

Curso 2024-2025
Trabajo de Fin de Grado

**EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA CLÍNICA
DE LOS PRECURSORES DEL NAD EN EL
TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON EL
ENVEJECIMIENTO**

Clara Gimeno Álvarez

Tutor/a: Jaime Santo Domingo Mayoral

Elena Caldero Escudero

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El NAD es una coenzima clave del metabolismo energético implicada en múltiples procesos celulares. Durante el envejecimiento, se produce de forma natural una disminución progresiva de los niveles de NAD en el organismo. Este fenómeno se relaciona con la aparición de diversas patologías asociadas a la edad. Actualmente, una de las estrategias que se están investigando para prevenir el desarrollo de patologías asociadas a la edad, consiste en incrementar los niveles de NAD mediante la administración de precursores como el NAM, NMN y NR,. En modelos murinos, estos tratamientos han mostrado resultados prometedores, sin embargo, la evidencia a nivel clínico todavía es escasa.

OBJETIVOS: El objetivo de este trabajo es presentar la evidencia sobre la disminución de los niveles de NAD asociada al envejecimiento en humanos, así como demostrar la eficacia de los precursores NMN, NAM y NR para restaurar dichos niveles y su posible acción terapéutica en humanos.

METODOLOGÍA: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática mediante búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane, Dialnet y Clinical Trial, empleando descriptores MeSH y DeCs y operadores booleanos para optimizar la búsqueda.

RESULTADOS: La búsqueda bibliográfica identificó 12 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados obtenidos en humanos evidencian que, los niveles de NAD disminuyen de forma progresiva con el envejecimiento. Este hecho se asocia también a la aparición de diversas patologías relacionadas con la edad. Asimismo, se observa que la administración de precursores del NAD, como el mononucleótido de nicotinamida (NMN) y el ribósido de nicotinamida (NR), son capaces de aumentar de forma significativa de los niveles de NAD. La administración de nicotinamida (NAM) también es capaz de incrementar los niveles de NAD en el organismo, aunque sus efectos son considerablemente más modestos en comparación con los otros precursores.

CONCLUSIÓN: La evidencia clínica apoya de forma consistente la idea de que los niveles de NAD disminuyen progresivamente con la edad y que la

administración de NMN y NR, representa una estrategia prometedora para restaurar dichos niveles y mejorar la salud asociada a la edad.

PALABRAS CLAVE: NAD, NR, NMN, NAM, envejecimiento, enfermedades, suplementación, precursores de NAD

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS | II |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | III |
| ÍNDICE DE TABLAS | III |
| 1. INTRODUCCIÓN: | 1 |
| 1.1. ¿QUÉ ES EL NAD? | 1 |
| 1.2. FUNCIONES CELULARES..... | 2 |
| 1.3. VÍAS METABÓLICAS DE SÍNTESIS DE NAD. | 3 |
| 1.4. DEGRADACIÓN | 4 |
| 1.5. ASOCIACIÓN ENTRE NAD Y ENVEJECIMIENTO/ ENFERMEDADES | 6 |
| 1.6. ESTRATEGIAS PARA RESTAURAR LOS NIVELES DE NAD MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE PRECURSORES..... | 8 |
| 1.7. EVIDENCIA PRECLÍNICA | 9 |
| 2. JUSTIFICACIÓN..... | 10 |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: | 11 |
| 4. HIPÓTESIS..... | 11 |
| 5. OBJETIVOS..... | 12 |
| 5.1. Objetivo general | 12 |
| 5.2. Objetivo específico | 12 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | 12 |
| 6.1. Diseño..... | 12 |
| 6.2. Estrategia de búsqueda..... | 13 |
| 6.3. Estrategias de selección | 13 |
| 6.4. Material utilizado | 14 |
| 6.5. Herramientas para la evaluación de la evidencia: | 14 |
| 7. RESULTADOS | 15 |
| 8. DISCUSIÓN..... | 23 |
| 8.1. Análisis DAFO | 24 |
| 8.2. Aplicación en la práctica clínica..... | 26 |
| 8.3. Futuras líneas de investigación | 27 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 28 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 29 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

NAD: Dinucleótido de nicotinamida y adenina

NAM: Niacinamida

NMN: Mononucelótido de nicotinamida

NR: Ribósido de nicotinamida.

SIRT: Sirtuinas

PARPs: poli(ADP-ribosa) polimerasa

NAMPT: nicotinamida fosforibosiltransferasa

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Diferencia entre la estructura química del NAD+ y NADH | 1 |
| Figura 2. Vías de síntesis de NAD | 4 |
| Figura 3. Reacción de desacetilación catalizada por sirtuinas | 5 |
| Figura 4. Reacción ADP-ribosilación catalizada por PARPs | 5 |
| Figura 5. Reacciones catalizadas por CD38 | 6 |
| Figura 6. Diagrama de flujo de búsqueda de artículos | 15 |
| Figura 7. Análisis DAFO | 25 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Esquema PICO | 11 |
| Tabla 2. Evidencia clínica sobre la disminución de NAD asociada al envejecimiento | 17 |
| Tabla 3. Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles de NAD mediante el precursor NMN | 19 |
| Tabla 4. Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles de NAD mediante el precursor NR | 22 |
| Tabla 5. Evidencia sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles del NAD mediante el precursor NAM | 23 |

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. ¿QUÉ ES EL NAD?

El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) es una coenzima presente en el citoplasma, mitocondria y núcleo de las células vivas. A nivel estructural la molécula de NAD está compuesta por 2 nucleósidos unidos a través de un grupo pirofosfato. Uno de los nucleósidos está formado por la ribosa y una base nitrogenada de adenina, mientras que el segundo nucleósido está formado por la ribosa y una base nitrogenada de adenosina (1). El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) se encuentra en las células tanto en su forma oxidada (NAD^+) como en su forma reducida (NADH).

En su forma oxidada (NAD^+), la molécula funciona como aceptor de electrones. Cuando el NAD^+ gana dos electrones y un protón (H^+), se convierte en su forma reducida (NADH). Por el contrario, el NADH (forma reducida) funciona como dador de electrones. Cuando el NADH cede dos electrones y un protón, se convierte en su forma oxidada (NAD^+) (Fig. 1).

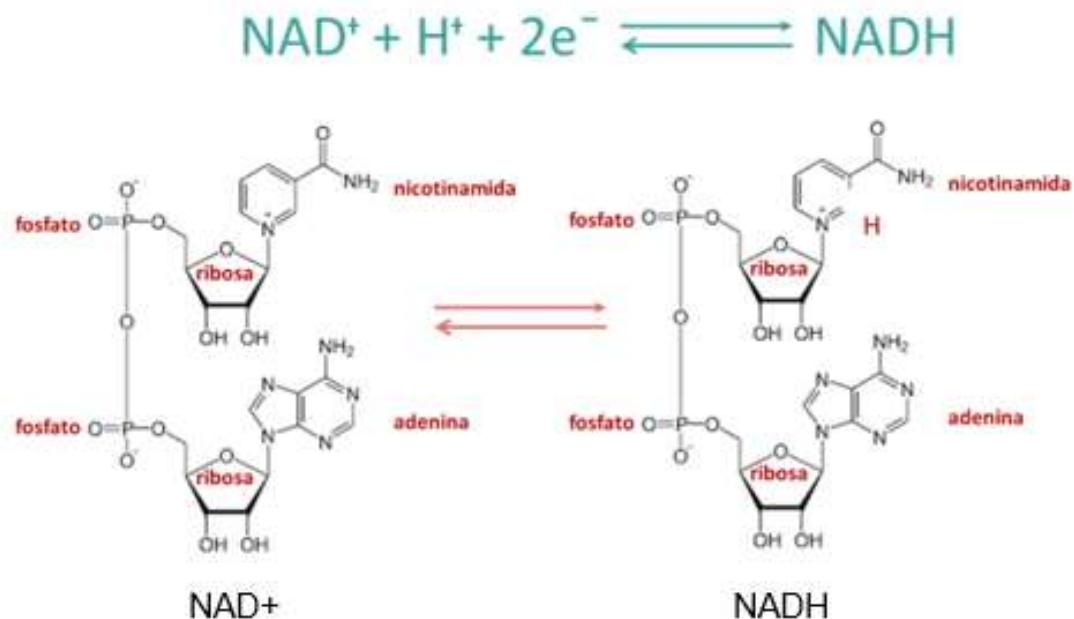


Figura 1. Diferencia entre la estructura química del NAD^+ y NADH (29).

1.2. FUNCIONES CELULARES

El NAD desempeña un papel fundamental en múltiples procesos celulares, siendo esencial para el metabolismo energético celular y, por tanto, para la regulación de múltiples funciones biológicas (12).

Estado energético celular. Las propiedades como transportador de electrones convierten al NAD en una coenzima clave para la actividad de muchas enzimas que catalizan **reacciones redox**. Estas enzimas catalizan reacciones altamente relevantes del metabolismo energético celular, participando en rutas metabólicas como la glucólisis, el ciclo de Krebs o la beta-oxidación de ácidos grasos (4). Es importante destacar que la transferencia de electrones a la cadena respiratoria es también dependiente de NAD. La cadena respiratoria, presente en la membrana mitocondrial interna, facilita la producción de ATP vía fosforilación oxidativa y constituye la principal fuente de energía celular. Su función sosteniendo el metabolismo energético celular es esencial para el mantenimiento global de la homeostasis celular(1).

Otra función relevante del NAD es su implicación en la **reparación del ADN**. El NAD interviene en la activación de las poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP), enzimas esenciales en la detección y reparación de daños en el material genético. Esta función es crucial para prevenir la acumulación de mutaciones en las células somáticas, un fenómeno fuertemente asociado al envejecimiento(8).

Asimismo, el NAD contribuye a la **remodelación de la cromatina** mediante la activación de sirtuinas. Este mecanismo es fundamental para la regulación de la expresión genética y tiene consecuencias en múltiples procesos celulares, incluyendo la diferenciación, proliferación y respuesta al estrés (9)

Por último, el NAD desempeña un papel fundamental en la **función del sistema inmunitario**, regula la actividad de las células inmunitarias como macrófagos y linfocitos. Su papel en la respuesta inflamatoria es clave para el equilibrio del sistema inmunológico y la defensa contra infecciones y enfermedades (1). Enzimas clave en el metabolismo del NAD como las sirtuinas, CD38, PARPs y NAMPT influyen directamente en la regulación de la inflamación y el sistema inmunológico (10).

Teniendo en cuenta el importante papel que juega el NAD en la función celular no es de extrañar que su concentración esté altamente regulada. Los niveles celulares de NAD dependen del balance entre la actividad de las vías metabólicas encargadas de su síntesis y la actividad de las reacciones que consumen o degradan el NAD.

1.3. VÍAS METABÓLICAS DE SÍNTESIS DE NAD.

El NAD puede sintetizarse a través de 3 vías principales.

La primera es la **vía de novo o ruta de la quineurina**, en la que el NAD se sintetiza a partir del triptófano, obtenido a través de la alimentación. Esta vía es muy relevante en tejidos con alta demanda de NAD, como el hígado o el riñón. Sin embargo, es menos eficiente en comparación con las otras (12).

La segunda es la **vía de Preiss-Handler**. Esta ruta de biosíntesis, transforma el ácido nicotínico (presente en alimentos como carne pescado rojo y frutos secos), en NAD mediante intermediarios como el ácido nicotínico mononucleótido (NAMN). En este proceso, el ácido nicotínico se convierte en mononucleótido de nicotinamida (NMN), que posteriormente se transforma en NAD a través de la NMN adeniniltransferasa (12).

Por último, la **vía de rescate** es la ruta predominante en la mayoría de las células, ya que permite reutilizar los productos resultantes de la degradación del NAD como la nicotinamida (NAM) y el mononucleótido de nicotinamida (NMN) para volver a sintetizarlo. Ésta última vía es la que más contribuye a la producción de NAD (4).

Estas tres vías metabólicas trabajan conjuntamente para mantener en equilibrio los niveles de NAD.

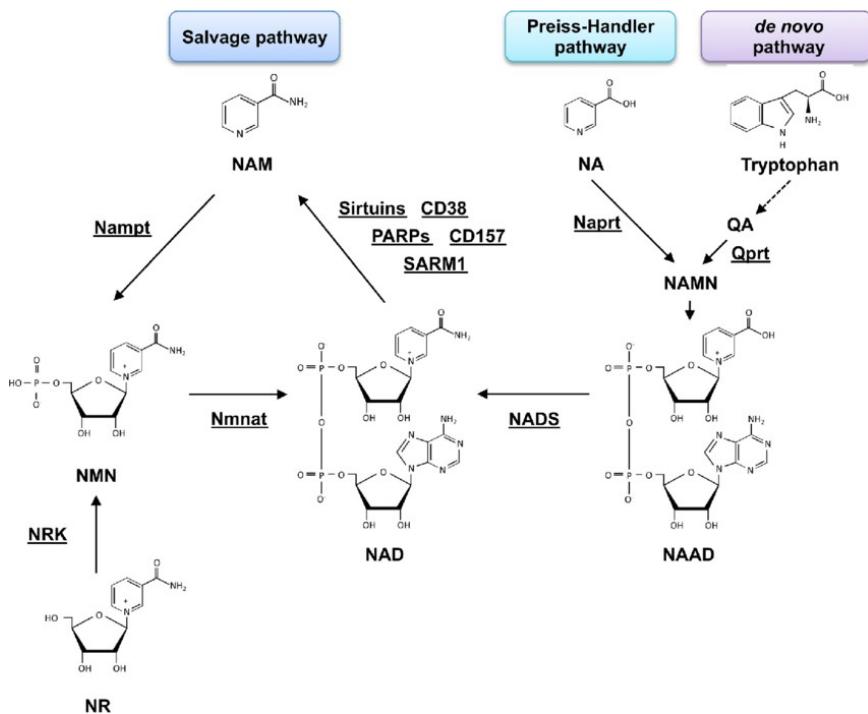


Figura 2. Vías de síntesis de NAD (30).

1.4. DEGRADACIÓN

El NAD se degrada a través de varias vías metabólicas que implican su conversión a otras moléculas. Existen diferentes enzimas que utilizan el NAD como sustrato, dando como producto principal de la degradación la NMN. En este punto es importante señalar que la NMN podría convertirse nuevamente en NAD utilizando la vía de rescate. A continuación, se describen brevemente las principales enzimas capaces de degradar o consumir NAD.

Sirtuinas: Son proteínas que regulan el metabolismo, la respuesta al estrés y el envejecimiento. Las sirtuinas catalizan reacciones de desacetilación . Es decir, eliminan grupos acetilo (-COCH₃) de residuos de lisina en proteínas, utilizando NAD como cofactor (9). Su actividad es por tanto dependiente de los niveles celulares de NAD. Hasta la actualidad se han descrito 7 sirtuinas diferentes que se encuentran localizadas en diferentes compartimentos celulares. SIRT 1, SIRT 6 y SIRT 7 se encuentran en el núcleo, SIRT 2 en el citoplasma y SIRT 3, SIRT 4 Y SIRT 5 se encuentran en la mitocondria.(9). SIRT1 y SIRT2 son las mayores consumidoras de NAD y se activan cuando hay niveles elevados de NAD , como puede ser durante el ayuno (13).

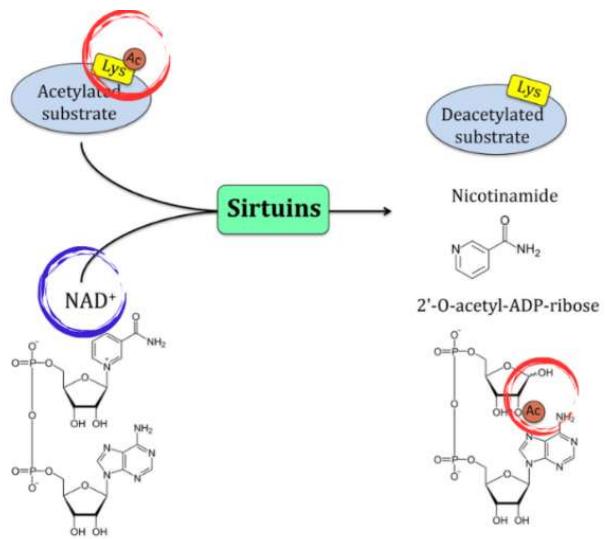


Figura 3. Reacción de desacetilación catalizada por sirtuinas (31).

PARPs: Este grupo de enzimas catalizan reacciones de ADP-ribosilación, un proceso en el cual transfieren unidades de ADP-ribosa desde el NAD a residuos específicos de proteínas. Durante esta reacción, el NAD se rompe, liberando nicotinamida (NAM). Esta modificación postraduccional es fundamental en la regulación de la transcripción de genes, en el control del ciclo celular y en procesos de reparación del ADN. Cuando PARP1 se activa por daño del ADN, consume mucho NAD. Controlar farmacológicamente la función de PARP 1 podría ser útil para tratar patologías relacionadas con el envejecimiento. En estudios preclínicos, la inhibición de PARP o su eliminación, aumentó los niveles de NAD, mejoró la función celular y protegió contra enfermedades relacionadas con el envejecimiento (1).

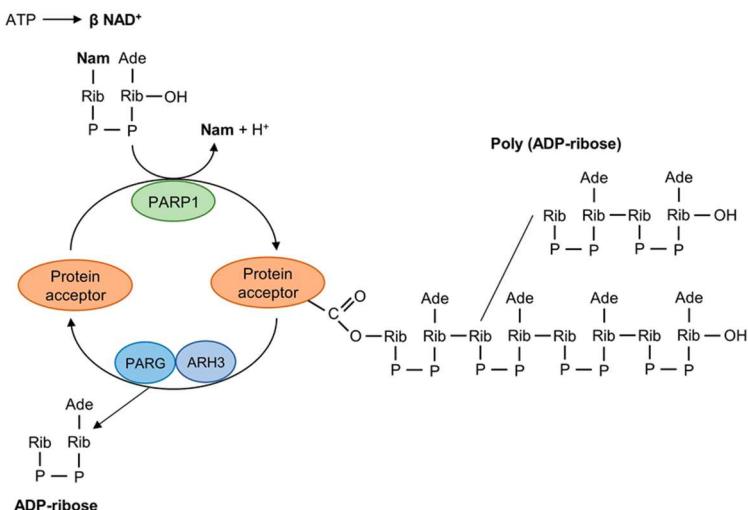


Figura 4. Reacción ADP-ribosilación catalizada por PARPs (32).

CD38 y CD157: Son enzimas que consumen NAD para generar productos como NAADP, ADP- ribosa y ADP- ribosa cíclica. Estas enzimas, participan tanto en la activación y supervivencia de las células inmunitarias como en la regulación de procesos celulares relacionados con el envejecimiento, como senescencia celular y apoptosis (10).

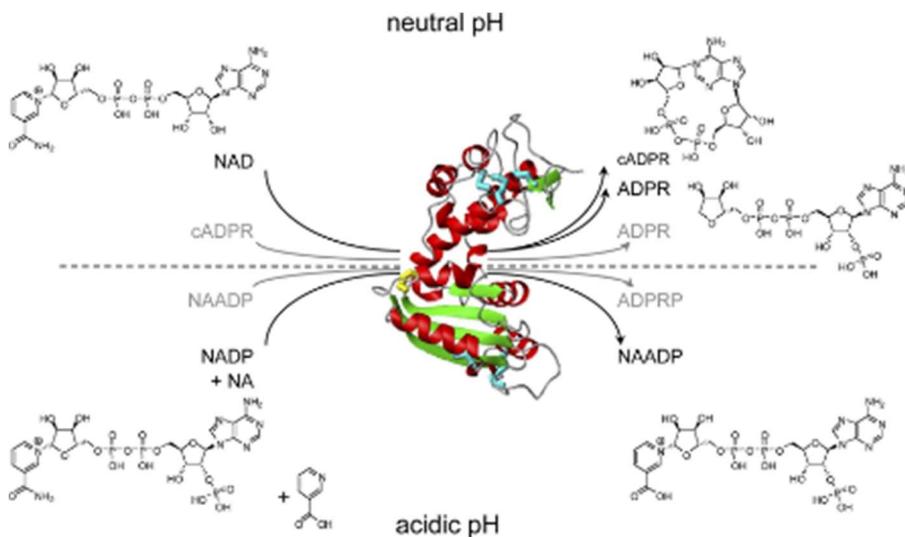


Figura 5. Reacciones catalizadas por CD38 (33).

1.5. ASOCIACIÓN ENTRE NAD Y ENVEJECIMIENTO/ ENFERMEDADES

El envejecimiento puede ser definido como un proceso natural que conlleva el deterioro progresivo de las funciones fisiológicas necesarias para la supervivencia y la reproducción y que afecta a la mayoría de las especies de seres vivos. Hoy en día sabemos que existen una serie de procesos celulares que parecen controlar el ritmo de envejecimiento. Los procesos celulares asociados al envejecimiento son: inestabilidad genómica, desgaste de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, alteración de la detección de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular (8).

Un número relevante de estudios indica que el envejecimiento va acompañado de una disminución gradual de niveles de NAD tisular y celulares. El estudio realizado por *Mills et al. (2017)*, publicado en *Cell Metabolism*, muestra que los niveles de NAD disminuyen progresivamente con el envejecimiento en modelos de ratones, tanto a nivel tisular como celular. Esta disminución se relaciona con

un empeoramiento de su salud física y metabólica. Los investigadores explican que la disminución de los niveles de NAD afecta negativamente la función de las mitocondrias y las sirtuinas, alterando el metabolismo energético celular, la expresión de genes y las vías de respuesta ante diferentes tipos de estrés celular (11). En humanos también existe evidencia de que niveles bajos de NAD se correlacionan positivamente con el envejecimiento (1). Diversas hipótesis han sido propuestas para entender los mecanismos que median esta disminución de los niveles de NAD durante el envejecimiento. Una de las hipótesis propuestas sugiere que a medida que envejecemos, la inflamación crónica aumenta debido a la acumulación de células senescentes, lo que conlleva a una activación del consumo de NAD como consecuencia del incremento de actividad de enzimas que consumen NAD, como CD38 y PARP(3).

La disminución de los niveles de NAD en el organismo está asociada al desarrollo de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento: enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo, cáncer, enfermedades metabólicas como la diabetes o el síndrome metabólico o la sarcopenia (1). Por ejemplo, en el sistema nervioso, la disminución de NAD contribuye a la degeneración de axones, lo que puede llevar a enfermedades de base neuronal (2). Además, estudios en modelos con ratones han mostrado que la disminución de NAD está relacionada con una mayor probabilidad de sufrir lesión renal aguda asociada a la edad. En este sentido, la administración de NMN demostró disminuir la susceptibilidad del riñón a sufrir daño renal de forma dependiente de la activación de SIRT1 (7).

También se ha observado que la reducción de NAD contribuye a la disfunción mitocondrial y daño oxidativo del tejido cardiaco, contribuyendo al envejecimiento cardiaco y aumentando la probabilidad de experimentar insuficiencia cardiaca (12).

1.6. ESTRATEGIAS PARA RESTAURAR LOS NIVELES DE NAD MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE PRECURSORES

Dada la relación entre bajos niveles de NAD y envejecimiento, y el importante papel que juega el NAD en numerosos procesos celulares, se ha hipotetizado que la restauración de los niveles de NAD durante el envejecimiento podría prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. Las estrategias encaminadas a la restauración de los niveles de NAD mediante la administración de precursores de NAD como el ribósido de nicotinamida (NR), el mononucleótido de nicotinamida (NMN) y la nicotinamida (NAM) o mediante el uso de inhibidores de enzimas que degradan NAD han surgido recientemente como un enfoque terapéutico prometedor.

La forma más sencilla de restaurar los niveles de NAD consiste en la administración de suplementos con precursores como el NMN, NAM y NR.

En estudios preclínicos, la administración de NMN en ratones aumentó significativamente los niveles de NAD, disminuyendo el declive fisiológico asociado al envejecimiento y contribuyó a mejorar la resistencia al estrés oxidativo y la reparación tisular. (7).

La administración de NAM en ratones también se mostró eficaz para restaurar los niveles de NAD. Además, ha mostrado beneficios como la mejora del metabolismo de la glucosa, del estado redox hepático, de la función mitocondrial y cognitiva, así como el aumento de la autofagia y de los niveles de antioxidantes. No obstante, tiene efectos limitados en comparación con otros precursores (1).

La administración de ribósido de nicotinamida (NR) en modelos preclínicos de daño cerebral aumentó significativamente los niveles de NAD en el tejido cerebral, mejoró la función cognitiva y redujo la neuroinflamación (2).

Otra estrategia interesante para restaurar los niveles de NAD es a través de cambios en los hábitos de vida. Incluso en ausencia de administración de suplementos directos de precursores de NAD, los niveles fisiológicos de NAD se muestran incrementados en respuesta a situaciones en las que se reduce la ingesta de energía, como el ayuno, la restricción calórica, los niveles bajos de

azúcar en sangre y el ejercicio. Sin embargo, una dieta alta en grasas y el envejecimiento contribuyen a la disminución de los niveles de NAD (5).

1.7. EVIDENCIA PRECLÍNICA

Estos precursores han mostrado efectos positivos en la mejora de la función celular y la protección contra enfermedades relacionadas con la edad en modelos preclínicos.

Estudios en modelos preclínicos han demostrado que la administración de mononucleótido de nicotinamida (NMN) es capaz de mejorar una variedad de funciones del organismo, incluyendo la función renal, hepática, cardíaca y muscular (7). También existe evidencia de que la suplementación con NMN ayuda a reducir la inflamación y mejorar la actividad del sistema inmune (10). A nivel molecular, se ha propuesto que la suplementación con NMN en modelos murinos es eficaz activando la sirtuina 1 (6). En conjunto podemos concluir que la suplementación con NMN tiene el potencial de ayudar a aliviar problemas de salud relacionados con la edad (7).

Diversos estudios preclínicos han demostrado que el ribósido de nicotinamida (NR) es un precursor eficaz para restaurar los niveles de NAD en múltiples tejidos, mejorando la función mitocondrial, la homeostasis energética y el estado funcional de modelos animales envejecidos o con patologías asociadas a la edad. En concreto, la revisión de *Reiten et al. (2021)* muestra que la administración de NR no solo eleva los niveles de NAD, sino que también activa rutas moleculares relacionadas con la longevidad, como las sirtuinas (SIRT1 y SIRT3) y disminuye el deterioro celular asociado al envejecimiento (17).

Respecto a la evidencia preclínica sobre los posibles efectos beneficiosos de la administración de NAM (nicotinamida), *Mitchell et al (2018)* muestran en estudios con ratones que NAM puede restaurar los niveles de NAD y mejorar aspectos del metabolismo durante el envejecimiento, como la función mitocondrial y el rendimiento físico. Además, los resultados mostraron mejoras en la homeostasis de la glucosa, reducción de la esteatosis hepática y la inflamación, así como un aumento en la deposición de glucógeno. Sin embargo, no se ha observado un

aumento de la longevidad asociada a la administración de este precursor. Además, a altas dosis puede inhibir las sirtuinas, interfiriendo en procesos celulares clave para la salud. La evidencia en humanos es muy limitada, por lo que su uso clínico aún no está respaldado. Aunque NAM tiene un papel importante en la homeostasis de NAD, su eficacia parece ser más limitada en comparación con otros precursores como NR o NMN, que ofrecen mejores resultados en estudios preclínicos (25).

2. JUSTIFICACIÓN

La esperanza de vida ha aumentado considerablemente gracias a los avances en tecnología, medicina y mejores condiciones de vida.

En España, la esperanza de vida al nacer está en torno a los 83,77 años (2023), siendo una de las más altas de Europa. Como consecuencia, la proporción de personas mayores de 65 años alcanza ya el 20% de la población, y se prevé que esta cifra continúe aumentando en las próximas décadas (14).

Sin embargo, el envejecimiento poblacional es un desafío para el sistema sanitario. Esto es debido a que el envejecimiento de la población conlleva un incremento en la incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas asociadas a la edad, como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, osteoporosis, diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer.

En este contexto sanitario, es interesante buscar nuevos enfoques terapéuticos que traten de disminuir los efectos del envejecimiento y promuevan un envejecimiento saludable. Una de las principales vías de investigación para promover la longevidad saludable es el uso de suplementos basados en precursores del NAD.

Diversos estudios han demostrado que los niveles de NAD disminuyen con la edad, lo que contribuye a la progresión del envejecimiento fisiológico. Por ello, se ha propuesto la suplementación con precursores del NAD, como el NAM (nicotinamida), NMN (mononucleótido de nicotinamida) y el NR (ribósido de nicotinamida), como una posible intervención terapéutica para restaurar sus niveles y prevenir el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas asociadas a la edad.

Dada la sólida evidencia existente sobre la eficacia de este tipo de intervención terapéutica en modelos preclínicos, este trabajo se justifica en la necesidad de mostrar la evidencia clínica actual sobre la eficacia de estos precursores para la prevención de patologías asociadas al envejecimiento en humanos.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Pueden los precursores del NAD, como el NAM, el NMN o el NR, revertir o ralentizar los efectos del envejecimiento en humanos?

Esquema PICO

| | |
|--------------|---|
| PACIENTE | Personas de edad avanzada o población envejecida con presencia de enfermedades asociadas al envejecimiento, |
| INTERVENCIÓN | Suplementación con precursores del NAD |
| COMPARACIÓN | Placebo |
| RESULTADO | Aumento de los niveles de NAD y mejora de los efectos del envejecimiento y sus enfermedades asociadas. |

Tabla 1. Esquema PICO

4. HIPÓTESIS

La suplementación con precursores del NAD (NMN, NAM y NR) produce efectos positivos en los marcadores relacionados con el envejecimiento en humanos, aumentando los niveles de NAD y mejora su estado funcional o metabólico de manera clínicamente relevante.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia clínica de los precursores del NAD en el tratamiento de enfermedades asociadas al envejecimiento en humanos.

5.2. Objetivo específico

1. Identificar los principales tipos de precursores del NAD (NAM, NMN , NR) y sus mecanismos de acción.
2. Evaluar la seguridad, posibles efectos adversos y contraindicaciones de la suplementación con precursores de NAD en humanos.
3. Investigar si existen diferencias en la eficacia de los distintos precursores del NAD.
4. Evaluar la evidencia de la relación entre la disminución de los niveles de NAD y el envejecimiento.
5. Evaluar la evidencia clínica sobre la capacidad de los precursores de NAD para revertir o ralentizar los efectos del envejecimiento en humanos.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño

Este Trabajo de Fin de Grado se trata de una revisión sistemática cuyo objetivo es evaluar y analizar los estudios existentes sobre la eficacia de los precursores del NAD en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

La revisión se centrará en la relación entre el envejecimiento y los niveles de NAD y en los efectos terapéuticos de los precursores del NAD, como la nicotinamida (NAM), ribósido de nicotinamida (NR) y el mononucleótido de nicotinamida (NMN), en diversas patologías asociadas al envejecimiento.

6.2. Estrategia de búsqueda

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo inicialmente una búsqueda no sistemática de bibliografía en las principales bases de datos biomédicas con el objetivo de obtener información relevante sobre el papel NAD en la función celular y en los procesos de envejecimiento.

Posteriormente, se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos de publicaciones biomédicas con el objetivo de obtener evidencia sobre la eficacia clínica de los precursores de NAD para la prevención de enfermedades asociadas al envejecimiento.

Los recursos electrónicos empleados fueron PubMed, Cochrane, Clinical Trial y Dialnet.

Para la búsqueda se emplearon como palabras clave en castellano (DeCS) “envejecimiento”, “dinucleótido de nicotinamida y adenina”, “nicotinamida” “ribósido de nicotinamida”, “mononucleótido de nicotinamida”, “enfermedades”, “humanos”. Y se utilizaron los correspondientes descriptores MeSH: “Aging”, “nicotinamide adenine dinucleotide”, “nicotinamide”, “nicotinamide riboside”, “nicotinamide mononucleotide”, “diseases”, humans. La búsqueda se realizó combinando los descriptores mencionados con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Filtros de búsqueda

Para acotar la búsqueda se emplearon filtros por idioma (español e inglés) y años de publicación (2018 - 2025) y tipo de documento (artículos científicos y revisiones bibliográficas).

6.3. Estrategias de selección

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Se seleccionaron aquellos artículos que abordaban enfermedades relacionadas con el envejecimiento y su relación con los niveles de NAD. Asimismo, se

incluyeron estudios que evaluaban la eficacia de distintos precursores del NAD, como la nicotinamida (NAM), el mononucleótido de nicotinamida (NMN) y el ribósido de nicotinamida (NR), así como sus mecanismos de acción a nivel celular y molecular.

Se incluyeron estudios observacionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que aportaran evidencia relevante y actualizada sobre el tema de estudio.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellos estudios que no abordaban directamente la relación entre los niveles de NAD y las enfermedades asociadas al envejecimiento, así como los que no analizaban específicamente la eficacia de sus precursores (NAM, NMN o NR).

Asimismo, se descartaron estudios que no estuvieran disponibles en texto completo, que no fueran de acceso libre o que estuvieran redactados en un idioma distinto al español o al inglés. También se excluyeron las publicaciones anteriores a 2018.

6.4. Material utilizado

Para la gestión de referencias bibliográficas se empleó el programa Zotero .

6.5. Herramientas para la evaluación de la evidencia:

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

7. RESULTADOS

Tras la búsqueda de artículos en las bases de datos mencionadas se encontraron 1338 artículos en total. Tras aplicar los filtros de búsqueda, quedaron 350 artículos. De los restantes, se revisaron los títulos, resúmenes y palabras clave, y se descartaron 287, dejando 63. Finalmente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión y quitando los duplicados, se obtuvieron los 12 artículos utilizados en este trabajo. Figura 5.

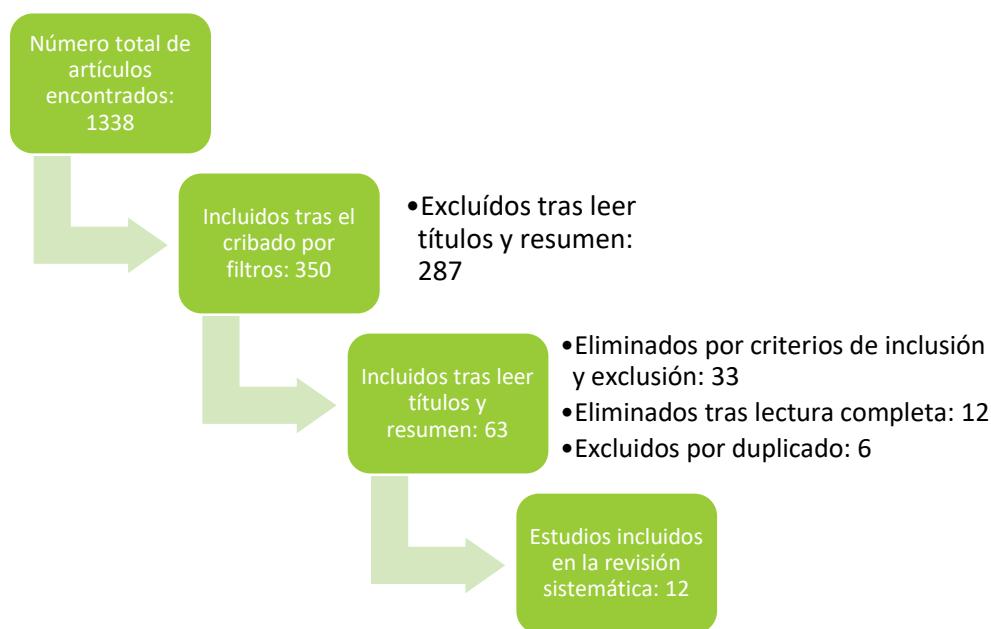


Figura 6: Diagrama de flujo de búsqueda de artículos.

Evidencia clínica sobre la disminución del NAD asociada al envejecimiento

Diversos estudios han demostrado que los niveles de NAD disminuyen de forma progresiva durante el envejecimiento, esto se ha relacionado con la disfunción mitocondrial, inflamación crónica y deterioro cognitivo.

En el estudio de **Clement et al. (2019)**, se analizó el perfil del metaboloma de NAD en plasma humano en una muestra de personas sanas de entre 20 y 87 años. Los resultados mostraron que, con la edad, se produce una disminución significativa en los niveles de NAD. Estos resultados muestran que el metabolismo del NAD se ve alterado incluso en el envejecimiento normal. Esto

podría afectar funciones celulares importantes, como la reparación del ADN y el metabolismo energético (28).

Además, la revisión sistemática de **Reiten et al (2021)** muestra, mediante estudios preclínicos y clínicos, evidencia de la disminución de los niveles de NAD con la edad y su relación con la aparición de procesos patológicos asociadas a la edad. Los investigadores observaron que niveles más bajos de NAD se asocian a una disminución de la capacidad de reparación del ADN, aumento del estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Estos procesos favorecen la aparición y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, alteraciones metabólicas como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Estos resultados reflejan cómo la disminución de los niveles de NAD no solo afecta a los marcadores de envejecimiento, sino que también es un factor clave en la aparición y progresión de enfermedades crónicas asociadas a la edad (17).

Por otro lado, el estudio de **Alghamdi y Braidy et al (2024)** destaca que la disminución de NAD está asociada al envejecimiento cerebral y al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Alzheimer. Los resultados revelan que los niveles de NAD en el cerebro disminuyen significativamente con la edad, afectando a áreas clave responsables de la memoria y las funciones cognitivas, como el hipocampo y la corteza prefrontal. A nivel celular, los autores proponen que la disminución de los niveles de NAD lleva a una reducción de la función mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo, lo que promueve el daño celular y acelera el deterioro cognitivo (16).

Finalmente, la revisión de **Chini et al. (2024)** señala que los niveles de NAD disminuyen con la edad en tejidos como el músculo, el hígado y el cerebro, debido a una menor síntesis y un mayor consumo por enzimas como CD38 y PARPs. Esta pérdida contribuye a la aparición de senescencia celular y al deterioro funcional asociado al envejecimiento. Esta disminución de NAD se asocia con una mayor acumulación de células senescentes, debido a la pérdida de actividad de las sirtuinas, la disfunción mitocondrial y el incremento del daño en el ADN (27)

En resumen, la disminución de los niveles de NAD con el envejecimiento desempeña un papel muy importante en el desarrollo de diversas patologías relacionadas con la edad. Restaurar estos niveles podría ser clave para disminuir el deterioro asociado al envejecimiento y mejorar la salud general en la vejez.

| Estudio | Tipo de estudio | Población | Resultados principales | Calidad de la evidencia (GRADE) |
|--|---|-----------------------------------|--|---------------------------------|
| Clement et al. (2019) | Estudio observacional transversal. | Adultos sanos entre 20 y 87 años. | Disminución del NAD con la edad, repercusión en la reparación del ADN y en el metabolismo energético. | MODERADA |
| Reiten et al. (2021) | Revisión sistemática (preclínicos y clínicos) | En animales y humanos | Disminución de NAD con la edad, menor reparación del ADN, aumento de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. | MODERADA |
| Alghamdi y Braidy et al. (2024) | Estudio observacional transversal (post-mortem) | Pacientes con Alzheimer | Disminución de NAD en hipocampo y corteza prefrontal con la edad. | BAJA |
| Chini et al. (2024) | Revisión sistemática. | En animales y humanos. | Menores niveles de NAD en vasos con la edad y aumento de la senescencia celular. | BAJA |

Tabla 2. Evidencia clínica sobre la disminución de NAD asociada al envejecimiento.

Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles del NAD mediante la administración del precursor NMN

Los estudios preclínicos muestran que el NMN mejora varios aspectos relacionados con el envejecimiento en modelos animales. Se ha observado que su administración reduce la neuroinflamación (2), mejora el metabolismo cerebral y mitiga el deterioro fisiológico asociado a la edad (11). Estos efectos en animales han llevado a la realización de estudios clínicos para evaluar su seguridad y eficacia en humanos, los cuales han mostrado resultados positivos, aunque aún es necesario realizar más estudios.

Yi et al (2023) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado con un grupo placebo en el que se administraron dosis diarias de 300, 600 o 900 mg de NMN

durante 60 días a adultos sanos de entre 40 y 65 años. En comparación con el grupo placebo, los participantes que recibieron NMN mostraron un aumento dosis-dependiente en los niveles sanguíneos de NAD y mejoras funcionales, especialmente en la función muscular, reflejada en un mejor rendimiento de algunas pruebas realizadas como la prueba de caminata de 6 minutos y en la reducción de la fatiga. Además, la intervención fue segura y bien tolerada, sin efectos adversos relevantes (21)

Recientemente **Morifuji et al. (2024)** ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con grupo placebo para evaluar la eficacia y seguridad del NMN en adultos mayores, con una edad media de 73 años. Durante 12 semanas, se administraron 250 mg diarios de NMN por vía oral a un grupo de participantes, comparándose con un grupo placebo. En las personas que recibieron NMN se pudo observar un aumento significativo en los niveles plasmáticos de NAD y una preservación de la velocidad de la marcha, que fue menor en el grupo placebo. Además, los participantes del grupo tratado obtuvieron una mejora en la calidad del sueño evaluada mediante cuestionarios. La suplementación fue bien tolerada, sin efectos adversos relevantes, lo que sugiere que el NMN podría contribuir al mantenimiento funcional y al bienestar en adultos mayores (22).

En el estudio de **Katayoshi et al (2023)**, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con grupo placebo para evaluar los efectos a largo plazo de la suplementación con NMN sobre el metabolismo del NAD y la salud cardiovascular. Durante 12 semanas, adultos sanos de entre 40 y 65 años recibieron 250 mg diarios de NMN por vía oral o placebo. En el grupo tratado se observó un aumento en los niveles sanguíneos de NAD y sus metabolitos. Además, se registró una reducción de la rigidez arterial, en comparación con el grupo placebo, así como mejoras en ciertos biomarcadores cardiovasculares. La intervención fue bien tolerada, no causó efectos secundarios importantes, lo que indica que el NMN podría tener beneficios para la salud vascular en personas de mediana edad (23).

| Estudio | Tipo de estudio | Suplemento y dosis | Población | Duración | Resultados | Calidad de la evidencia (GRADE) |
|--------------------------------|--|------------------------|----------------------------|------------|--|---------------------------------|
| Yi et al. (2023) | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo. | NMN 300/600/900 mg/día | Adultos sanos (45-60 años) | 60 días | - Aumento del NAD dosis-dependiente. - Mejoras físicas (prueba de marcha, fatiga). | ALTA |
| Morifuji et al. (2024) | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo. | NMN 250mg/día | Adultos mayores (73 años) | 12 semanas | - Aumento del NAD . - Mantenimiento de la velocidad de la marcha. - Mejora de la calidad del sueño. | ALTA |
| Katayoshi et al. (2023) | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo. | NMN 250 mg/día | Adultos sanos (40-65 años) | 12 semanas | - Aumento del NAD. - Disminución de la rigidez arterial. - Mejora de los biomarcadores cardiovasculares. | MODERADA |

Tabla 3. Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles de NAD mediante el precursor NMN

Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles del NAD mediante la administración del precursor NR

Los estudios realizados en modelos animales con la administración del suplemento de NR (ribósido de nicotinamida) han demostrado mejoras en la función mitocondrial y una reducción en el estrés oxidativo. Aunque los resultados son prometedores, especialmente en el contexto del envejecimiento, se requieren más ensayos clínicos para confirmar de manera concluyente sus beneficios terapéuticos (17).

En el estudio clínico realizado por **Orr et al. (2024)**, se evaluó la eficacia y seguridad de la suplementación con NR en un grupo de adultos mayores diagnosticados con deterioro cognitivo leve. Durante un periodo de 12 semanas, los participantes recibieron 500 mg de NR dos veces al día, o un placebo, con el objetivo de analizar su impacto sobre el metabolismo del NAD, la inflamación sistémica y la función cognitiva (18).

Los resultados mostraron que la suplementación con NR fue segura y bien tolerada, sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los participantes del grupo NR presentaron un aumento significativo en los niveles sanguíneos de NAD en comparación con el grupo placebo. Además, se observó una disminución en varios biomarcadores inflamatorios, lo que sugiere un posible efecto antiinflamatorio sistémico de la NR.

Sin embargo, aunque hubo cambios en el metabolismo y la inflamación, no se observaron mejoras claras en el rendimiento cognitivo de los participantes en las pruebas neuropsicológicas realizadas tras la intervención. Esto sugiere que, aunque la NR puede tener efectos positivos en el metabolismo celular y la inflamación, no parece mejorar la función cognitiva a corto plazo en las primeras etapas del deterioro.

En el estudio clínico llevado a cabo por **Martens et al. (2018)**, se evaluó la seguridad, tolerabilidad y efecto metabólico de la suplementación crónica con NR en un grupo de adultos sanos de mediana edad y mayores. Se trató de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con grupo placebo, en el que los participantes recibieron 1000 mg de NR al día durante 6 semanas (19).

Los resultados indicaron que la suplementación fue bien tolerada, sin efectos adversos graves. Se observó un aumento sostenido de los niveles de NAD en sangre en comparación con el grupo placebo.

Además, aunque en general no hubo cambios importantes en aspectos como la presión arterial o la rigidez arterial, sí se vio una reducción de la presión arterial sistólica en un subgrupo de participantes con presión elevada al inicio del estudio. Esto indica que podría haber un beneficio para la salud cardiovascular en personas con mayor riesgo, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo.

En conjunto, el estudio demuestra que la suplementación oral con NR es segura y efectiva para aumentar los niveles de NAD en humanos.

El estudio de **Vreones et al. (2023)** tuvo como objetivo evaluar los efectos de la suplementación oral con NR sobre los niveles de NAD y diversos biomarcadores de neurodegeneración en plasma, en adultos mayores sanos.

En este ensayo clínico, los participantes recibieron 1000 mg de NR al día durante 6 semanas. El estudio se centró en analizar cambios en el contenido de vesículas extracelulares neuronales, que son un marcador emergente relacionado con enfermedades neurodegenerativas (20).

Los resultados mostraron que la administración de NR fue segura y bien tolerada, al igual que en estudios previos. Además, se observó un aumento significativo en los niveles plasmáticos de NAD, lo que confirma la eficacia de la NR como precursor para incrementar los niveles de NAD en humanos.

Lo más relevante del estudio fue que, tras la suplementación con NR, se registró una reducción significativa de varios biomarcadores relacionados con la neurodegeneración, incluidos: p-tau181 (tau fosforilada), neurofilamento de cadena ligera (NfL), y otros marcadores vinculados a la disfunción neuronal y la inflamación.

Estos resultados indican que la suplementación con NR podría ayudar a frenar el daño celular relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, incluso en personas mayores sin diagnóstico de demencia, gracias a su efecto en la producción de NAD y en la reducción de la inflamación neuronal.

En un ensayo clínico realizado por **O'Brian et al. (2018)**, en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, se evaluó la seguridad del NR durante 12 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron que el suplemento fue bien tolerado y logró aumentar significativamente los niveles de NAD en sangre. Además, se observaron mejoras en la función mitocondrial y una disminución de la inflamación sistémica, aunque sin cambios clínicamente significativos en la función cardíaca (24).

| Estudio | Tipo de estudio | Suplemento y dosis | Población | Duración | Resultados | Calidad de la evidencia (GRADE) |
|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|------------|---|---------------------------------|
| Orr et al. (2024) | Aleatorizado, doble ciego, placebo. | NR 500 mg (2 veces al día) | Adulto con deterioro cognitivo leve. | 12 semanas | -Aumenta los niveles de NAD. -Sin cambios cognitivos significativos. -Disminuye marcadores inflamatorios. | ALTA |
| Martens et al. (2018) | Aleatorizado, doble ciego, placebo. | NR1000 mg/día | Adultos sanos (mediana edad y mayores) | 6 semanas | -Aumenta los niveles de NAD. -Disminuye presión sistólica en subgrupo hipertenso. -Posible beneficio cardiovascular | MODERADA |
| Vreones et al. (2023) | Aleatorizado, doble ciego, placebo. | NR1000 mg/día | Adultos mayores sanos | 6 semanas | -Aumenta los niveles de NAD. -Disminuye marcadores neuronales. -Potencial neuroprotector. | MODERADA |
| O'Brian et al. (2018) | Aleatorizado, doble ciego, placebo | NR 1000mg (2 veces al día) | Pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. | 12 semanas | -Aumenta niveles de NAD. -Mejora en la respiración mitocondrial en células sanguíneas | BAJA |

Tabla 4. Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles de NAD mediante el precursor NR

Evidencias sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles del NAD mediante la administración del precursor NAM

En la revisión sistemática llevada a cabo solo se encontró un estudio clínico publicado, donde se trató de evaluar los efectos del NAM. En el estudio realizado por **Yoshino et al. (2021)** se administró una única dosis oral de NAM a 5 adultos sanos en dos concentraciones diferentes: 100 mg y 500 mg, comparadas con un grupo control que recibió agua. Los resultados mostraron que la dosis de 500 mg de NAM provocó un aumento significativo de los niveles de NAD en sangre a las

12 horas, efecto que se mantuvo elevado durante al menos 48 horas. En cambio, la dosis de 100 mg y el grupo control no presentaron cambios significativos en los niveles de NAD.

Se puede concluir que a corto plazo y en la dosis empleada, NAM fue segura y bien tolerada, aunque se necesita más investigación para valorar los posibles efectos negativos a largo plazo o en diferentes poblaciones (26).

| Estudio | Tipo de estudio | Suplemento y dosis | Población | Resultados | Calidad de la evidencia (GRADE) |
|-----------------------------|---|--------------------|-----------------|--|---------------------------------|
| Yoshino et al (2021) | Ensayo clínico no aleatorizado, grupo control | NAM 100mg y 500mg | 5 adultos sanos | -500 mg de NAM: aumento significativo de NAD ⁺ a las 12 | MODERADA |

Tabla 5. Evidencia sobre la eficacia clínica de la restauración de los niveles del NAD mediante el precursor NAM

8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en los diversos estudios confirman que los niveles de NAD disminuyen de forma progresiva con el envejecimiento, lo que se relaciona estrechamente con disfunción mitocondrial, aumento del estrés oxidativo, inflamación crónica y el desarrollo de múltiples enfermedades asociadas a la edad, como el deterioro cognitivo, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y metabólicas. Esta evidencia refuerza la importancia de mantener niveles adecuados de NAD en el organismo como estrategia preventiva frente a los efectos del envejecimiento (20, 21, 22,23).

La administración de precursores como NMN y NR ha demostrado ser eficaz para aumentar los niveles de NAD y revertir algunos efectos fisiológicos asociados al envejecimiento. Varios ensayos clínicos señalan que ambos compuestos son seguros, bien tolerados y efectivos para incrementar el NAD en humanos, incluso tras una administración breve (11, 17, 23). Además, se han observado mejoras funcionales como el aumento de la resistencia física, la reducción de la fatiga, la mejora de la calidad del sueño y de la velocidad de la marcha (11, 23).

En el ámbito cardiovascular, la suplementación con NMN se ha asociado a una disminución de la rigidez arterial y mejoras en diversos marcadores vasculares, lo que refuerza su potencial en el mantenimiento de la salud vascular en adultos mayores (23). Además, en pacientes con deterioro cognitivo leve, el uso de NR se relacionó con un aumento de NAD y una reducción de biomarcadores inflamatorios, aunque sin cambios significativos en la función cognitiva a corto plazo (17). En otros estudios, también se observó una reducción de biomarcadores de neurodegeneración tras la administración de NR, lo que sugiere un efecto neuroprotector potencial (19).

En el caso de la insuficiencia cardíaca, se ha observado que NR mejora la función mitocondrial y reduce la inflamación, aunque no se han documentado mejoras clínicas relevantes a corto plazo (24). Esto sugiere que su uso podría ser complementario, pero no sustitutivo, de otros tratamientos establecidos.

Por último, la administración de NAM se mostró eficaz para restaurar los niveles de NAD, aunque con efectos menos llamativos en comparación con otros precursores (4). A pesar de que NAM tiene un papel importante en la homeostasis de NAD, su eficacia parece ser más limitada que la de NMN o NR, y los estudios encontrados sobre su uso son escasos y con pocos participantes, lo que limita la solidez de la evidencia actual (26).

8.1. Análisis DAFO

Durante la realización de este trabajo, una de las principales debilidades encontradas fue la escasa evidencia clínica disponible sobre la eficacia de los precursores del NAD en humanos. Existen numerosos estudios preclínicos con muy buenos resultados, pero los ensayos clínicos aún son limitados y hay mucha variabilidad entre las dosis y duración del estudio, por lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas. También, considero una debilidad, la complejidad técnica de algunos conceptos bioquímicos y mi falta de conocimientos sobre el tema antes de empezar con este trabajo.

En cuanto a las fortalezas encontradas, destaca el hecho de haber abordado un tema muy actual y con creciente interés científico, lo que facilitó el acceso a estudios recientes y relevantes.

Entre las oportunidades, cabe destacar el creciente número de ensayos clínicos en desarrollo que ofrecerán una base más sólida para valorar el uso terapéutico de los precursores del NAD. Además, es interesante integrar el consejo dietético y la suplementación como intervenciones de enfermería en la promoción de un envejecimiento saludable.

Por último, entre las amenazas destaca que en algunos estudios no se observan beneficios claros en todos los aspectos analizados, lo que deja duda su impacto real en algunas áreas específicas. Además, hay que considerar las posibles limitaciones en la prescripción de suplementos por parte del personal de enfermería.



Figura 7. Análisis DAFO

8.2. Aplicación en la práctica clínica

A día de hoy, los suplementos con precursores de NAD como NMN, NR o NAM no se utilizan en la práctica clínica, pero los resultados obtenidos en los diferentes estudios analizados muestran que su uso podría ser beneficioso en el tratamiento de las enfermedades asociadas al envejecimiento.

En este contexto, el papel de la enfermería será fundamental tanto en la promoción de la salud como en el seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas relacionadas con la disminución de los niveles de NAD, como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o metabólicas.

En atención primaria, una de las funciones más importantes de enfermería es prevenir enfermedades y detectar problemas de salud lo antes posible. En este sentido, los suplementos con precursores de NAD podrían ser una nueva opción para ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas mayores, especialmente aquellas con antecedentes familiares o con signos de deterioro físico o mental. La enfermera puede identificar a estas personas, informarles sobre el posible uso de estos suplementos y también promover hábitos saludables que ayuden al paciente a mantener niveles óptimos de NAD. Entre estos hábitos, es importante destacar una alimentación equilibrada, ya que algunos compuestos presentes en los alimentos, como la niacina (vitamina B3) y el triptófano, pueden contribuir de forma natural a aumentar los niveles de NAD en el organismo.

En los pacientes hospitalizados, enfermería también puede participar en el seguimiento de pacientes con problemas como pérdida de memoria leve, insuficiencia cardíaca o debilidad física. En estos casos, los suplementos de NAD podrían ser útiles, ya que se han visto posibles beneficios como la mejora de resistencia física y reducción de la fatiga. Aunque aún hacen falta más estudios para confirmar estos efectos, el personal de enfermería debe estar preparado y bien informado para poder incluir estos suplementos de forma segura en los cuidados de los pacientes.

En resumen, la enfermería jugará un papel muy importante en el uso futuro de estos suplementos, tanto en la prevención, como en la educación para la salud

y en su cuidado durante los tratamientos, con el objetivo de conseguir un envejecimiento saludable.

8.3. Futuras líneas de investigación

Aunque los precursores del NAD⁺ han mostrado resultados prometedores en el envejecimiento y en el tratamiento de diversas enfermedades crónicas, todavía se necesitan estudios adicionales para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo. Será fundamental determinar las dosis óptimas, comparar la efectividad entre los distintos precursores disponibles e investigar sus posibles interacciones con otros tratamientos.

Además, su papel en la prevención del envejecimiento patológico podría explorarse en combinación con intervenciones no farmacológicas como el ejercicio físico o una dieta equilibrada, lo que abriría nuevas posibilidades para promover un envejecimiento saludable.

De cara al futuro, sería interesante el desarrollo de terapias personalizadas, en las que el tipo de precursor del NAD se adapte al perfil y a las necesidades específicas de cada paciente. Además, incluir estos suplementos en programas de salud para personas mayores podría ser una forma útil de ayudar a prevenir problemas relacionados con el envejecimiento.

Otra posible línea de investigación sería explorar el uso de diferentes precursores del NAD en situaciones clínicas o patologías específicas, adaptando el tipo de compuesto a las necesidades concretas de cada perfil de paciente.

Teniendo en cuenta que aún existe un conocimiento limitado sobre sus efectos y su aplicación clínica, resulta relevante plantear futuras líneas de investigación como las siguientes:

- ¿Qué impacto tendría la combinación de estos suplementos con ejercicio o una buena alimentación para prevenir el envejecimiento?
- ¿Qué efectos tendría el uso de estos compuestos en etapas tempranas de la vida, como la edad adulta joven, en la prevención del envejecimiento precoz?

- ¿Cómo se podrían incluir estos suplementos en programas de salud enfocados al envejecimiento saludable y al mantenimiento de su independencia?

9. CONCLUSIONES

1. Los estudios analizados confirman que la disminución progresiva de los niveles de NAD con la edad está estrechamente vinculada a múltiples procesos patológicos relacionados con el envejecimiento.
2. La administración de precursores del NAD, en particular NMN y NR, ha demostrado ser segura, bien tolerada y eficaz para incrementar los niveles de NAD en humanos.
3. En el ámbito cardiovascular, el NMN ha ayudado a mejorar la rigidez arterial y otros indicadores de salud vascular.
4. En personas con principio de deterioro cognitivo, el NR ha conseguido reducir biomarcadores inflamatorios y neurodegenerativos, lo que sugiere que podría tener un efecto neuroprotector. Además, en personas con insuficiencia cardiaca, ha mejorado parámetros como la función mitocondrial y la inflamación, aunque estos cambios no se han traducido en una mejora clara en los síntomas a corto plazo.
5. El NAM ha mostrado cierta eficacia para restaurar los niveles de NAD, aunque con una potencia y una evidencia clínica más limitada en comparación con NMN y NR.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2021;22(2):119–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>
2. Zhao Y, Zhang J, Zheng Y, Zhang Y, Zhang XJ, Wang H, et al. NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1α pathway. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2021;18(1):207. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-021-02250-8>
3. Rahman SU, Qadeer A, Wu Z. Role and potential mechanisms of nicotinamide mononucleotide in aging. *Aging Dis* [Internet]. 2024;15(2):565–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2023.0519-1>
4. Zapata-Pérez R, Wanders RJA, van Karnebeek CDM, Houtkooper RH. NAD⁺ homeostasis in human health and disease. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2021;13(7):e13943. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202113943>
5. Cantó C, Jiang LQ, Deshmukh AS, Mataki C, Coste A, Lagouge M, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab* [Internet]. 2010;11(3):213–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.02.006>
6. Imai S-I. A possibility of nutriceuticals as an anti-aging intervention: activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2010;62(1):42–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2010.01.006>

7. Guan Y, Wang S-R, Huang X-Z, Xie Q-H, Xu Y-Y, Shang D, et al. Nicotinamide mononucleotide, an NAD⁺ precursor, rescues age-associated susceptibility to AKI in a sirtuin 1-dependent manner. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28(8):2337–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016040385>
8. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* [Internet]. 2013;153(6):1194–217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
9. Choi J-E, Mostoslavsky R. Sirtuins, metabolism, and DNA repair. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. 2014;26:24–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2014.05.005>
10. Yarbro JR, Emmons RS, Pence BD. Macrophage immunometabolism and inflammingaging: Roles of mitochondrial dysfunction, cellular senescence, CD38, and NAD. *Immunometabolism* [Internet]. 2020;2(3):e200026. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20900/immunometab20200026>
11. Kazak L, Chouchani ET, Lu GZ, Jedrychowski MP, Bare CJ, Mina AI, et al. Genetic depletion of adipocyte creatine metabolism inhibits diet-induced thermogenesis and drives obesity. *Cell Metab* [Internet]. 2017;26(4):693. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.007>
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* [Internet]. 2021;49(101195):101195. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101195>
13. Hayashida S, Arimoto A, Kuramoto Y, Kozako T, Honda S-I, Shimeno H, et al. Fasting promotes the expression of SIRT1, an NAD⁺ -dependent protein deacetylase, via activation of PPARalpha in mice. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2010;339(1–2):285–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-010-0391-z>

14. Demography of Europe - An ageing population [Internet]. Demography of Europe. [citado el 21 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.ine.es/prodyserv/demografia_UE/bloc-1c.html
15. 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 [Internet]. 2023;205:77–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.032>
16. Alghamdi M, Braidy N. Supplementation with NAD⁺ precursors for treating Alzheimer's disease: A metabolic approach. J Alzheimers Dis [Internet]. 2024;101(s1):S467–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-231277>
17. Reiten OK, Wilvang MA, Mitchell SJ, Hu Z, Fang EF. Preclinical and clinical evidence of NAD⁺ precursors in health, disease, and ageing. Mech Ageing Dev [Internet]. 2021;199(111567):111567. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2021.111567>
18. 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 [Internet]. 2024;46(1):665–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-023-00999-9>
19. 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 [Internet]. 2018;9(1):1286. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03421-7>
20. Vreones M, Mustapic M, Moaddel R, Pucha KA, Lovett J, Seals DR, et al. Oral nicotinamide riboside raises NAD⁺ and lowers biomarkers of neurodegenerative pathology in plasma extracellular vesicles enriched for

- neuronal origin. *Aging Cell* [Internet]. 2023;22(1):e13754. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/acel.13754>
21. Yi L, Maier AB, Tao R, Lin Z, Vaidya A, Pendse S, et al. The efficacy and safety of β-nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial. *GeroScience* [Internet]. 2023;45(1):29–43. Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1007/s11357-022-00705-1>
22. Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of β-nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *GeroScience* [Internet]. 2024;46(5):4671–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-024-01204-1>
23. Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1):2786. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-29787-3>
24. O'Brien KD. Safety and tolerability of the nutritional supplement, nicotinamide riboside, in systolic heart failure [Internet]. ClinicalTrials.gov; [cited 2025 May 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03423342>
25. Mitchell SJ, Bernier M, Aon MA, Cortassa S, Kim EY, Fang EF, et al. Nicotinamide improves aspects of healthspan, but not lifespan, in mice. *Cell Metab* [Internet]. 2018;27(3):667-676.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.001>
26. Ito TK, Sato T, Takanashi Y, Tamanna Z, Kitamoto T, Odagiri K, et al. A single oral supplementation of nicotinamide within the daily tolerable

- upper level increases blood NAD⁺ levels in healthy subjects. *Transl Med Aging* [Internet]. 2021;5:43–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tma.2021.09.001>
27. Chini CCS, Cordeiro HS, Tran NLK, Chini EN. NAD metabolism: Role in senescence regulation and aging. *Aging Cell* [Internet]. 2024;23(1):e13920. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/acel.13920>
28. Clement J, Wong M, Poljak A, Sachdev P, Braidy N. The plasma NAD⁺ metabolome is dysregulated in “normal” aging. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2019;22(2):121–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/rej.2018.2077>
29. García-Cazorla À. La niacina mejora el defecto sistémico de NAD⁺ y el rendimiento muscular en miopatías mitocondriales [Internet]. Guía Metabólica. 2020 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/niacina-mejora-defecto-sistematico-nad-rendimiento-muscular-miopatias-mitocondriales>
30. Okabe K, Yaku K, Tobe K, Nakagawa T. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):34. [Internet]. [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://biomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0527-8>
31. Monterrubio M. ¿Cómo mejora el resveratrol tu piel y cuerpo? [Internet]. María Monterrubio; 2023 mar 27 [citado 2025 may 24]. Disponible en: <https://mariamonterrubio.com/2023/03/27/como-mejora-el-resveratrol-tu-piel-y-cuerpo/>
32. Belousova EA, Ishchenko AA, Lavrik OI. Human PARP1 substrates and regulators of its catalytic activity: An updated overview [Internet].

ResearchGate; [citado 2025 may 26]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/368739379_Human_PARP1_substrates_and_regulators_of_its_catalytic_activity_An_updated_overview

33. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, Vaisitti T, Aydin S. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev.* 2008;88(3):841–886. [Internet]. [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5226438_Evolution_and_Function_of_the_ADPRibosyl_CyclaseCD38_Gene_Family_in_Physiology_and_Pathology