p> <p>("NMN [MeSH Terms] AND diseases [MeSH Terms] AND human" [MeSH Terms])</p> <p>("NR [MeSH Terms] AND neurodegeneration" [MeSH Terms])</p> <p>("NR [MeSH Terms] AND heart diseases" [MeSH Terms])</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 110 • 55 • 39 • 17 • 7

	(“NMN [MeSH Terms] AND metabolic diseases”[MeSH Terms])	• 17
GOOGLE SCHOLAR	(“NAD [MeSH Terms] AND aging” [MeSH Terms]) (“NAD precursor [MeSH Terms] AND diseases” [MeSH Terms])	• 108 • 189

Fuente: elaboración propia.

Para acotar la búsqueda se emplearon filtros por idioma (español e inglés) y años de publicación (2018- 2024). Las investigaciones de estos precursores en humanos para el tratamiento de diversas patologías crónicas comenzó en el año 2016. Se descartaron los años 2016 y 2017 por ausencia de estudios publicados durante estos 2 años. Por último, nos centramos exclusivamente en artículos que mostraran evidencia clínica en humanos.

6.3 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Se seleccionó artículos que ofrecieran información enfocada en enfermedades crónicas en las que se observara una disminución de los niveles de NAD. Además, se seleccionaron artículos que emplearan como tratamiento los precursores NR y NMN y que su evidencia científica fuera demostrada en humanos. Dentro de estos artículos se incluyeron estudios observacionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Tabla 4.

Tabla 4. *Criterios de inclusión seleccionados para realizar el TFG.*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
Características del estudio	Características del manuscrito
<p>Tipo de estudio :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ensayos clínicos controlado con placebo - Ensayos clínicos controlados aleatorios - Estudios observacionales - Revisión sistemática <p>Tipo de pacientes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedades crónicas asociados con la disminución de NAD <p>Tipo de precursores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NR - NMN 	<p>Lenguaje de la publicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Español - Inglés <p>Tipo de publicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Artículos publicados gratuitamente con texto completo <p>Año de publicación :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2018 hasta el presente

Fuente: elaboración propia.

Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos basados en evidencia científica procedente de animales y que utilizaran otros tipos de precursores distintos al NR y NMN como tratamiento. Además, también se descartaron aquellos artículos que abordaban enfermedades agudas. Finalmente, se excluyeron los artículos duplicados y los artículos con coste monetario.

6.4 MATERIAL UTILIZADO

Para la gestión de referencias bibliográficas se empleó como herramienta el programa Zootero .

6.5 HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Para evaluar la calidad de la evidencia científica presentada en los artículos se utilizó como herramienta de evaluación las guías GRADE.

7. RESULTADOS

La búsqueda de información en cada una de las bases de datos mencionadas anteriormente dio como resultado un total de 1.206 artículos, que, tras el cribado por filtros, mencionados anteriormente, redujo el número total de artículos seleccionados a 370. De ellos, se excluyeron 318 artículos después de la lectura de títulos, resúmenes y palabras claves, y se obtuvieron 52 artículos para la revisión. Finalmente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión y se realizó la lectura completa de los artículos, eliminando aquellos que estuvieran duplicados, obteniendo finalmente un total de 14 artículos empleados en este trabajo. Figura 4.

Los 14 artículos se clasifican en :

- 8 revisiones sistemáticas .
- 6 ensayos clínicos aleatorizado controlados con placebo.

De estos 14 artículos los temas abordados se pueden categorizar en:

- Evidencias de la reducción de los niveles de NAD en el organismo correspondiente con el avance de la edad.
- Potencial terapéutico de los precursores NR y NMN en la salud humana: enfermedades crónicas degenerativas y evidencia de atenuación de los síntomas.

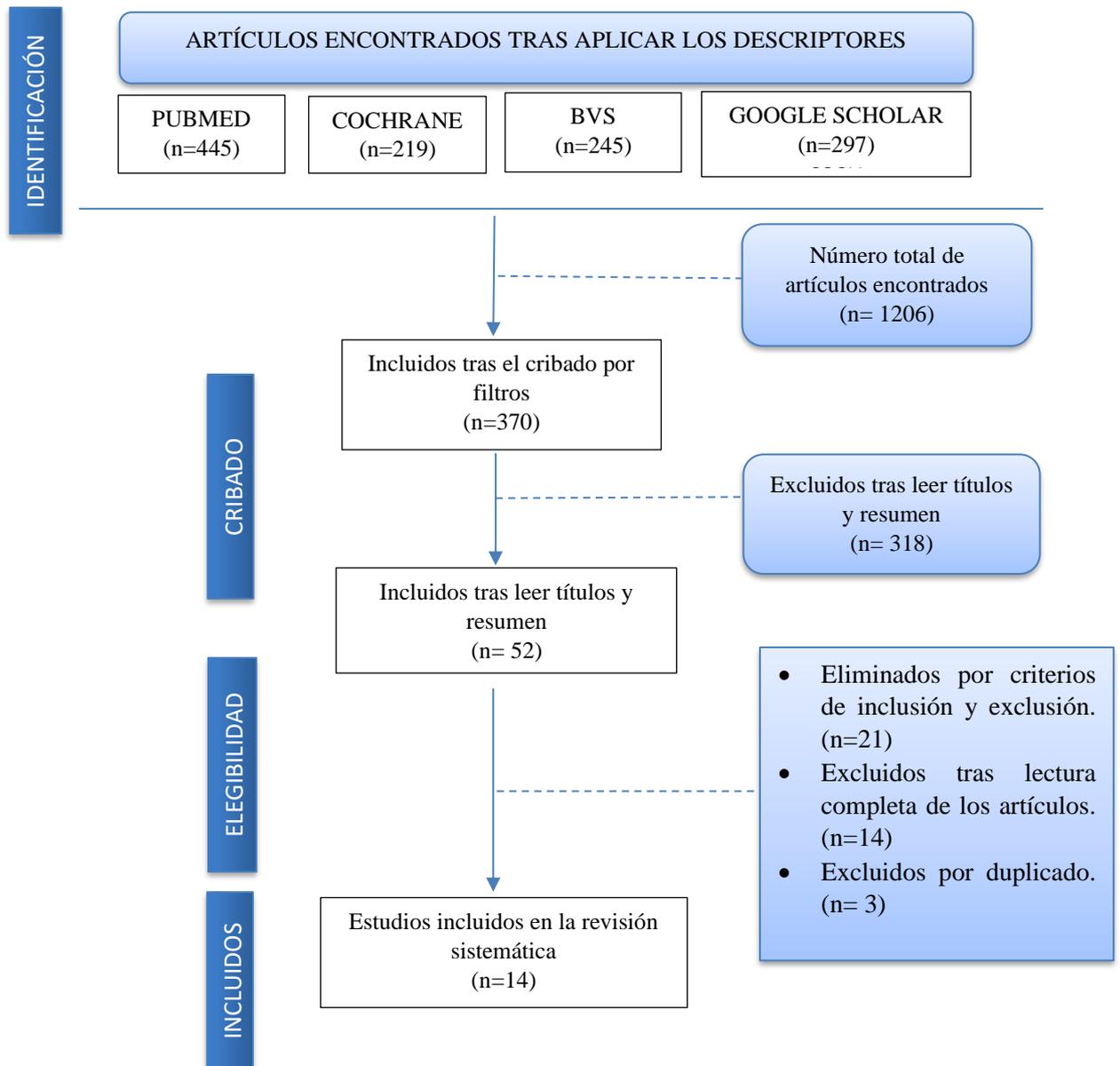


Figura 4. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos para la revisión sistemática elaborada.

Evidencias de la reducción de los niveles de NAD en el organismo durante el envejecimiento.

Entre los estudios clínicos seleccionados tres de ellos evaluaron los niveles de NAD en la piel durante el envejecimiento. Estos estudios concluyeron que las concentraciones de NAD en la piel humana disminuyen con la edad (14–16). Aunque no se pudieron evaluar con precisión, las concentraciones promedio parecen disminuir al menos un 50% durante la edad adulta y son varias veces más bajas en los adultos en comparación con los recién nacidos (14).

Además, dos estudios clínicos indicaron que los niveles de NAD en sangre, plasma y líquido cefalorraquídeo disminuyen con la edad (14,15). Guest y colaboradores encontraron niveles de NAD aproximadamente un 14% más bajos en el líquido cefalorraquídeo de sujetos >45 años en comparación con sujetos ≤45 años. Utilizando espectroscopia de resonancia magnética estimaron los niveles de NAD en el cerebro en individuos con diferentes edades. Los niveles de NAD en el cerebro de sujetos sanos disminuyeron con la edad, oscilando aproximadamente entre un 10% y un 25% entre la edad adulta joven y la vejez (14).

En el músculo esquelético un estudio transversal también mostró que los niveles de NAD pueden disminuir hasta un 85% con la edad y se correlacionan positivamente con la función muscular durante el envejecimiento (15).

Asimismo, medidas de NAD en muestras de hígado humano de pacientes mayores de 60 años y menores de 45 años mostraron evidencias de que la concentración de NAD disminuye aproximadamente un 30% en el grupo de individuos mayores de 60 años (14). Además, los estudios han demostrado que las concentraciones de NAD en el hígado y el tejido adiposo blanco disminuyen también en condiciones nutricionales alteradas. Una dieta alta en grasas o azúcar puede provocar una sobrecarga de energía, lo que en última instancia conduce a una relación NAD⁺/NADH más baja y concentraciones más bajas de NAD. Además, este tipo de dietas pueden provocar un aumento del azúcar en sangre y de los niveles de insulina (13). De hecho, cuatro de los estudios escogidos también han demostrado que los niveles de NAD disminuyen en individuos que presentan estados nutricionales alterados, como en la obesidad y las enfermedades metabólicas.

El agotamiento de NAD no solo se observó en los diversos estudios durante el envejecimiento normal sino también en enfermedades crónicas relacionadas con la edad. Esto fue especialmente evidente en algunas enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson. En estudios como el de Lautrup y colaboradores hallaron niveles bajos de NAD en pacientes que sufren las enfermedades mencionadas, además de la esclerosis lateral amiotrófica y otros muchos de los trastornos del envejecimiento acelerado asociados con las enfermedades neurodegenerativas. En cuanto a los mecanismos patológicos subyacentes, los autores indican que una característica temprana de muchas enfermedades neurodegenerativas es

la degeneración axonal, que precisamente se caracteriza por un rápido agotamiento de NAD (16).

En su conjunto, estos trabajos demuestran que tanto el envejecimiento humano, como estados patológicos relacionados con la edad están asociados a niveles crónicamente bajos de NAD. Respecto a los mecanismos celulares que relacionan NAD y envejecimiento, todos los artículos concluyeron que las concentraciones reducidas de NAD en células o tejidos conducen a una reducción de la función mitocondrial. Esta reducción contribuye al desarrollo del envejecimiento y una variedad de trastornos relacionados con la edad, incluidas varias enfermedades metabólicas y deterioro cognitivo (13). Tabla 5(Anexo 1).

Potencial terapéutico de la administración del precursor NR.

La NR es bien tolerada, sin efectos secundarios evidentes y estimula eficazmente el metabolismo de NAD en personas sanas de mediana edad y mayores. Hasta la fecha, la NR se ha probado en varios ensayos clínicos que midieron directamente los niveles de NAD en muestras de sangre y/o músculos humanos (16). Estos ensayos mostraron cambios significativos en los niveles de NAD, con aumentos que oscilaron entre el 40% y el 168% en comparación con el valor inicial o el placebo en personas mayores de 60 años. Los resultados de numerosos ensayos indican que la suplementación con NR a 500 mg dos veces al día durante 6 semanas es bien tolerada por los humanos y es eficaz para aumentar los niveles de NAD en sangre. La NR está actualmente aprobada como suplemento nutricional por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) (17).

En un estudio inicial de fase I, Zhou y colaboradores trataron 5 pacientes con insuficiencia cardíaca Clase D ingresados en el hospital. Los pacientes recibieron 1000 mg de NR por vía oral dos veces al día. Se recogieron muestras de sangre de 5 a 9 días antes y después de la administración oral de NR (18). El tratamiento mejoró la función mitocondrial (respiración) de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), que son importantes para combatir las infecciones, y además redujo la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias en los pacientes(18,19).

Entre los efectos de la NR sobre los marcadores de salud cardiovasculares, la suplementación oral con NR tendió a reducir la presión arterial sistólica y diastólica media

en personas con hipertensión y la rigidez arterial. Debido a que las personas con una presión arterial inicial más alta de lo normal tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir eventos cardiovasculares, Christopher R y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo para comparar el efecto de la NR sobre la presión arterial en participantes con presión arterial en el rango normal (PAS/PAD) < 120/80 mmHg y en pacientes con presión arterial en el rango de hipertensión alta/etapa I (PAS, 120-139 mmHg; PAD, 80-89 mmHg;). De particular interés es que, los individuos con hipertensión elevada en estadio I que recibieron NR redujeron la PAS una media 9 mmHg después del tratamiento en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no se observaron cambios significativos de la PAS en el grupo experimental con PAS basal dentro del rango normal tratado con NR (17).

En cuanto a los posibles efectos de la NR en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas, el estudio de Vaur y colaboradores demostró que la NR protege contra el daño axonal, un evento temprano de lesión cerebral y enfermedades neurodegenerativas crónicas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (20). En este sentido, el estudio NADPARK realizó recientemente un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase I con dos objetivos: 1) restablecer los niveles NAD en pacientes con enfermedad de Parkinson administrando NR y 2) evaluar la eficacia de este precursor en la prevención de los síntomas motores de la enfermedad. Los resultados mostraron que 1000 mg de NR tomados por vía oral al día durante 30 días pueden aumentar significativamente los niveles de NAD en el cerebro. Los niveles de NAD fueron evaluados por espectroscopía de resonancia. En el líquido cefalorraquídeo, los niveles de Me2PY (producto de degradación de NAD) aumentaron con el tratamiento de NR, y también se observó una disminución en los marcadores inflamatorios del líquido cefalorraquídeo (21). Tras continuar con la fase II y aumentar la dosis a 3000mg/día, el grupo tratado con NR mostró una disminución estadísticamente significativa en la puntuación total MDSUPDRS (IIV), que mide la gravedad de los síntomas motores. Esto a su vez, se asoció con cambios en el metabolismo cerebral y ligeras predisposiciones a la mejoría clínica (22).

Uno de los estudios seleccionados realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 10 semanas de duración en 20 sujetos con deterioro cognitivo leve. La intervención consistió en la administración de NR en una dosis de 250 mg dos

veces al día por vía oral. En el estudio se evaluó la conciencia de la memoria a corto plazo; las habilidades visuales; la atención, la concentración, la memoria de trabajo, el lenguaje, y la orientación en el tiempo y el lugar. Todos estos parámetros se mantuvieron estables durante el estudio de 10 semanas evaluando su efectividad mediante la realización de cuestionarios antes y después de la administración del precursor. El estudio muestra finalmente una mejoría de la puntuación en el grupo con tratamiento activo (23).

Finalmente, un nuevo ensayo clínico aleatorizado de doble ciego y controlado con placebo publicado por investigadora Bitá y colaboradores evaluó la eficacia de la administración de 300 mg diarios de NR durante 24 meses sobre la reducción del riesgo de degeneración del nervio óptico en 125 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. En comparación con el grupo placebo, los pacientes tratados con NR tuvieron menos degeneración de la capa de fibras nerviosas de la retina y menos discapacidad visual (24).

En conjunto, la mayoría de los ensayos en humanos con NR indican que: 1) es seguro consumir este precursor. 2) La suplementación con NR aumenta de forma efectiva los niveles de NAD en sangre y de múltiples metabolitos relacionados con NR. 3) La suplementación con NR puede reducir los síntomas de patologías cardiovasculares y neurodegenerativa. Estas patologías se observan mayoritariamente en población de edad avanzada.

Potencial terapéutico de la administración del precursor NMN.

En los últimos años, los investigadores clínicos han comenzado a evaluar la seguridad y eficacia de los suplementos de NMN en humanos para determinar si los efectos observados en modelos preclínicos (celulares y animales) son trasladables a los humanos. Múltiples estudios han concluido que tomar hasta 1250 mg de NMN vía oral es seguro y bien tolerado en humanos, sin efectos secundarios asociados (13).

Tras los estudios de seguridad y biodisponibilidad en humanos, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos para explorar la eficacia del NMN como agente geroprotector. Recientemente se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorio, doble ciego y paralelo en 66 voluntarios sanos de entre 40 y 65 años. Los voluntarios tomaron dos cápsulas de NMN de 150 mg durante 60 días. El estudio mostró que los niveles séricos de NAD⁺/NADH aumentaron un 11,3% tras 30 días de tratamiento en comparación con

el grupo de placebo. El día 60, los autores encontraron un aumento adicional del 38 % en los niveles de NAD⁺/NADH en comparación con el valor inicial y un aumento del 14,3% comparado con el grupo placebo. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con NMN tiene el potencial de aumentar los niveles de NAD en las células. Además los autores indican que este incremento de los niveles de NAD se asoció a una mejora de la sensibilidad a la insulina en los pacientes, lo que a su vez puede conducir a una mejor regulación de la homeostasis energética del organismo (25).

Dentro del campo del envejecimiento y las enfermedades neurológicas el acortamiento de los telómeros es un biomarcador importante. En el estudio publicado por Niu y colaboradores examinaron los cambios en la longitud de los telómeros en 8 hombres de mediana edad (45 a 60 años) antes y después de la administración oral de 300 mg/día de NMN. Los autores descubrieron que la suplementación con NMN duplicó la longitud de los telómeros en 90 días, lo que sugiere un posible efecto directo sobre los mecanismos moleculares que modulan el ritmo de envejecimiento(13).

Con respecto a este precursor, Yoshino y colaboradores publicaron recientemente los resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado, donde se administró 250 mg diarios de NMN durante 10 semanas consecutivas. El ensayo evaluó los efectos a corto plazo de la administración de NMN sobre la composición corporal y la sensibilidad a la insulina en mujeres posmenopáusicas con prediabetes que tenían sobrepeso u obesidad (26). El tratamiento con NMN no afectó al peso o la composición corporal de las mujeres tratadas en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, sí reveló una mejora en la sensibilidad a la insulina, que fue evaluada mediante la prueba de pinza hiperinsulinémica-euglucémica. Esta prueba determina la tasa de eliminación de glucosa inducida por la insulina. Los pacientes que recibieron NMN experimentaron un aumento del 25% en la eliminación de la glucosa comparado con el valor inicial. Al mismo tiempo, la señalización de la insulina del músculo esquelético mejoró después de la suplementación con NMN, como lo indicaron los mayores niveles de expresión y fosforilación de AKT(19,20,26). Esta mejora en la sensibilidad a la insulina muscular es clínicamente relevante y similar a la mejora observada después de una pérdida de peso de 10% y después de 12 semanas de tratamiento con el agente sensibilizante a la insulina como la troglitazona (26).

En comparación con el NR los suplementos de NMN están menos estudiados en humanos, sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha demuestran su seguridad y su eficacia para aumentar los niveles de NAD. Las evidencias actuales sugieren un buen potencial como agente geroprotector y ante enfermedades metabólicas como la diabetes.

8. DISCUSIÓN

Reducción de los niveles de NAD en el organismo durante el envejecimiento.

Existen evidencias sustanciales de que los niveles de NAD en el cuerpo humano disminuyen con la edad. En diferentes ensayos clínicos se observó una disminución de NAD en diversos tejidos y células a partir de más de 60 años, aunque estudios como el de Guest y colaboradores encontraron evidencias de su disminución en el cerebro incluso a partir de 45 años (14). A pesar de que una gran mayoría de artículos indican una correlación inversa entre los niveles de NAD y la edad, es preciso mencionar que el estudio Elhassan y colaboradores no observó diferencias significativas en el contenido de NAD entre los cerebros de humanos jóvenes y mayores. Aunque es importante mencionar que el estudio si mostró una leve tendencia a la reducción del contenido de NAD en individuos de mayor edad(9,14,16).

Los estudios empleados en esta revisión destacaron la disminución de NAD relacionada con la edad, en el hígado, la piel, el cerebro, el plasma, el musculo esquelético y en células del sistema inmune como los macrófagos. Sin embargo, varios artículos afirman que la reducción de los niveles de NAD durante el envejecimiento puede no ocurrir en todas las poblaciones celulares del organismo y que su porcentaje de disminución aún no está claro en humanos (15,16,23). Este hecho señala la importancia de la puesta en marcha de nuevos estudios clínicos encaminados a resolver esta cuestión.

En cualquier caso, la evidencia reciente observada en modelos preclínicos indica que disminuciones modestas en los niveles de NAD son suficientes para alterar tanto el metabolismo como la función celular, y que un menor contenido de NAD intracelular es un sello distintivo de deterioro fisiológico(6,15). Además, los investigadores clínicos coinciden en que las perturbaciones genéticas y farmacológicas que reducen la síntesis de esta molécula sensibilizan a los humanos al desarrollo de complicaciones metabólicas,

cardiovasculares y neurológicas observadas en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha (6,15,24,25).

Aunque actualmente existen datos limitados en humanos sobre la farmacología para el aumento de las concentraciones de NAD, los estudios coinciden en que los precursores NMN y NR puede aumentar más eficazmente el contenido de NAD en varios tejidos en comparación con los precursores NA y NAM. Además, los datos actuales respaldan su seguridad y su tolerancia en humanos (13,16,19).

Potencial terapéutico de la NR.

Según los artículos identificados en este trabajo, el NR ejerce un cierto grado de efecto terapéutico frente a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el envejecimiento, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares (20,24). Además, a nivel de la fisiopatología celular el NR fue el único precursor capaz de prevenir parcialmente tanto la degeneración de los axones neuronales como el estrés oxidativo, previniendo así el daño neuronal.

En línea con este efecto terapéutico del precursor NR, tanto el estudio NR-SAFE como el estudio NADPARK concluyeron en resultados similares. La suplementación de NR con el objetivo de reponer los niveles de NAD mejoró la clínica de los pacientes, mostrando una disminución estadísticamente significativa en los síntomas motores en pacientes con Parkinson. Respecto a los mecanismos moleculares involucrados en esta protección, los autores apuntan a múltiples procesos celulares asociados con la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos. Entre ellos, los autores incluyen la función mitocondrial, el metabolismo energético, la reparación del ADN, la función epigenética, la neuroinflamación, la mitofagia y los mecanismos de control del proteosoma celular. De esta manera los estudios demostraron que la reposición de NAD puede aumentar la resiliencia neuronal, protegiendo a la neuronas contra múltiples formas de estrés asociados a enfermedades (21,22). Es interesante mencionar que el estudio NR-SAFE apunta a que el aumento de la dosis de NR hasta 2000mg más podría resultar beneficioso, aunque esta dosis todavía no se ha investigado(22).

De igual manera, el estudio publicado por Orr y colaboradores concluyó que la administración oral de NR eleva eficazmente los niveles sanguíneos de NAD y otros metabolitos asociados. Además, los autores indican que los individuos tratados con este

precursor mostraron una disminución del flujo sanguíneo en nueve ganglios con alto consumo energético. Esta reducción del flujo sanguíneo puede proteger ciertas áreas del cerebro de daños neuronales. En comparación con el grupo placebo, mejoró la función cerebral de pacientes con deterioro cognitivo patológico o asociada con el envejecimiento(23).

En las investigaciones de los autores Zhou y Martens el resultado más prometedor fue la tendencia hacia la mejora de la función cardiovascular, especialmente en el contexto de la hipertensión, la enfermedad vascular aterosclerótica y la insuficiencia cardíaca. La suplementación con NR elevó los niveles de NAD en el tejido cardíaco. En cuanto a los mecanismos celulares implicados en esta mejora de la función cardiovascular los autores destacan que la intervención estimuló la función mitocondrial. Este fenómeno es especialmente relevante en el contexto de la insuficiencia cardíaca, ya que la disfunción mitocondrial es una de las principales características de esta patología. Además, la intervención también redujo la inflamación del miocardio (15,17,18). Según Martens y colaboradores, la suplementación con NR tendió a reducir la PAS y la rigidez aórtica, dos importantes factores de riesgo independientes de incidentes cardiovasculares. Este autor advierte que, si la magnitud de la reducción de la PAS con dicha suplementación se confirma en un ensayo clínico más amplio, estos resultados podría tener amplias implicaciones biomédicas (17). No obstante, es importante mencionar que varios autores llegan a la conclusión de que actualmente se tiene escasa información sobre los mecanismos moleculares por los cuales los precursores de NAD muestran efectos beneficiosos en humanos (15,17,18).

Potencial terapéutico del NMN.

Respecto al precursor NMN, encontramos escasos estudios clínicos que exploraran su eficacia como geroprotector o en la prevención de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, aunque los resultados obtenidos se hallaron potencialmente interesantes para la práctica clínica. Diversos artículos mostraron evidencia de que la suplementación de NMN es eficaz elevando los niveles de NAD y sus metabolitos. En algunos estudios, el aumento de estos vino acompañado de una mejora de la fuerza y el rendimiento muscular, así como de una mejora significativa en la función de las extremidades inferiores en adultos mayores (13,14,25).

Especialmente interesante fueron los hallazgos de Niu y colaboradores. Su trabajo demostró que la suplementación con NMN aumenta la longitud de los telómeros en humanos, un mecanismo molecular bien descrito capaz extender la longevidad en modelos preclínicos (26). A pesar de estas evidencias, los investigadores aún se cuestionan si la elevación de los niveles de NAD con NMN puede retrasar el deterioro funcional relacionado con la edad (13,25).

En el contexto de las enfermedades metabólicas se evidenció que la suplementación con NMN se correlaciona con una mejoría de los trastornos metabólicos durante la vejez, por ejemplo disminuyendo la resistencia a la insulina (13,15). El estudio de Yoshino y colaboradores concluyó que este precursor tiene un efecto positivo sobre los niveles de insulina en sangre y es un producto potencial para el tratamiento de la diabetes. A pesar de que los autor enfatizan el hecho de que el NMN tiene un efecto positivo adicional reduciendo la masa corporal magra, otros estudios aún observan resultados no concluyentes (13,26).

En resumen, la evidencia clínica actual aún no permite concluir si la suplementación con precursores de NAD tendrá efectos beneficiosos sobre la esperanza de vida humana y qué intervenciones en modelos de roedores se traducirán en cambios clínicamente relevantes en los humanos. Sin embargo, hoy en día, se puede afirmar que un pequeño número de ensayos clínicos ya ha demostrado la seguridad y tolerabilidad de la administración de estos precursores. Algunos de estos ensayos clínicos también han mostrado evidencias de eficacia en la mejora de los signos y síntomas de determinadas enfermedades crónicas.

8.1 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Respecto a las limitaciones, cabe destacar la escasa evidencia clínica existente sobre el potencial terapéutico de los precursores de NAD en el contexto del envejecimiento o de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. A pesar de una búsqueda exhaustiva de artículos que nos llevó a ampliar la búsqueda a 4 bases de datos, los estudios encontrados fueron escasos. Esta escasa evidencia clínica, contrasta con la abundante evidencia en modelos preclínicos de los efectos positivos de los suplementos de NAD. También cabe señalar que existen numerosos ensayos clínicos en vías de desarrollo que contribuirán a clarificar el potencial clínico de los precursores de NAD.

Por otra parte, la actualidad del tema fue una fortaleza para el desarrollo de la revisión, ya que las investigaciones sobre los precursores de NAD se encuentran en una tendencia creciente. Este hecho fue beneficioso para la selección de estudios con resultados clínicos muy recientes. Se eligió una estrategia de búsqueda efectiva, centrándonos en analizar y comparar ensayos clínicos y a su vez evaluando la calidad de la literatura. Más allá de esto, los artículos seleccionados consiguieron demostrar en gran parte los objetivos propuestos, exponiendo la relevancia de los precursores de NAD para prevenir o retrasar los síntomas de muchas enfermedades que están aumentando como resultado del incremento de la esperanza de vida.

Toda esta información queda clarificada en el esquema DAFO. Figura 5.

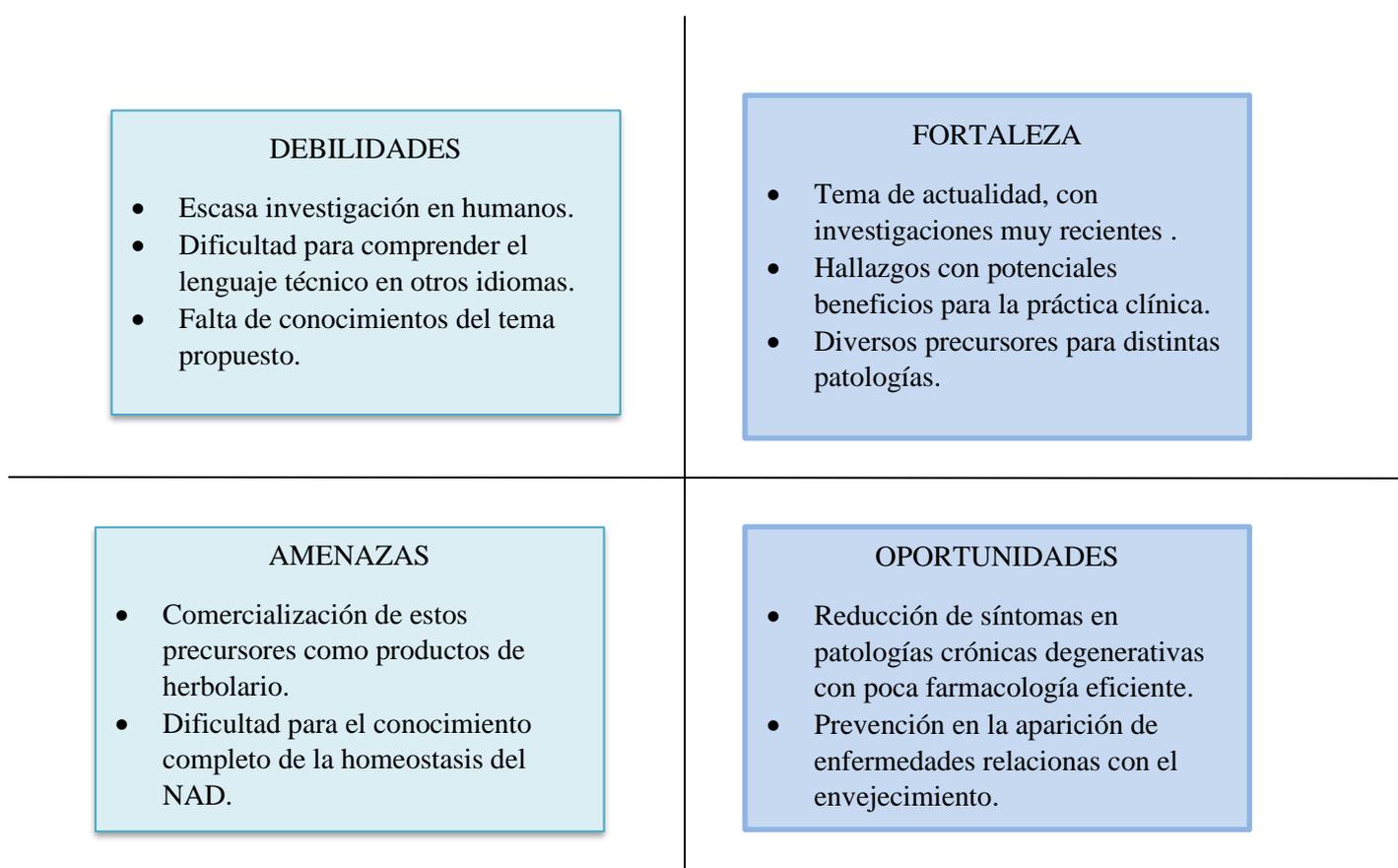


Figura 5 . Esquema DAFO .Limitaciones y fortalezas del trabajo realizado.

8.2 APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Actualmente estos suplementos con precursores de NAD no están disponibles para la práctica clínica, pero en un futuro a corto plazo el personal sanitario será clave para la

orientación y utilización de estos precursores en atención primaria y en hospitalización. Tanto los médicos como las enfermeras desempeñarán un papel importante en la detección de pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, Alzheimer o Parkinson, en los cuales podrán detectar niveles bajos de NAD mediante análisis clínicos y prescribir estos compuestos como posibles suplementos nutricionales o medicamentos para ayudar a potenciar el aumento del NAD y reducir los síntomas de estas enfermedades.

Uno de los aspectos de la atención primaria es la prevención de enfermedades en la población y este es uno de los elementos para los que podrán ser útiles estos suplementos farmacológicos/nutricionales. La enfermería será importante para captar a la población de edad avanza con posibles antecedentes familiares de patologías o enfermedades crónicas leves mencionadas en esta revisión y educar en el uso de estos suplementos farmacológicos. Estas acciones contribuirán a prevenir la aparición temprana de síntomas en la población vulnerable y por ende ofrecerán una mayor calidad de vida y mayor tiempo de vida libre de enfermedad.

Por otro último, una forma en la que estos suplementos podrán ser beneficiosos es en la reducción de la carga farmacológica en la población anciana pluripatológica. A estos pacientes a menudo les resulta difícil su adhesión a los tratamientos debido a la gran cantidad de medicamentos que tienen que tomar de forma diaria. Los precursores de NAD pueden ayudar a reducir la cantidad de medicamentos que toman los pacientes, ya que sus beneficios se contemplan en una variedad de enfermedades, muchas de las cuales se observan en combinación en estos pacientes y solo requieren la administración de un único medicamento.

8.3 FUTURA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Con el aumento de la esperanza de vida y el crecimiento de la población mayor, la disminución de los niveles de NAD, los cuales se encuentran correlacionados con el envejecimiento tendrán importantes implicaciones a nivel mundial, específicamente en el ámbito de la salud.

Aunque no se deben abandonar otros enfoques para elevar los niveles de NAD, actualmente existe una gran cantidad de evidencia científica que demuestra que restaurar o activar las vías anabólicas de síntesis de NAD (incluidos los metabolitos y las enzimas)

tiene el potencial de ser una estrategia efectiva para extender el periodo de vida libre de enfermedad. Una gran cantidad de estudios preclínicos y unos pocos clínicos sugieren un fuerte potencial traslacional para futuras terapias dirigidas a incrementar los niveles de NAD durante el envejecimiento. Sin embargo, es importante señalar que este campo de investigación también debe centrar los esfuerzos futuros en comprender y generar nuevas estrategias que aborden las causas subyacentes del agotamiento de NAD celular durante el envejecimiento(6,20).

Dado que tanto las acciones fisiológicas de estos suplementos como sobre su impacto en clínica todavía son poco conocidos, podríamos plantearnos las siguientes líneas de investigación:

- ¿Pueden NMN o NR mejorar la respiración mitocondrial y así mantener la función de la mitocondrias en humanos?
- NMN o NR retrasan o ralentizan la progresión de la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. ¿Pueden hacerlo también en otras enfermedades del sistema nervioso central en humanos?
- ¿Pueden NMN o NR mejorar las funciones cardiovasculares o metabólicas como la tolerancia a la insulina o la isquemia cardiaca en humanos?
- ¿Pueden el NMN o el NR tener beneficios para el tratamiento de otras patológicas ya sean crónica o agudas?
- ¿Pueden otros precursores de NAD como NA y NAM tener beneficios para la salud?

Aunque alguna de estas preguntas ya están siendo respondidas en alguno de los 44 ensayos clínicos en vías de desarrollo, también se hace necesario la realización estudios de seguimiento más rigurosos y de mayor tamaño. Además es importante generar nuevos datos clínicos en relación con la dosis respuesta y sobre los potenciales efectos secundarios de estos precursores (22,25).

9. CONCLUSIONES

1- La evidencia clínica hasta la fecha muestra que los niveles de NAD disminuyen con la edad en diversos tejidos y órganos. Este descenso se reflejó en diversos órganos y tejidos del cuerpo humano, y tuvo un impacto negativo en diversas enfermedades crónicas.

2-La administración oral de los precursores de NAD, NR y NMN es segura, bien tolerada y puede aumentar de manera eficiente los niveles de NAD en diversos tejidos.

3- La suplementación con NR muestra efectos beneficiosos en la reducción de síntomas tanto en patologías cardíacas como neurodegenerativas.

4-Aunque solo se ha investigado en un número limitado de estudios en humanos, los resultados sugieren que la suplementación con NMN tiene potencial como agente antienvjecimiento o geroprotector, y muestra resultados prometedores para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes.

5- No obstante, a pesar de los resultados prometedores de los ensayos clínicos concluidos y publicados, la evidencia clínica sobre los efectos de los precursores del NAD sigue siendo escasa, por lo que actualmente se hace difícil su utilización en la práctica clínica.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Radenkovic D, Reason, Verdin E. Clinical Evidence for Targeting NAD Therapeutically. *Pharmaceuticals*. 15 de septiembre de 2020;13(9):247.
2. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Therapeutic potential of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). *Eur J Pharmacol*. julio de 2020;879:173158.
3. Alegre GFS, Pastore GM. NAD⁺ Precursors Nicotinamide Mononucleotide (NMN) and Nicotinamide Riboside (NR): Potential Dietary Contribution to Health. *Curr Nutr Rep*. 5 de junio de 2023;12(3):445-64.
4. Xie N, Zhang L, Gao W, Huang C, Huber PE, Zhou X, et al. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 7 de octubre de 2020;5(1):227.
5. Li X, Yang H, Jin H, Turkez H, Ozturk G, Doganay HL, et al. The acute effect of different NAD⁺ precursors included in the combined metabolic activators. *Free Radic Biol Med*. agosto de 2023;205:77-89.
6. Preclinical and clinical evidence of NAD⁺ precursors in health, disease, and ageing - ScienceDirect [Internet]. [citado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637421001391?via%3Dihub>
7. Zapata-Pérez R, Wanders RJA, Van Karnebeek CDM, Houtkooper RH. NAD⁺ homeostasis in human health and disease. *EMBO Mol Med*. 7 de julio de 2021;13(7):e13943.
8. Braidy N, Berg J, Clement J, Khorshidi F, Poljak A, Jayasena T, et al. Role of Nicotinamide Adenine Dinucleotide and Related Precursors as Therapeutic Targets for Age-Related Degenerative Diseases: Rationale, Biochemistry, Pharmacokinetics, and Outcomes. *Antioxid Redox Signal*. 10 de enero de 2019;30(2):251-94.
9. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. febrero de 2021;22(2):119-41.
10. Breton M, Costemale-Lacoste JF, Li Z, Lafuente-Lafuente C, Belmin J, Mericskay M. Blood NAD levels are reduced in very old patients hospitalized for heart failure. *Exp Gerontol*. octubre de 2020;139:111051.
11. Mehmel M, Jovanović N, Spitz U. Nicotinamide Riboside—The Current State of Research and Therapeutic Uses. *Nutrients*. 31 de mayo de 2020;12(6):1616.
12. Amjad S, Nisar S, Bhat AA, Shah AR, Frenneaux MP, Fakhro K, et al. Role of NAD⁺ in regulating cellular and metabolic signaling pathways. *Mol Metab*. julio de 2021;49:101195.

13. Song Q, Zhou X, Xu K, Liu S, Zhu X, Yang J. The Safety and Antiaging Effects of Nicotinamide Mononucleotide in Human Clinical Trials: an Update. *Adv Nutr.* 1 de noviembre de 2023;14(6):1416-35.
14. McReynolds MR, Chellappa K, Baur JA. Age-Related Nad⁺ Decline. *Exp Gerontol.* 1 de junio de 2020;134:110888.
15. Iqbal T, Nakagawa T. The therapeutic perspective of NAD⁺ precursors in age-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2 de abril de 2024;702:149590.
16. Conlon N, Ford D. A systems-approach to NAD⁺ restoration. *Biochem Pharmacol.* 1 de abril de 2022;198:114946.
17. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 29 de marzo de 2018;9(1):1286.
18. Zhou B, Wang DDH, Qiu Y, Airhart S, Liu Y, Stempien-Otero A, et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure. *J Clin Invest.* 2 de noviembre de 2020;130(11):6054-63.
19. Blanco-Vaca F, Rotllan N, Canyelles M, Mauricio D, Escolà-Gil JC, Julve J. NAD⁺-Increasing Strategies to Improve Cardiometabolic Health? *Front Endocrinol.* 31 de enero de 2022;12:815565.
20. Helman T, Braidy N. Importance of NAD⁺ Anabolism in Metabolic, Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders. *Drugs Aging.* 1 de enero de 2023;40(1):33-48.
21. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* marzo de 2022;34(3):396-407.e6.
22. Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgne M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun.* 28 de noviembre de 2023;14(1):7793.
23. Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *GeroScience.* 1 de febrero de 2024;46(1):665-82.
24. Biță A, Scorei IR, Ciocîlteu MV, Nicolaescu OE, Pîrvu AS, Bejenaru LE, et al. Nicotinamide Riboside, a Promising Vitamin B3 Derivative for Healthy Aging and Longevity: Current Research and Perspectives. *Molecules.* 15 de agosto de 2023;28(16):6078.
25. Rahman SU, Qadeer A, Wu Z. Role and Potential Mechanisms of Nicotinamide Mononucleotide in Aging. *Aging Dis.* 1 de abril de 2024;15(2):565-83.

26. Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*. 11 de junio de 2021;372(6547):1224-9.

11. ANEXOS

Anexo 1:

Tabla 5- Exposición de los artículos seleccionados

Título	Autores / Año	Diseño	Muestra	Principales resultados	Calidad de la evidencia (GRADE)
The Safety and Antiaging Effects of Nicotinamide Mononucleotide in Human Clinical Trials: an Update	Qin Song , Xiaofeng Zhou , Kexin Xu ,Sishi Liu , Xinqiang Zhu , Jun Yang . 2023	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Efectos de seguridad y antienvjecimiento de NMN en estudios preclínicos en animales y ensayos clínicos en humanos. ➤ Efecto del precursor NMN sobre los niveles reducidos de NAD. 	MODERADO
Age-Related Nad+ Decline	Melanie R. McReynolds, Karthikeyani Chellappa, Joseph A. Baur. 2020	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mecanismo del NAD en el cuerpo humano . ➤ Evidencia de que NAD disminuye con la edad en piel , plasma, sangre y diversos órganos. 	ALTO
The therapeutic perspective of NAD+ precursors in age-related diseases	Tooba Iqbal, Takashi Nakagawa . 2024	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eficacia terapéutica de NAD en estudios preclínicos y clínicos . ➤ El efecto de la microbiota intestinal sobre el metabolismo de NAD. 	MODERADO

A systems-approach to NAD+ restoration	Nichola Conlon ,Diana Ford. 2021	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Beneficios preclínicos y clínicos de la restauración de NAD con múltiples efectos claves en la salud y la longevidad . 	BAJO
Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD+ in healthy middle-aged and older adults	Christopher R. Martens Michael L. Armstrong, Nicholas Reisdorph, Matthew B. McQueen , Michel Choncho l y Douglas R. Seals . 2018	Estudio aleatorizado ,doble ciego, controlado con placebo	Sesenta hombres y mujeres sanos de mediana edad y mayores, entre 55 y 79 años	<ul style="list-style-type: none"> ➤ NR es bien tolerado y estimula eficazmente el metabolismo de NAD en adultos sanos de mediana edad y mayores. ➤ La suplementación crónica con NR tiene beneficios potenciales para reducir la presión y la rigidez arterial. 	ALTO
Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure	Bo Zhou, Dennis Ding-Hwa Wang, Yanhua Qiu, Sophia Airhart Yaxin Liu, April Stempien -Otero, Kevin D. O'Brien y Rong Tian. 2020	Ensayo clínico	5 pacientes hospitalizados con IC en estadios D	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Efecto de la administración de 100mg de NR sobre pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio D presenta mejoras sobre las células de sangre periférica y citoquinas inflamatoria. 	MODERADA
NAD+-Increasing Strategies to Improve Cardiometabolic Health?	Francisco Blanco-Vaca, Noemí Rotllan3,M	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Resultados favorables de las estrategias de aumento de NAD en diferentes estudios. ➤ Las intervenciones que aumentaron NAD mejoraron la capacidad para hacer ejercicio , disminuyeron la presión arterial , 	MODERADA

	arina Canyelles , Didac Mauricio . 2022			aumentaron el perfil antiinflamatorio y la eliminación de glucosa estimulada por la insulina.	
Importance of NAD+ Anabolism in Metabolic, Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders	Tessa Helman, Nady Braidy 2022	Revisión sistemática	-----	➤ Beneficios de los precursores NAM, NA, NR Y NMN atenuando la disminución de NAD y características fenotípicas de la edad, incluidos los trastornos cardiovasculares, metabólicos y neurodegenerativo.	MODERADA
The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease	Brage Brakedal, Christian Dölle, Frank Riemer, Renate Gruener,David Eidelberg, Charalampos Tzoulis. 2022	Ensayo clínico aleatorizado de fase 1	30 pacientes con enfermedad de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La NR aumentó los niveles cerebrales de NAD, y esto se asoció con una alteración del metabolismo cerebral y una mejoría clínica. ➤ Los hallazgos nominan a la NR como un posible tratamiento neuroprotector para la enfermedad de Parkinson. 	ALTO
NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease	Haakon Berven, Simon Kverneng, Erika Sheard 2023	Ensayo clínico de seguridad aleatorizado y doble ciego	20 pacientes con enfermedad de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tras el estudio en fase I de NADPARK, se continuo hacia la fase II con un aumento de la cantidad ingerida de NR. ➤ Resultados muestran una mejoría clínica de la puntuaciones totales de MDS-UPDRS tras la ampliación del rango de dosis de NR a 3000 mg por día. 	ALTO

A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment	Miranda E. Orr, Eithan Kotkowski, Paulino Ramirez, Darcy Bair-Kelps, Qianqian Liu, Charles Brenne, Mark S. Schmidt 2024	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo	20 sujetos > 65 años con deterioro cognitivo leve	<ul style="list-style-type: none"> ➤ El resultado primario mostro el cambio posterior al tratamiento con respecto a la medidas cognitivas iniciales tras los pacientes ingerir 1g / día de NR. ➤ Los resultados secundarios incluyeron cambios posteriores al tratamiento en el flujo sanguíneo cerebral , niveles de NAD+ en sangre y pruebas adicionales de rendimiento, neurocognitivo, psicométrico y físico. 	ALTO
Nicotinamide Riboside, a Promising Vitamin B3 Derivative for Healthy Aging and Longevity: Current Research and Perspectives	Andrei Biță , Ion Romulus Scorci ,Maria Viorica Ciocîlteu , Oana Elena Nicolaescu. 2023	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La investigación actual sobre el valor del NR para el envejecimiento saludable y la longevidad . 	BAJO
Role and Potential Mechanisms of Nicotinamide Mononucleotide in Aging	Sajid Ur Rahman, Abdul Qadee, Ziyun Wu 2024	Revisión sistemática	-----	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Proporcionar nuevos conocimientos sobre la posibilidad de que NMN pueda utilizarse para intervenciones terapéuticas exitosas contra el envejecimiento en humanos 	MODERADO
Nicotinamide mononucleotide	Mihoko Yoshino, Jun Yoshino, Bra	Ensayo doble ciego,	25 mujeres posmenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Los resultados demuestran que NMN aumenta la sensibilidad a la insulina 	ALTO

increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women	ndon D. Kayser, Gary J. Patti, Michael P. 2021	aleatorizad, controlado con placebo	con prediabetes que padecían algún tipo de obesidad o sobrepeso	muscular, la señalización de la insulina y la remodelación en mujeres con prediabetes.	
---	---	-------------------------------------	---	--	--