

Juan Carlos Espín

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS)

Revidox

[CONFIDENCIAL]

O cómo la ciencia puede ayudar a
retrasar el envejecimiento



Juan Carlos Espín

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS)

Revidox

[CONFIDENCIAL]

O cómo la ciencia puede ayudar a
retrasar el envejecimiento



Revidox confidencial



Si desea recibir información gratuita sobre nuestras publicaciones, puede suscribirse en nuestra página web:

www.amateditorial.com



o, también, si lo prefiere, via email:

info@amateditorial.com

Síguenos en:



Travessera de Gràcia 18-20, 6º 2ª

08021 - Barcelona

Tel. (34) 93 410 97 93

Juan Carlos Espín de Gea

Revidox Confidencial

Los secretos del producto que ha retado al
envejecimiento



Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

© Juan Carlos Espín de Gea, 2012
© Amat Editorial, 2012 (www.amateditorial.com)
Profit Editorial I., S.L., Barcelona, 2012
Diseño cubierta: XicArt
Maquetación: www.eximpre.com
ISBN: 978-84-9735-427-1
Impreso por: Liberdúplex
Impreso en España - *Printed in Spain*

A mi familia, soporte incondicional durante toda mi vida.

*A mi esposa Mari Carmen y a mis hijos, Juan Carlos y Daniel: porque cada día
merece la pena gracias a vosotros.*

Índice

PRÓLOGO

NOTA DEL AUTOR

1. NUESTRO DESCUBRIMIENTO

Una molécula mediática: el resveratrol, componente esencial del REVIDOX

La paradoja francesa

Resveratrol a la carta

La controversia de las sirtuínas. Nos discuten, pero avanzamos

La paradoja del resveratrol

Cuestión de dosis

2. LA EXPERIMENTACIÓN

Una apuesta personal

Cómo hacer enfermar a un cerdo... pero sin pasarse

Protector de arterias

O equilibrio o estrés

En la génesis del desgaste humano

Los dos ejes de la vejez

Envejecimiento programado y no programado

Antes cerdos, ahora con personas

3. LOS 'OTROS' EFECTOS

Un complemento

¿Cómo te sientes?

Otro efecto inesperado... o quizá no tanto

4. UN LOGRO CIENTÍFICO ESPAÑOL

Un logro científico español

El equipo

Una patente de salud, riqueza y empleo

Reflexiones

Publicaciones científicas relacionadas

Estudios realizados en relación al metabolismo y actividad biológica

APÉNDICE. LA FORJA DE UN INVESTIGADOR

El primer experimento

El recorte de la Expo

El retorno

La emoción de descubrir

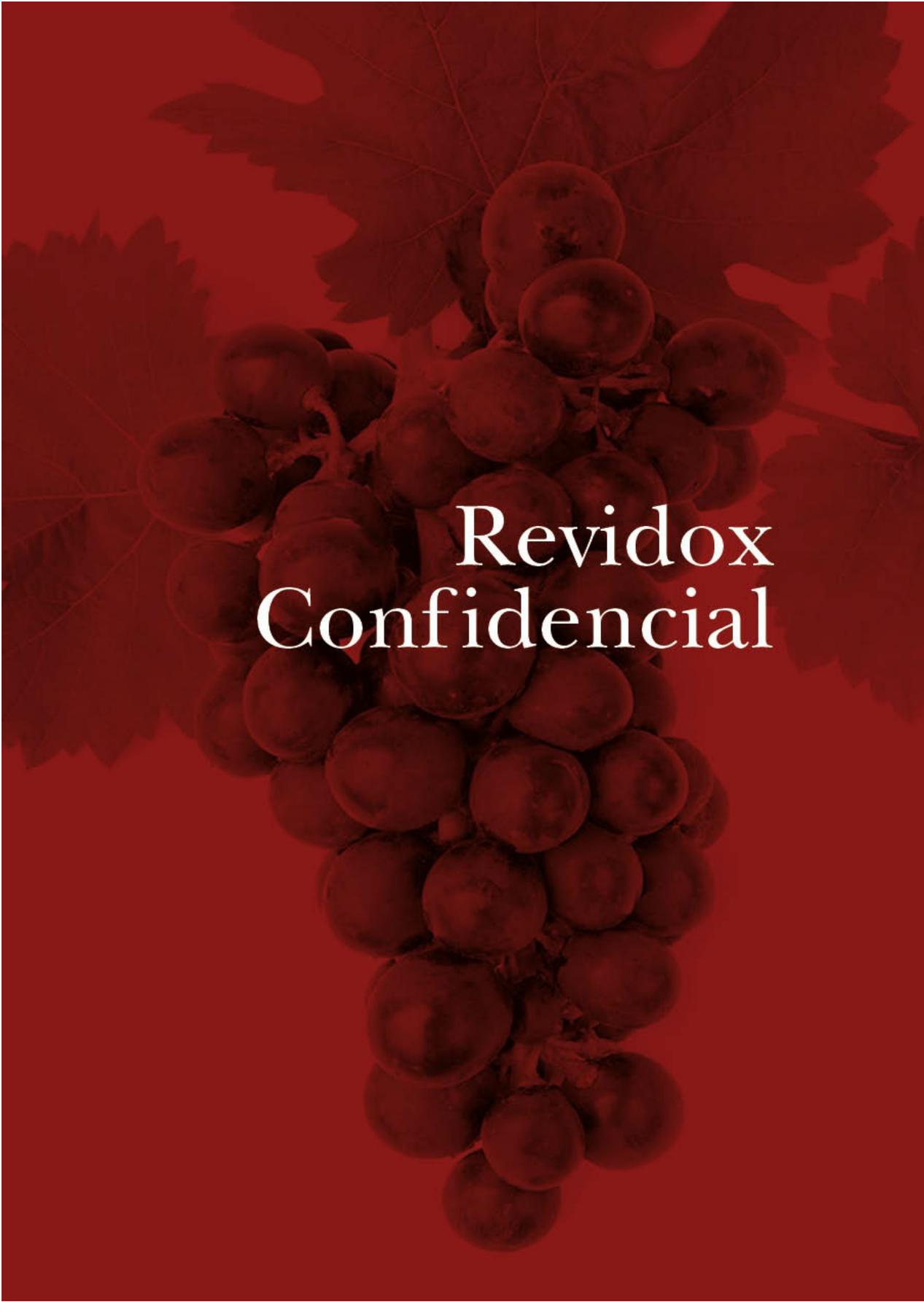
«Yo soy becario, hijo»

¿Y eso para qué sirve?

El futuro: más allá de REVIDOX

La promesa de los polifenoles

CONSEJOS PARA VIVIR MEJOR



Revidox Confidencial

Prólogo

El proceso de respirar y de vivir, en resumen, el metabolismo, lleva aparejados fenómenos de oxidación en los que se liberan especies reactivas, incluidos los radicales libres, que deterioran los distintos componentes del organismo. Eso es lo que llamamos envejecimiento. En los individuos jóvenes existe abundancia de toda una serie de sustancias antioxidantes producidas por el propio organismo, que impiden o al menos limitan el daño celular. Según vamos envejeciendo, esas sustancias protectoras disminuyen y a su vez, el proceso metabólico se hace más ineficiente, con lo que aumenta la producción de radicales libres y por lo tanto de oxidación. Al mismo tiempo ocurren procesos de inflamación crónica y de muerte celular programada (apoptosis) que incrementan el deterioro de todos los tejidos del organismo.

Todas las personas a partir de los 30 años comienzan de forma ya reconocible su proceso de envejecimiento que en realidad se inicia antes, con una velocidad que va aumentando según transcurre el tiempo y que puede acrecentarse si se utilizan formas de vida no saludables. La producción de radicales libres, y por lo tanto de oxidación y de inflamación crónica y apoptosis, aumentan con la edad. Todo ello va limitando la capacidad de regeneración de los tejidos con lo que se produce un deterioro cada vez mayor de las funciones del organismo pues no pueden repararse todas las lesiones que van apareciendo. Esto hace que el proceso de envejecimiento no sea un proceso lineal sino que realmente sea de tipo exponencial, que puede comprobarse de forma evidente a partir de los 50 o 60 años.

La velocidad de envejecimiento es distinta para cada individuo, por lo que el proceso de deterioro no es necesariamente fiel reflejo de la edad cronológica en todos ellos. Es la denominada “edad biológica” la que establece la relación efectiva con las alteraciones en las distintas funciones.

El proceso de lucha contra el envejecimiento ha sido una constante de la humanidad desde la historia más antigua. Por todos son conocidas las innumerables búsquedas del “elixir de la juventud” que se han llevado a cabo a lo largo de la historia y prácticamente desde los albores de la humanidad. Intentaban sustraerse al hecho de ser mortal a la vez que buscaban maneras de regenerar el cuerpo.

Como ejemplo, las culturas primitivas consideraban que la sangre, tanto de los animales como también de las personas, era capaz de transmitir la energía vital y poderes de su dueño, y por eso se la bebían.

En la edad media, uno de los motivos de organizar las cruzadas, además de la lucha contra el Islam, fue la búsqueda del Santo Grial, el cáliz donde Jesucristo

había realizado la transubstanciación del vino en su sangre durante la última cena. Según creían, confería la inmortalidad o curaba a quien bebía de él.

Los alquimistas por aquella época buscaban con sus pócimas hallar la piedra filosofal para poder convertir todos los metales en oro y, a la vez, gracias a la disolución de la misma en agua destilada, encontrar el elixir que les permitiese lograr la inmortalidad. Asumían que unas gotas de la solución resultante era capaz de hacer que los tejidos no envejecieran.

En la época del Renacimiento la búsqueda de la fuente de la eterna juventud se asoció con la de El Dorado. Francisco de Orellana recorrió el Amazonas precisamente en su búsqueda. No solamente tras las grandes cantidades de oro que se creía había por allí, sino también tras la fuente de la “eterna juventud”.

Los alquimistas persiguieron durante siglos la piedra filosofal y alguno llegó a presumir de haber presenciado diferentes acontecimientos históricos del pasado como testigo ocular directo, afirmando haber conocido personalmente a Julio César y otros grandes hombres de la antigüedad.

Con el desarrollo de la ciencia se comenzaron a buscar otros sistemas para alargar la vida y mantener la juventud, y empezó a progresar una parte importante de la medicina moderna.

Una de las primeras realidades efectivas dentro de este ámbito la constituyó ya hace más de 60 años el descubrimiento de que la reducción de la ingesta calórica fuera capaz de aumentar significativamente la esperanza de vida. Las dietas que contenían un 30% menos de calorías, eran capaces de aumentar de forma muy efectiva la supervivencia en ratas y otros roedores. Sin embargo, la repercusión sociosanitaria de estos hallazgos fue muy pequeña, pues las personas no estaban dispuestas a prescindir de uno de los placeres que todavía puede disfrutarse en edades avanzadas, como es el de la mesa. En realidad no llegó nunca a aplicarse de forma importante a los humanos, alegándose como excusa que eso era solamente “efectivo en las ratas.”

Sin embargo, hace poco tiempo que los datos procedentes de un estudio que ha durado 20 años, llevado a cabo en Norteamérica con monos antropoides (Rhesus), acaba de suministrar la primera evidencia consistente de que la restricción de calorías también es capaz de retrasar el proceso de envejecimiento en los primates.

La mitad de los monos siguió una dieta normal comiendo las cantidades que les apetecían y la otra mitad fue sometida a una reducción del 30% de las calorías

habituales. Así, mientras que a lo largo de los 20 años del estudio murió el 37% de los monos que siguieron la dieta normal, sólo falleció el 13% de los que siguieron la dieta restringida. La incidencia de enfermedades cardiovasculares y de tumores se redujo también en un 50% en el grupo que siguió la dieta restringida. Y por si fuera poco, mientras que 16 monos de los que siguieron la dieta normal se hicieron diabéticos o pre-diabéticos, ninguno de los que siguieron la dieta restringida presentó síntomas de estas enfermedades. En general, el grupo sometido a dieta hipocalórica parecía biológicamente mucho más joven en múltiples aspectos.



Estaba claro pues, que la reducción de calorías era también muy útil para los primates y por lo tanto con alta probabilidad también para los humanos. Sin

embargo, conseguir una reducción de un 30% en las calorías a consumir es demasiado difícil de mantener a largo plazo para la mayoría de personas. Por lo tanto, se ha iniciado ya una carrera imparable para encontrar un sustituto, algo que permita hacer creer al cuerpo que el aporte calórico está restringido, aunque no lo esté, y podamos conseguir sus beneficios, sin “sufrir” la disminución de la comida.

En el 2002 el Dr. Guarente descubrió que la restricción calórica activa precisamente un gen regulador llamado SIR2, que tiene la capacidad de hacer más lento el envejecimiento. El homólogo de este gen en humanos produce una proteína llamada sirtuína 1, que está relacionada con la supervivencia celular y con el aumento de la extensión de la vida en algunos seres vivos sencillos.

Lo verdaderamente interesante se deriva de experimentos muy recientes en ratones a los que se habían eliminado los genes que codifican las sirtuínas. Cuando se da esa circunstancia, la restricción calórica ya no es capaz de estimularlas y, cuando eso ocurre, no aparecen los efectos favorables antes mencionados. Esto significa que, al menos, una de las vías importantes de actuación de la reducción calórica actúa de forma más que probable a través de la activación de sirtuínas para ejercer sus efectos beneficiosos.

El doctor Sinclair, de la Universidad de Harvard, descubrió en 2003 que las sirtuínas pueden ser activadas también por otros métodos. Por ejemplo en algunos compuestos naturales, como la familia de los polifenoles, que se encuentran en el vino y que en estudios previos ya habían demostrado que disminuyen el riesgo de sufrir infartos de miocardio. Los polifenoles presentes en el vino tinto (y más precisamente, dentro de estos, el resveratrol), activan, pues, a la Sir2, lo que permite una mejora en el estado de los tejidos, reduciendo la incidencia de las enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento.

Los investigadores de Wisconsin llegaron a la conclusión de que el resveratrol puede imitar muchos de los efectos de una dieta de restricción calórica a unas dosis que pueden alcanzarse fácilmente en los seres humanos. Se especula, por lo tanto, actualmente de manera justificada con la posibilidad de que si el organismo humano respondiera de la misma forma, sería posible extender hasta un 30% la expectativa de vida.

El vino es el producto de la fermentación de azúcares, obtenidos a partir de las uvas, gracias a la acción de levaduras microscópicas. El vino, del que existen evidencias que se remontan a 6000 a.C. empieza siendo un néctar dulce de uvas y presenta tras la fermentación un contenido en alcohol que oscila entre 9 y 15% pero, además, incluye gran cantidad de sustancias, fundamentalmente polifenoles

y antioxidantes, que le confieren efectos beneficiosos. Por ejemplo el resveratrol, que deriva especialmente de los hollejos de la uva y por ello es más abundante en los vinos tintos. En ellos, la fermentación incluye estas partes de la uva porque es donde están localizados los pigmentos que le confieren el color rojo característico.

Sustancias como estas contribuyen de forma muy destacada a los efectos beneficiosos observados con la ingesta de cantidades moderadas de vino, y que incluyen la potenciación de sirtuínas y foxo, que son genes que contribuyen a la protección celular.

Viene todo lo anteriormente expuesto a colación de este interesantísimo libro escrito por el Dr. Juan Carlos Espín Gea sobre su experiencia personal en el desarrollo de un extracto de uva que contiene resveratrol y otros polifenoles y su aplicación en varios ámbitos de la medicina preventiva. De hecho, el libro en realidad versa sobre una historia de éxito muy interesante entre la colaboración de la ciencia (el CSIC) y la industria (en este caso una empresa farmacéutica dedicada a nutracéuticos, Actafarma). Lo que podríamos considerar como un ejemplo a seguir para una ciencia española que aunque está a un nivel muy bueno dentro del marco internacional, todavía se encuentra demasiado aislada dentro de su torre de marfil, y sólo muy tímidamente es capaz de dar los pasos necesarios para interactuar con la industria, lo que en última instancia da lugar a la generación de conocimiento y riqueza en la sociedad.

“El proceso de lucha contra el envejecimiento ha sido una constante de la humanidad desde la historia más antigua.”

En lo que a la obtención de este producto se refiere, el Dr. Espín encontró la manera de obtener un mayor rendimiento de polifenoles y, especialmente, de resveratrol a partir de la uva. Una de las misiones de esos polifenoles es defender en sus fuentes vegetales de las agresiones del entorno, entre las que destacan las infecciones por hongos pero también la radiación solar, por lo que de forma absolutamente lógica se consiguió incrementar el rendimiento al someter a las uvas a la radiación ultravioleta. De esta forma, estos antioxidantes aumentan para defender a las uvas de dicha agresión con lo que se consigue que éstas puedan ser empleadas para obtención de un extracto especialmente rico en ellos denominado Stilvid, que pudo ser patentado por el CSIC y que abre un camino muy interesante a su utilización en medicina. Después de todas las indicaciones realizadas, lógicamente, las posibilidades que se abren a su uso como elemento atenuador de los procesos que conducen al envejecimiento son muy esperanzadoras.

Desde mi posición como investigador con 40 años de experiencia y más de 15 trabajando precisamente en el área del envejecimiento; buscando la posibilidad de conseguir un posible bloqueo o incluso la reversión parcial del mismo, reduciendo el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis (muerte celular programada), considero que el extracto nos ofrece posibilidades muy interesantes.



De hecho, ya hemos tenido la oportunidad de comprobar cómo el resveratrol, presente en Stilvid, es capaz de potenciar la producción de sirtuínas y foxo en el hipocampo de las ratas viejas, volviendo a recuperar los valores presentes en animales más jóvenes. El hipocampo es, precisamente, un área relacionada con la memoria y con los aspectos de integración funcional del sistema nervioso

central por lo que tiene mucha importancia. Concretamente hemos podido comprobar cómo al actuar sobre éste área cerebral disminuyen en ella de manera muy evidente el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular programada asociados al envejecimiento.

Estos datos son sin duda muy interesantes pero son solamente experimentales. Sin embargo, se están empezando a completar poco a poco los primeros ensayos clínicos realizados precisamente con el extracto Stilvid de Revidox donde se constatan en personas una serie de beneficios incuestionables en el área cardiovascular. Concretamente, los resultados avalan la mejora de ciertos marcadores asociados a la inflamación crónica y al riesgo de trombosis entre otros. Estos marcadores (PCR, PAI-1 y otros) son los que van empeorando en las personas con los años. Queda claro entonces que de esta forma el riesgo de sufrir algunas enfermedades como las cardiovasculares, aumenta con la edad. Así, el envejecimiento en sí mismo es el principal factor de riesgo no sólo para estos problemas cardiovasculares sino también para enfermedades degenerativas y crónicas como el Parkinson, el Alzheimer, y algunos tipos de cáncer. Stilvid de Revidox permite, pues, suministrar a los pacientes cantidades de polifenoles y resveratrol adecuadas para reducir algunos riesgos, abriendo el camino para desarrollar nuevos abordajes tendentes a frenar algunas enfermedades e incluso los procesos de envejecimiento. Este complemento alimenticio, Revidox, supone unos beneficios indudables más allá de la medicación que reciben estos pacientes, sin efectos adversos y dentro de las necesarias cautelas. Aunque, por supuesto, que no puede sustituir a la medicación específica para cada caso.

¿Hasta dónde podremos llegar? La incorporación de Stilvid de Revidox en el arsenal terapéutico complementario del médico ya es una realidad tanto por su eficacia como por su seguridad y no me queda ninguna duda que nuevos trabajos del equipo científico ampliarán con seguridad aún más sus expectativas.

Prof. JESÚS A. F. TRESGUERRES
Catedrático de Fisiología
Universidad Complutense
Real Academia Nacional de Medicina

Nota del autor

No soy escritor; no soy novelista. Y eso lo notarán rápidamente. Me dedico a la investigación científica, y, al igual que a casi todos los que nos movemos en este mundillo, a mí también podrán ustedes acusarme de no saber transmitir lo que hago. Aquí haremos lo posible por dejar sin fundamento dicha acusación.

Este libro es fundamentalmente divulgativo, y, por lo tanto, está dirigido a todo el mundo. Pido disculpas a quienes lo consideren falto de contenido científico y pido disculpas también a quienes, en el otro extremo, encuentren complicado seguir alguno de sus pasajes por la complejidad del lenguaje empleado.

Considero importante hacer constar que acepté la invitación a participar en este libro con la condición innegociable de que renunciaba a cualquier beneficio económico que me pudiera corresponder a mí, para que este fuera íntegramente destinado a la contratación de personal investigador.

Aceptado este deseo por los editores de este libro, lo he considerado una buena oportunidad para narrar la historia y personajes que hay detrás de un producto, Revidox.

Ni las investigaciones ni los personajes que aparecen tienen relación comercial alguna con esta marca. Se trata de investigación independiente y rigurosa, y que viene asociada al desarrollo y explotación de una patente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).



Aún así, no faltarán aquellos que quieran ver lo que no hay y leer lo que no está escrito. El tener que pagar ese peaje es algo con lo que ya cuento, pero lo pagaré encantado si así contribuyo a que profesionales que hemos formado –con un nivel de cualificación extraordinario– no acaben en el paro; y a que los mejores tengan la oportunidad de formarse como científicos.

Me considero orgulloso y satisfecho de esta iniciativa, especialmente en esta época de crisis y de continuos recortes en que nos ha tocado vivir.

Dicho lo cual, si se me critica, que no sea por el espíritu que ha inspirado mi participación, ni por la forma o fondo de nuestra actividad científica. Las alusiones personales a mi narrativa las encajaré con resignación.

Dr. JUAN CARLOS ESPÍN DE GEA



1
Nuestro
descubrimiento

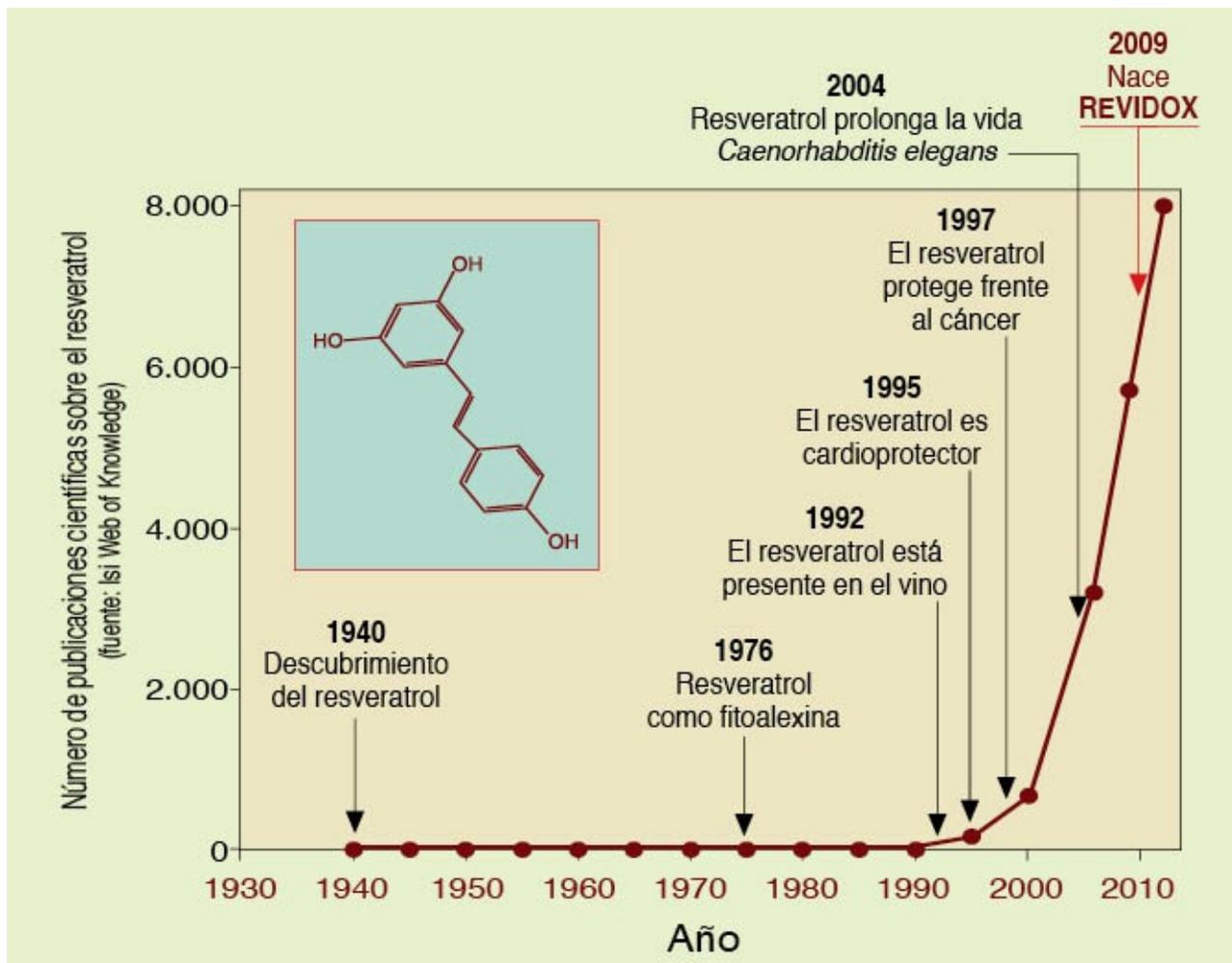
Una molécula mediática

El resveratrol, componente esencial de REVIDOX



El resveratrol, componente esencial de REVIDOX, pertenece a un grupo de sustancias llamadas ‘polifenoles’ y que veremos más adelante. El resveratrol fue descubierto en los años cuarenta, aunque, en sus inicios, pasó más bien desapercibido. Hubo de pasar casi medio siglo antes de que la comunidad científica demostrara algún interés en esta molécula.

El verdadero punto de inflexión en la historia del resveratrol tuvo lugar entre mediados y finales de la década de los 90 del pasado siglo, cuando a nuestra molécula se le atribuyeron importantes propiedades biológicas.



Evolución de los trabajos realizados sobre resveratrol

De hecho, cuando en 1997, presenté la Tesis Doctoral, ilusionado en mi nueva etapa postdoctoral por haber conseguido una de las prestigiosas becas Marie Curie, el resveratrol, gran protagonista de este libro por ser el componente esencial de REVIDOX, ya era una molécula bastante conocida, incluso mediática.

Hacia ya varios años que se habían descrito sus propiedades y su presencia se iba difundiendo en todos los medios hasta trascender el ámbito académico para hacerse popular.

Menudeaban en la prensa las alusiones a la «Paradoja Francesa», término acuñado tras ponerse en evidencia el hecho de que la mortalidad por enfermedad cardiovascular en poblaciones como Toulouse era mucho menor que la de otros países occidentales, a pesar de compartir los mismos factores de riesgo, como, por ejemplo, una alta concentración de colesterol en sangre, debida en gran medida al consumo de grasas animales por la población.

Es decir, los franceses compartían el mismo riesgo que otros pueblos con dietas similares, pero sufrían menos muertes por enfermedades cardiovasculares.

La paradoja francesa

¿Por qué?

La explicación de esa paradoja se atribuyó al consumo de vino tinto por habitante, muy superior en esta población a la media europea. A partir del descubrimiento del resveratrol, de sus propiedades biológicas, y de su presencia en el vino, se han ido vinculando de manera paralela los beneficios cardiovasculares del vino con su contenido en resveratrol.

Esta dinámica contribuyó a que cada vez calara más como mensaje ‘cardiosaludable’ aquello –hoy tan repetido– de recomendar un ‘consumo moderado de vino tinto, y especialmente en el contexto de la dieta mediterránea’.

Sin embargo, veremos que vino tinto, resveratrol y salud, no necesariamente viajan siempre juntos. Incluso yo diría que este triángulo amoroso es casi esporádico...

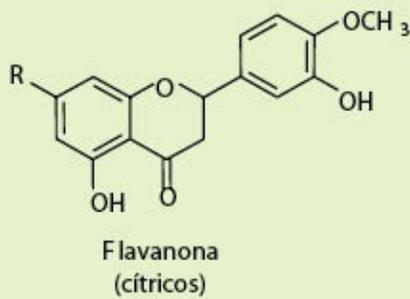
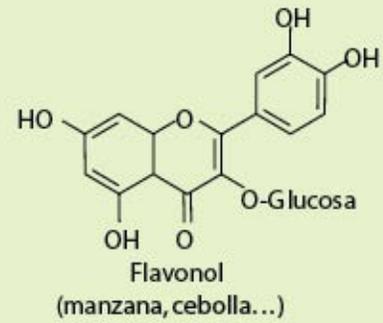
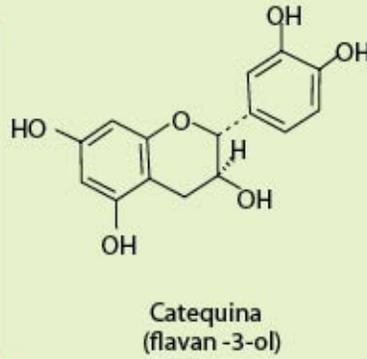
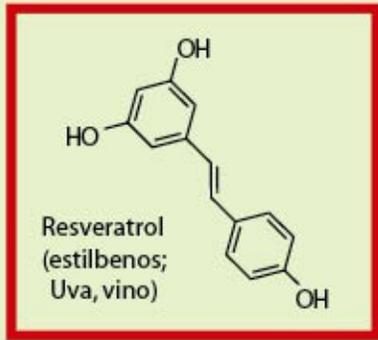
Durante dos años, investigué en Holanda las propiedades de ciertos constituyentes de frutas, hortalizas y derivados (vino, té, etc.) denominados polifenoles. Estos compuestos confieren a los vegetales ciertas propiedades sensoriales (color, sabor, etc.), pero también se les atribuye propiedades biológicas relacionadas con la prevención de diversas patologías, especialmente crónicas, cuando se consumen en la dieta de manera abundante y continuada.

Uno de estos polifenoles es el resveratrol, con el cual empecé ya a trabajar durante mi etapa holandesa. Tras esos años, pude regresar a España, gracias a una beca retorno ‘Marie Curie’ y después con un contrato dentro de la primera convocatoria del programa ‘Ramón y Cajal’.

Y escogí, para continuar mi carrera científica, a uno de los equipos punteros en este campo, que estaba liderado por el profesor Francisco Tomás Barberán, dentro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

El nivel de investigación en el campo de la alimentación ha sido tradicionalmente bastante bueno en España y ha contribuido a posicionarnos en puestos destacados del escalafón de la investigación mundial. El CSIC es el principal organismo español dedicado a la investigación multidisciplinar, ocupando lugares destacados en el ranking mundial en varias disciplinas. Por ejemplo, el CSIC ocupa el segundo puesto mundial en número de publicaciones

científicas dentro de la temática ‘Agricultural Sciences’ que engloba varias disciplinas como la Ciencia y Tecnología de Alimentos y también la Nutrición, siendo estas dos últimas áreas en las que se identifican nuestras líneas de investigación.



El gráfico muestra la estructura del resveratrol, componente esencial del REVIDOX, y de algunos otros grupos de polifenoles que se ingieren en la dieta. Existen muchos más grupos y subgrupos hasta llegar a los más de 8.000 compuestos fenólicos identificados. A pesar de su

abundancia en frutas, hortalizas, vino tinto, té, cacao, zumos... los polifenoles son aún perfectos desconocidos para el público.

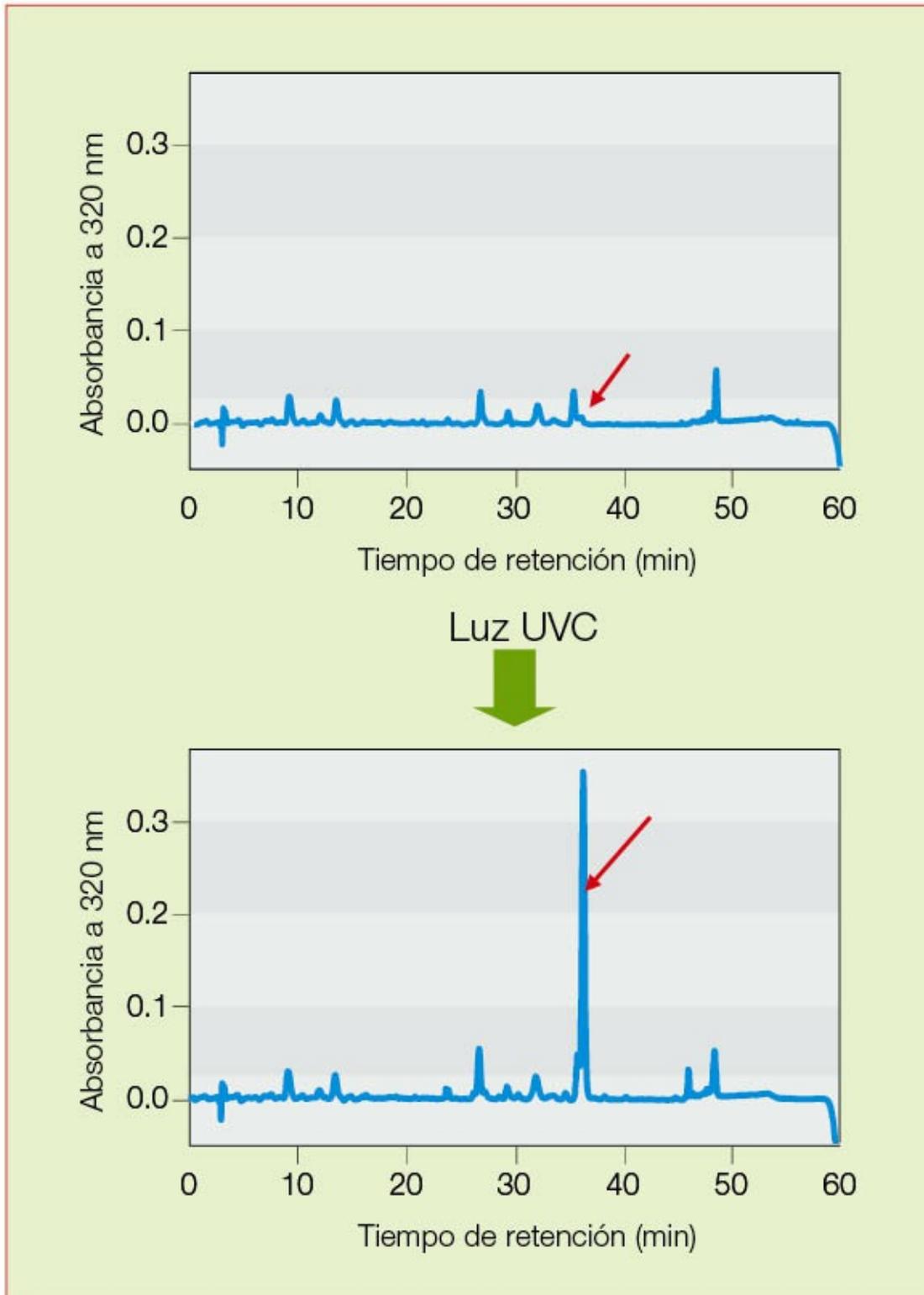
Un grupo de investigación de referencia internacional se encontraba en un centro del CSIC en Murcia, el Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura (CEBAS). En aquel momento, dentro del departamento de Ciencia y Tecnología de Alimentos, un grupo de investigadores del centro trabajaba en un proyecto que pretendía mejorar las propiedades sensoriales de frutas y hortalizas mediante distintos procesos tecnológicos, como la luz ultravioleta.

La uva, como podía esperarse de un laboratorio español, era una de las estrellas de los ensayos, porque, a veces, por la mera exposición a la luz natural y los demás factores ambientales y, dependiendo de la meteorología de cada temporada, los granos no llegan a alcanzar la coloración ideal.

Con esos nuevos recursos tecnológicos, los científicos pretendían mejorar la pigmentación de la fruta.

Y, como a menudo sucede en la investigación científica, el verdadero descubrimiento surge cuando crees haber hecho otro. Y el nuestro nos sorprendió cuando, al aplicarle la luz ultravioleta a la uva con diferentes grados de intensidad y duración en la exposición, su pigmentación no mejoró en absoluto, pero, en cambio, al analizar los granos de uva, observamos que una sustancia había aumentado llamativamente su presencia en la piel de la fruta: se trataba del resveratrol.

Inicialmente no dimos mucha importancia a este resultado. Sin embargo, sugerí la idea de que el enriquecimiento en resveratrol de la uva mediante su exposición a la luz ultravioleta pudiera llegar a ser un proceso controlable, para poder así obtener con él «a la carta» uvas enriquecidas en esta sustancia.



Los picos que aparecen son constituyentes polifenólicos de la piel de la uva. La flecha señala al resveratrol, componente esencial del REVIDOX. En la figura superior el contenido de resveratrol se representa por el hombro pequeño que se observa apuntado por la flechita y que aumenta de manera espectacular en el gráfico inferior (hasta más de 2.000 veces) tras la iluminación con UVC.

No se nos escapaba que, de confirmarse esa posibilidad, las posibilidades que se abrirían para la industria nutracéutica eran inmensas, porque, hasta ese momento, uno de los inconvenientes para la utilización del resveratrol como complemento alimenticio es que su contenido en la uva en estado natural es mínimo.

De hecho, y en relación a lo expuesto anteriormente sobre la «Paradoja Francesa», la hipótesis de que el vino ejerce sus propiedades beneficiosas a través del resveratrol no es del todo cierta ni exacta, porque no toda la uva tiene resveratrol. Los granos de la fruta solo producen esta «fitoalexina» para protegerse ante agresiones del medio: plagas, hongos o cualquier estrés medioambiental. El comentario anterior no implica que no sean ciertas las propiedades cardioprotectoras, especialmente del vino tinto, sino que éstas no se deben exclusivamente a la presencia de resveratrol.

En cualquier caso, resulta complicado y diría hasta frívolo e irresponsable, lanzar un llamamiento indiscriminado a la población en pro del consumo de vino tinto. No olvidemos que debe considerarse el balance riesgo-beneficio. Por su contenido en alcohol, el vino debe consumirse con la lógica precaución y responsabilidad que este hecho exige. Existen numerosos estudios sobre los beneficios del vino en protección cardiovascular, y sabemos que el contenido de polifenoles de la uva que pasan al vino son responsables en gran medida de esos efectos. Personalmente soy consumidor de vino tinto. Me gusta y lo disfruto, pero eso sí, no seamos extremistas. El que consuma vino tinto que lo haga pensando en él para saborearlo, diría hasta como parte de nuestra cultura mediterránea, y por supuesto de manera responsable...pero sin obsesionarse en sus beneficios. Siempre he dicho que se equivoca tanto el que demoniza al vino por el posible perjuicio asociado al alcohol, como el que lo bebe exclusivamente pensando en la panacea saludable.



Operación de entrada de la uva en el tunel de UVC

Técnica desarrollada por equipo de investigadores del CSIC

La uva se expone a una luz ultravioleta

Para defenderse de la agresión se produce un aumento muy importante del resveratrol presente en la uva

45 = 1 Revidox

En una pastilla de Revidox hay tanto Resveratrol como en 45 botellas de vino

Proceso de Revidox

Fitoalexinas en el Reino Vegetal hay muchas; y en el caso de la uva, la más importante es el resveratrol. Son sustancias que generan determinados vegetales

ante una situación de estrés o un ataque de patógenos. Este estrés puede ser un corte, un golpe, una deshidratación, un cambio brusco de temperatura... Por ejemplo, si cogemos una zanahoria y la cortamos y después usted muerde el borde cortado, lo encontrará amargo. Ese sabor amargo de la zanahoria, previamente dulce, se debe a una fitoalexina que ha generado para protegerse (pues la zanahoria ‘cree’ que ha sido atacada por un herbívoro o patógeno que la está invadiendo). Este compuesto inducido, la 6-metoxi-meleina, le confiere ese gusto amargo.

Del mismo modo, si exponemos una uva a ciertos microorganismos de forma controlada, produce estilbenos, familia de fitoalexinas de la *Vitis vinifera*. Su máximo exponente es el resveratrol, que por naturaleza es anti fúngico, ya que la mayor plaga de la uva es la botritis, ocasionada por el hongo *Botrytis cinerea* que pudre los granos de sus racimos.

Resveratrol a la carta

Lo que intuía en aquellos momentos es que, con las nuevas tecnologías, podríamos llegar a inducir en la uva la producción de resveratrol, por ejemplo con la exposición a rayos UV.

Solo teníamos que calibrar el grado y los medios tecnológicos para recrear esa agresión de forma controlada, y la uva –los experimentos y las mediciones del laboratorio lo confirmarían– produciría resveratrol.

El vino solo contiene resveratrol si se hace con uvas que previamente hayan producido la molécula para protegerse.

Hemos oído de manera continua aquello de que ‘para consumir resveratrol, bebo vino tinto y punto’. Lamentablemente esto es impredecible: ¿Qué vino?, ¿De qué añada?, ¿Vino joven, crianza, reserva?, ¿De qué zona geográfica?, ¿Con qué proceso enológico?, ¿De qué bodega?

Si recordamos que el resveratrol es una fitoalexina que la uva solo induce cuando se siente amenazada, encontraremos niveles de resveratrol en vino tinto tan dispares que nada puede asegurarnos que el vino que vayamos a descorchar contenga resveratrol, a menos que lo analicemos convenientemente. El que un vino concreto contenga resveratrol no garantiza en absoluto que en la siguiente añada vuelva a contenerlo.

Entonces, ¿los beneficios documentados y asociados a la ingesta moderada de vino tinto, se deben o no al resveratrol? ¿Y si no se deben a la molécula: a qué se

deben? Volveremos sobre ello después.

La trascendencia de un proceso relacionado con la inducción controlada de resveratrol para la industria agroalimentaria podría ser enorme. La presencia del resveratrol en otras fuentes de la dieta es muy escasa, puesto que, además de en la uva, el resveratrol apenas se encuentra en los cacahuets y en algunas bayas silvestres, pero siempre en cantidades mínimas.

Por lo que las cantidades de resveratrol en la dieta habitual, incluida la de los bebedores habituales de vino tinto, es irrelevante.

Nuestro objetivo a partir de ese momento fue diseñar un método capaz de incrementar la presencia del resveratrol en esos vegetales y singularmente en la uva.

La idea era, mediante ese método, conseguir convertir a la popular molécula en una influencia relevante en nuestra dieta y, de ese modo, al facilitar su ingesta habitual y continuada a lo largo de los años, tal vez llegara a tener una incidencia positiva en los procesos de envejecimiento humanos.

Las posibilidades eran enormes: solo había que ponerse manos a la obra y el primer paso era conseguir la patente: Con esta idea en mente, inicié su redacción y la firmamos quienes estábamos implicados en la investigación: el profesor Francisco Tomás Barberán; la Dra. Emma Cantos Villar (por entonces doctoranda que realizaba la Tesis sobre este tema bajo nuestra dirección) y yo.



Resveratrol a la carta

El objetivo de la patente era claro: El resveratrol es una fitoalexina, un compuesto antimicrobiano que se acumula en algunas plantas en altas concentraciones, después de infecciones bacterianas o fúngicas y que ayudan a limitar la dispersión del patógeno.

Y lo que hacíamos al inducir su producción en las uvas era, de algún modo, «engañarlas» con la exposición controlada por nosotros de la luz ultravioleta con el fin de que generara más resveratrol para protegerse de ella.

Seguidamente se procedió a optimizar el proceso. Y ese fue el contenido en esencia de la patente, que recogía las condiciones concretas de duración de los sistemas de exposición a luz UVC. Posteriormente se realizaron otros estudios para la obtención de extractos de uva enriquecidos en el resveratrol inducido, puesto que este extracto integral de *Vitis vinífera*, que pasaría a llamarse STILVID, iba a ser la seña de identidad del producto comercial REVIDOX.

Y así comenzó un fructífero ejemplo de relación entre la investigación científica y la transferencia industrial, porque la empresa Actafarma, enmarcada en el sector nutrafarmacéutico, se interesó por el proceso de inducción del resveratrol en la uva.

Hoy sabemos que se trata de uno de los más exitosos procesos de gestión de transferencia tecnológica que se ha realizado dentro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

“Nuestro objetivo a partir de ese momento fue diseñar un método capaz de incrementar la presencia del resveratrol en esos vegetales y singularmente en la uva.”

En aras de la transparencia, la seguridad y el rigor, nos sometimos a la evaluación de la AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición) para disipar cualquier atisbo de duda relacionado con el proceso patentado por el CSIC. Personalmente presenté el proceso de inducción de resveratrol en uva tras tratamiento con UVC al comité científico de la AESAN, que, tras un concienzudo examen del dossier elaborado y toda la información y documentación que fueron solicitando, dio su visto bueno y registró la seguridad del proceso (publicado en la web de AESAN en noviembre-2007. Número de referencia: AESAN- 2007-009).

De ese modo, se patentaba el método para obtener la uva enriquecida en la molécula y Actafarma lograba lanzar al mercado un producto, basado en este proceso, y con la indicación de ‘ralentizar el envejecimiento celular’, puesto que

estudios previos en moscas, levaduras y gusanos mostraban que el resveratrol era capaz de activar una serie de proteínas que están implicadas en frenar los procesos de envejecimiento y en prolongar la vida.

La controversia de las sirtuínas. Nos discuten, pero avanzamos

La indicación ‘ralentizar el envejecimiento celular’, basada en la literatura científica previa y ayudada por la necesidad de sintetizar un mensaje, no estuvo exenta de debate.

La ciencia no es una verdad absoluta sino que avanza, se corrige, matiza y contrasta de forma dinámica. Hasta hace relativamente poco, el gran dogma incontestable de la genética era «un gen, una proteína» (cada gen que forma parte de nuestro genoma o material genético da lugar a una proteína concreta): hoy día sabemos que dista mucho de ser así.

Y la prolongación de la vida debida al resveratrol descrita en moscas, levaduras, gusanos, y otros organismos, tampoco fue ajena a esta controversia.

La atención científica hacia el resveratrol se inició por la constatación de sus beneficios cardiovasculares, aunque fue la publicación de Jang y colaboradores en 1997, en la revista «Science» (una de las mejores revistas científicas del mundo), la que catapultó a esta molécula a la fama al describir su potencial anticancerígeno en un modelo de rata (Jang y col., 1997)¹.

¹. Jang MS; Cai EN; Udeani GO; et al. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes, SCIENCE, 275, 218-220.



Años más tarde, investigadores estadounidenses liderados por David Sinclair publicaron en «Nature» que el resveratrol prolongaba la vida de las levaduras (Howitz y col., 2003)² y de gusanos (Wood y col., 2004)³ a través de la activación de sirtuínas (fundamentalmente SIRT1). Las sirtuínas son una familia de proteínas (siete miembros) que se han correlacionado con la regulación de numerosos procesos del organismo.

². Howitz KT; Bitterman KJ; Cohen HY; et al. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. NATURE, 425, 191-196.

³. Wood JG; Rogina B; Lavu S; et al. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. NATURE, 430, 686-689.

Sinclair y su equipo sugerían que estas proteínas estaban implicadas en activar los mecanismos de defensa del organismo cuando se expone a una restricción calórica, y que tiene como consecuencia una prolongación de la vida. El término ‘restricción calórica’ hace referencia a una ingesta reducida de calorías a través de la alimentación. Ante esta situación de ‘hambre’, se activan ciertas alarmas en el organismo, lógicamente relacionadas con la supervivencia. Ensayos realizados en monos durante 20 años han constatado que los animales alimentados con una dieta frugal (muy baja en calorías) vivían más tiempo que otros alimentados con dietas más calóricas.



Así pues, se estableció la asociación «restricción calórica-sirtuína-prolongación de la vida» (alimentación baja en calorías, activa las sirtuínas y regula

mecanismos que llevan a una prolongación de la vida), y se sugirió que el resveratrol podría ser el comodín que activara los mismos mecanismos que la restricción calórica, de forma que la nueva asociación fuera: «resveratrol-sirtuína-prolongación de la vida».

A consecuencia de multitud de trabajos posteriores, se ha generado una ingente cantidad de publicaciones relacionadas con este binomio «sirtuínas/resveratrol», si bien no siempre se establecía claramente su asociación.

Se empezó a cuestionar que el resveratrol activara a las sirtuínas (Heidi y col., 2010)⁴, y, aparentemente, el problema fundamental era la forma en la que se medía con precisión esta activación.

4. Burnett Camilla; Valentini Sara; Cabreiro Filipe; et al. (2011). Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. NATURE, 477, 482-U136.

Recientemente, científicos estadounidenses afirman haber demostrado que la SIRT1 no está implicada en la prolongación de la vida del gusano modelo usado en el estudio y por tanto cuestionan que el resveratrol prolongue la vida a través de ese mecanismo (Burnett y col., 2011)⁵.

5. Ledford Heidi (2010). Much ado about ageing. NATURE, 464, 480-481.

Este descubrimiento, también fue ampliamente difundido y así de repente lo que antes era blanco ahora era negro, especialmente para la opinión pública, no así para los científicos. Incluso este último trabajo crítico a los pocos días empezó también a ser cuestionado. Actualmente existen dos corrientes de opinión entre científicos en relación al papel de las sirtuínas y la prolongación de la vida. En este sentido, nuevamente, ni antes era todo blanco ni ahora va a ser negro.

Personalmente SIEMPRE he sostenido que el envejecimiento no es un proceso on/off que pueda estar regulado de forma tan mecánica y simplista por una sola proteína exclusivamente. Tampoco la regulación de estas sirtuínas necesariamente debe resolver por sí sola una ecuación cuyo resultado final sea una prolongación de la vida.

En 2006, Joseph Baur y colaboradores publicaron en «Nature» (Baur y col., 2006)⁶ que ratones alimentados con una dieta hipercalórica y resveratrol mejoraban su salud y supervivencia, frente a los que siguieron la misma dieta sin resveratrol.

6. Baur Joseph A.; Pearson Kevin J.; Price Nathan L.; et al. (2006). Resveratrol improves health and

survival of mice on a high-calorie diet. NATURE, 444, 337-342.

Al final, de todos aquellos trabajos, dímes y diretes, yo me quedo con la conclusión de los investigadores que traduzco aquí literalmente:

«Si estos efectos (refiriéndose a todo lo descrito en el estudio), se deben a que el resveratrol actúe principalmente a través de SIRT1 (...), queda por determinarse. En cualquier caso, este estudio muestra que una pequeña molécula vía oral (refiriéndose al resveratrol a dosis alcanzables en humanos) puede reducir muchas de las consecuencias negativas del exceso de ingesta calórica, con una mejora general en la salud y la supervivencia».

La paradoja del resveratrol

Por tanto, el efecto ahí está. Ahora podemos discutir el cómo se genera.

El resveratrol también ha sufrido otro serio hándicap en su evolución hacia su plena aceptación como molécula con potencial beneficioso.

En numerosas ocasiones ha sido criticado por su baja ‘biodisponibilidad’ (como más adelante veremos). Es decir, se absorbe, se transforma y se excreta muy rápido, de manera que, circulante en sangre, aparece en una concentración tan baja que aún no se sabe qué forma molecular o a través de qué mecanismo se producen los efectos observados.

Y lo que siempre repito:

«De acuerdo, el resveratrol es poco biodisponible, pero sus efectos están ahí, comprobados... Y ahora discutiremos cómo ocurren esos efectos que constatamos.»

Esta reflexión nos ha llevado a acuñar el término que ilustra esta aparente contradicción y que hemos llamado ‘Paradoja del resveratrol’: es decir, ‘baja biodisponibilidad pero alta actividad’.



Algunos miembros del grupo recogiendo muestras biológicas para su análisis

Lejos de desanimarnos, la controversia espoleó nuestra curiosidad científica, puesto que todos sabíamos que en eso consiste la ciencia: en ella no caben las verdades absolutas, los descubrimientos e hitos científicos se van construyendo con el paso del tiempo: los dogmas quedan para la religión solamente. Todo es matizable y mejorable, y la verdad se abre paso con la energía de la contradicción: tesis, antítesis, síntesis.

Lo que demostraban todas esas publicaciones, que los especialistas encontrarán convenientemente citadas al final, es que nuestras investigaciones despertaban el interés de colegas científicos y, al mismo tiempo, ese interés nos situaba en el

centro del debate y colocaba todos los focos sobre nuestra actuación.

Pero no estábamos solos en el empeño. Al mismo tiempo, se sucedían los ensayos sobre el resveratrol en otros grandes centros de referencia internacional y en animales como ratones y diversas especies de primates como lémures. Los resultados fueron también alentadores.

Nuestro organismo es un mecanismo absolutamente equilibrado, en una perfecta homeostasis (equilibrio), pero desde el preciso instante en que nacemos empezamos a envejecer. Y eso significa que, también desde ese instante, dependemos de una serie de mecanismos que se van desregulando con el paso de los años; en parte condicionados por la genética de cada uno y también, en gran medida, a causa de nuestro estilo de vida, no siempre saludable, en el que se incluye, determinante, la dieta.

Las investigaciones más recientes sugieren que el resveratrol realmente puede contribuir a disminuir este tipo de procesos deletéreos (desgaste) asociados a la edad, de acuerdo con los estudios y la reflexión de los investigadores Joseph Baur y colaboradores (Baur y col., 2006)⁶ a los que antes nos hemos referido.

Y con eso no me refiero a vivir unos años más, sino, sobre todo, a envejecer mejor. Aunque no me cabe duda, por simple lógica, que si reducimos la incidencia en nuestro organismo de esos procesos deletéreos, la probabilidad de vivir más y con mejor calidad será mayor.

Conforme avanzábamos en la investigación, aprendíamos más sobre el modo de actuación del resveratrol. Las investigaciones a nivel mundial seguían estableciendo un estrecho nexo entre resveratrol y sirtuínas. Estas proteínas (con siete miembros) son enzimas con multitud de dianas metabólicas, implicadas de forma crítica en numerosos procesos fisiológicos.

A través de la acción de esta familia de proteínas, se regulan procesos implicados en la diabetes, el tono vascular, la neurodegeneración, tumorigénesis, procesos de inflamación... Es decir:

Las sirtuínas, no solo la SIRT1, están críticamente implicadas en numerosas dianas y procesos fisiológicos que se van desajustando con la edad, que nos van desgastando y van aumentando así el número de deficiencias y desequilibrios en nuestro organismo que aparecen con la edad y que conducen a una mayor aparición de enfermedades. Por tanto, más que una acción de encendido/apagado por activar estas sirtuínas, el mecanismo parece estar relacionado con la regulación de todos estos procesos.



Rata alojada en jaula metabólica (estas jaulas son muy útiles en experimentos para determinar la biodisponibilidad de constituyentes de la dieta: relación entre lo ingerido, lo excretado en orina y heces, lo que pasa a la sangre y lo que se acumula en tejidos).

Cuestión de dosis

Nuestro reto fue entonces demostrar los beneficios que podían aportar las dosis con la que estábamos experimentando, porque en los trabajos conocidos a través de la literatura científica, las dosis empleadas eran mucho mayores, masivas. Y siempre nos quedaba la duda de la seguridad: ¿Aparecerían efectos indeseables si se ingería resveratrol durante un largo periodo de tiempo?

Este ha sido un reproche tradicional al consumo continuado de resveratrol, no exento de cierta lógica. De hecho, un consumo de elevadas dosis de forma crónica es, como poco, irresponsable.

Hasta ahí, todos de acuerdo. Ahora bien, por ejemplo, cuando bebemos diariamente zumo de naranja estamos ingiriendo altas cantidades de otros polifenoles. Nadie se ha planteado –ni se han documentado con precisión– los efectos de tomar zumo de naranja durante 20 años. Pero no por ello se cuestionan sus efectos beneficiosos. Por otra parte, volvíamos a la vieja paradoja del coñac: tan malo puede resultar tomar una botella de coñac como 10 litros de agua. Otro ejemplo, si me duele la cabeza me tomo una aspirina, pero no se me

ocurre tomarme la caja... En definitiva, cuestión de dosis.

Por tanto, al inicio del desarrollo de este estudio, la cuestión de fondo era determinar si realmente la cantidad de resveratrol que estábamos induciendo en la uva tenía un efecto beneficioso, al tiempo que demostrábamos que no tendría ninguno dañino.

Y otra pregunta adicional: ¿El efecto será solo del resveratrol o más bien se producía gracias a su presencia en el contexto de los otros polifenoles que contiene la uva?

Estos dos ejes han enmarcado nuestras investigaciones en esta línea durante los últimos años.

Porque, si los demás estudios publicados ensayaban con dosis de cientos de miligramos o gramos de resveratrol...¿Sería suficiente con los ocho o diez miligramos que utilizábamos nosotros?

“Nuestro organismo es un mecanismo absolutamente equilibrado, en una perfecta homeostasis (equilibrio), pero desde el preciso instante en que nacemos empezamos a envejecer.”

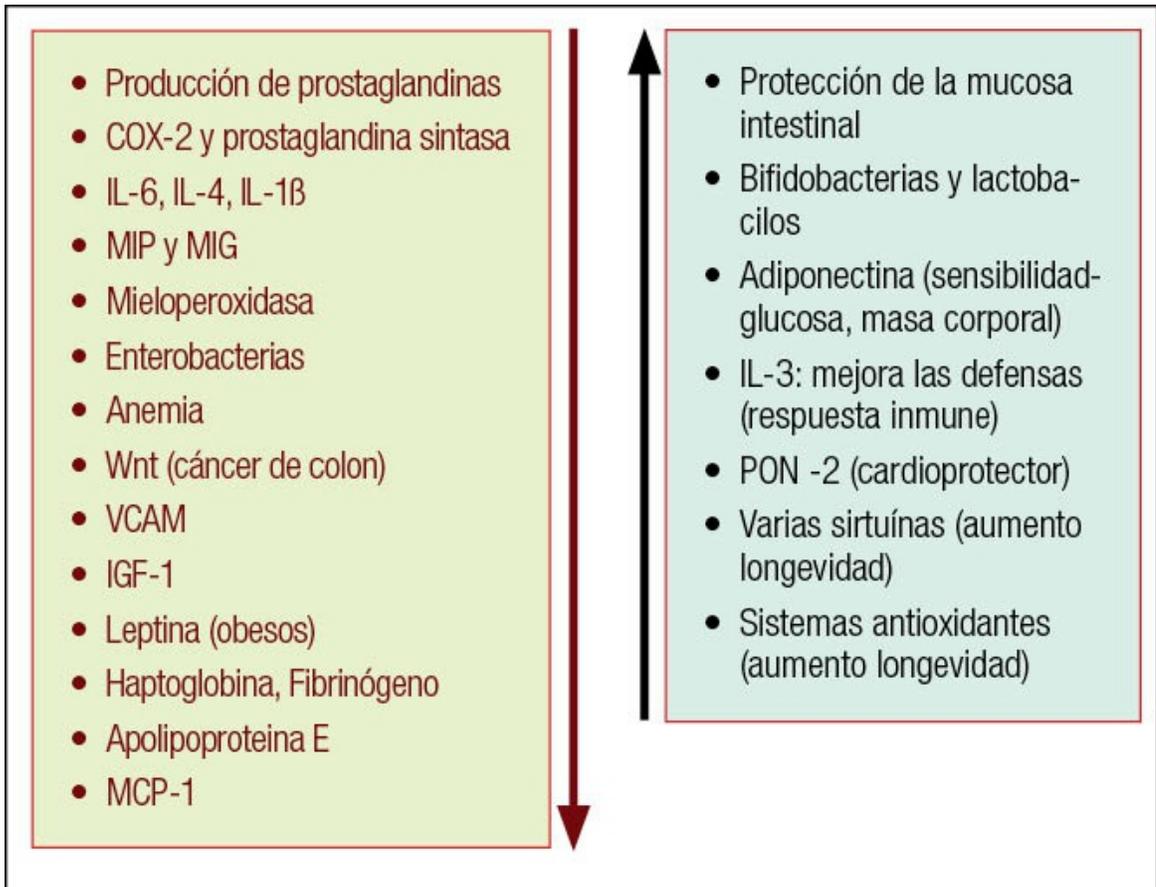
Así que empezamos una serie de estudios en animales donde ensayamos estas dosis, y fuimos los primeros en el mundo en constatar que el resveratrol –aún en esta pequeña cantidad– tenía, efectivamente, un efecto protector en distintos procesos patológicos. Con este primer trabajo, demostramos la verdadera relevancia que podría tener esta molécula si se ingería a una concentración que podría conseguirse a través de la ingesta de un complemento alimenticio.

Desarrollamos un modelo de inflamación en rata (ampliamente validado) y analizamos una serie de marcadores, muchos de ellos extrapolables a otro tipo de procesos, y demostramos un efecto protector, tanto a nivel intestinal como sistémico (resto del organismo) (Larrosa y col. 2009).⁷

⁷ Larrosa, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; González-Sarrías, A.; Selma, V.; Toti, S.; Cerón, J.J.; Tomás-Barberán, F.A.; Dolaro, P.; Espín, J.C. (2009). Effect of a low dose of dietary resveratrol on colonic microbiota, gene expression, inflammation markers and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model. *J. Agric. Food Chem.* 57, 2211-2220.

Y, además de la mejora de numerosos marcadores asociados a inflamación, protección de la mucosa intestinal, regulación de la flora (microbiota) intestinal, etc.; también así comprobamos que con estas dosis estábamos induciendo varias de estas famosas sirtuínas, que, como apuntamos antes, la bibliografía científica

había correlacionado con la protección anti-envejecimiento.



Resumen de efectos comprobados en roedores. (El descenso en rojo y el aumento en negro, indican propiedades beneficiosas).

La relación entre la inducción de sirtuínas y la protección frente a inflamación intestinal fue posteriormente confirmada por otros investigadores.

Hoy en día, y con todos los datos en la mano, seguimos creyendo que la regulación de estas proteínas está vinculada a la protección frente a procesos deletéreos como la inflamación, implicada en el desarrollo de numerosas enfermedades, incluidas aquellas en las que la edad es uno de los mayores factores de riesgo.

Nuestras siguientes iniciativas irían encaminadas a detectar efectos con dosis equivalentes, pero en personas y también usando modelos fisiológicamente más cercanos a los humanos que los roedores, como por ejemplo, el cerdo.

http://youtu.be/XJNAZNF31Rc

The image shows a screenshot of a YouTube video player. At the top, the URL <http://youtu.be/XJNAZNF31Rc> is displayed. The YouTube logo is in the top left corner, and a search bar is in the top right. Below the logo, there is a notification bar that reads: "Este video no está clasificado. Solo pueden verlo los usuarios que tengan el enlace. [Más información](#)". The video title is "Presentación Juan Carlos Espin, Profesor de Investigación del CSIC". Below the title, there are buttons for "RevidoxConfidencial", "Suscribirse", and "No hay videos.". The video player shows a man, Juan Carlos Espin, sitting on a couch. A red overlay at the bottom of the video frame contains a chemical structure icon and the text "Juan Carlos Espin de Gea, Profesor de Investigación del CSIC". The video progress bar shows 0:15 / 2:16. Below the video player, there are buttons for "Me gusta", "Añadir a", and "Compartir". To the right, it says "5 reproducciones" and "Me gusta: 0 No me gusta: 0". Below the video player, there is a description: "Subido por [RevidoxConfidencial](#) el 14/03/2012. Juan Carlos Espin es Profesor de Investigación del CSIC y forma parte del equipo científico que desarrolló Revidox, de laboratorios Actafarma. Escribe el libro 'Revidox Confidencial' con el objetivo de dar a conocer la historia y las experiencias que se suceden detrás de este producto."





2

La
experimentación

Una apuesta personal

Antes incluso del estudio anterior en roedores, y como apuesta de nuestro grupo de investigación por las posibilidades de estos extractos de uva integrales, enriquecidos en resveratrol, nos planteamos solicitar financiación pública a través del Plan Nacional de Investigación de España.

Digamos de entrada que la solicitud de este Proyecto se realizó en el año 2006: tres años antes del lanzamiento comercial de este producto.

Presentamos un proyecto científico orientado a demostrar las posibilidades de este extracto de uva a través de un ambicioso enfoque multidisciplinar, y siempre en el contexto alimentación/salud.

Así nació el proyecto concedido a finales de 2007: *Resveratrol de la dieta como cardioprotector. Biodisponibilidad, metabolismo, modulación de la expresión génica y función cardiovascular en cerdos y humanos* (CICYT-BFU 2007-60576).

El proyecto fue muy bien evaluado y con un generoso presupuesto en costes directos de 313.995 €. Por tanto, las investigaciones asociadas a la demostración de la actividad biológica del producto obtenido bajo patente del CSIC, han sido financiadas en su totalidad con capital público, pues se evaluó muy positivamente la contribución científica esperable de dicho proyecto, así como la potencial transferencia a la industria del proceso con aval científico. Una vez más, investigación independiente, de altura y transferible.

Empezamos a investigar en el cerdo como animal modelo, fisiológicamente mucho más cercano a nosotros que los roedores, y, paralelamente, también iniciamos un estudio clínico en personas.

Por cierto, me complace constatar con orgullo que recientemente ha aparecido un trabajo de revisión sobre el resveratrol (Vang y col., 2011)⁸, donde se hace una especie de decálogo, una lista de asignaturas pendientes sobre la investigación de la molécula: qué es lo que sabemos; adónde vamos; qué falta; cuáles son las carencias reales...

⁸. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, Das DK, Delmas D, Gottfried C, Lin HY, Ma QY, Mukhopadhyay P, Nalini N, Pezzuto JM, Richard T, Shukla Y, Surh YJ, Szekeres T, Szkudelski T, Walle T, Wu JM. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. PLoS One. 2011;6:e19881.

Y me resulta satisfactorio señalar que en esa revisión –publicada en 2011– se identifican tres o cuatro puntos oscuros y demandas necesarias que ya apuntamos en aquel proyecto que diseñamos y redactamos en 2006.

Básicamente nosotros habíamos identificado lagunas en relación a la falta de estudios con resveratrol en humanos, su seguridad tras consumo a largo plazo y sus posibles beneficios como parte de la dieta.



Y en contestar estas preguntas es en lo que queríamos basar nuestro proyecto científico. (Ver citas al final del libro)

El enfoque multidisciplinar del proyecto queda avalado por la participación de veterinarios del Hospital Clínico Veterinario, la Facultad Veterinaria y la Granja Docente Veterinaria de la Universidad de Murcia, reunidos para velar por la calidad científica de todo el estudio en los cerdos; así como personal clínico de

los servicios de Cardiología y Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, implicados en el ensayo clínico.

Y lógicamente, también de todo nuestro equipo de investigación: un total de 12 investigadores (biólogos, bioquímicos, farmacéuticos, tecnólogos de alimentos, etc.), que han participado en diversas tareas relacionadas con este proyecto.

En el estudio en cerdos, nuestro reto era comprobar si, con el consumo de este extracto integral enriquecido en resveratrol (que para abreviar, llamaré de ahora en adelante Stilvid[®]), realmente podíamos constatar beneficios claramente cuantificables.

Y ahora esbozaré dos críticas hacia los ensayos con resveratrol y otros constituyentes de este tipo. Una es que existe cientos y cientos de estudios basados en experimentos «in vitro» (término que usamos para referirnos a las condiciones de laboratorio, sin usar animales o personas).

El problema de estos estudios «in vitro» es que ensayan concentraciones de la molécula en condiciones que jamás se darán fisiológicamente; y además, en contacto con células con las que el resveratrol nunca interaccionará en el organismo de forma directa.

“El reto era comprobar si, con el consumo de este extracto integral enriquecido en resveratrol (que para abreviar, llamaré de ahora en adelante Stilvid[®]), realmente podíamos constatar beneficios claramente cuantificables.”

De ahí se han derivado cientos de teorías que luego es muy complicado rebatir por su cantidad y su influencia en conjunto, pero que en contadas ocasiones se confirman con animales o personas.

Mi segunda observación se refiere a la relación con las dosis usadas en experimentación con animales. Y es que los científicos siempre apostamos por el caballo ganador. Lo más efectivo para poder obtener resultados relevantes en el ensayo es intervenir siempre sobre una patología muy asentada, para «diferenciar bien lo bueno de lo malo», pero, en esa patología, no vas a lograr influir en absoluto con una dosis dietética.

Por eso, se aplica entonces una dosis farmacológica mucho más elevada: ¿Invalida esta observación la ingente cantidad de estudios realizados con este enfoque?

En absoluto. Pero eso sí, que luego no se extrapolen conclusiones sacadas de

esos ensayos, propios de un enfoque farmacológico-terapéutico, al día a día del ciudadano de a pie.

Dicho de otra forma: ¿Qué relevancia tienen esos resultados desde el punto de vista de la alimentación? Quizá con la vista puesta en el desarrollo de un posible fármaco tendrían relevancia, pero no tienen ninguna si los queremos proyectar en los efectos que obtendríamos a través de la dieta.



Porque si estamos hablando de cientos de miligramos o gramos de resveratrol, lo cierto es que tanta cantidad no la vas a poder ingerir habitualmente con ningún tipo de alimentación habitual, de forma que: ¿podemos extraer conclusiones prácticas de dichos resultados?

Y, por lo tanto, ¿de qué sirve saber que una ingente cantidad de una determinada sustancia mejora tal o cual estado si es imposible ingerir dicha cantidad de forma

natural con una dieta practicable?

Por consiguiente, ya no tendremos en cuenta aquí los demás ensayos que contemplan una serie de combinaciones y dosis que no tienen ninguna relevancia en el contexto del binomio alimentación-salud.

“Los ensayos realizados en animales estuvieron siempre supervisados por personal cualificado en la experimentación animal. Todos los protocolos usados fueron aprobados por el Comité Ético de la Universidad de Murcia y por el Comité de Bioética del CSIC.”

Cómo hacer enfermar a un cerdo... pero sin pasarse

Pero, volvamos a nuestro trabajo, cuya meta sí que era conseguir resultados fisiológicamente relevantes y después aplicables en la nutrición cotidiana de millones de personas. Necesitábamos demostrar que estos extractos ejercían efectos cardiosaludables en el contexto de la alimentación diaria.

Teníamos a nuestro favor, el parecido fisiológico entre cerdo y hombre, que hace al cerdo un modelo animal muy apropiado para este tipo de estudios. En nuestra contra, que queríamos provocar un estadio inicial, leve, de aterosclerosis, asociado al paso del tiempo y una dieta inadecuada.

Créanme: no esperábamos que resultara tan complejo.

Los cerdos se revelaron como animales extraordinariamente resistentes. ¿Por qué nuestro empeño de producir un ‘desajuste’ cardiovascular leve e incipiente? Pues, precisamente porque queríamos hacer valer el concepto de «prevención».

¡Qué difícil! ¿Cómo cuantificamos la prevención? Desde el punto de vista de la dieta y de un complemento alimenticio, las mayores probabilidades de ejercer un efecto pasan por su actividad preventiva, en el contexto de un consumo crónico y antes de que una patología se asiente de manera clara, momento en el cual hablamos de pacientes y debemos dejar paso a los fármacos...

En este contexto, el complemento alimenticio podrá ser una ayuda, pero nunca un sustituto de la medicación, como veremos más adelante.

Partiendo de esas premisas, iniciamos la investigación con 30 cerdos, que durante 12 meses fueron alimentados con una dieta muy alta en grasa (G), aportada por sebo vacuno.

Los ensayos realizados en animales estuvieron siempre supervisados por

personal cualificado en la experimentación animal. Todos los protocolos usados fueron aprobados por el Comité Ético de la Universidad de Murcia, por realizarse en las dependencias de la Granja Docente Veterinaria; y también por el Comité de Bioética del CSIC.

Distribuimos los cerdos en diversos grupos: alimentados con dieta normal (CT); solo con la dieta grasa (CT-G); con la dieta grasa más STILVID (G-EU-RES); con otro extracto de uva que no contenía resveratrol; (G-EU) y solo con resveratrol (G-RES).

La pregunta a responder era: ¿Cuál es la contribución específica del resveratrol en ese extracto? ¿El efecto se debe fundamentalmente a los constituyentes normales de la uva, al resveratrol, o a la asociación específica encontrada en STILVID?



Esquema de las dos fases del estudio en cerdo

Recordemos que el resveratrol sigue siendo un compuesto minoritario dentro del extracto, aunque hay que recordar que normalmente está ausente. ¿Ejercería la misma acción el resveratrol solo? ¿Habría un efecto diferencial por el hecho de que estuvieran juntos el resveratrol y el resto de polifenoles de la uva? ¿Es fundamental el concepto de ‘extracto integral de uva’?

Como se ha indicado anteriormente, el cerdo se reveló como un animal extremadamente resistente a una alimentación insana. Los análisis sanguíneos de los animales salían bastante ‘correctos’ y otras evaluaciones que se hicieron tampoco indicaban que los cerdos estuvieran realmente desarrollando

aterosclerosis.

La duda que nos surgió en aquel punto fue: ¿Hasta dónde «endurecemos» la dieta para ver si desarrollamos alguna disfunción? Si nos pasábamos, entrábamos en la dinámica de otros muchos estudios: patología muy clara, pero ninguna posibilidad de influencia en ella desde la alimentación cotidiana; grandes dosis para ver algún efecto, etc.

Es decir, pasaríamos a engrosar la lista de estudios ya existentes.

Sin embargo, analizamos el perfil de expresión de genes (más de 20.000) en células sanguíneas. De una manera coloquial diríamos que es evaluar una gran cantidad de cambios que ocurren en nuestro material genético. Si por el contrario nos vamos a evaluar un efecto final concreto, quizá estamos obviando otros cambios que también están ocurriendo pero que no estamos midiendo. Lamentablemente son técnicas costosas que además implican gran dedicación y esfuerzo, lo que hace que no se puedan usar todo lo que nos gustaría. Con esta aproximación descubrimos que en los cerdos alimentados con STILVID, ocurrían algunos cambios interesantes en la expresión de muchos genes, algunos de ellos especialmente relevantes.

Concretamente, después de ir afinando, evidenciamos que unos genes llamados ‘FABP4’ (en hembras) y ‘FABP6’ (en machos) aumentaban su expresión, digamos que se hacían más evidentes, con la dieta grasa, y este aumento de expresión se veía amortiguado por STILVID (Azorín-Ortuño y col. 2011).⁹

⁹ Azorín-Ortuño, M.; Yáñez-Gascon, M.J.; González-Sarriás, A.; Larrosa, M.; Vallejo, F.; Pallarés, F.J.; Lucas, R.; Morales, J.C.; Tomás-Barberán, F.A.; García-Conesa, M.T.; Espín, J.C. (2011). Effects of long-term consumption of dietary doses of resveratrol on diet-induced mild hypercholesterolemia in pigs: a transcriptomic approach to disease prevention. *J. Nutr. Biochem.* (En prensa; doi:10.1016/j.jnutbio.2011.04.007).

Finalmente pudimos constatar que estas proteínas FABPs están implicadas en el transporte de las lipoproteínas de baja densidad (‘colesterol malo’) cuando están oxidadas (conocidas como LDL-ox) hacia el interior de ciertas células llamadas macrófagos. Estos macrófagos, a su vez, cuando han incorporado estas partículas LDL-ox acaban convirtiéndose en las llamadas «células espumosas», que contribuyen a la formación de la placa de ateroma en los procesos ateroscleróticos.

Por tanto, reducir este hecho era ya un signo muy importante. Más adelante, comprobaremos la trascendencia de este descubrimiento en relación al ensayo clínico en pacientes.

Al final, para asegurar la fiabilidad de los resultados y su relevancia, nos vimos obligados a prolongar el ensayo hasta los 16 meses y así tuvimos que sustituir la grasa en la dieta de los cerdos por aceite de coco, mucho más aterogénico, así como también recurrimos al empleo de otras sustancias que contribuirían a que el animal absorbiera en mayor proporción dichas grasas.



Las dietas sanas y equilibradas, los alimentos frescos y naturales y el ejercicio son la base para una mayor longevidad.

Finalmente, por limitación de tiempo y presupuesto, procedimos a finalizar este ensayo y comprobar si la dieta aterogénica (DA) había afectado de forma comprobable a vasos sanguíneos como la aorta, porque... Pese a nuestros esfuerzos... ¡Los marcadores de la sangre seguían sin arrojar resultados

concluyentes!

Además, en esta siguiente fase, alimentamos a otro grupo de cerdos con pienso normal y suplementado con STILVID (CT-GE-RES).

“El cerdo se reveló como un animal extremadamente resistente a una alimentación insana.”

Este nuevo grupo nos serviría para averiguar cómo afectaba el producto a un cerdo adulto, en el que quizá incluso se apreciaran signos de **arteriosclerosis**. (Me refiero aquí al endurecimiento de las arterias en relación a procesos de calcificación asociados a la edad, que no deben confundirse con la **aterosclerosis**: estatus de inflamación crónica, mucho más complejo).

No olvidemos en ningún momento que las dosis administradas eran extrapolables a consumo humano.

De todos estos hechos debe extraerse una primera conclusión. Hemos padecido un verdadero calvario por el hecho de querer simular una situación lo más extrapolable posible al contexto alimentación/salud.

Esto nos causó mucha desazón. Mientras nosotros seguíamos con este enfoque, las publicaciones de otros investigadores se sucedían sin cesar en todo el mundo.

Si a esto añadimos que, de estas investigaciones dependía la presentación de una Tesis Doctoral y la justificación en parte del Proyecto Nacional concedido, ¡Pues se trataba de un plus de ansiedad para el investigador responsable!

Finalmente, hubo suerte. En los cerdos alimentados solo con la dieta aterogénica, la aorta presentó una serie de características típicas de un estado inicial de aterosclerosis, corroborado por los expertos anatomopatólogos veterinarios participantes.

Pero lo mejor es que pudimos constatar diferencias entre los grupos de cerdos en función de la dieta que habían consumido.

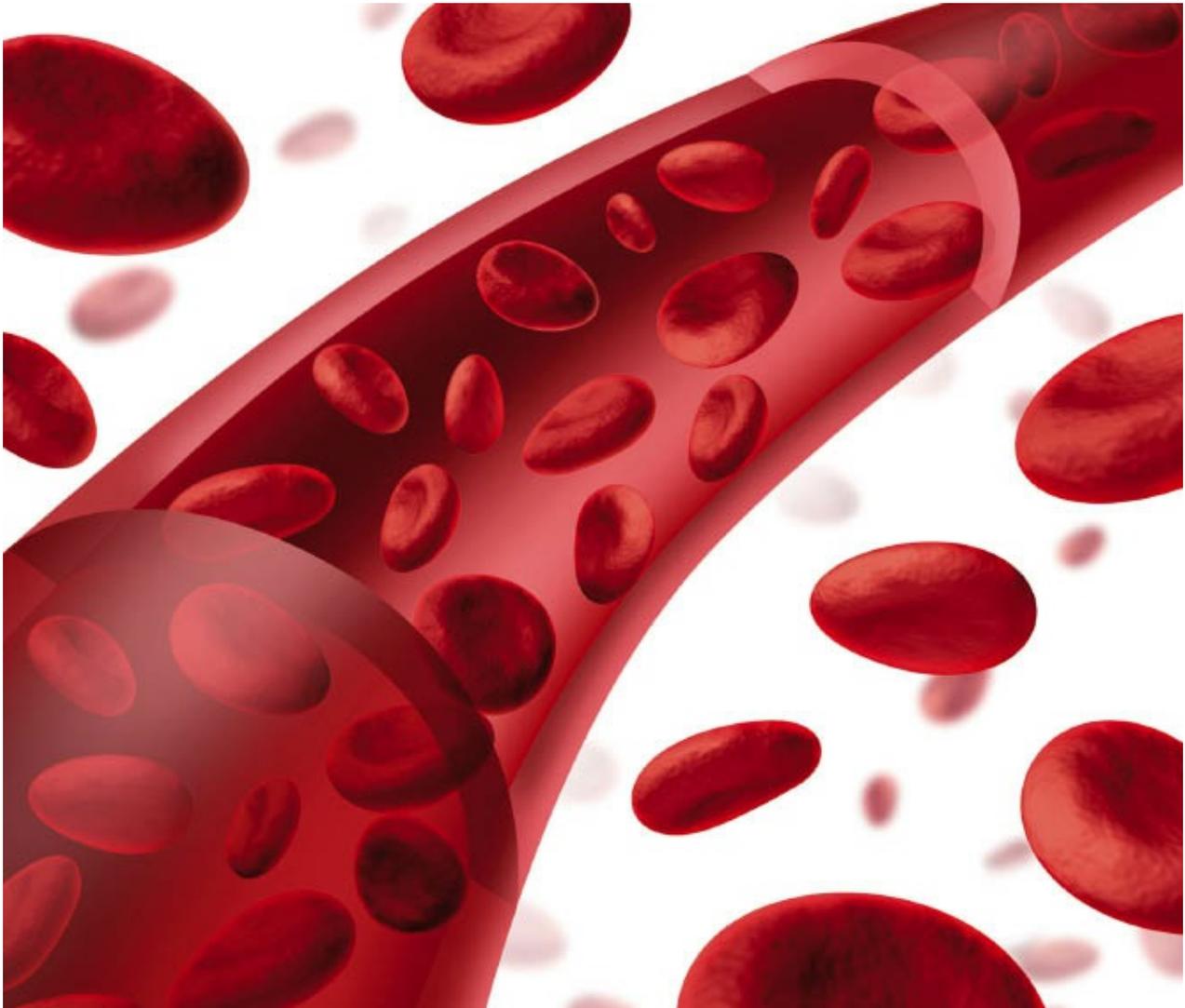
Protector de arterias

Los resultados mostraron que los mejores efectos se dieron con STILVID: en el resveratrol solo y en el grupo de la uva convencional los efectos fueron bastante más discretos.

La asociación específica de activos presentes en el extracto integral de uva,

STILVID, fue el tratamiento realmente eficaz en amortiguar un proceso ateroesclerótico incipiente, originado por el consumo continuo de una dieta inadecuada a lo largo del tiempo. Por tanto, habíamos obtenido unos resultados relevantes y que podían ser extrapolados a personas.

Pero constatamos, además, otro efecto interesante en el grupo alimentado con pienso normal (una dieta equilibrada en el cerdo) y STILVID al analizar las aortas de estos animales –no olvidemos que ya eran adultos y normalmente no se permite a los cerdos llegar a esa edad, pues se destinan a consumo humano– evidenciamos claros signos de arteriosclerosis, es decir, engrosamiento arterial y ligero depósito de grasa asociado al paso de los años.



De manera interesante, en el grupo que había consumido STILVID, esos efectos habían disminuido. Es decir, constatamos un efecto protector en el que la única variable fue la edad del animal.

El efecto ya estaba visto, pero, ¿cuál era el mecanismo o el origen de este beneficio?, ¿podríamos identificar y cuantificar un mecanismo en el proceso tan incipiente de aterosclerosis? Nuestro siguiente paso fue evaluar si el estrés oxidativo tenía algo que ver con el estado de esas aortas.

Pero el concepto de «estrés oxidativo», cada vez más relevante, merece un epígrafe para su explicación.

O equilibrio o estrés

Nuestro cuerpo, en la dinámica por mantener su homeostasis o equilibrio, está constantemente produciendo unas sustancias altamente reactivas, pues tienden a interaccionar con otros compuestos. Estas especies reactivas se agrupan en varios tipos: de oxígeno, de nitrógeno, de cloro... La producción de estas especies es algo inherente a nuestro metabolismo, y que se origina por la propia respiración o en la defensa de nuestro organismo ante patógenos.

“El envejecimiento es un complejo proceso, que se manifiesta en un organismo a distintos niveles: genético, molecular, celular, orgánico y sistémico.”

Estas especies reactivas, altamente inestables, tienden a buscar su estabilidad y lo hacen reaccionando con estructuras celulares, proteínas, membranas, etc., pudiendo de ese modo acarrear la muerte de la célula.

Cuando el equilibrio entre la generación de estas especies reactivas y los mecanismos que tenemos para intentar repararlo se inclina a favor de las primeras, entonces hablamos de «estrés oxidativo». Nótese que hablamos de especies reactivas, entre las cuales se encuentran los famosos «radicales libres». Por tanto, todos los radicales libres son especies reactivas, pero no todas las especies reactivas son «radicales libres».

Y nuestro organismo tiene una manera de defenderse de ese estrés oxidativo, mediante una serie de barreras primarias que lo previenen y atajan su formación. En segunda instancia, contamos con otras barreras secundarias, en las que, aunque ya se hayan formado esas especies reactivas, podemos intentar eliminarlas. En este apartado, se incluirían, entre otros, los compuestos con actividad antioxidante que se ingieren en la dieta (incluyendo los polifenoles). Y, por último, nos queda una barrera terciaria, en la que, incluso cuando ya se ha producido el error, todavía tenemos mecanismos para intentar repararlo.

El estrés oxidativo se sitúa en el origen y desarrollo de numerosos procesos patológicos, aunque en la actualidad se trata de una especie de comodín o cajón

de sastre siempre culpable, que se suele utilizar para explicar quizá demasiados procesos relacionados con el deterioro progresivo de nuestro organismo con la edad.

“El estrés oxidativo se sitúa en el origen y desarrollo de numerosos procesos patológicos, aunque en la actualidad se trata de una especie de comodín o cajón de sastre siempre culpable.”

Es cierto que son muchas las evidencias que apuntan a la intervención del estrés oxidativo en esos procesos, pero no olvidemos que se trata solo de una parte de la historia. Hay más protagonistas que participan en la génesis y desarrollo de las enfermedades que estudiamos.

Porque, además del estrés oxidativo, existe otro gran actor que interviene en el desgaste progresivo de nuestro organismo y que está implicado en multitud de patologías, especialmente aquellas en las que la edad es uno de los principales factores de riesgo. Me refiero a la «inflamación crónica de bajo grado».

Es decir, no se trata de una inflamación aguda, como la que observaríamos en un simple flemón, y en la que nuestro organismo reacciona de manera rápida, sino que es una inflamación crónica, que aparece de forma gradual, persiste y degrada numerosos procesos, que, de ese modo, pueden conducir a graves enfermedades.

Por ejemplo, el desarrollo de obesidad es un perfecto caldo de cultivo para que ocurra esta inflamación de grado bajo y las complicaciones asociadas. Sabemos que interviene en patologías crónicas degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y participa, además, en el desarrollo de tumores.

En la génesis del desgaste humano

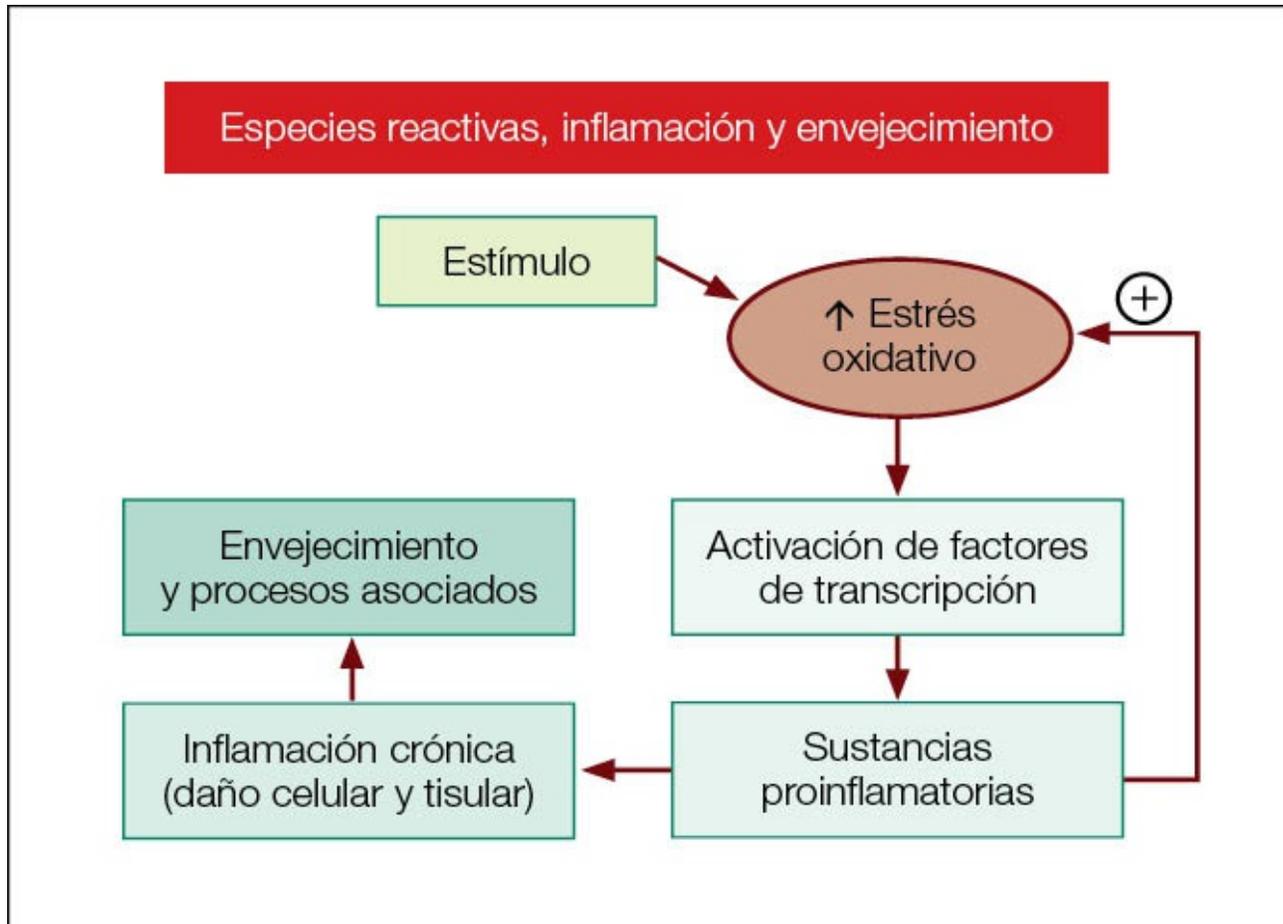
El envejecimiento es un complejo proceso, que se manifiesta en un organismo a distintos niveles: genético, molecular, celular, orgánico y sistémico. Podríamos decir que existe una acumulación de diversos cambios deletéreos, de desgaste, en células y tejidos conforme avanza la edad y que aumentan de manera crítica la aparición de diversas patologías crónicas, más o menos severas, con un único e ineludible final que es la muerte.

La teoría del ‘estrés oxidativo’ sostiene que existe una acumulación progresiva e irreversible de daño causado por las especies reactivas, de manera que afecta de forma crítica en el proceso de envejecimiento y contribuye a minar nuestras funciones; aumentar la incidencia de enfermedades; disminuir nuestra calidad de

vida y, finalmente, a reducir nuestra esperanza de vida.

Ya sabemos que todo es matizable, y soy el primero en no resignarme a las verdades absolutas tal y como he mencionado anteriormente, pero creo que existe muchísima literatura científica en relación a la contribución del estrés oxidativo como factor determinante en la evolución del envejecimiento.

Pero volvamos ahora a nuestro ensayo en cerdos y en la búsqueda de mecanismos responsables de los efectos protectores observados.



Relación entre estrés oxidativo, inflamación, envejecimiento y enfermedades asociadas

Procedimos a la medición de especies reactivas acumuladas directamente en el tejido de la aorta. Concretamente evaluamos un tipo de especie reactiva (anión superóxido) que está relacionado con la formación de otras sustancias que finalmente disminuyen la acción del óxido nítrico, conocido vasodilatador.

Y, efectivamente, en las arterias de los cerdos alimentados solo con la dieta aterogénica se detectó gran cantidad de estas especies: más del triple que en los cerdos alimentados con su pienso estándar. Por tanto, quizá no sea la única

causa, pero sí que parece claro que esta acumulación de especies reactivas está relacionada con los estadios tempranos de aterosclerosis detectados en los cerdos.

Cuando la dieta de los cerdos, además de los ingredientes aterogénicos, contenía STILVID, la acumulación de las especies reactivas se situó prácticamente al nivel observado en los piensos control sin dieta aterogénica.

Y el mismo efecto se comprobó cuando se administró extracto de uva sin resveratrol (a partir de uva no tratada con UVC). En cambio, en los cerdos cuya dieta aterogénica se suplementó con resveratrol solo, apenas hubo diferencias, demostrando así los efectos mucho más discretos del resveratrol como molécula aislada.

¿Qué deducimos? Pues que el potencial antioxidante de otros polifenoles de la uva es remarcable y que a ellos se debe principalmente.

Por el contrario, el resveratrol posee unos efectos antioxidantes discretos. ¿Y qué más? Pues que ahí surge otra pregunta: ¿Por qué el efecto en los síntomas de aterosclerosis evaluado en las aortas fue más evidente con STILVID?

Bien, está claro que el estrés oxidativo jugaba un papel importante pero no era lo único que debía estar contribuyendo al desarrollo de la aterosclerosis.

Y aún hay más... ¿Os acordáis que había un grupo de cerdos que consumió pienso normal junto con STILVID? Pues ahí lo interesante es que observamos un descenso de casi la mitad en la acumulación de estas especies reactivas en la arteria.

¿Qué significa ese efecto? Que fuimos capaces de disminuir especies reactivas que normalmente se producen en el organismo de forma inherente a la edad (cerdos «viejos»), por efecto de la digestión, respiración, etc., tal y como indicamos anteriormente.

Es decir: lograr un experimento que reprodujera mejor las condiciones de nuestra vida cotidiana resulta casi imposible.

Estos resultados demuestran que el resveratrol por sí solo posee propiedades antioxidantes discretas, sin embargo, dentro de la formulación específica de STILVID, se consiguen efectos anti-aterogénicos que no pueden explicarse ni con la uva ni con el resveratrol por separado y que, además, es capaz de disminuir el estrés oxidativo y la arteriosclerosis asociados a la edad.



“Por tanto... mucho más que un antioxidante. Y es que para antioxidante ya tenemos a la vitamina C.”

Por tanto... mucho más que un antioxidante. Y es que para antioxidante ya tenemos a la vitamina C.

¿Qué otros mecanismos influyen para justificar la diferencia en el efecto anti-aterosclerótico observado?

Aún no está del todo claro. Evaluamos los cambios de expresión de más de 20.000 genes en células sanguíneas para explorar diferencias, usando la misma técnica antes referida. Y las hallamos.

Sin embargo, aún estamos investigando otros mecanismos. En principio, STILVID también era capaz de modular ciertas sustancias del organismo implicadas en la regulación de la respuesta inflamatoria. Por tanto, en la acción combinada antioxidante/antiinflamatoria reside el mayor efecto observado.

La dificultad para encontrar un mecanismo claro viene asociado al estadio temprano de aterosclerosis. Es una prueba más de la dificultad de desarrollar investigaciones dentro de un contexto tan similar al habitual en la realidad cotidiana. Es decir, dosis realistas en alimentación, consumo durante largo tiempo y prevención.

Ya es un éxito apreciar efecto a través de una aproximación de la dieta, pero encontrar un mecanismo nítido que lo justifique suele ser más que complicado.

De manera que, como los científicos siempre decimos: «Aún queda mucho por investigar».

Quizá, en relación a todo esto, podríamos de nuevo recordar lo que hemos acuñado como «Paradoja del resveratrol» (baja biodisponibilidad, pero alta actividad).

Seguirle la pista a los constituyentes normales de la uva o al resveratrol, con la baja dosis ingerida por los cerdos, fue poco menos que imposible, a pesar de que nuestro grupo es un referente internacional en este tipo de analítica y cuenta con la tecnología más avanzada de la que se dispone en el mundo.

Es decir, buscamos posibles «responsables», pero no los encontramos; y, sin embargo, el efecto se daba y era medible y constatable científicamente, como hemos puesto de manifiesto nosotros y otros numerosos estudios.

Qué duda cabe que aún hace falta tiempo para encontrar la molécula o derivados, dentro del organismo, responsables de esos efectos. Porque, no olvidemos que estos constituyentes de la uva, incluido el resveratrol, sufren un metabolismo rápido, se modifican y, desde luego, no se encuentran tal cual se ingieren circulando por sangre o llegando a tejidos en concentraciones relevantes que sirvan para explicar claramente los efectos observados.

Por tanto, se constató que STILVID, ingrediente clave usado en la formulación de REVIDOX, poseía capacidad para prevenir estadios tempranos de aterosclerosis asociados a una dieta inadecuada.

Los dos ejes de la vejez

Existen muchas investigaciones sobre las causas de enfermedad y de mortalidad, pero son necesarias más sobre envejecimiento y senescencia'

RITA LEVI-MONTALCINI Premio Nobel de Medicina-1986

Y ahora: ¿Definimos «envejecimiento»?

Tiremos de libro:

«Conjunto de cambios fisiológicos del organismo que se producen con el paso del tiempo y que conllevan un detrimento en sus funciones».

No está mal, pero vamos a detenernos en detallar esa definición un poquito más.

Podemos decir que tenemos lo que se denomina una «edad biológica» (que podríamos definir como el conjunto de nuestras condiciones fisiológicas... Digamos, «el cómo está tu organismo y cómo te sientes»). Y también tenemos una «edad cronológica» («cuántos años tienes»).

Cuando nuestras condiciones fisiológicas se retrasan respecto a la edad cronológica: «¡Amigo mío, parece más viejo!» Por el contrario, cuando la edad biológica se adelanta a la cronológica... («¡Chico! ¡Si parece más joven!»)



Pues bien, el paso del tiempo causa la acumulación de procesos de desgaste que llevan a un desajuste entre estos dos tipos de edades.

Y creo que en el concepto «antienvjecimiento» es donde debemos incidir: mejorar, ralentizar, disminuir ese conjunto de factores que se desregulan con el paso de la edad y que desajustan esas dos edades: la biológica frente a la cronológica; y que aumenta la incidencia de diversos procesos patológicos.

Parece esto más razonable que no ensayar con cerdos o personas durante 20 años para evaluar si los organismos envejecen más o menos (ya que por otro lado, los investigadores ¡podríamos morir de viejos antes de terminar el experimento!). Por tanto, nuestro mensaje no es «vivir más años», sino incidir positivamente en procesos que influyen en ese envejecimiento.

“Nuestro mensaje no es «vivir más años», sino incidir positivamente en procesos que influyen en ese envejecimiento.”

Y es que en el envejecimiento intervienen multitud de procesos (es multifactorial); es universal (nadie escapa a él: ni la mosca ni el elefante); y también –lamento comunicarlo por si alguien no se había enterado todavía– es inevitable (como los impuestos).

Perdemos agua, elasticidad, visión, audición, velocidad de reacción y músculo, mientras que acumulamos grasa y aumento de la presión arterial, glucosa y colesterol en sangre.

¡Vaya panorama! ¡Pero sucede! Aunque en el día a día no lo percibimos hasta que un dolor en la espalda o en la rodilla te sorprende («A mí, que siempre he cargado con todo»); o te das cuenta de repente de esa arruga en la frente; o ese «michelín» rebelde («Imposible, si yo como de todo y no engordo»); o, cuando vuelves a ver a ese amigo diez años después, y piensas: «¡Qué viejo está!»... («Porque yo me conservo mucho mejor... ¿O no?»).

Pues me temo que deberíamos releer el párrafo anterior en relación a lo «universal e inevitable».

Aún así, no perdamos la esperanza. No todos envejecemos por igual, pero ¿podemos actuar para que se adelante la edad cronológica a la biológica?

Envejecimiento Programado y No Programado

Con el fin de ilustrar hasta qué punto tenemos margen de maniobra en este aspecto, podemos introducir el término de «envejecimiento programado» para referirnos a aquello que lo hace universal e inevitable, y que, en gran medida, viene condicionado por nuestro material genético.

Hay insectos que viven un día como adultos y galápagos gigantes que pueden vivir más de 100 años.

Pero existe otro «envejecimiento no programado», el que puede ser potenciado, disminuido, modulado... Y aquí tendríamos toda la batería de factores en que podemos intervenir y que, efectivamente, pueden modular este envejecimiento no programado: la dieta, sufrir o no enfermedades, hábitos saludables, ejercicio, condiciones socio-sanitarias, etc.

Las evidencias para saber hasta qué punto prima un tipo u otro de

envejecimiento en la esperanza de vida de las personas no son fáciles de estudiar.

En Estados Unidos se realizó un estudio en el que se comparó la esperanza de vida de gemelos que no habían vivido en el mismo lugar y que habían llevado distintos hábitos de vida.

Sorprendentemente se concluyó que este envejecimiento no programado influía en un 75% en el estado de las personas, y por tanto, los hábitos en general eran extremadamente importantes.

“El envejecimiento no programado influía en un 75% en el estado de las personas, y por tanto, los hábitos en general eran extremadamente importantes.”

Personalmente no sé hasta qué punto es representativo ese porcentaje, porque se ha investigado poco este aspecto, debido en gran medida al tiempo de seguimiento y el gran número de individuos que hay que observar con características muy singulares.

Son muchas las teorías relacionadas con el envejecimiento: división celular limitada (acortamiento de telómeros); acumulación de errores en ADN; debilitamiento inmunológico y endocrino... Pero yo destacaría nuevamente por su papel en ese envejecimiento no programado, y como causa y desarrollo de patologías asociadas a la edad, el estrés oxidativo y la inflamación crónica de bajo grado.

Existen numerosos estudios que evidencian el aumento de este estrés oxidativo e inflamación de bajo grado en personas ancianas. De hecho, hace unos años surgió un neologismo, fruto de la unión de dos palabras inglesas: «inflammation» (inflamación) y «aging» (envejecimiento).

La nueva palabra resultante fue «inflamaging» y hacía referencia a esta inflamación crónica que se va evidenciando con el paso de los años. Este proceso está protagonizado por el desajuste de una serie de marcadores que también participan en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, como, por ejemplo, las cardiovasculares.

Y esto suena interesante...

Antes cerdos, ahora con personas

Volvamos de nuevo con nuestra experimentación. A ver cómo me sale esta parte.

Porque aquí me juego también su juicio al final del libro sobre el sambenito de los científicos: no saber explicar lo que hacemos.

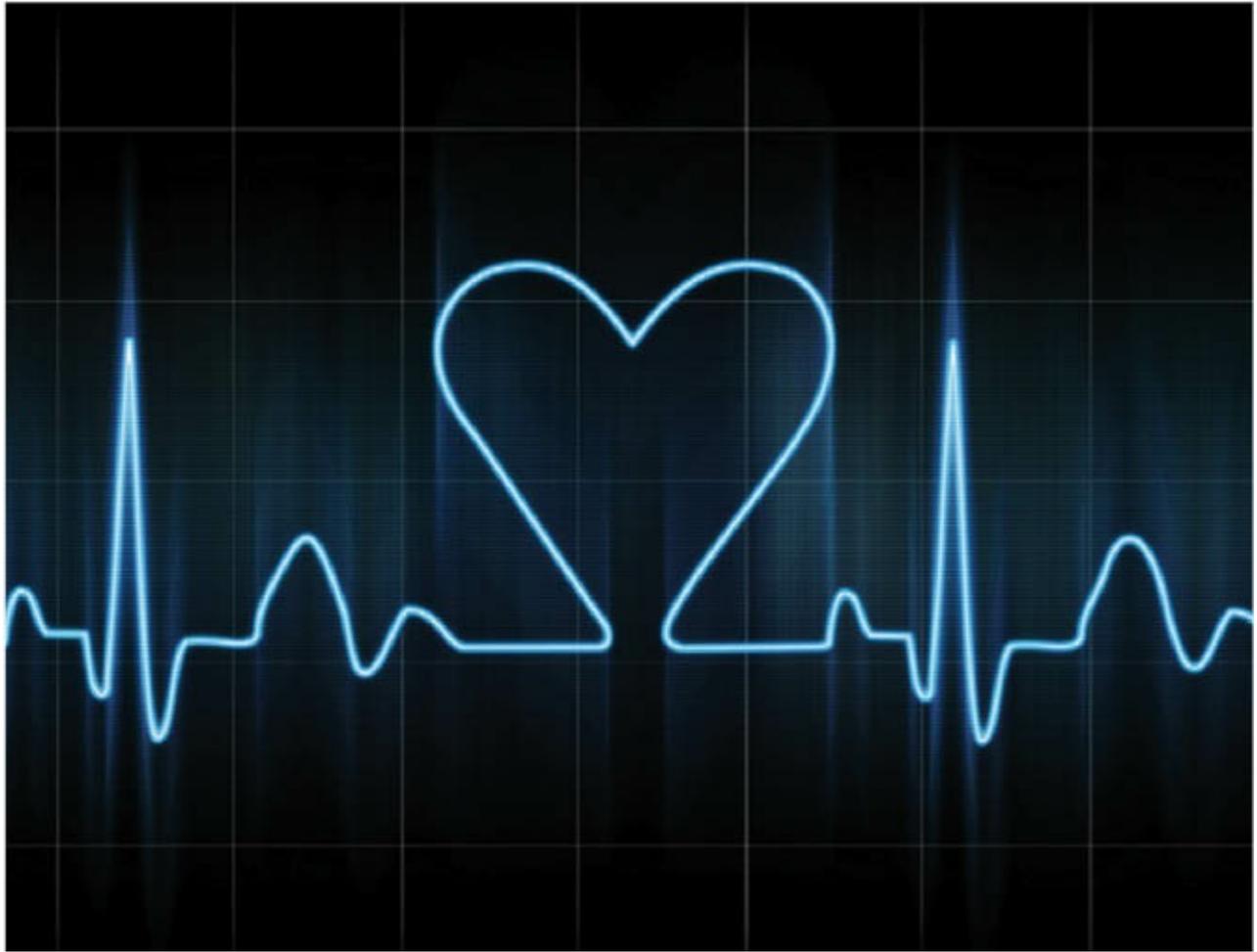
La aproximación que seguimos en paralelo al experimento de los cerdos fue evaluar los efectos en personas. Pero, ¿qué medimos? Si el individuo está sano, ¿qué vamos a cambiar?, o mejor expresado:

¿Cómo evaluamos lo que no queremos que pase? ¡Vaya! Esto no parece fácil.

Si yo tengo una persona enferma y uso un medicamento, busco una cura a esta enfermedad y mido aquellos marcadores relacionados con la enfermedad. Sin embargo, nosotros queremos situarnos en el contexto de prevención, alimentación y salud. Y algo importante: ¿Cuánto tiempo de experimentación debe llevar un estudio así? Ni el tiempo ni el presupuesto disponibles eran infinitos.

Es evidente que no se pueden realizar en personas intervenciones nutricionales que supongan un perjuicio para su salud. Aparte del sentido común, los comités éticos que finalmente aprobaron los ensayos nunca habrían dado el visto bueno. Es decir, no podemos simular el ensayo de los cerdos en personas, porque ingerir tal cantidad de grasas podría ser peligroso.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte prematura en Estados Unidos y Europa. Aunque se están realizando avances considerables, las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud prevén que 24 millones de personas morirán por enfermedad cardiovascular en 2030.



El aumento de esperanza de vida en la población es cada vez mayor, y no olvidemos que este es un gran factor de riesgo en la aparición de estas enfermedades. A pesar de esta predicción desfavorable, los estudios realizados a largo plazo identifican claramente una menor incidencia en personas con hábitos de vida saludable, tales como ejercicio físico regular, consumo moderado de vino, dieta con alto contenido en frutas y hortalizas, bajo consumo de carne roja y grasas, así como ausencia de tabaco, drogas, etc.

Por tanto, aunque estas enfermedades también pueden tener condicionamiento genético, qué duda cabe que muchas de ellas pueden prevenirse o se puede amortiguar su impacto mediante esos hábitos saludables.

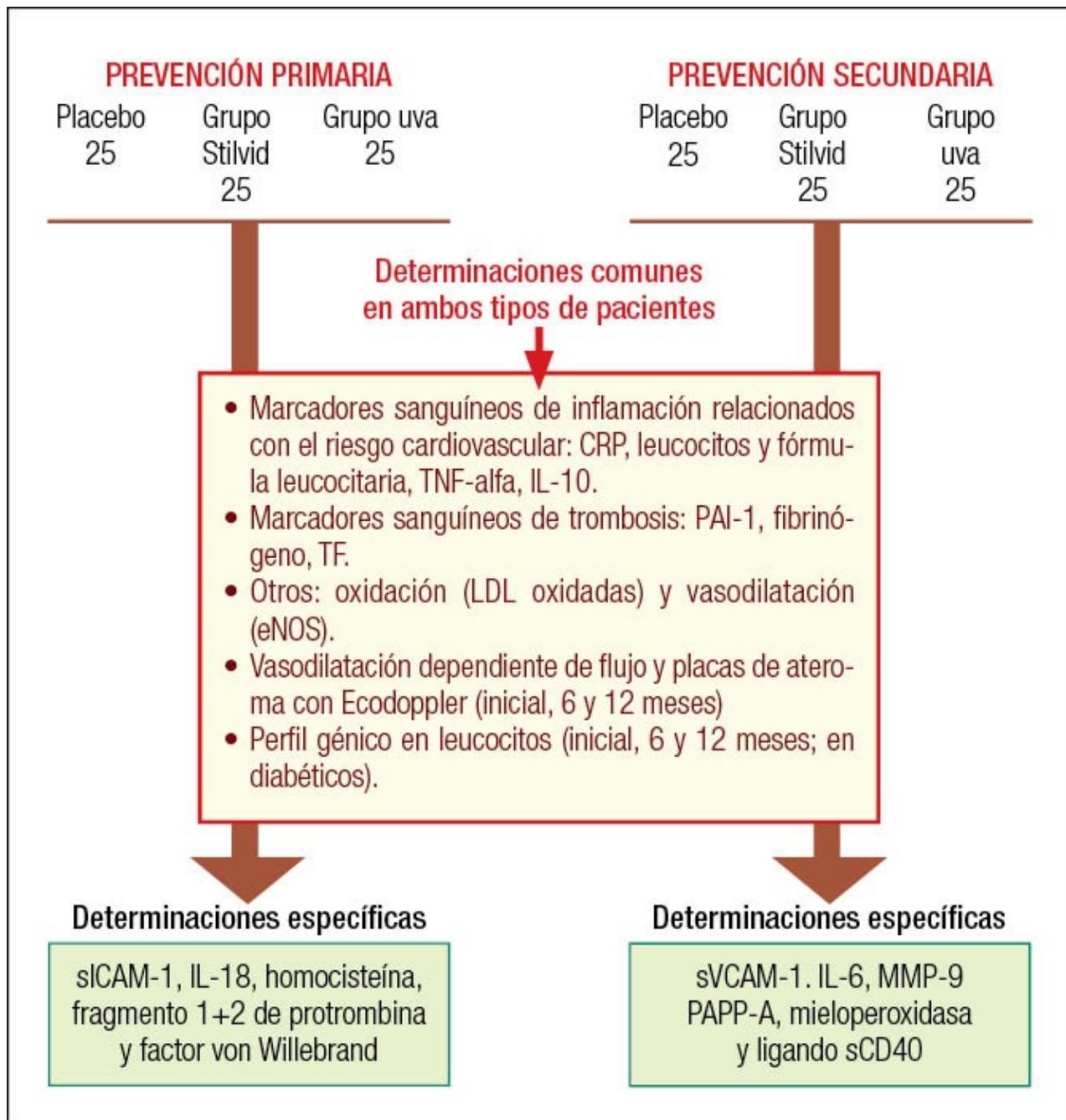
Necesitábamos un «modelo» que nos permitiera evaluar marcadores relacionados con enfermedades cardiovasculares, que –se había constatado– empeoraban con el paso de los años. No olvidemos que la edad es uno de los principales factores de riesgo en estas enfermedades.

Por tanto, y asesorados por los cardiólogos participantes en el ensayo, elegimos

dos tipos de pacientes de riesgo cardiovascular. Por un lado, personas de «alto riesgo» por la acumulación de factores de riesgo (obesidad, diabetes, tabaquismo, etc.), pero que no habían sufrido ningún tipo de episodio cardiovascular adverso hasta el momento.

Estaban siendo medicados para mantener estos factores de riesgo a raya. Estos pacientes están encuadrados en la que se denomina «prevención primaria de riesgo cardiovascular» y eran los idóneos para nuestro ensayo por varios motivos: no presentaban una patología extrema, podríamos cuantificar posibles cambios de esos marcadores y no menos importante, también constatar si existía algún tipo de interacción con su medicación.

Sin embargo, muchos de estos pacientes son «rebeldes» (según los cardiólogos) y a veces cuesta reclutarlos para un ensayo clínico. En gran medida se debe a que muchos presentan varios factores de riesgo (alto colesterol en sangre, tabaquismo y obesidad, por ejemplo), y ellos mismos no se consideran enfermos, porque son asintomáticos.



Diseño del ensayo clínico realizado en pacientes de prevención primaria y secundaria de riesgo cardiovascular

Por tanto, siguiendo el consejo de los cardiólogos, también incluimos en el ensayo a otro grupo de pacientes que ya habían sufrido algún evento cardiovascular (infarto, angina estable, etc.), obviamente ya estaban polimedcados y habían sido encuadrados en la llamada «prevención secundaria de riesgo vascular».

En este caso, el objetivo obvio es evitar futuros eventos adversos. Personalmente

no tenía muchas esperanzas en este grupo, porque se separaban notablemente de nuestra idea inicial de prevención. Aún así, se procedió también a su reclutamiento.

Se inició el ensayo en paralelo, con ambos tipos de pacientes. El tiempo del ensayo sería un año, donde consumirían, aparte de su medicación habitual, una cápsula diaria los 6 primeros meses, y 2 cápsulas diarias los siguientes 6 meses hasta completar los 12 meses del ensayo.

Considerando que cada semana se incorporaban 2, 3, 4 pacientes –no más– y que, a partir de ahí, empezaba el ensayo para cada uno de ellos durante un año... ¡Buf!

¡Vaya apuesta que acabábamos de hacer! Porque al hacer «cuentas» me salía que entre reclutamiento, seguimiento, determinaciones, repeticiones, interpretación de datos, redacción de resultados... Aquí teníamos como poco para un año y pico largo... Y me equivoqué: el ensayo se alargó hasta casi los tres años.

A las pocas semanas de anunciar que empezábamos el ensayo, había gente que ya me preguntaba: «Oye, perdona, ¿se sabe algo de los resultados en personas?» ¡Madre mía!, ¿cómo le explico yo a este señor que mejor hablamos dentro de dos años?

Y en este sentido, también ha sido mucha la presión mediática recibida por el interés en saber los resultados. Había de todo, incluso gente que «dudaba que eso se estuviera haciendo»... En fin, que no duden por favor, estos estudios llevan mucho tiempo.

“El ensayo fue ‘triple-ciego’, es decir, ni los pacientes, ni los cardiólogos, ni los científicos encargados de las determinaciones y análisis estadísticos sabían los códigos de las cápsulas que estaban ingiriendo los pacientes.”

El ensayo fue placebo-controlado, es decir, un grupo de pacientes consumiría cápsulas rellenas solo de excipiente neutro. Además, pretendíamos averiguar qué contribución específica tenía el resveratrol en el contexto del resto de constituyentes de la uva.

Para ello, otro grupo de pacientes consumió el extracto de uva sin tratar con UVC (sin resveratrol inducido), y por último, otro grupo consumió STILVID.

De haber hecho el ensayo con solo placebo frente a producto, nos habría quedado la duda de si la uva convencional también podría haber ejercido el mismo efecto.

El ensayo fue ‘triple-ciego’, es decir, ni los pacientes, ni los cardiólogos, ni los científicos encargados de las determinaciones y análisis estadísticos sabían los códigos de las cápsulas que estaban ingiriendo los pacientes. Solo dos personas, conocíamos estos códigos y sólo se desvelaron al resto del equipo una vez llegado el momento de interpretar todos los resultados.

Este ensayo se registró en la base de datos más importante del mundo en ensayos clínicos, ‘clinicaltrials.gov’ perteneciente al Instituto de la Salud de Estados Unidos, con el número de referencia NCT01449110. El diseño del protocolo seguido en este estudio corresponde a los mejores estándares que existen para los ensayos clínicos. El ser ‘triple-ciego’ garantiza una independencia absoluta de los resultados frente al que obtiene datos, analiza o trata al paciente. Que sea ‘aleatorio’, al azar, significa que los pacientes se iban reclutando sin seguir ningún tipo de orden pre-establecido en el orden por el cual los pacientes debían incorporarse a uno u otro grupo. Que sea placebo-controlado es clave, porque de esa manera todos los pacientes se sentían tratados de igual forma (el efecto placebo es aquel que percibe una persona sin estar justificado por la composición de lo que se ingiere). A veces puede incluso mejorar ciertos síntomas clínicos. Además, es inevitable que una persona se pueda ‘sentir mejor’ por el hecho de participar en un estudio y creer que está ingiriendo algo bueno, que le hagan más análisis, que se le cite más veces, que se sienta más controlada, etc. Por último, el seguimiento tan largo, de un año, considerando el tiempo que lleva el reclutamiento de los pacientes (no todos empiezan y acaban a la vez), es algo casi insólito en un ensayo realizado con un complemento alimenticio.

Finalmente reclutamos 75 pacientes de prevención primaria y otros 75 de prevención secundaria, tras cumplir en ambos casos unos criterios de inclusión y exclusión claramente establecidos. Se obtuvieron muestras de sangre al inicio, 6 meses y 12 meses. Además, en cada entrevista, los cardiólogos preguntaban incidencias a los pacientes.

Un punto importante, que puede parecer de poco interés para la opinión pública, es el análisis estadístico que se hace de los resultados. Me refiero a saber cuán real (representativo) es lo que estoy obteniendo, considerando todos los factores del ensayo (número de pacientes; qué se está evaluando; la medicación; el tiempo de tratamiento; etc).

No entraré en detalles áridos, pero sí remarcaré que se usó un modelo estadístico muy riguroso y que los resultados obtenidos han sido interpretados ya descartando la influencia de la edad, sexo, tipo de medicamento usado, factor de riesgo de cada paciente, etc.). Nuevamente, rigor.

En los pacientes de prevención primaria (alto riesgo pero aún sin haber sufrido ningún evento adverso), quizás el principal objetivo en práctica clínica es mantener los niveles de lípidos en sangre (LDL, colesterol total, etc.) en unos rangos que previamente han sido consensuados por la comunidad médica para estos casos (guías médicas para la prevención primaria de riesgo cardiovascular).

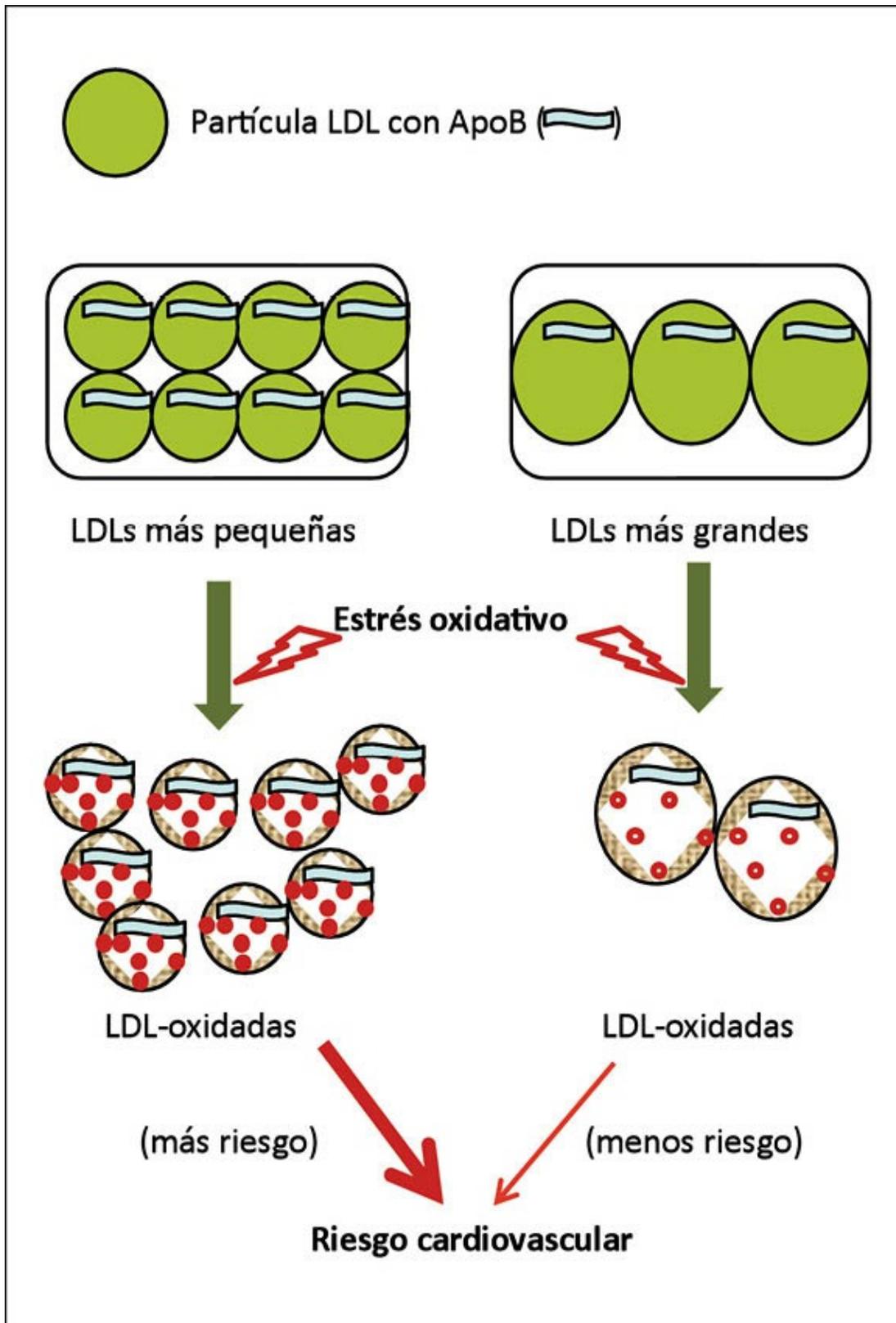
Concretamente es objetivo primordial mantener en dichos niveles óptimos la concentración de partículas LDL (lipoproteínas de baja densidad o ‘colesterol malo’). Este indicador es asumible para la medición rutinaria y masiva en hospitales.

Sin embargo, esto no es tan sencillo, y en pacientes donde se han alcanzado y mantenido estos niveles óptimos de LDL, también pueden ocurrir eventos cardiovasculares, y es que intervienen otros actores importantes, los cuales han protagonizado uno de los resultados más importantes de nuestro estudio desde el punto de vista de seguimiento clínico. Estas partículas LDL, no solo cuentan por la concentración en que se hallan, sino también por su tamaño. Es decir, en una misma concentración, podemos tener menor número de LDL «grandes» o mayor número de LDL «pequeñas».

Quizás en el análisis que nos han hecho podemos observar un nivel de LDL adecuado, pero si, en nuestro caso, se trata de LDL pequeñas, podemos encontrarnos con muchos más problemas. ¿Por qué? Pues porque las pequeñas son mucho más susceptibles de oxidarse y pasar a ser LDL-oxidadas, y en esa forma se pueden acumular en las arterias y contribuir a engrosar la placa de ateroma con los consiguientes problemas asociados (véase el apartado de los cerdos relativos al papel de las proteínas FABPs y el transporte de LDL-oxidada a macrófagos y su contribución a la placa de ateroma).

El tamaño de estas partículas LDL está indirectamente relacionado con la llamada apolipoproteína B (ApoB), componente de estas LDL. A grandes rasgos, un mayor contenido de esta ApoB se correlaciona con un menor tamaño de LDL y, a su vez, una mayor predisposición a oxidarse para formar LDL-oxidada.

La siguiente figura ilustra que a igual concentración de LDL, el número de estas partículas puede ser distinto y condicionar mayor o menor riesgo cardiovascular.



Si midiéramos la cantidad de LDL (círculos granate) en el mismo espacio que hay entre ambos rectángulos, esta concentración sería parecida. Sin embargo, las partículas LDL de la izquierda son más pequeñas (hay más ApoB en el mismo

volumen). Por tanto, ApoB nos da idea del número de LDL que hay. Para una misma concentración de LDL pero mayor ApoB, implica que las LDL son más pequeñas, y por tanto, se oxidan más fácilmente y son más aterogénicas pues contribuyen a formar más LDLox y placas de ateroma.

Dicho en pocas palabras, lograr disminuir el nivel de ApoB es positivo, porque indirectamente habrá menos oxidación de LDL y, por tanto, así lograremos disminuir el riesgo cardiovascular. Lamentablemente, las mediciones de ApoB o LDL-oxidada no son prácticas rutinarias, fundamentalmente por su disponibilidad y precio. En cualquier caso, cada vez existen más estudios a favor de incluir la ApoB como marcador de utilidad dentro de esas guías de prevención primaria de riesgo cardiovascular.

“REVIDOX ejerció un efecto cardioprotector adicional más allá de la medicación de los pacientes.”

Un primer resultado importante del ensayo en pacientes de prevención primaria, a los 6 meses, con 1 cápsula/día, ha sido constatar la disminución de ApoB en un 10% y la de LDL-oxidada en un 20% en los pacientes que consumieron REVIDOX (Tomé-Carneiro y col., 2012a).¹⁰

¹⁰. Tomé-Carneiro, J.; González, M.; Larrosa, M.; García-Almagro, F.J.; Avilés-Plaza, F.; Parra, S.; Yáñez-Gascón, M.J.; Ruiz-Ros, J.A.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C. (2012a). Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients from primary prevention of cardiovascular disease. A triple-blind, 6-months follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular Nutrition & Food Research* (En prensa. DOI 10.1002/mnfr.201100673).

Ni en el placebo ni en el grupo de uva administrada sola se observaron estos efectos. Pero hay algo no menos importante, y es que debemos recordar que todos estos pacientes están polimedicados, consumiendo distintos fármacos en una combinación optimizada, pero con un denominador común: el 100% de los pacientes tomaba estatinas, un grupo de fármacos especialmente utilizados para mantener niveles adecuados de lípidos en sangre.

Por tanto, REVIDOX ejerció un efecto cardioprotector adicional más allá de la medicación de los pacientes.

En la búsqueda de otros efectos, también nos centramos en la mencionada anteriormente «inflamación crónica de bajo grado». El estatus inflamatorio de estos pacientes es más elevado que el de la población general. De hecho, la inflamación juega un papel muy importante en todos los estadios de la aterotrombosis. En este sentido, y como complemento a otros marcadores de

riesgo antes comentados como el perfil de lípidos en sangre, se buscan nuevos biomarcadores de inflamación que ayuden al clínico en el seguimiento de los pacientes y en la predicción sobre el riesgo de futuros episodios cardiovasculares.

Un marcador de importancia clínica en la predicción de futuros eventos cardiovasculares es la llamada «proteína C reactiva» (en español abreviada como PCR, y en inglés, como siempre, al revés, CRP).

Este marcador es especialmente importante cuando se monitoriza a lo largo del tiempo, pues es susceptible de sufrir cambios bruscos en procesos febriles. Obviamente todos estos aspectos se han tenido en cuenta en el presente estudio, pero aquí no entro en detalle con total precisión, porque sería demasiado extenso.

Nos planteamos como objetivo principal evaluar si el consumo de REVIDOX era capaz de disminuir los niveles de esta proteína, utilizando métodos de determinación ultrasensible (hsCRP).

Esta proteína es un conocido mediador en la enfermedad cardiovascular. Sabemos que se encuentra en valores más elevados en personas obesas, en procesos asintomáticos de aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, e incluso en personas de edad avanzada. A pesar de ingerir una medicación optimizada, los valores antes de comenzar el ensayo en los pacientes eran quizá algo elevados para el gusto de los cardiólogos (aproximadamente valores medios de 3 a 4 mg/L). En la literatura científica se ha publicado, tras realizar estudios con miles de pacientes y a largo plazo, que valores menores de 1 entrañan bajo riesgo; de 1 a 3, riesgo moderado; y más de 3, alto riesgo. Aunque hay alguna corriente entre los cardiólogos según la cual aún no existen pruebas suficientes sobre la utilidad de este marcador, sin embargo, más de 50 ensayos clínicos con un total de más de 160.000 personas, avalan la utilidad de la hsCRP, especialmente en el contexto de otros factores de riesgo. De hecho, la inclusión de la hsCRP en algunas tablas para el cálculo de riesgo que usan los cardiólogos, como la 'Reynolds Risk Score' ha supuesto que la utilidad de esta tabla mejore en la predicción de riesgo cardiovascular a 10 años (Ridker y col, 2007)¹¹.

¹¹. Ridker, P.M.; Buring, J.E.; Rifai, N.; Cook, N.R.; Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA, 2007; 97:611-619

Por tanto, constatar una bajada en hsCRP es algo muy importante, y nuevamente, si trabajamos con pacientes con medicación ya optimizada... ¿Qué más se puede hacer por estos pacientes si ya están medicados de manera óptima de acuerdo a

las guías establecidas?

En prevención primaria, el grupo que consumió REVIDOX evidenció una bajada dosis-dependiente de la proteína C-reactiva ultrasensible (hsCRP) del 26%, que como hemos comentando anteriormente se correlaciona con riesgo cardiovascular. Por el entusiasmo de los cardiólogos deduje que era algo importante, y efectivamente, conseguir esto en pacientes polimedicados, fue algo muy relevante. No se observaron efectos en los grupos de placebo y solo uva.

Además, la mejora del estatus inflamatorio de los pacientes se constató con la bajada del cociente inflamatorio IL-6/IL-10 y la subida de unas sustancias anti-inflamatorias, la IL-10 (una citoquina «protectora») y la adiponectina (una citoquina que se produce en el tejido adiposo y que también «protege»). No me cansaré de decir que nuestro organismo busca permanentemente el equilibrio, y en un contexto de inflamación, cuando el cociente IL-6/IL-10 aumenta, significa que prima la acción de IL-6 que es una sustancia pro-inflamatoria clave, Por el contrario, la IL-10 se asocia con protección cardiovascular y atenuación de los procesos de inflamación crónica. La adiponectina se produce fundamentalmente en los adipocitos, células del tejido adiposo. La paradoja de la adiponectina es que a más tejido adiposo hay una menor producción de esta sustancia, que como he dicho, es protectora. Por eso, cuando en personas obesas se produce una pérdida de peso, los niveles de adiponectina aumentan, sumándolo a los beneficios que supone evitar ese exceso de grasa y peso. Comprendo que el uso de ciertos términos es desconocido para muchos pero lo difícil es que no suele haber sinónimos. Cada cosa tiene su nombre, y llamarlos de otra forma sería incurrir en errores o caer en una retórica extensa y estéril. Aún así, espero que los especialistas en la materia vean estas explicaciones con buenos ojos.

Por último, pero no menos importante, se observó una bajada de casi el 17% en los niveles del llamado PAI-1 (una sustancia que puede promover trombosis al dificultar la disolución de trombos circulantes, y cuya disminución, por tanto, favorece la disolución de dichos trombos). Este efecto sobre el PAI-1 es especialmente relevante si consideramos que se ha asociado a esta sustancia como un factor clave que vincula condiciones subclínicas (asintomáticas) y clínicas (síntomas manifiestos) en relación a la edad. Es decir, se ha surgerido al PAI-1 como marcador que pudiera indicar problemas (resistencia a insulina, aterosclerosis, inflamación crónica, etc.) que se manifiestan con el paso de los años. Esta conclusión se extrae tras la constatación del aumento de riesgo de trombosis con la edad (Cesari y col 2010)¹².

¹². Cesari, M.; Pahor, M.; Incalzi, R.A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): A key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovascular Therapeutics*,

Mejor no entrar en más detalles, porque la historia sería larguísima y, si profundizáramos, iríamos más allá de su intención meramente divulgativa (Tomé-Carneiro y col., 2012b)¹³.

¹³. Tomé-Carneiro, J.; González, M.; Larrosa, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; García-Almagro, F.J.; Ruiz-Ros, J.R.; García-Consea, M.T.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C. (2012b). A grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. A triple-blind, randomized, placebo-controlled, one-year follow-up trial. American Journal of Cardiology (En prensa).

Por tanto, el consumo de REVIDOX como complemento alimenticio, incorporado de forma cotidiana en nuestra dieta, podría ayudar a preservar nuestra salud. Una conclusión más valiente en función de los resultados obtenidos en el ensayo sería que este complemento podría constituir una ayuda en el tratamiento para la prevención de riesgo cardiovascular ya que mejora el estatus inflamatorio y fibrinolítico (evitar formación de trombos) de los pacientes y disminuye marcadores relacionados con aterosclerosis.

Pero, eso sí, en ningún caso esto puede ser sustituto de la medicación ni de la supervisión médica de estos pacientes. No hablamos de ningún salvavidas ni se pretende la cura de nadie, aunque tampoco tenemos por qué renunciar a los beneficios que estamos observando.



¿Y qué paso con los pacientes de prevención secundaria? (aquellos también incluidos en ensayo paralelo y que son aquellos pacientes que ya habían sufrido algún episodio cardiovascular). Bueno, los efectos han sido más moderados, algo lógico por otra parte. Pero yo me atrevería a decir que hemos visto mucho más de lo que esperábamos inicialmente. Recordemos que hablamos de pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio u otros episodios coronarios y que, consecuentemente, han sido intervenidos con revascularización en el miocardio, etc.

En estos pacientes, tras completar el estudio confirmamos la subida dosis-dependiente de adiponectina (10%; que recordemos es una sustancia protectora, anti-inflamatoria) y una bajada sustancial del PAI-1 (20%), (recordemos que una

bajada del PAI-1 facilita la vía mediante la cual se degradan los trombos que puedan formarse). En el caso del PAI-1 el máximo efecto se consiguió con 1 cápsula/día los 6 primeros meses y así continuó en los 6 meses siguientes.

Podría parecer extraño que, a pesar de aumentar la dosis, no se observara un efecto adicional, pero no lo es tanto. Los cardiólogos ponían el ejemplo: una dosis x de estatinas (tipo de fármacos de primera elección para bajar lípidos en sangre) puede bajar 10% la LDL, pero una dosis de 2x puede que baje el 13%, solo un 3% adicional. A veces, la dosis-respuesta pretendida se observa con una dosis mucho mayor...Y al aumentarla tanto, pueden obtenerse efectos secundarios no deseables.

Observamos también un descenso de hsCRP (recordemos su implicación en inflamación y riesgo cardiovascular) y otros marcadores, pero sin llegar a unos valores que garantizaran un cambio estadísticamente significativo. La explicación puede radicar en que la medicación de estos pacientes es aún mucho más contundente que en prevención primaria, por lo que las posibilidades de actuación para un complemento alimenticio son francamente menores (Tomé-Carneiro y col., 2012c)¹⁴.

¹⁴. Tomé-Carneiro, J.; González, M.; Larrosa, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; García-Almagro, F.J.; Ruiz-Ros, J.R.; García-Conseá, M.T.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C. (2012c). A resveratrol-containing grape supplement enhances the anti-inflammatory and fibrinolytic status of patients with coronary heart disease: Relation with gene expression profile of peripheral mononuclear cells. Cardiovascular Research. (En evaluación).

En prevención secundaria de riesgo cardiovascular, el consumo de REVIDOX se asoció a una potenciación de las vías anti-inflamatorias y fibrinolítica (disolución de trombos).

Si tomamos en conjunto los resultados del ensayo clínico podemos establecer varias conclusiones:

- El consumo de REVIDOX se asocia a una disminución de marcadores aterogénicos (ApoB y LDL-oxidada), y una mejora del estatus inflamatorio y de la vía fibrinolítica (implicada en la disolución de trombos).
- Estos factores de riesgo empeoran con la edad. Hablamos pues desde el punto de vista de prevención, salud y disminución de procesos de desgaste causados por el transcurso del tiempo, y que están relacionados con una mayor incidencia de enfermedades.
- No se ha observado ningún efecto adverso (alergia, intolerancia, etc.) ni interacción con ningún medicamento de los consumidos por los pacientes (hipoglucemiantes, anti-hipertensivos, anti-agregantes, estatinas, etc.).
- Hemos realizado el estudio más largo en personas hasta la fecha con un complemento alimenticio que incluye resveratrol en su composición (STILVID), obtenido gracias a nuestro proceso patentado.

Por tanto, este es un primer ensayo que ha apuntado las dianas para seguir investigando y que sienta las bases para futuros estudios multicéntricos, con más personas y centrándonos ya en un efecto REVIDOX frente a placebo, pues ya sabemos que la uva sola o el resveratrol aislado no son capaces de ejercer estos efectos, sino la combinación específica encontrada en este complemento.



Otra reflexión: ¿Si subimos la concentración de resveratrol veremos más efectos? En el ensayo realizado hemos observado que algunos marcadores mejoraban en alguna medida al consumir dos cápsulas, otros no...

En definitiva, la actual espiral por vender/consumir altas dosis de resveratrol no está justificada, no ha sido estudiada, no se sabe si logrará mayores beneficios, o, al contrario, si dará lugar a efectos secundarios indeseables. Así que: precaución. Es más, aún a riesgo de parecer pesado, recordaría de nuevo que a nadie se le ocurre tomarse la caja de aspirinas si le duele la cabeza. ¿Por qué vender y consumir altas dosis de resveratrol cuyo consumo a largo plazo no se ha descrito si es seguro?

Desde hace algún tiempo, se postula que la acción del resveratrol pueda encuadrarse en lo que se llama la teoría de la «hormesis», esto es, un efecto beneficioso a baja dosis, pero irrelevante o inexistente (o incluso perjudicial) a

alta dosis. La hormesis sigue siendo objeto de controversia.

La comunidad científica está dividida al respecto. Personalmente creo que aún no existen pruebas suficientes para situarse ni en una ni en otra corriente. La mayor evidencia relativa a la acción del resveratrol en humanos, hasta la fecha, la hemos descrito nosotros y no ha sido precisamente con esas dosis masivas que se ofrecen por ahí.

En relación a este punto: efecto-dosis, recordamos que en los cerdos no pudimos detectar estas formas circulantes en sangre, y, sin embargo, ahí estaban los efectos. Y tampoco los hemos podido detectar en los pacientes, en los que, de igual forma, también se apreciaban los efectos.

Hemos intentado recrear en cultivos de células sanguíneas el efecto de una concentración mayor o menor de los derivados de resveratrol que circulan en sangre. Aunque aún queda mucho por investigar, merece la pena destacar que, efectivamente, no observamos necesariamente más actividad a más concentración, sino que constatamos una concentración determinada a la que se veía la mayor actividad.

Introduzco este apartado para responder a esos estudios ‘in vitro’ que he indicado anteriormente. No tiene, por tanto sentido usar células, por ejemplo del cerebro, y aplicarles allí sin medida cantidades de resveratrol –o de cualquier otra sustancia– para comprobar después sus efectos, ya que, en la realidad, tamañas cantidades jamás llegarían a incidir en él como consecuencia de haber sido ingeridas en la alimentación cotidiana.

Vamos sabiendo cada vez más sobre el resveratrol, componente muy importante en la formulación de REVIDOX, así como cuán importante es su contribución dentro de su principal matriz natural en nuestra dieta, la uva. Hemos visto efectos relevantes, cuantificables, aunque es cierto que aún no se puede concluir cuál es el último responsable de esos efectos observados.

Por tanto, voy a recurrir de nuevo a esa ‘muletilla’ que siempre repetimos los científicos, aunque a muchos de ustedes les deje insatisfechos: «Aún queda mucho por investigar...»

Además de nuestros estudios, veamos otro ejemplo concreto mediante el cual se observa un efecto y no queda claro cómo se produce. En 2010 se publicó un estudio (Kennedy y col. 2010)¹⁵ donde se observó que el riego sanguíneo mejoró en el cerebro de individuos que consumieron resveratrol.

¹⁵. Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of

resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1590-7.

Sin embargo, no se pudieron correlacionar claramente los efectos observados con los niveles de los derivados del resveratrol circulantes en sangre. Además, varios estudios, incluidos uno nuestro con cerdos (Azorín-Ortuño y col. 2011)¹⁶ confirman que la cantidad de resveratrol que llega al cerebro es mínima tras la ingesta de grandes cantidades.

¹⁶. Azorín-Ortuño, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; Pallarés, F.J.; Vallejo, F.; Lucas, R.; Morales, J.C.; Larrosa, M.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.A.; Espín, J.C. (2011). Metabolites and tissue distribution of resveratrol in the pig. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, 1154-68.

Concretamente, los autores del estudio donde observaban el incremento en el riego cerebral, sugirieron que la vía podría ser a través de estimulación de terminaciones nerviosas en el intestino, órgano con gran cantidad de terminaciones nerviosas y que le da entidad a lo que es conocido como el eje cerebro-aparato gastrointestinal. Recorro de nuevo a la muletilla: aún queda mucho por investigar.

En fin, permítanme repetir aquí que hemos realizado el ensayo más largo sobre el resveratrol en personas hasta la fecha. Y se trata de un hito del que nos sentimos especialmente orgullosos, porque se han publicado ya bastantes ensayos en animales (abrumadoramente en roedores) sobre sus efectos a largo plazo, pero no en humanos.

http://youtu.be/63mJuddR1GE

YouTube

Este vídeo no está clasificado. Solo pueden verlo los usuarios que tengan el enlace. [Más información](#)

La investigación es riqueza

RevidoxConfidencial Suscribirse No hay vídeos. ▾



0:06 / 2:37

Me gusta Añadir a ▾ Compartir

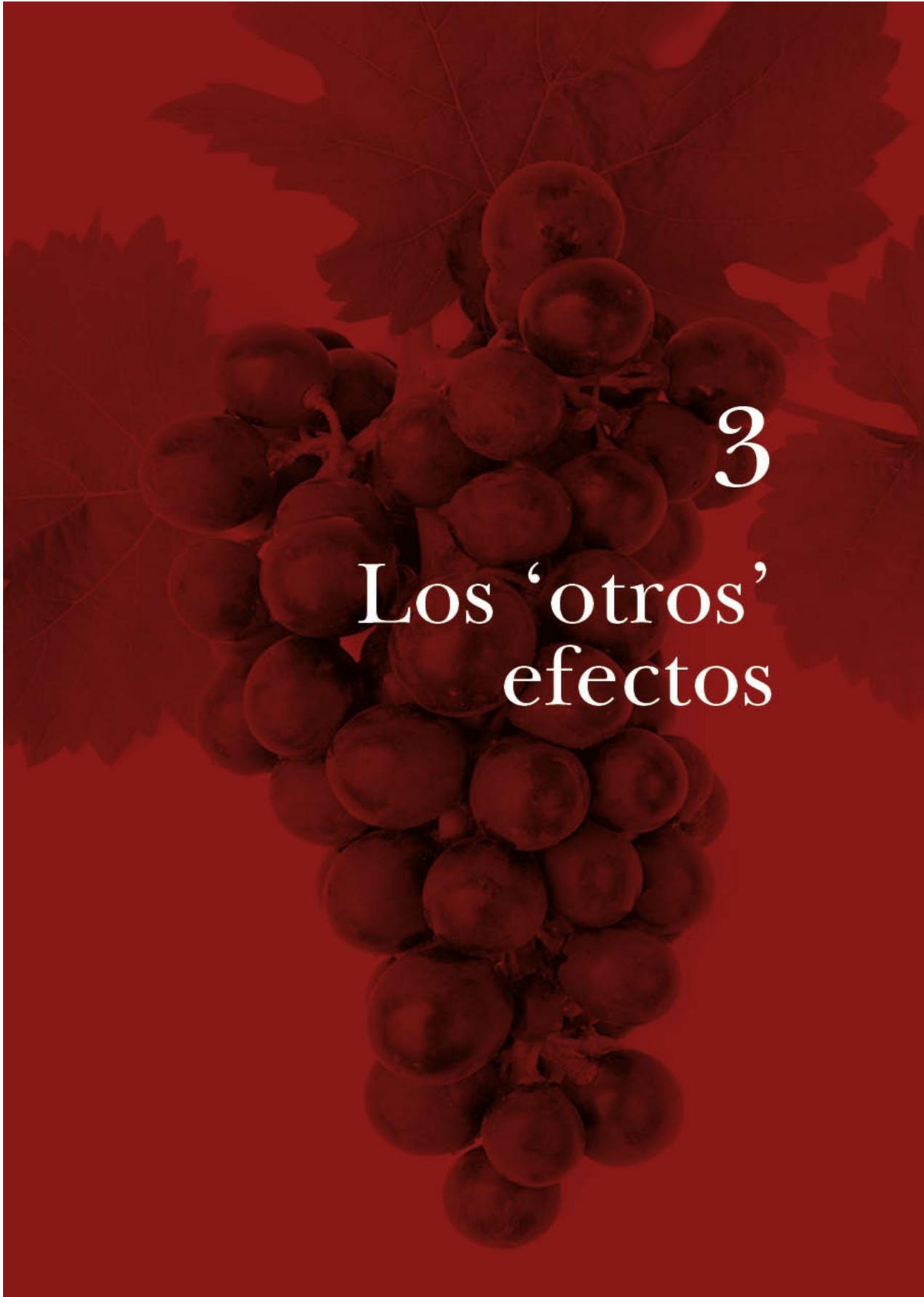
2 reproducciones

Subido por [RevidoxConfidencial](#) el 14/03/2012

Juan Carlos Espín indica que hay que fomentar la investigación porque "un país no investiga porque es rico, sino que es rico porque investiga". Su proyecto de investigación demuestra los beneficios del resveratrol,

Me gusta: 0 No me gusta: 0





3

Los 'otros'
efectos

Un complemento

Hasta aquí, querido lector, llega la historia de la experimentación científica, pero siendo éste un libro tanto de experiencia personal como de mera divulgación, no me resisto a abrir ahora un epígrafe de anécdotas, que, estoy convencido, enriquecerá su lectura.

Empezaré por aclarar que yo mismo consumo una cápsula diaria de REVIDOX, desde hace dos años y medio. Y este dato del que doy fe me gustaría que sirviera para recordarles a todos ustedes que tomar esta cápsula no les exime de cuidarse en absoluto y, para quienes estén medicados, de consultar a su médico y de tomar puntualmente la medicación.

En todo momento estamos hablando de un complemento: COM-PLI-MEN-TO. Y por complemento se entiende –no me cansaré de repetirlo– algo adicional, que no sustituye en absoluto la prescripción médica de fármacos. Dentro del concepto de alimentación funcional, incluimos aquellos alimentos o complementos alimenticios que ejercen un efecto fisiológico beneficioso más allá del nutricional, y que está científicamente demostrado.

Hablamos pues de un complemento alimenticio –como tal está etiquetado– que adscribimos a la categoría de los ahora llamados «nutracéuticos». En diversas ocasiones, se me ha preguntado, en relación a mi consumo de REVIDOX si he «notado algo» tras estos dos años de ingesta. Pues bien, es una respuesta muy difícil de dar; tanto como difícil es de cuantificar –si lo sabré yo– el efecto sobre organismos animales y en humanos.

Imagínese que decide usted someterse a la dieta más sana y equilibrada posible: variada, rica en frutas, hortalizas, compensada en vitaminas, fibra, minerales... Durante seis meses o un año. ¿Cree que notarías algo? Seguramente se sentiría mejor, pero ¿cómo lo cuantificaría? Digamos que esa sería también mi respuesta, reconozco que un poco «a la gallega»: demos tiempo al tiempo.

Pero después están los testimonios. Y tienen su valor. No estrictamente científico, pero sí un valor que no se queda en lo puramente anecdótico, sino que tal vez puedan darnos en algún momento una pista, un indicio, arrojar un rayo de luz sobre un camino que quizás algún día nos ayude a completar nuestro conocimiento en todos estos aspectos.

¿Cómo te sientes?

Por eso, junto a las rigurosas mediciones científicas, los cardiólogos también preguntaron a los pacientes de nuestros estudios incidencias sobre el ensayo y específicamente una pregunta general con tres respuestas tipo test:

• ¿Cómo te sientes en general?

a) Mejor b) Peor c) Igual

Y en relación a esta pregunta, los pacientes hacían sus comentarios particulares en cuanto a incidencias o cuestiones que no necesariamente habían preguntado los cardiólogos.

Repito de nuevo que esto son observaciones no-clínicas, subjetivas y a menudo altamente condicionadas por el efecto placebo (recordemos que el efecto placebo es aquel que se percibe sin estar justificado por la composición de lo que se ingiere). Para obtener conclusiones contundentes en este tipo de cuestiones, hacen falta muchos más testimonios. Si la determinación de marcadores clínicos ofrece variabilidad, imagínense la percepción de cada persona. Sin embargo, nos dieron algunas pistas interesantes.

Desde luego, el efecto placebo apareció en algunos casos. Decían sentirse mejor cuando sus analíticas eran tal y como se esperaban al consumir un excipiente (una cápsula sin principio activo), sin cambios o con la evolución normal de esos marcadores considerando su estado.

Ustedes recordarán que este ensayo era triple ciego, por lo que ni los pacientes ni los médicos conocían la identidad de los códigos de los productos que se estaban estudiando. Resultaban ilustrativos, con el paso de los meses, los comentarios entre los cardiólogos, especulando en función de los resultados y de los testimonios de los pacientes con un «este tiene que ser de tal grupo o de tal otro».

Al término del ensayo, en función de los comentarios de los sujetos del estudio, los cardiólogos habían identificado claramente un grupo «neutro», «bastante resignado» e incluso uno de los pacientes lo abandonó a los 10 meses, porque «estaba harto de tanta pastilla». Habían detectado al grupo placebo.

Esto contrasta con los del grupo REVIDOX, que tras el ensayo preguntaban a los cardiólogos: «Oiga, ¿y por qué me han quitado esas cápsulas que me daban antes? ¿No podría seguir tomándolas?...»

También es cierto que ante la pregunta «¿cómo te sientes?», entre el grupo «uva convencional» y el de «REVIDOX» no se pudieron obtener unas diferencias tan claras porque, como he comentado antes, serían necesarios muchos más testimonios.

Sin embargo, llamó la atención, que dentro del que sería el grupo REVIDOX, recogimos bastantes testimonios, comentados por iniciativa de los pacientes y

que no se correspondían a ninguna pregunta concreta, pues eran del tipo: «me encuentro más despierto, más activo»; «me concentro mejor»...



Otro tipo de declaraciones apuntaban hacia una «mejor visión» e, incluso, una «menor sequedad en la piel».

Uno de los cardiólogos participantes, al final del ensayo y, conociendo finalmente de cuál era el grupo REVIDOX, lo ingirió una temporada y según su testimonio: «Llegaba a la noche menos cansado y me apetecía seguir leyendo más horas»... Así que los cardiólogos... ¡También empezaron a consumirlo!

Repito que no le doy valor clínico a estas observaciones, pero coinciden con otros testimonios que después comentaré.

Otro efecto inesperado... o quizá no tanto

Una contestación que se repitió más de una vez estuvo relacionada con una «mejoría en su relación de pareja».

El primer comentario que uno de los cardiólogos me hizo sobre este aspecto lo tomé personalmente a guasa. Pero claro, llegaron a decirme «que habían llamado varias mujeres diciendo que les quitaran esas pastillas a sus maridos». Incluso hubo una que les dijo a los cardiólogos: «¡Con esas pastillas mi marido no me deja en paz!»

Empezamos a recopilar y contrastar testimonios. Al poco tiempo del lanzamiento del producto, un compañero del CSIC, me dijo que iba «como una moto». Le pregunté si es que iba más rápido y ágil, y me contestó: «¡Qué va!, como un tigre... Ya sabes».

Y pensé resignado: «Ya está el guasón típico...» Bien, quizá no era del todo guasa. Este comentario se ha repetido de manera machacona por mucha gente y debo decir que una de las patentes descritas para el resveratrol es su potencial para mejorar la libido así como la cantidad y calidad del esperma, según un estudio realizado en roedores.

Y se trata de una patente del grupo que lidera mi colega y admirada amiga la profesora Joana María Planas Rosselló, catedrática de Fisiología en la facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma de Barcelona, y que destaca a nivel mundial, entre otras líneas, por sus avances en la investigación sobre el resveratrol.

Quiero también aquí recordar otras anécdotas o testimonios. Desde que mi imagen se ha vinculado de alguna manera a este producto, me han «asaltado» a través del teléfono y del e-mail numerosas personas que han querido compartir experiencias, preguntar dudas... Y, por supuesto, gente maliciosa que enseguida he detectado.

Son muchos farmacéuticos los que me han consultado y que también han compartido sus experiencias, como consumidores y como dispensadores del producto, ante las preguntas de los clientes. Son variados los testimonios de farmacéuticos que lo consumen ellos y toda la familia y me preguntan si esto o lo otro que les ocurre se puede deber a REVIDOX.

Otros han llamado intentando tenderme trampas para ver si recomendaba de manera inconsciente y frívola el consumo de este producto con el fin de curar y dar esperanzas a gente desesperada por patologías tan serias como el cáncer.

Fracasaron.

Mi respuesta ha sido siempre la misma. La clínica es de los médicos, y los pacientes deben acudir a ellos. Yo no soy médico ni conozco los detalles de cada paciente, algo que suele conocer solo su médico. Prudencia, por favor.

Pero también recuerdo con mucho cariño otros muchos comentarios que me han enviado con gran sentido del humor, de los que destacaría algunos:

«Dr. Espín, vivo atormentado desde que mi suegra consume REVIDOX. ¿Significa que la tendré que soportar más años?»

«Desde que mi jefe toma REVIDOX va acelerado y no para de darnos caña. Por favor, ¿existe antídoto?»

«Estimado Dr. Espín, he oído que REVIDOX mejora la piel y rejuvenece. Me gusta un chico de 19 años que he conocido hace poco. (Posdata: Tengo 65 años).»

Bueno, son anécdotas, consultas a las que nunca contesté, porque intuí que eran bromas. ¿O no...?

En cualquier caso, querido lector, no se deje tentar por el consumo de altas dosis de resveratrol pues la seguridad en la ingesta de altas dosis no ha sido evaluada en personas. Como hemos remarcado anteriormente, y no es un aviso solo para consumidores sino también para la industria nutracéutica en general: la espiral por vender altas concentraciones de resveratrol podría resultar muy perjudicial en muchos sentidos, incluyendo posibles interacciones indeseables con otros medicamentos y otros efectos adversos no descritos. Recordemos que cada producto debería demostrar su eficacia y seguridad de manera independiente.

http://youtu.be/ohPQynsPR8c

YouTube Explorar Subir v

Este video no está clasificado. Solo pueden verlo los usuarios que tengan el enlace. [Más información](#)

La hipótesis

RevidoxConfidencial Suscribirse No hay videos. ▾



0:23 / 0:47

0 reproducciones

Subió por [RevidoxConfidencial](#) el 14/03/2012

En su investigación vieron que en un grupo de cerdos, Revidox era capaz de reducir daños asociados al paso de la edad y relacionados con enfermedades cardiovasculares en la aorta de estos animales.

Me gusta: 0 No me gusta: 0





4

Un logro
científico español

Un logro científico español

El nacimiento de la patente que dio lugar al aumento de resveratrol en la uva, origen del producto REVIDOX, así como las investigaciones asociadas a las propiedades biológicas en animales y personas, han sido financiadas por fondos públicos. Se han publicado diversos trabajos científicos de alto impacto, y algún otro más que vendrá. Asimismo, se ha presentado una Tesis Doctoral (estudios en cerdo) y otra más que se presentará a finales de 2012 en relación al ensayo clínico en personas.

La ciencia hoy en día no se concibe como la tarea de un investigador aislado y mucho menos en este caso que nos ocupa, donde gracias a nuestro enfoque multidisciplinar hemos logrado avanzar significativamente.

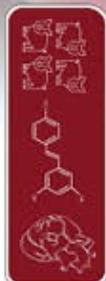
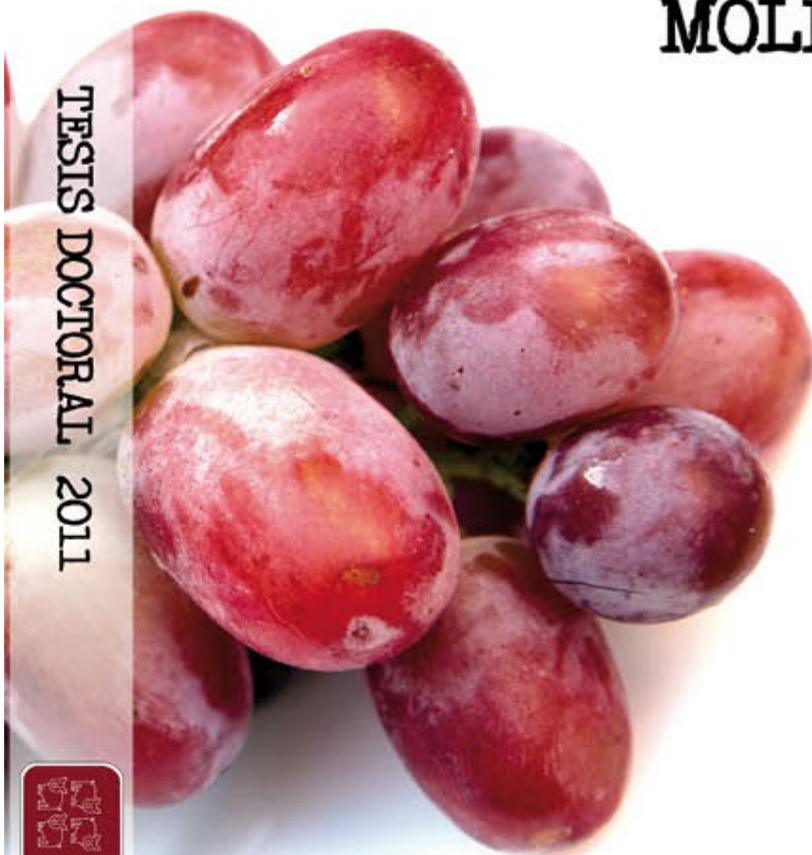
Sin el equipo, su dedicación y motivación, y sin la participación de las distintas personas que han colaborado con nosotros, nada de esto se habría conseguido. Todos ellos han puesto la mayor parte del talento, la constancia y el esfuerzo necesarios para alcanzar nuestros objetivos.

Yo no soy un cardiólogo, pero me he apoyado en grandes cardiólogos, indispensables para el reclutamiento y seguimiento de los pacientes, así como para la interpretación de los resultados. No soy veterinario, pero hemos contado con los mejores. Debo incluir en este gran equipo a muchas personas sin las cuales este trabajo ni habría empezado.

**BIODISPONIBILIDAD,
METABOLISMO Y
ACTIVIDAD
CARDIOPROTECTORA
DEL RESVERATROL DE
LA DIETA EN EL
CERDO. ESTUDIOS
METABÓLICOS Y
MOLECULARES**

MARÍA AZORÍN ORTUÑO

TESIS DOCTORAL 2011



**MARÍA AZORÍN ORTUÑO
2011**

El equipo

Permítanme citar al menos a algunos de los investigadores a los que debo cuanto hemos logrado:



No están todos los que son, pero sí son todos los que están. Aquí tienen al personal del grupo de investigación del CEBAS-CSIC que ha colaborado en algún momento en estas investigaciones.

Dr. Francisco Tomás-Barberán, jefe del grupo de investigación de Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales del CEBAS-CSIC (Murcia). Es co-inventor de la patente ES2177465 (Tratamiento postcosecha de frutas y hortalizas mediante pulsos de irradiación ultravioleta), que sirvió de base para la obtención del extracto de uva enriquecido en resveratrol, ingrediente principal del producto Revidox. Fue el investigador principal del Proyecto donde por casualidad se evidenció el incremento de resveratrol en uvas recolectadas y tratadas con luz ultravioleta C.

Dra. Emma Cantos Villar, es co-inventora de la patente en la obtención de uvas enriquecidas en resveratrol; y la modelización del proceso fue el eje principal de su Tesis Doctoral: “Aumento de estilbenos bioactivos en uva y vino mediante pulsos de irradiación ultravioleta C”. Universidad de Murcia. 13-Junio-2003. Calificación: Sobresaliente Cum Laude por unanimidad y Premio Extraordinario de Doctorado. Directores de Tesis: Dres. Juan Carlos Espín y Francisco Tomás-Barberán. Actualmente, Emma es investigadora en un centro del IFAPA de la Junta de Andalucía en Jerez de la Frontera.

Dra. Pilar Truchado Gambao, estuvo contratada con un Proyecto de Transferencia Industrial, donde se optimizaron los pasos para la viabilidad del proceso patentado. Actualmente se encuentra en Bélgica completando su formación postdoctoral.

Dres. Mar Larrosa Pérez, Pepa Yáñez, Antonio González-Sarrías y Maite García-Conesa. Mar Larrosa y Pepa Yáñez son contratadas de investigación y Maite García es Científico Titular del CSIC. Antonio González-Sarrías se encuentra actualmente en Estados Unidos en su etapa postdoctoral. Han participado activa y críticamente en los estudios relacionados con el metabolismo y actividad biológica del extracto de uva enriquecido en resveratrol tanto en animales como en personas. Son parte muy importante dentro de nuestro grupo de investigación.

Dra. María Azorín Ortuño. Acaba de obtener su doctorado bajo nuestra dirección, siendo uno de los ejes fundamentales de su Tesis la eficacia del extracto de uva enriquecido en resveratrol en la prevención de la aterosclerosis en el cerdo. Se marcha a Suecia a investigar dentro de su formación postdoctoral.

D. Joao Tomé-Carneiro. Está realizando su Tesis Doctoral en el CEBAS-CSIC, siendo su temática el ensayo clínico de un año de seguimiento en pacientes de prevención primaria y secundaria de riesgo cardiovascular.

Otros colaboradores del CEBAS-CSIC que también han colaborado y que no puedo obviar: **Dres. Fernando Vallejo, Victoria Selma, Rocío García-Villalba, María Romo, Juan Antonio Giménez-Bastida y David Beltrán.**

Dr. Francisco José Pallarés. Nuestro super-veterinario. Profesor Titular de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria de la Univ. de Murcia. Sin su colaboración los estudios realizados en el cerdo no se habrían podido llevar a cabo.

Dres. Manuel González, Francisco J. García-Almagro y José A. Ruiz-Ros. Pertenecen al servicio de Cardiología del Hospital universitario Morales Meseguer de Murcia. Han sido los encargados de reclutar y realizar el seguimiento de los 150 pacientes que han intervenido en el ensayo clínico. A destacar entre ellos el compromiso, entusiasmo y la contribución del Dr. Manuel González.

Y también merecen aquí una mención las Tesis Doctorales que nos permitieron también seguir avanzando:

1. **Aumento de estilbenos bioactivos en uva y vino mediante pulsos de irradiación ultravioleta C.** Doctoranda: Emma Cantos Villar. Universidad de Murcia. 13-Junio-2003. *Calificación: Sobresaliente Cum Laude por unanimidad y Premio Extraordinario de Doctorado (Facultad de Biología).* Directores: Dres. Juan Carlos Espín de Gea y Francisco Tomás-Barberán.
2. **Biodisponibilidad, metabolismo y actividad cardioprotectora del resveratrol de la dieta en el**

cerdo. Estudios metabólicos y moleculares. Doctoranda: María Azorín Ortuño. 13-Diciembre-2011. *Calificación: Sobresaliente Cum Laude por unanimidad.* Directores de Tesis: Dres. Juan Carlos Espín de Gea, Mar Larrosa Pérez y María Teresa García-Conesa.

3. Eficacia y seguridad de un extracto de uva enriquecido en resveratrol en 150 pacientes de prevención primaria y secundaria de riesgo cardiovascular. Ensayo clínico de 1 año, triple-ciego, aleatorio, de tres brazos, placebo-controlado. Doctorando: Joao Tomé-Carneiro. Próxima lectura: Diciembre-2012. Directores de Tesis: Dres. Juan Carlos Espín de Gea, Mar Larrosa Pérez y María Teresa García-Conesa.

Debo agradecer la coherencia y apoyo de todos los que han trabajado juntos hasta permitirnos poder proclamar hoy con orgullo que nuestra patente es una de las más productivas en las que ha colaborado y por la que se remunera al Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Algo de lo que hay que sentirse satisfecho y que ojalá abundara más a menudo: habría más empleo y más investigación.

Somos un país deficitario en patentes. Recuerden ese mal vicio de importar ciencia, porque creemos que es más rentable importarla. A la larga, es mucho peor. Y a la riqueza de un país también contribuye sus patentes, porque es el único modo de vender tecnología y no de importarla.

A finales de este año 2012 se celebrará en la India el segundo congreso mundial sobre resveratrol, al que he sido invitado para impartir una conferencia plenaria y formar parte del grupo de trabajo que evalúe y discuta los caminos a seguir en la investigación sobre la molécula.

Será una ocasión excelente para presentar nuestros estudios, incluido el ensayo clínico sobre resveratrol más largo realizado en personas hasta la fecha: el nuestro.

Si comparamos la inversión en investigación que se ha hecho en España tradicionalmente y el impacto que tiene esta investigación a nivel mundial, es para sentirnos muy satisfechos. Frente a los recursos sajones, la creatividad latina.

¡Basta ya de complejos! Si un científico español habla sobre alguna de sus investigaciones, la sociedad española le oye, pero casi no escucha. Pero cuando aparece con bata blanca un investigador de una universidad americana, entonces el discurso va a misa. No quiero caer en el tópico de las generalizaciones, pero parece que lo hecho en casa siempre tiene que ser peor que lo hecho fuera.

Cuando me marché a Holanda, durante dos años, con la beca ‘Marie Curie’ era un «cerebro fugado». Cuando regresé a España ya no era fugado, y diría que ni cerebro. Paradójicamente, el volver a España suponía un nivel mucho más alto

que el exigido para quedarme en Holanda. Los que allí se quedaron (no todos, claro, pero sí muchos) no alcanzaron los mínimos para volver... Y a ojos de la opinión española eran «cerebros fugados».

Tenemos españoles en el extranjero que son verdaderas eminencias científicas, referentes mundiales en su temática y que podrían volver a España por la puerta grande si quisieran...Pero también tenemos otros muchos que no pueden volver por su mediocridad y siguen viviendo de esa pseudo-aureola de excelencia por estar en el extranjero.

Dentro de estos «ilustres» que se encuentran fuera, hay algún que otro que irrumpió con fuerza arrolladora criticando «el elixir de la juventud» y bla, bla, bla... Cuál fue mi sorpresa al querer saber más sobre aquel personaje y descubrir que, en realidad, se trataba de un asistente en una universidad extranjera con poco más de 10 publicaciones científicas....¡Nosotros tenemos becarios con más preparación!

Por favor, que no se den por aludidos todos los que están fuera, en absoluto, yo también estuve fuera. Sé que entre ellos hay muchas y magníficas excepciones.

Una patente de salud, riqueza y empleo

Ya me he referido anteriormente a la controversia científica –saludable y bienvenida además de inevitable– que existe en torno al resveratrol y sus propiedades «para prolongar la vida».

¿Pero he hablado yo en este libro de «prolongar la vida»? ¿He mencionado algún «elixir de juventud»?

Lo del «elixir de la juventud» fue un titular delirante utilizado por algún periodista para dar impacto a su noticia y, a partir de ese titular impropio, del que no somos en absoluto responsables y que deploramos, hemos soportado estupefactos todo tipo de reproches inmerecidos.

En este país somos muy dados a los juicios sumarísimos. Entre nuestros deportes nacionales, destacan el fútbol, el baloncesto, el tenis y la envidia. Aquí todo el mundo opina, aunque no tenga ni idea del tema, pero, eso sí, alzando la voz hasta alcanzar un volumen ensordecedor, para disimular la ignorancia con contundencia y aparentar así que sabe mucho.



No hemos sido ajenos al ataque furibundo de ciertos «paladines de la verdad», «espejos de la virtud» y de la «excelencia científica y divulgadora»...

Son pocos, afortunadamente, pero no han faltado personajes interesados en poner en nuestra boca frases que jamás hemos pronunciado; entrecomillar

declaraciones supuestamente nuestras, pero que nunca hemos dicho; y omitir deliberadamente declaraciones nuestras, con el fin de construir una noticia con falsa polémica.

Les respondo ahora y aquí con la indiferencia más absoluta por mi parte y por la de los demás colaboradores, que también han padecido dichas manipulaciones.

¡Qué pena no haber recibido críticas de científicos que sí son referentes mundiales en resveratrol y que desarrollan su actividad en España!

Quiero acordarme ahora por sus merecimientos de la ya citada profesora Planas, y también de las profesoras Rosa María Lamuela Raventós y Cristina Andrés-Lacueva, de la Universidad de Barcelona, y de María Puy Portillo Baquedano, de la Universidad del País Vasco, quienes, con sus respectivos equipos, engrandecen nuestro conocimiento de esta molécula.

Sé que hay otros, como los profesores Juan Manuel Duarte y Antonio Zarzuelo de la Universidad de Granada, y lamento dejar de citar a otros que lo merecen, que seguro los hay.

Volvamos al discurso anterior: ¿Por qué no nos centramos en lo importante? Recordemos que nuestro objetivo fue patentar un proceso, transferirlo y avalar su contenido científico.

En esta película falta un actor destacado. El cajón lo podemos tener lleno de patentes, pero de poco sirven si no se compran.

Por eso debo subrayar, qué duda cabe, el papel de Laboratorios Actafarma, una empresa que creyó en nuestra investigación desde el principio y ha apostado por ella durante más de diez años: ¿Creen ustedes que si algo no vale la pena puede apoyarse durante más de diez largos años?

El modo más directo de que el conocimiento llegue a la ciudadanía es transferirlo y no dejarlo recluido en los laboratorios, sino conseguir que la industria lo convierta en productos que generen bienestar para el consumidor y riqueza y puestos de trabajo para los ciudadanos.

Y ahí va un dato:

La explotación de nuestra patente, convertida después en REVIDOX, ha servido para que la empresa Actafarma multiplique por tres su plantilla. Además, esto es doblemente relevante en momentos donde el empleo se está destruyendo de una forma dramática. Otro dato importante es que gracias a esta patente también ha

servido para que esta empresa venda un producto basado en investigación española en medio mundo.

Creo que hemos cerrado así la creación del círculo virtuoso que la sociedad nos había confiado: generar conocimiento, patentar y transferir. ¿O es que el socorrido modelo al que aspiramos de ‘Investigación + Desarrollo + Innovación’ (I+D+i) es distinto a esto que hemos hecho?

Nuestro estudio ha servido para crear riqueza y empleo... Y dinero para el CSIC, que, a su vez, lo ha revertido en investigación.

“El resto de productos que comercializan resveratrol no proviene de la uva, sino de una planta china que tiene otros constituyentes, entre ellos laxantes (antraquinonas).”

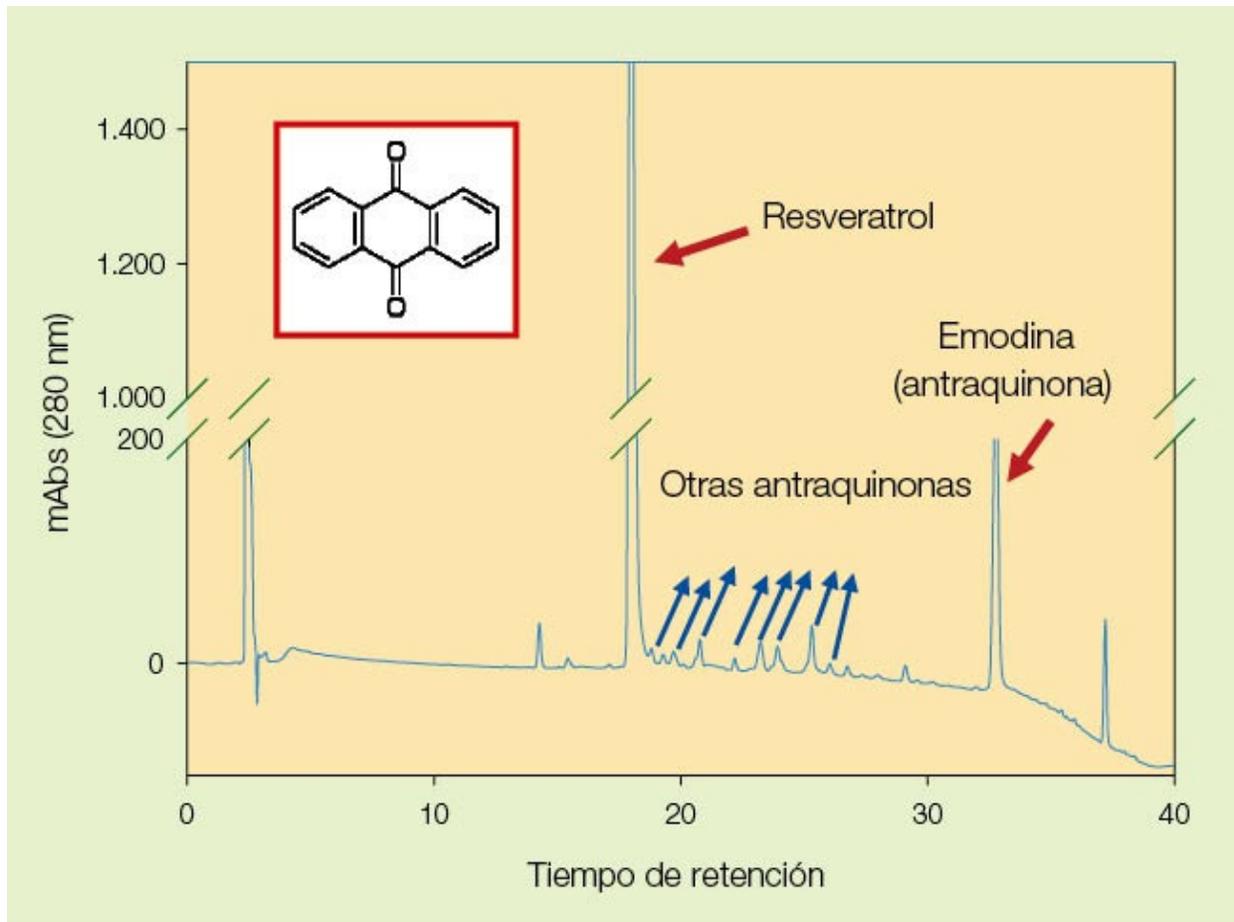
Y ahora interpelaré a esos personajes interesados en desvirtuar esta espléndida realidad: ¿Acaso esta secuencia de éxito y prosperidad españoles les molesta? ¿Preguntamos a las familias que tienen trabajo gracias a esta historia a ver qué opinan? ¿Habrían preferido que la patente hubiera quedado en el cajón?... Espero que no.

En estos momentos, REVIDOX se exporta a varios países, y es referencia mundial en la industria nutraceútica... Y todo ello a partir de un descubrimiento español.

El lector también debería conocer otros datos:

El resto de productos que comercializan resveratrol no proviene de la uva, sino de una planta china que tiene otros constituyentes, entre ellos laxantes (antraquinonas).

Otra ‘modalidad’ también muy común es la de ofrecer «resveratrol de uva»... Pero cuando se analiza se observa la ausencia de este resveratrol, algo absolutamente normal. ¿Recordamos que el resveratrol es una fitoalexina y por definición su contenido en la uva es mínimo o inexistente?... Por tanto, sobraría explicar la carencia de sentido que tiene el que otros productos aleguen un contenido en resveratrol sólo por el hecho de que provienen de la uva.



http://youtu.be/kQYrkrsnY0s

YouTube

Este video no está clasificado. Solo pueden verlo los usuarios que tengan el enlace. [Más información](#)

¿Qué es el envejecimiento?

RevidoxConfidencial + Suscribirse No hay videos. ▾



0:03 / 0:42

Me gusta + Añadir a ▾ Compartir 1 reproducciones

Subido por [RevidoxConfidencial](#) el 14/03/2012

Juan Carlos Espín explica que en el envejecimiento participan una serie de fenómenos que van empeorando con el paso de los años y son sobre los que hay que incidir para reducir el desgaste y poder vivir en mejores condiciones.

Me gusta: 0 No me gusta: 0



Reflexiones

Querido lector, llegamos al final. Mi primer «descubrimiento científico» (por llamarlo de alguna forma) lo realicé a los 12 años (ya «apuntaba maneras», decía mi padre).

En este libro he intentado resumir la historia de uno de estos últimos descubrimientos, cuyo padre no soy yo, sino todos los que hemos colaborado en él. Mención especial al profesor Francisco Tomás-Barberán, por haber confiado siempre en mí y haberme dejado crecer como investigador.

Decía don Santiago Ramón y Cajal que «Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas». ¡Qué verdad tan grande!. «Piensa algo y siéntate, que otro lo hará» (esta última cita es mía).

Sigo trabajando con mucha ilusión en mi profesión (recortes de sueldo incluidos). Llegué a la máxima promoción científica del CSIC con 40 años, y no fue fácil, porque pudo haber sido antes, pero según los responsables de haberlo hecho posible, yo...«Era demasiado joven y el galgo habría dejado de correr muy pronto».

Dura observación, con la que se penalizaba el rendimiento realizado en muy poco tiempo (he corrido mucho en mi vida) y se ponía en duda mi voluntad de seguir trabajando con ahínco.

Me complace comunicar a quienes dudaban de mi determinación que se equivocaron totalmente. Gracias a los que sí depositaron su confianza en mí cuando me llegó el momento de esa promoción, trabajo ahora más que en toda mi vida. Y nuevos retos me esperan.

No soy de los mejores, pero he seguido el consejo de mi abuelo José, quién una vez me dijo: «Siempre te encontrarás a alguien mejor que tú cuando camines por la vida. Aún así, espabila e intenta estar entre los mejores. Puede que el otro se canse de andar o se equivoque de camino.»

Creo que la lectura fundamental es creer en tus posibilidades, pero con los pies atornillados al suelo. El esfuerzo, la dedicación y la fuerza de voluntad priman sobre el talento.

Siempre tuve miedo de desaprovechar mi juventud corriendo y corriendo para conseguir metas... Y perderme el paisaje mientras corría. Me siento en la plenitud de mi vida y quiero desafiar desde aquí con aplomo las etapas que luego vendrán. Y me refiero a cómo afrontar el envejecimiento.

Llega el momento de la reflexión. En nuestra mano está, en gran medida, el decidir cómo queremos que sea esa etapa. Son muchos los factores que intervienen y mucha la dedicación que hace falta para que nuestra decisión pese.

Como científico, no sé si me habré hecho acreedor también del sambenito de no saber comunicar lo que hago, o quizá mis colegas me digan que he sido poco riguroso en mis explicaciones, o probablemente no haya conseguido ese término medio ideal... Pero, créanme, empeño e ilusión no me han faltado.

Publicaciones científicas relacionadas

Nacimiento y desarrollo de la patente

Cantos, E.; Espín, J.C.; Tomás-Barberán, F.A. (2001). Postharvest induction modelling method using UV irradiation pulses for obtaining resveratrol-enriched table grapes. A new functional fruit?. *J. Agric. Food Chem.* 49, 5052-5058.

Cantos, E.; Espín, J.C.; Tomás-Barberán, F.A. (2002). Postharvest stilbene-enrichment of red and white table grape varieties using UV-C irradiation pulses». *J. Agric. Food Chem.* 50, 6322-6329.

Cantos, E.; Espín, J.C.; Fernández, M. J.; Oliva, J.; Tomás-Barberán, F. A. (2003). «Postharvest UV-C Irradiated Grapes as Potential Source for Producing Stilbene-Enriched Red Wines». *J. Agric. Food Chem.* 51, 1208-1214.

Cantos, E.; Tomás-Barberán, F. A.; Martínez, A.; Espín, J.C. (2003). Differential stilbene induction susceptibility of seven red wine grape varieties upon postharvest UV-C irradiation. *Eur. Food Res. Technol.* 217, 253-258.

González-Barrio, R.; Beltrán, D.; Cantos, E.; Gil, M.I.; Espín, J.C.; Tomás-Barberán, F.A. (2006). Comparison of Ozone and UV-C Treatments on the Postharvest Stilbenoid Monomers, Dimers and Trimers Induction in Var. 'Superior' White Table Grapes. *J. Agric. Food Chem.* 54, 4222-4228

González-Barrio, R.; Vidal-Guevara, M.L.; Tomás-Barberán, F.A.; Espín, J.C. (2009). Preparation of a resveratrol-enriched grape juice based on ultraviolet

C-treated berries. *Inn. Food Sci. Emer. Technol.* 10, 374-382.

Estudios realizados en relación al metabolismo y actividad biológica:

- Larrosa, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; González-Sarrías, A.; Selma, V.; Toti, S.; Cerón, J.J.; Tomás-Barberán, F.A.; Dolará, P.; Espín, J.C. (2009). Effect of a low dose of dietary resveratrol on colonic microbiota, gene expression, inflammation markers and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model. *J. Agric. Food Chem.* 57, 2211-2220.
- Azorín-Ortuño, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; Pallarés, F.J.; Larrosa, M.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.A.; Espín, J.C. (2010). Pharmacokinetic study of trans-resveratrol in adult pigs. *J. Agric. Food Chem* 58, 11165-11171.
- Larrosa, M.; Tomé-Carneiro, J.; Yáñez-Gascón, M.J.; Alcántara, D.; Selma, M.V.; Beltrán, D.; García-Conesa, M.T.; Urbán, C.; Lucas, R.; Tomás-Barberán, F.A.; Morales, J.C.; Espín, J.C. (2010). Preventive oral treatment with resveratrol pro-prodrugs drastically reduce colon inflammation in rodents. *J. Med. Chem.* 53, 7365-7376.
- Azorín-Ortuño, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; Pallarés, F.J.; Vallejo, F.; Lucas, R.; Morales, J.C.; Larrosa, M.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.A.; Espín, J.C. (2011). Metabolites and tissue distribution of resveratrol in the pig. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, 1154-68.
- Azorín-Ortuño, M.; Yáñez-Gascon, M.J.; González-Sarrías, A.; Larrosa, M.; Vallejo, F.; Pallarés, F.J.; Lucas, R.; Morales, J.C.; Tomás-Barberán, F.A.; García-Conesa, M.T.; Espín, J.C. (2011). Effects of long-term consumption of dietary doses of resveratrol on diet-induced mild hypercholesterolemia in pigs: a transcriptomic approach to disease prevention. *J. Nutr. Biochem.* (En prensa; doi:10.1016/j.jnutbio.2011.04.007).
- Tomé-Carneiro, J.; González, M.; Larrosa, M.; García-Almagro, F.J.; Avilés-Plaza, F.; Parra, S.; Yáñez-Gascón, M.J.; Ruiz-Ros, J.A.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C. (2012). Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients from primary prevention of cardiovascular disease. A triple-blind, 6-months follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol. Nutr. Food Res.* (En prensa).
- Azorín-Ortuño, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; Pallarés, F.J.; Rivera, J.; González-Sarrías, A.; Larrosa, M.; Vallejo, F.; Tomás-Barberán, F.; García-Conesa,

M.T.; Espín, J.C. (2012). A dietary grape supplement containing resveratrol prevents developing atherosclerotic lesions in the aorta of pigs fed an atherogenic diet. PLOS One. (En evaluación).

Tomé-Carneiro, J.; González, M.; Larrosa, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; García-Almagro, F.J.; Ruiz-Ros, J.R.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C. (2012). A grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. A triple-blind, randomized, placebo-controlled, one-year follow-up trial. Am. J. Cardiol. (En prensa).

Tomé-Carneiro, J.; González, M.; Larrosa, M.; Yáñez-Gascón, M.J.; García-Almagro, F.J.; Ruiz-Ros, J.R.; García-Conesa, M.T.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C. (2012c). A resveratrol-containing grape supplement enhances the anti-inflammatory and fibrinolytic status of patients with coronary heart disease: Relation with gene expression profile of peripheral mononuclear cells. Cardiovascular Research. (En evaluación).

http://youtu.be/3a4PPLZRPaM

YouTube Explorar | Subir v

Este video no está clasificado. Solo pueden verlo los usuarios que tengan el enlace. [Más información](#)

La investigación

RevidoxConfidencial Suscribirse No hay videos. ▾



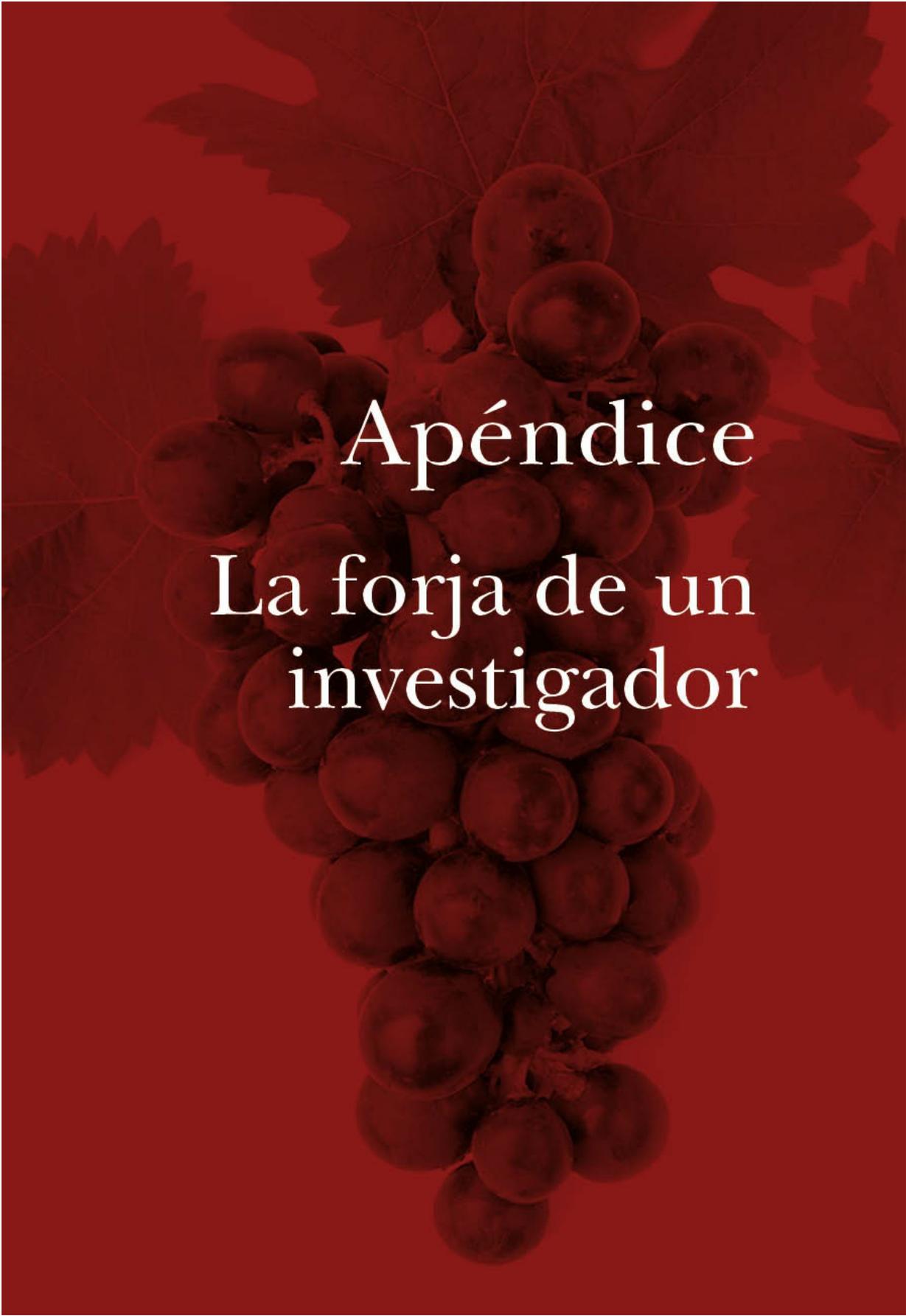
0:03 / 0:42

Subido por [RevidoxConfidencial](#) el 14/03/2012

En un estudio en un grupo de personas de riesgo se demostró los efectos positivos de resveratrol.

Vídeo integrado en el libro "Revidox Confidencial".





Apéndice

La forja de un investigador

La forja de un investigador español

Desde bien pequeñito (tendría unos 7 u 8 años, casi no lo recuerdo) pasaba horas interminables observando a los insectos: todos me maravillaban.

En casa de mis padres había un terreno cercado, comunicado con el resto de la vivienda por una puerta. Este fue mi primer ‘teatro de operaciones’. Recuerdo que en un viaje a Murcia, una fiesta para mí, paseando por la calle, vi en el escaparate de una librería un libro de insectos.

Le di la lata a mi madre hasta que me lo compró. Fue el primer libro científico que tuve en mis manos, tendría unos 11 años. Y aquel libro me absorbió por completo y me inoculó el germen de la vocación científica que hoy me ocupa.

Por eso poco después le dije a mi madre que era ‘imprescindible’ comprarme una lupa binocular de aumento suficiente para poder ver mejor a los insectos. Mi madre me dijo que lo ‘imprescindible’ para un niño de mi edad debería ser estudiar en el cole y jugar al fútbol... Pero me la compró. Grave error, pensó ella después. A partir de ahí, la casa se vio literalmente inundada de insectos en frascos de cristal, botellas, cajas...Encima de cualquier cosa. Y claro, muchos escapaban a mi control... Mi pobre madre nunca se acostumbró a ver mantis en las cortinas o escarabajos encima de la tele.

El primer experimento

En unos rosales que tenía mi padre, a unos 3 kilómetros de donde vivíamos, vi unas larvas que se estaban comiendo las hojas y me pregunté en qué insecto se transformaría de adulto: ¿mariposa?, ¿avispa?, ¿escarabajo?.

Así que me planteé si la podría coger y ‘criar’ en casa. Y, ciertamente, las larvas se ‘criaron’ sin problema. Transcurrido algún tiempo, comenzaron a formar su capullo de seda; y, tras otra espera que a mí me pareció interminable, los adultos empezaron a salir de ese capullo. Con la lupa podía observar con todo detalle cómo lo rompían y cómo se ayudaban para salir.

El insecto adulto era un tipo de abeja, de cuerpo naranja con manchas negras que, según mi famoso y único libro, se llamaba ‘mosca portasierra’ aunque estrictamente no era una mosca sino que pertenecía a la familia de abejas y avispas y tenía por nombre ‘*Arge rosae*’. Sin embargo, no todos los capullos se abrían. Algo pasaba.

A mis por entonces 12 años les faltaba mucha paciencia, así que cogí lo que yo consideraba mi ‘bisturí’, que no era más que un ‘cutter’ de abrir cajas de cartón, y comencé a abrir esos capullos. Me sorprendió ver que el cambio (la

metamorfosis) de la larva no se había completado. Encontré a la larva, más hinchada y sin transformarse aún en adulto. Abrí esas larvas y encontré dentro, ¡Oh! ¡Maravilla! Otras larvas más pequeñas. ¿Cómo es posible? ¿Cómo han entrado? Separé esas larvas pequeñas, las cuales también estaban transformándose ya en sus correspondientes insectos adultos.



El resultado fue que se trataba de unas pequeñas avispas, que no encontré en mi libro, por lo que no supe muy bien quién eran estos intrusos. Sin embargo, lo que yo supuse por entonces (mi primera hipótesis científica) era que esas avispillas en su forma adulta, tenían que haber introducido los huevos dentro de mis larvas y que cuando yo las recogí, ya estaban dentro de ellas.

Supuse que cuando las larvas de estas avispas salían de sus huevos, dentro del cuerpo de mis larvas ‘huésped’, se las comían por dentro hasta a su vez convertirse en adultas, romper la larva huésped y salir al exterior. Con 12 años, sin ayuda de nadie, sin leer nada, había descubierto una forma de parasitismo. Y

el experimento todavía me emociona.

Mi afición por los insectos se prolongó durante años. Cuando comencé los estudios de bachillerato (B.U.P.), recuerdo que en más de una ocasión ‘corregía’ a mis profesores de Biología cuando ‘tocaban’ las lecciones sobre insectos, circunstancia que no todos los profesores encajaban con la misma amabilidad y deportividad. Reconozco que a veces era un poco ‘repelente’.

Cuando terminé el C.O.U. (entonces año previo a iniciar estudios universitarios) yo era un mar de dudas. Tenía claro mi vocación por investigar y descubrir, pero me temía que el mundo de los insectos era una apuesta bastante arriesgada para ganarme la vida. Dudaba entre Medicina, Farmacia, Veterinaria y Biología. Y al final, ‘como la cabra tira al monte’, empecé Biología, cosa que a mi padre en concreto no le hizo mucha gracia pues las perspectivas de trabajo eran (y desgraciadamente todavía lo son) bastante poco halagüeñas: «¡¡¡Dónde vas –me espetó– si esa carrera no tiene salida!!!»

El primer año de carrera me desilusionó bastante, pues había que cursar otras asignaturas que, por entonces, veía inútiles (el tiempo me demostró lo equivocado que estaba). Sin embargo, la Facultad nos ofrecía una Biblioteca muy bien surtida y, como un loco, me lancé a buscar libros que respondieran al interrogante que me quedó años atrás en el episodio de ‘mis larvas’. Bueno, aquellas avispillas pequeñas pertenecían a la familia de los Icneumonidos (¡vaya palabrita!), especialistas en parasitar a otros insectos introduciendo sus huevos en las larvas de éstos.

Había todo tipo de esquemas, dibujos y detalles. Me llenó de infinito orgullo ver que lo que yo había descubierto con 12 años, ya había sido caracterizado muchos años atrás por un señor húngaro de nombre impronunciable, pero tal y como yo me lo había imaginado, que para mí era lo importante. A la vez, sentí una terrible desazón...

¡Ojo! En la investigación es muy fácil que alguien se te adelante en tus descubrimientos. Ahí intuí ya la gran competitividad existente en la investigación científica. Tenía 17 años.

Con el avance de mis estudios en la carrera, mis inquietudes comenzaron a decantarse por el laboratorio, aunque sin olvidar mi pasión por los insectos en particular, y la Zoología en general. Descubrí la Biología Celular, la Bioquímica, la Genética..., y me vinculé en la carrera a distintos departamentos de la Facultad para ver más de cerca estas disciplinas. Al finalizar mis estudios, sufrí el típico ‘síndrome postlicenciatura’, ¿y ahora qué?

Bueno, pues en Bioquímica era posible realizar una Tesis Doctoral para alguien con ‘vocación científica’ (según rezaba el cartel que vi) y allí fue Juan Carlos Espín a ver qué pasaba.

En mi Tesis realicé un esfuerzo ímprobo de fe y confianza en lo que estaba haciendo. Pasé los dos primeros años de Tesis sin ninguna financiación, por lo que mi familia tuvo que hacer un esfuerzo para mantenerme en ‘la capital’ estudiando.

El recorte de la Expo

Recuerdo que la administración inició un recorte espectacular en Investigación y Educación para poder pagar los fastos de la Expo-92, el AVE, las olimpiadas de Barcelona, etc. En fin, que muchos, incluido yo, financiamos parcialmente aquellos eventos. Esa fue la etapa más oscura de mi carrera, donde estuve a punto de arrojar la toalla. Finalmente, conseguí una beca de formación de profesorado universitario (FPU) de 4 años, de manera que, junto con los 2 años que estuve sin cobrar, al final, mi tesis doctoral supuso seis años de dedicación.

No me gustaba de manera especial lo que estaba haciendo, ya que contemplaba aspectos muy teóricos y usaba mucho las Matemáticas y otras disciplinas a las que, cuando empecé mis estudios, no veía sentido y que ahora usaba cotidianamente.

Por entonces, le di prioridad al hecho de obtener el grado de Doctor y sacar el mayor número de publicaciones científicas posibles, pues no paraban de recordarme mis directores de Tesis, que los artículos científicos ‘jugarían un papel muy importante en mi vida de ahora en adelante’.

Pero, cuando terminé la Tesis, mi departamento estaba absolutamente colapsado de compañeros, más antiguos que yo, ‘esperando turno’ para ocupar alguna plaza vacante. Claramente vi que, si me quedaba esperando, iba a perder el tiempo y... ‘a vivir del aire’... Pues la beca se acababa.



En ese momento, consideré distintas opciones: preparar oposiciones a enseñanza secundaria, montar un laboratorio de análisis clínicos, optar a oposiciones en comunidades autónomas como biólogo... Tuve que equilibrar mi vocación con mi pragmatismo.

En fin, tras un estudio minucioso (y bastante rápido) de estas opciones, decidí que debía seguir en la investigación: al menos, las becas me daban unos ingresos que ninguna otra cosa me podía garantizar. En realidad, aún no había encontrado el tema de investigación que realmente me llenara.

Conseguí una beca postdoctoral del programa ‘Marie Curie’ de la Unión Europea y me marché a Holanda durante dos años, a un centro de investigación llamado ‘ATO’ (abreviación de palabras holandesas que no cabrían en una línea).

¡Qué frío pasé y cuánta agua tuve que soportar, yo, que como murciano no tenía la piel hecha a ese clima! Encima, ¡viví el mes de Junio más lluvioso del siglo en Holanda!, el equivalente a lo que llueve en Galicia en más de un año (dijo alguien).

En Holanda, para mí, el tema estaba claro. Estos dos años serían casi de penitencia, de trabajar de sol a sol, de ahorrar, de dejarme la piel y de colaborar con todo el que pudiera, pues estaba claro que de mi rendimiento en el extranjero iba a depender mi futura reincorporación a España.

La vida en Holanda fue difícil: viví como un auténtico monje. A mitad de la estancia me casé, así que mi esposa se quedó en España, yo me volví a Holanda, y, durante la segunda mitad del segundo año, además, ella se quedó embarazada.

O sea, una situación absolutamente normal para los que nos dedicamos a estos asuntos de la Ciencia. Afortunadamente tuve suerte, publiqué bastantes trabajos científicos y fui ‘tentado’ con una plaza fija como investigador en el instituto donde estaba, aunque en ningún momento me planteé engrosar la lista de investigadores que marchan al extranjero y ya no vuelven.

El retorno

Al menos, debía intentar el retorno, bastante difícil, porque te exigen muchísimo y además las oportunidades futuras en España eran (son) inciertas, lo cual justifica en gran medida el que muchos no vuelvan.

Llegó la hora de volver, pero estaba claro que al departamento de Bioquímica (donde me había formado) no podía volver por el ‘colapso’ que sufría.

Así pues, contacté con el centro del CSIC en Murcia (CEBAS), ya que uno de sus investigadores, el Dr. Francisco Tomás-Barberán, uno de los investigadores de mayor prestigio en el campo de los alimentos en todo el mundo, había sido miembro del tribunal que juzgó mi Tesis Doctoral.

Y, gracias al trabajo desarrollado en Holanda, conseguí una de las llamadas ‘Beca Retorno’, también del programa ‘Marie Curie’ de la Unión Europea. Eran becas escasas, pero muy bien pagadas, y encaminadas a evitar que los investigadores (‘cerebros fugados’) que fueran ‘tentados’ por alguna oportunidad en el extranjero no se quedaran allí. Vaya por delante que ni me considero un ‘cerebro’, ni jamás me sentí ‘fugado’.

Así pues, con mi ‘Beca Retorno’, volví a España: al Departamento de Ciencia y

Tecnología de Alimentos del CEBAS-CSIC con el Dr. Tomás-Barberán. Estaban interesados en que completara su grupo, puesto que les faltaba alguien con mi formación en Bioquímica y especializado en la enzima polifenol oxidasa, implicada en la oxidación de frutas y hortalizas.

Aproximadamente al año y medio de incorporarme al CEBAS, y con 32 años, aprobé el examen de oposición en la Escala de Científicos Titulares del CSIC. En ese momento, el Dr. Tomás-Barberán y yo decidimos dar un golpe de timón progresivo, pero también rápido, en nuestras investigaciones, pues hacían falta estudios, en el campo de la alimentación y la salud, que contemplaran aspectos como la actividad biológica de constituyentes de alimentos desde una perspectiva clínica y la absorción en el organismo de estos compuestos ‘beneficiosos’.

Comenzamos a establecer contactos con entusiasmo con médicos, veterinarios y otros profesionales que colaboraran con infraestructura y conocimientos en la apuesta que acabábamos de hacer.

Así, conseguimos establecer un entramado de investigación, pluridisciplinar, que hoy nos permite el estudio de diversos problemas desde un punto de vista que muy pocos equipos de investigación pueden realizar.

La emoción de descubrir

Mi principal motor en ese trayecto sigue hoy en marcha: la emoción por descubrir. Me refiero a la espiral en la que te sumerges cuando quieres encontrar respuesta a preguntas que siempre han estado ahí y que sin saber muy bien por qué, nadie antes que tú había respondido.

La investigación -si te permiten desarrollarla- tiene una gratificación en sí misma, porque el mayor de sus premios es permitirte trabajar en lo que a ti te gusta, contribuyendo al desarrollo y aportando tu granito de arena para que el mundo sea ¿por qué no?, un poquitín mejor.

«Yo soy becario, hijo»

La carrera científica es larga, incierta, dura, llena de luces y sombras. Cuando tus amigos están ya asentados, muchos con familia, trabajando (en empleos que les gustarán más o menos: eso es otro tema), y ganando dinero; tú sigues estudiando, pidiendo becas, te tienes que marchar al extranjero si quieres tener opciones después...

Si formas pronto una familia te arriesgas a que tu hijo te pregunte: ‘¿papá, tú que eres?... ‘yo soy becario, hijo’.

Afortunadamente yo no llegué a ese punto por muy poco, porque mi hijo no había aprendido a hablar aún.

Aunque tenemos un horario ‘oficial’, lo cierto es que muchos trabajamos más allá de lo que estamos obligados por nuestro sueldo (a pesar de la recurrente tentación de congelarlo o reducirlo). Desgraciadamente, escasean los buenos esposos, buenos padres y que a la vez sean brillantes científicos. Y en este sentido me merece especial admiración, respeto y casi reverencia cuando en este contexto, además, hablamos de una mujer. A nadie escapa la dificultad que entraña conciliar la vida familiar con el trabajo, especialmente en el caso de la mujer. Imagínense con la vida tan ‘particular’ en horario y dedicación que llevamos los científicos.

La carrera científica es vocacional, y con el hecho de trabajar en lo que te gusta debes intentar compensar cualquier aspecto negativo, incluido el sueldo, más bajo en proporción al de otras muchas actividades profesionales, cuando a nosotros se nos ha exigido el doble por llegar aquí. Pero bueno, esa es otra historia...

¿Y eso para qué sirve?

Todo a cambio en España de una valoración social bastante relativa. Como en tantos aspectos de la vida, el ser humano y, en particular, la especie «española», reacciona de manera extrema ante lo desconocido: con el desprecio o con la fascinación.

Los científicos somos unos absolutos desconocidos, incluso para los que tenemos cerca, pues nos enfrentamos a este problema. O se creen que eres de otro planeta y que vas a curar el cáncer pasado mañana, o bien, te hacen la pregunta demoledora: «¿Y eso para qué sirve?».

En mi caso, pertenecer al CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), me obliga a un esfuerzo inicial: explicarles que el CSIC es el principal organismo estatal español dedicado a la investigación científica y ¡no se trata de ninguna serie de televisión, sindicato o centro de inteligencia de la Defensa!...

En general, cuanto más te especializas en un tema, más complicado te resulta transmitir la importancia de lo que haces y saber decírselo de manera

comprensible a personas que no tienen ninguna obligación de conocer los términos que tú empleas al hablar y que solo para ti son habituales.

El principal problema es el desconocimiento de nuestra actividad por parte de la gente. Somos una inmensa minoría y resulta francamente descorazonador que nuestra labor sea tan poco reconocida socialmente.

Sé que caeré en el tópico al decir que no se destinan los recursos suficientes a investigación; que no existe la concienciación que sí tienen otros países; y que es un círculo vicioso, porque si siempre ‘importamos ciencia’ y no la ‘creamos’, jamás seremos un país plenamente desarrollado, porque *un país no investiga porque es rico sino que es rico porque investiga*. Y este mensaje, nuestros gobiernos jamás lo han captado.

El futuro: más allá de Revidox

Y ahora hablemos del futuro.

Tenemos tantos proyectos en marcha que no podemos pensar más allá de los próximos tres o cuatro años, porque la investigación es muy dinámica. Lo que hoy es urgentísimo, el año que viene es secundario y, dentro de tres, está de nuevo de moda. Porque en la investigación, también hay ‘modas’, y esas ‘modas’ las dictan los gobiernos e instituciones y, si te separas de ellas, pues no te financian, y la investigación ciertamente es muy cara. Y hay ‘modas’ muy interesantes, y otras que, antes de empezar, ya sabes que no van a ningún sitio.

Actualmente, simultaneamos distintas líneas de investigación, sin olvidarnos de la uva-resveratrol y su actividad biológica.

Dentro de los proyectos en curso, el más inmediato y que nos ocupará esos próximos 3-4 años, es intentar esclarecer el papel de los constituyentes de la granada –otro de los ingredientes importantes de REVIDOX– en el cáncer de colon. Usaremos un producto derivado de la granada, de liberación específica en el colon y distinto a todo cuanto se conoce en la actualidad.

“Un país no investiga porque es rico sino que es rico porque investiga.”

Tenemos un Proyecto de Investigación del Plan Nacional –muy bien financiado– en el que participa nuestro grupo de investigación junto a cinco servicios del Hospital Reina Sofía de Murcia. Todo un reto. (*«Papel de los elagitaninos de la granada y sus metabolitos las urolitinas, en el cáncer de colon. Estudios metabólicos y moleculares en animales modelo y pacientes»*).

La promesa de los polifenoles

Aspiramos a esclarecer el papel de algunos constituyentes de alimentos, como los polifenoles, en patologías como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, para, mediante la alimentación y siempre como complemento a la medicina, poder intervenir en estos procesos patológicos y reducir de manera efectiva su incidencia.

Y, si me permiten un pequeño apunte más personal, les diré que confío en el futuro de la ciencia y la investigación y por eso nunca he olvidado que mi iniciación en la emoción de descubrir me la brindaron los insectos, a los que tanto debo.

Uno de mis mayores placeres fue observar cómo mi hijo Juan Carlos a la edad de cuatro años podía pronunciar nombres científicos de insectos que yo no aprendí hasta cumplir los 20 años. Y, ahora, también mi hijo Daniel.

A ambos intento inculcarles la curiosidad por cuanto ven. Y les animo a que se hagan preguntas y potencien así su memoria visual para que puedan asimilar conceptos que les faciliten posteriormente el comprender otras cuestiones complejas con una mejor aptitud.

Ahora bien, reconozco que pasé muchas horas levantando piedras buscando insectos o cualquier otro organismo: arañas, ciempiés, lagartijas... A cualquier hora del día, hiciera o no calor y estuviera o no cansado. Son sudores y esfuerzos memorables de mi infancia y juventud que hoy asumo con más ilusión todavía que entonces, porque, pese a todo, ser científico vale la pena.

http://youtu.be/3a4PPLZRPaM

YouTube

Este video no está clasificado. Solo pueden verlo los usuarios que tengan el enlace. [Más información](#)

Experiencia personal de Juan Carlos Espín

RevidoxConfidencial Suscribirse No hay videos. ▾



0:04 / 0:56

Me gusta + Añadir a ▾ Compartir

2 reproducciones

Subido por [RevidoxConfidencial](#) el 14/03/2012

Tras una experiencia de más de 10 años, Juan Carlos Espín se muestra muy satisfecho de haber podido participar en un proyecto 100% español, y señala que, ha incorporado Revidox a su dieta a la vista de los resultados

Me gusta: 0 No me gusta: 0





Consejos para vivir mejor

Consejos para vivir mejor

Entenderán que para un científico, volcado en la experimentación que aspira a mejorar nuestra calidad de vida, es inevitable reflexionar sobre cómo afecta a la vida de los demás y a la suya propia todo aquello visto en el laboratorio.

Así que, llegados a este punto, me gustaría intentar compartir con ustedes algunas de mis reflexiones sobre la salud humana. Ojalá les sean útiles.

No pretendo sentar cátedra con ello. Sé que hay tantas definiciones de «vida sana», como modos de concebir la propia vida. No es mi objetivo, ni mucho menos, hablar aquí de dietas a seguir; ni imponer mi criterio a nadie; ni mucho menos interferir en las pautas alimenticias de los enfermos de diabetes, hipertensión y las de todos aquellos que tienen que cuidarse aun más que los demás.

Así que empezaré por hacerme la pregunta que tal vez no nos hayamos hecho nunca: «¿Llevamos una vida sana?»

Bajo mi punto de vista, voy a identificar varios aspectos clave que considero importantes:

1. Abusar de lo bueno también es malo. E-QUI-LI-BRIO. No nos supervitaminemos y supermineralicemos (como decía aquel dibujo animado de Superratón de mi infancia, nada acertado en su mensaje a los niños). Y no es solo cuestión de nuestra propia voluntad, sino de lo que podamos o nos dejen hacer.

Porque resulta difícil hoy día no ingerir más vitaminas o minerales de los necesarios: ¿Se han parado a pensar que muchos productos nos los venden como si solo nos alimentáramos de ellos?

‘Un vaso de esta leche –nos dicen– contiene el 100% de calcio y de vitaminas A y D que necesita».

¿Entonces ese día ya no puedo tomarme un yogur ni un trozo de queso....?

O ‘con un vaso este zumo ingieres todas las vitaminas que necesitas en el día’...Es decir, que en ese día, ya tengo la hipervitaminosis asegurada.

Y no solo debemos hablar de vitaminas o minerales, también de alimentos. El abuso de cualquier alimento, aún avalado por sus propiedades saludables (aceite de oliva, chocolate negro, vino tinto, etc.), se convertiría en un problema (exceso de calorías, problemas de abuso de alcohol). En épocas anteriores, el problema en nuestra sociedad era la poca cantidad de alimento, ahora es al revés: el

exceso. Hemos pasado del hambre a tener que hacer dieta.

2. Los errores nunca se compensan, siempre se suman. ¿Les suena esto?: «Hoy voy a ayunar todo el día porque ayer me pasé comiendo»o «he comido tanto este mediodía que me acuesto sin cenar»¡Error!

Si comer en exceso es perjudicial, cuando seguidamente ayunamos le mandamos el mensaje al cerebro de «es época de carencia, toca almacenar»

Y lo que hacemos es que nuestro cuerpo almacene excedentes. ¿Cómo? En forma de grasa: «Hoy voy de fiesta y me fumo un paquete si hace falta... Pero mañana me voy a correr una hora para compensar».

Querido lector, ¿de verdad lo crees? Fabuloso que vayas a correr una hora, pero mejor si no fumas...¡Ah! Y si vas a correr, hazlo a menudo, o, de lo contrario, solo habrás conseguido cansarte un día.

3. No hay alimentos buenos ni malos, sino dietas buenas o malas. Comer de todo es comer sano. Esta sí que se usa a menudo y ya la sabían, ¿verdad? Podemos hacer excepciones y matizar la importancia del «desequilibrio» que podría producirse, pero la realidad es que alimentarse solo de carne no es una dieta equilibrada como tampoco lo es comer solo fruta.

4. Algunas cosas son perjudiciales desde el principio. No es necesario que le recuerde ahora que no se debe beber si se va a conducir, manejar maquinaria, etc... Pero en términos de salud, «una copa» no es necesariamente perjudicial. Ingerir muchos dulces es perjudicial, pero «pecar» alguna vez no te va a llevar a la obesidad. Por el contrario, el tabaco es perjudicial desde el primer cigarrillo. Queda clara mi opinión en este sentido.

5. Descanso. Organismo que no repone, organismo que se desajusta. No es que necesitemos descansar nosotros, ¡es nuestro cuerpo el que tiene que descansar de nosotros!... «Yo duermo cuatro horas y estoy nuevo»¡Vale!, pero ¿nuevo hasta cuándo?

Es cierto que no existe una duración del descanso específica (depende de cada persona), pero recuerden la idoneidad de ese margen de 7 a 8 horas diarias que nuestro cuerpo necesita para reorganizarse y recuperarse de todas aquellas penalidades por las que le hemos hecho pasar ese día.

6. Lo único que no engorda es lo que queda en el plato. Tanto entra en tu cuerpo y tanto gastas...Haz el cálculo y sabrás si eres candidato al sobrepeso o no. ¡Controla las calorías! Si ingieres más calorías de las que gastas, con el

tiempo, eres candidato a la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico...y todos los demás problemas que acarrearán.

¡Ojo con las bebidas azucaradas! Proporcionan mucha energía inmediata que si no se ‘utiliza’ rápidamente se acumularán en forma grasa (ya saben, nuestro cuerpo siempre pensando en que no nos falte de nada...) Por cierto, he usado la palabra ‘sobrepeso’. Y a mí no me gusta.

Y haré un inciso: es cierto que el índice de masa corporal (IMC) es una forma de estandarizar un criterio para saber cuál es la relación ideal entre el peso de una persona y su estatura: $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ (peso en kg y altura en metros). Si el resultado es igual o mayor de 25 estamos en ‘sobrepeso’, igual o más de 30 entramos en «obesidad», a partir de ahí con distintos tipos de obesidad según el valor.

Por debajo de 25 es ‘normal’ hasta 18,5 aproximadamente. Por debajo de esa cifra, estaríamos en situación de delgadez, también con distintos tipos según el valor.

Pues bien, decía que no me gusta el término «sobrepeso»: ¿Por qué? Casi con toda seguridad, muchos deportistas tendrían ‘sobrepeso’, porque sus valores serían algo superiores a 25.

¿Qué pasa si yo voy al gimnasio y he desarrollado cierta musculatura, aunque no sea muy aparente?

Pues que podría distorsionar ese IMC, porque ese «sobrepeso» se debe a la musculatura. Por tanto, a lo que hay que temer de verdad es al exceso de grasa, y MUY ESPECIALMENTE a su acumulación abdominal.

El perímetro de la cintura es un indicador que se usa como factor de riesgo cardiovascular complementario al IMC. La grasa acumulada en la cintura tiende a producir algunas sustancias de las que ya hemos hablado.

Podría mencionar varias, pero, por ejemplo: ¿recuerdan lo malo que era tener niveles elevados de PAI-1? Pues precisamente la grasa abdominal es uno de los sitios donde se genera de forma habitual. Por tanto, concedamos una atención especial a la mal llamada curva de la felicidad, que más bien podríamos llamar ‘curva de la infelicidad’.

7. Actitud. Si me quiero engañar pensando que «ya tendré tiempo de cuidarme», voy mal. Jamás me cuidaré. «Aún soy joven, ¡Ya tendré tiempo de controlarme cuando sea ‘mayor’!»!... Otro error. Mientras estemos a tiempo, cualquier

inversión en tu cuidado, en tu salud, te compensará con creces el día de mañana. Si lo dejas para cuando llegue ese mañana, ya será tarde, no tendrás margen de maniobra, no podrás hacer lo que antes creías que sí podrías hacer.

8. Recuerda que tus hábitos condicionarán en gran medida tu vejez. ¿No te gustaría que los ‘achaques’ típicos de la edad aparecieran en ti más tarde o lo hicieran en menor intensidad?

No te pares a pensarlo, ¡Actúa! Seguro que aún estás a tiempo.

9. Constancia en el ejercicio. Y en todo. Mencionaba en el punto 2 lo de correr solo un día sin continuidad. Que también es aplicable a lo de subir las escaleras de vez en cuando... En fin, no diré yo que eso esté mal, en absoluto, pero créanme, nuestro cuerpo necesita la rutina.

Lo realmente beneficioso es someter a nuestro cuerpo a la disciplina diaria de caminar regularmente cierta distancia o durante cierto tiempo de forma programada, o ir periódicamente al gimnasio (no a hablar con los colegas, ni necesariamente a romperte algún ligamento por querer ponerte ‘cachas’ en tres días). O nadar, o mil actividades posibles siempre ajustadas a la condición de cada cual, incluyendo la edad.

Y si no puede ser todos los días de la semana, pues 4 ó 3, pero que sea algo constante. No se trata de escalar el Everest y no hacer nada los dos siguientes años, ni tampoco de correr una maratón al año... por favor, constancia.

Recordad, poned especial atención en este punto: que nadie quiera compensar la falta de ejercicio a costa de ‘torturarse’ de forma intensiva... Solo conseguirá cansarse, y de paso una lesión. ¡Ah!, ¡claro! ¡Se me olvidaba la excusa de siempre! ¿Cómo? Ah, sí, ¡no tenemos tiempo!... ¡Es que voy superliado! ¡Ya!

Con todos mis respetos, me parece que más bien es falta de voluntad. No nos engañemos: si esa es la excusa, es que no queremos hacerlo. Y esto es aplicable a todo: a la constancia en comer de todo sin abusar; a intentar repartir la comida en varias veces al día (conseguiremos menos sensación de hambre y menos almacenamiento en grasa); a ingerir a ser posible cinco porciones de frutas, hortalizas o derivados diarias y un largo etcétera.

10. Alto, por favor, ¡necesito ayuda! ¡Vaya!, ¡me he animado escribiendo y veo que seguir tanto consejo es complicado! Lo es, pero no debemos caer en el abandono del día a día.

¿No podemos hacer algo para que sea un poquito más fácil? ¿Cómo me tomo

todos los días la fibra que hace falta; toda esa porción de fruta; hacer ejercicio; descansar; comer de todo sin abusar?

Parece que tuviera que salir todos los días a la calle con un cuaderno de notas para consultar. Querido lector, hacer todo esto es francamente difícil. Cuando se tienen responsabilidades familiares, compromisos personales y profesionales, pasamos mucho tiempo fuera de casa y a un ritmo, que cuando llegas a casa te quedan poquitas ganas de nada aparte de estar con los tuyos, descansar o dedicarte unos minutos a ti mismo.

Llegados hasta aquí, podría seguir enumerando más ‘puntos de vista’ sobre lo que personalmente considero aconsejable para llevar unos hábitos saludables. Pero finalmente, no puedo olvidarme del concepto de ‘alimentación funcional’.

En el empeño de cada cual por intentar complementar su alimentación de la mejor manera, es una buena alternativa incluir en nuestra dieta alimentos o complementos alimenticios que intenten incorporar aquellos constituyentes que (a pesar de las recomendaciones) no ingerimos adecuadamente y que se sabe por los muchos casos documentados que pueden ejercer efectos beneficiosos concretos.

Sabemos que no son salvavidas, que su consumo nunca debe eximirnos de llevar una dieta equilibrada y que de nada sirven si no van acompañados de otro conjunto de hábitos como la renuncia al tabaco y otras drogas; la moderación en el consumo de alcohol; la práctica regular de ejercicio físico de acuerdo a nuestras condiciones, etc. Pero, eso sí, ¡recordad que estos alimentos o complementos funcionales tienen que haber sido avalados científicamente por sus efectos beneficiosos!

11. Yo también soy humano. Bueno, ¿y yo qué hago personalmente? ¿Solo predico o sigo el ejemplo? Pues intento restringir la carne, aunque una paletilla de cabrito a la murciana en alguno de los restaurantes de mi ciudad es uno de mis mayores placeres.

Por el contrario, como mucho pescado. Consumo nueces todas las mañanas, y cereales. Zumo de naranja recién exprimido. Tomo chocolate negro, pero poco.

Tomo la fruta que puedo, pero me resulta imposible alcanzar la cifra sugerida de cinco porciones al día. Lo siento por la Asociación «5 al día». No puedo por más que lo intento. Tampoco debería obsesionarnos esa cifra. Tomo mucha ensalada, especialmente en la cena. Me gusta mucho el pan, y el queso, y el jamón, pero no consumo embutidos. Aceite de oliva siempre, a ser posible virgen extra, de

beneficios documentados en numerosos estudios.

Apenas ingiero directamente azúcar y restrinjo la sal. Una copa de vino tinto diaria por la noche es algo casi religioso para mí. Bebo agua, agua y agua. Me encantan los postres lácteos (desnatados y sin azúcar) y los dulces (mi gran pecado, aunque no los busco ‘desgrasados’ y ‘desazucarados’, porque me temo que ya no serían ‘dulces’).

Soy un penitente resignado en el supermercado, que jamás compra nada de eso cuyo consumo habitual no es muy recomendable. Que para eso está mi esposa que me lo lleva a casa y me pone la tentación delante para que yo me lo coma.

Batalla perdida. ‘Sé que te gusta’, ‘no te enfades conmigo’. Como ves, querido lector, muchas veces las elecciones en tu alimentación no dependen solo de tu voluntad de querer hacer bien las cosas. Y es una gran verdad que, cuando compartes la vida, los hábitos saludables también hay que intentar compartirlos.

Y, sí, consumo REVIDOX desde que salió al mercado en Abril de 2009. Pronto hará tres años, con un balance más que satisfactorio.

No olvidemos esta larga historia, desde sus inicios: de la casualidad en el descubrimiento, de su desarrollo, de mi apuesta personal en buscar beneficios para un complemento alimenticio en personas y animales en unas condiciones extrapolables al ciudadano de a pie, muchos años de investigación, soportando ojos envidiosos y también animado por mucha gente y amigos que siempre han confiado en el trabajo bien hecho.

Confío en Revidox. He visto sus resultados y tomarlo de forma regular es parte de este decálogo personal con el que me preparo (con el permiso de mi esposa y los dulces que me lleva a casa) a envejecer en buenas condiciones; y, si este envejecimiento llega lo más tarde posible, pues aún mejor. Recordad, cualquiera envejece, eso no tiene ningún mérito, todos lo hacemos..., la cuestión es que pocos saben cómo hacerlo. Seguro que hay vida más allá de REVIDOX... Aunque probablemente sea más corta.

Índice

Índice	10
Prólogo	13
Nota del autor	21
1. Nuestro descubrimiento	23
Una molécula mediática	24
El resveratrol, componente esencial de REVIDOX	25
La paradoja francesa	27
Resveratrol a la carta	34
La controversia de las sirtuínas. Nos discuten, pero avanzamos	38
La paradoja del resveratrol	42
Cuestión de dosis	45
2. La experimentación	49
Una apuesta personal	50
Cómo hacer enfermar a un cerdo... pero sin pasarse	55
Protector de arterias	60
O equilibrio o estrés	62
En la génesis del desgaste humano	63
Los dos ejes de la vejez	68
Envejecimiento Programado y No Programado	70
Antes cerdos, ahora con personas	71
3. Los otros efectos	90
Un complemento	91
¿Cómo te sientes?	92
Otro efecto inesperado... o quizá no tanto	95
4. Un logro científico español	98
Un logro científico español	99
El equipo	102
Una patente de salud, riqueza y empleo	106
Reflexiones	112
Publicaciones científicas relacionadas	113
Estudios realizados en relación al metabolismo y actividad biológica:	114
Apéndice: La forja de un investigador español	117

La forja de un investigador español	118
El primer experimento	119
El recorte de la Expo	122
El retorno	124
La emoción de descubrir	125
«Yo soy becario, hijo»	125
¿Y eso para qué sirve?	126
El futuro: más allá de Revidox	127
La promesa de los polifenoles	128
Consejos para vivir mejor	130
Consejos para vivir mejor	131