

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de noticias de medicina ortomolecular, 10 de febrero de 2023

### Nuevos conceptos para comprender la farmacocinética de nutrientes: nutricinética y nutridinámica

Michael J Gonzalez <sup>1,2,3</sup>, Jorge R Miranda-Massari <sup>3,4</sup>, Jorge Duconge <sup>4</sup>, Juan Manuel Martinez <sup>5</sup>, Jose Olalde <sup>6</sup>, Michael Joseph Gonzalez <sup>6</sup>, Miguel J. Berdiel <sup>7</sup>, Jose Lozada <sup>2</sup>, Robert G. Smith <sup>8</sup>, Andrew W. Saúl

OMNS (10 de febrero de 2023) Aunque los suplementos de nutrientes esenciales pueden tener potencial terapéutico, son cualitativamente diferentes de los medicamentos. Muchas drogas son más tóxicas que los micronutrientes y tienen cualidades biológicas únicas y generalizadas. No tener en cuenta las múltiples funciones de los nutrientes esenciales y cómo los estados de enfermedad pueden alterar drásticamente las necesidades de micronutrientes ha creado fallas de diseño en muchos estudios que se han traducido en interpretaciones erróneas. En este artículo proponemos el uso de los términos *nutricinética* y *nutridinámica* describir y diferenciar mejor la naturaleza metabólica de los nutrientes esenciales. Además, elaboramos sobre la ventana terapéutica, la desintoxicación y la eliminación de nutrientes esenciales. Finalmente, también proponemos la consideración de dosis adecuadas de suplementos dietéticos temprano en el manejo de cualquier condición de enfermedad, antes o al menos simultáneamente al uso de medicamentos farmacéuticos.

### Nutrientes ortomoleculares vs fármacos toximoleculares

Si bien muchos profesionales de la salud consideran que los nutrientes y los medicamentos son intercambiables cuando se trata de sus efectos en el cuerpo, existen procesos metabólicos y fisiológicos fundamentales que muestran que son muy diferentes entre sí.

Las vitaminas y minerales en cantidades terapéuticas están indicadas para el tratamiento de estados carenciales, para estados patológicos en los que se reduce la absorción o producción de vitaminas, o aumentan los requerimientos. En la medicina ortomolecular, los nutrientes (principalmente nutrientes esenciales) se utilizan como tratamiento para procesos patológicos no nutricionales. Esto se basa en el entendimiento de que muchas condiciones crónicas y agudas están asociadas con una alteración bioquímica fundamental y subyacente que se puede mejorar administrando las moléculas correctas, en la forma química correcta, en la cantidad y velocidad correctas y por la vía correcta. [\[1,2\]](#)

*El dos veces ganador del Premio Nobel Linus Pauling, PhD, acuñó el término "ortomolecular" en 1968. La medicina ortomolecular describe la práctica de prevenir y tratar enfermedades proporcionando al cuerpo cantidades óptimas de sustancias que son naturales para el cuerpo.*

La práctica de emplear una variedad de micronutrientes en cantidades terapéuticas ha demostrado ser exitosa en muchos escenarios con las ventajas de una toxicidad muy baja y efectos adversos leves como se muestra en el cáncer, [\[3-5\]](#) esquizofrenia, [\[6\]](#) cognición y comportamiento, [\[7\]](#) neuropatía diabética periférica, [\[8\]](#) estrés severo, [\[9\]](#) y muchos otros.

Muchos estudios de investigación médica y científica que informan sobre el uso de micronutrientes en condiciones médicas no logran detectar una diferencia real porque hay fallas en el diseño relacionadas con la dosis, la forma, la tasa de dosis o la vía de administración. Cuando se utilizan dosis altas de vitaminas/minerales, un problema importante está relacionado con la percepción errónea de que la cinética/dinámica de los nutrientes es similar a la farmacocinética de los medicamentos. Esta mala interpretación ha impactado negativamente el uso efectivo de nutrientes en dosis altas como agentes terapéuticos.

### **Farmacocinética y Farmacodinamia**

La farmacocinética (PK) es el estudio del cambio en las concentraciones de fármaco y/o metabolito a lo largo del tiempo (es decir, cinética) en el cuerpo. [\[10\]](#) En general, PK describe cómo el cuerpo interactúa con una sustancia química específica, incluidos los cambios metabólicos y los efectos y rutas de excreción de los metabolitos de la droga. Las propiedades farmacocinéticas de los productos químicos están determinadas por su naturaleza química y física (es decir, tamaño, polaridad, pKa) y también pueden verse afectadas por la vía de administración y la dosis del fármaco administrado. PK puede definirse simplemente como lo que el cuerpo le hace a la droga.

La farmacodinámica (PD) es la rama de la farmacología que se ocupa de los efectos de los fármacos y el mecanismo de su acción. La EP se puede definir como lo que la droga le hace al cuerpo. [\[11\]](#) En consecuencia, la EP estudia la relación entre las concentraciones y los efectos del fármaco y el modo de acción del fármaco.

Para desarrollar una comprensión completa de la cinética (PK) y la dinámica (PD) de un fármaco, es necesario tener un conocimiento detallado de una serie de factores, tales como: que incluyen, entre otros, sus principales propiedades físico-químicas (p. tamaño, solubilidad, logP, pKa), las propiedades anatómicas y fisiológicas, los atributos de las sustancias "inertes" incluidas en el fármaco, las características de las barreras de membrana biológicas aplicables en el cuerpo, los mecanismos de transporte de membrana correspondientes y las características de las reacciones enzimáticas que activan o inactivan el fármaco. Estos conceptos se pueden incorporar en un modelo matemático, lo que permite una mejor comprensión de cómo se comportará un fármaco en particular en el cuerpo y puede hacer predicciones sobre si la administración del fármaco requerirá o no ajustes de dosis para lograr una biodisponibilidad óptima. Luego, el modelo se puede utilizar en la aplicación clínica de los conceptos farmacocinéticos PK y PD. [\[12\]](#) La farmacocinética clínica proporciona muchas pautas de desempeño para el uso eficaz y eficiente de medicamentos para la medicina.

Existe una diferencia cualitativa entre el efecto de un fármaco y la naturaleza de un micronutriente. Esto parece ser una fuente importante de confusión y malentendidos con respecto a la dosificación y los principios de las estrategias terapéuticas.

### **Nutrientes vs Drogas**

Los nutrientes son precursores biológicos y mediadores de los procesos metabólicos. Su absorción, distribución, metabolismo y excreción proceden de acuerdo con mecanismos fisiológicos naturales. Los fármacos (productos farmacéuticos), por el contrario, son sustancias extrañas que normalmente no están presentes en el cuerpo y su absorción, distribución, metabolismo y excreción proceden a través de vías de desintoxicación diseñadas para xenobióticos (es decir, sustancias

químicas a las que está expuesto un organismo que son extrínsecas al metabolismo normal de ese organismo). organismo).

*"Ninguna enfermedad que pueda ser tratada con dieta debe ser tratada por cualquier otro medio".*

*(Moisés Maimónides, 1135-1204)*

Las enzimas metabólicas catalizan todas las reacciones bioquímicas del cuerpo. Las enzimas producen y degradan neurotransmisores, permiten la expresión o supresión de genes, producen hormonas y facilitan todos los aspectos del metabolismo. Tanto los profesionales de la salud naturales como los convencionales buscan comprender e influir en las enzimas metabólicas, pero de diferentes maneras. Los medicamentos y los micronutrientes tienen diferencias fundamentales. Una diferencia clave es que la mayoría de los medicamentos funcionan provocando un efecto en moléculas específicas. Por ejemplo, los fármacos pueden funcionar bloqueando los canales iónicos y los transportadores de membrana dependientes del voltaje. Los antimicrobianos actúan alterando estructuras o vías metabólicas clave para la supervivencia de los patógenos. Muchos fármacos son fuertes inhibidores de las enzimas metabólicas y están destinados a tener una acción específica y restringida. La mayoría de los micronutrientes esenciales, por el contrario,

Hay algunas excepciones a esta regla, por ejemplo, la terapia de reemplazo hormonal no modula directamente la actividad enzimática. Los medicamentos pueden inducir deficiencias de nutrientes, así como numerosos efectos secundarios no deseados. Algunos medicamentos comunes que se usan a largo plazo interfieren con la disponibilidad de nutrientes, como los analgésicos para la artritis, las estatinas para reducir el colesterol, las píldoras anticonceptivas y los antibióticos.

Por ejemplo, las estatinas bloquean la enzima que produce colesterol en el hígado, lo que reduce el colesterol. Sin embargo, también se bloquean otras enzimas metabólicas, lo que provoca debilidad, dolor en las articulaciones, insomnio, erupciones cutáneas, dolor muscular, dolores de cabeza, infecciones, sinusitis, dolor torácico y edema periférico.

Si bien los beneficios de utilizar un medicamento pueden superar los riesgos, es importante tener en cuenta que, por lo general, los medicamentos no corrigen la afección que causó el problema de salud crónico en primer lugar. Los medicamentos a menudo están diseñados para tratar el síntoma pero no la raíz del problema.

Esto destaca una diferencia filosófica muy relevante entre los enfoques de la salud de la medicina ortomolecular frente a la medicina convencional. La medicina ortomolecular funciona proporcionando niveles apropiados de nutrientes esenciales a la bioquímica del cuerpo para corregir la deficiencia que conduce al estado de desequilibrio que llamamos enfermedad. [\[13,14\]](#) Estas características de los nutrientes frente a los productos farmacéuticos en la medicina ortomolecular y convencional se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1.

	<b>Medicina Ortomolecular</b>	<b>Modelo Bio Médico Convencional</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutricional ortomolecular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toximolecular xenobióticos</li> </ul>
Medicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macronutrientes</li> <li>• Micronutrientes a dosis ortomolecular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Productos farmacéuticos</li> <li>• Macronutrientes a dosis nutricional</li> <li>• Fluidos y electrolitos</li> </ul>
Escenario de Mejores Valores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiciones crónicas</li> <li>• Algunas condiciones agudas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma</li> <li>• Cuidado crítico</li> <li>• Infecciones graves</li> <li>• Condiciones descompensadas</li> </ul>
Propiedades de la medicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos generalizados en el cuerpo</li> <li>• La mayoría de los nutrientes funcionan como activadores de enzimas metabólicas</li> <li>• Puede abordar el trastorno bioquímico fundamental subyacente que causa la patología (abordar la causa raíz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acciones potentes</li> <li>• Control sintomático</li> <li>• Controlando vías específicas</li> </ul>
Seguridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta tolerabilidad y baja toxicidad</li> <li>• Mortalidad insignificante notificada</li> <li>• A menudo sinérgico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolerabilidad moderada-baja</li> <li>• Toxicidad moderada-alta</li> <li>• A menudo muestran interacciones adversas</li> <li>• Causar una carga adicional en los principales órganos de desintoxicación</li> <li>• Efectos iatrogénicos significativos sobre la morbilidad y la mortalidad notificadas</li> </ul>

Para mitigar el riesgo de efectos secundarios de la medicación asociados con la deficiencia de nutrientes, la dieta debe manipularse para proporcionar fuentes adicionales de alimentos y suplementos y nutrientes esenciales. Por lo general, esto requerirá niveles de nutrientes esenciales más altos que los RDA, ya que la rectificación de las deficiencias no será suficiente solo con la dieta, porque el proceso de la enfermedad generalmente aumenta las necesidades de micronutrientes. Además, el metabolismo de los fármacos también puede consumir micronutrientes adicionales y, por lo tanto, puede causar el agotamiento de nutrientes inducido por los fármacos. [15]

Otro problema iatrogénico importante es la disfunción mitocondrial inducida por fármacos. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer [16,17] y la mayoría de los medicamentos en general [18,19] que se toman de forma crónica pueden inducir mitocondriopatías graves que pueden provocar daño hepático, cardiotoxicidad y neuropatías. Los medicamentos que se sabe que causan disfunción mitocondrial incluyen AINE, acetaminofeno, estatinas, antidepresivos, metformina y otros. Estos efectos pueden mitigarse mediante el uso adecuado de micronutrientes como la vitamina C, el ácido lipoico y la N-acetilcisteína, el reemplazo molecular de los lípidos de membrana y los cofactores enzimáticos, como la coenzima Q10. [20] Se ha demostrado que los fitoquímicos como la curcumina, la quercetina y los polifenoles reducen la muerte celular necrótica,

restauran el mecanismo de defensa antioxidante, limitan el estrés oxidativo y previenen la inflamación de los tejidos y la disfunción de las mitocondrias. [21]

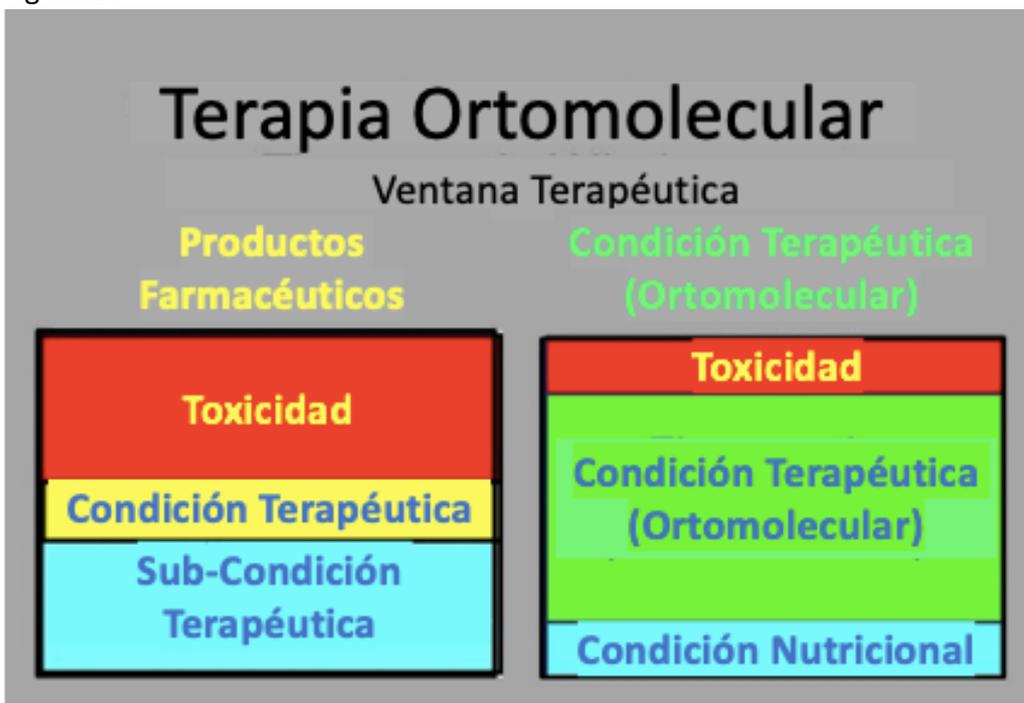
La base de la medicina ortomolecular es aportar los nutrientes esenciales en dosis adecuadas según las necesidades y deficiencias del metabolismo del organismo. Los micronutrientes esenciales son necesarios para la actividad de muchas enzimas. Varios cientos de enzimas diferentes requieren magnesio, [22] al igual que NAD+, suministrado por la niacina. Los micronutrientes esenciales (vitaminas, minerales y otros cofactores) de la dieta o tomados como suplementos pueden promover la optimización de muchos aspectos del metabolismo.

Esta diferencia cualitativa en la naturaleza de un fármaco y un micronutriente a menudo parece dar lugar a confusión y malentendidos. Por lo tanto, proponemos el uso de los términos "nutricinética" y "nutridinámica" para describir cómo los nutrientes, como las vitaminas y los minerales, ingresan al torrente sanguíneo al ser absorbidos y se distribuyen a los órganos del cuerpo. Éstos se equilibran rápidamente a partir del plasma sanguíneo cuando alcanzan tejidos altamente perfundidos (p. ej., glóbulos rojos, hígado, riñón), pero más lentamente con tejido adiposo, piel y órganos mal perfundidos.

### La diferencia de la ventana terapéutica

La ventana terapéutica de un fármaco es la relación entre la dosis terapéutica y la tóxica. Una generalización que podemos hacer para los nutrientes en comparación con las drogas es que la dosis terapéutica de los nutrientes es mucho más baja que la dosis tóxica. Este es un argumento muy poderoso para la intervención nutricional (dieta y suplementación) previa al uso de medicamentos como primera línea de tratamiento. Los suplementos dietéticos son suaves y seguros, contienen micronutrientes como vitaminas y minerales que contribuyen a normalizar las deficiencias bioquímicas subyacentes causadas por la enfermedad. Los nutrientes, por lo tanto, tienen una ventana terapéutica amplia y, en comparación, los fármacos en general tienen una ventana terapéutica estrecha. (Ver Figura 1).

Figura 1.



Debido al peligro sustancial de toxicidad del fármaco, los errores de prescripción son motivo de preocupación. De hecho, se ha informado que la iatrogenia relacionada con las drogas en los hospitales representó 106 000 muertes por año en los Estados Unidos. [23] Además, un estudio en pacientes ambulatorios reveló que la morbilidad y mortalidad relacionadas con las drogas fue de 76 mil millones en 1995. [24] Cuando se repitió el estudio 6 años después, esa cifra aumentó a 177.4 mil millones. [25] El costo se duplicó con creces en seis años. Un tercer estudio, 17 años más tarde, reveló que el costo de la morbilidad y mortalidad relacionada con los medicamentos recetados como resultado de la terapia con medicamentos no optimizados fue de \$ 528,4 mil millones. [26]

En comparación, los efectos adversos de los suplementos nutricionales, incluso con dosis altas, son extremadamente raros. [27] El informe de la AAPCC (Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamiento) no muestra muertes por ningún suplemento mineral dietético. No hubo muertes por aminoácidos, creatina, algas verdeazuladas, glucosamina o condroitina. No hubo muertes por hierbas. [28]

## **Desintoxicación**

La desintoxicación es la eliminación fisiológica de sustancias tóxicas del cuerpo humano, que se lleva a cabo principalmente en el hígado mediante una cascada de reacciones enzimáticas. Sin embargo, este proceso consume energía y consume cofactores vitamínicos. Las sustancias que se disuelven fácilmente en agua pueden excretarse fácilmente del cuerpo sin pasar por este proceso que consume energía. El proceso de desintoxicación transforma sustancias tóxicas solubles en grasa en moléculas inofensivas solubles en agua que pueden ser excretadas del cuerpo a través de los riñones, el intestino, la piel o los pulmones. Los procesos de desintoxicación ocurren en órganos como el hígado y el riñón, así como en el interior de las células (en concreto, la membrana interna de las mitocondrias o en el retículo endoplásmico de las células) en proteínas como las enzimas citocromos.

La desintoxicación de sustancias extrañas como las drogas depende en gran medida de los nutrientes. Algunos de los nutrientes clave involucrados en la desintoxicación incluyen zinc, vitaminas del complejo B, aminoácidos como L-glutamina, taurina, N-acetilcisteína y muchos otros. El exceso de hormonas, los tóxicos ambientales y los medicamentos recetados se eliminan a través de los mismos sistemas de desintoxicación enzimática. Por lo tanto, la desintoxicación metabólica es esencial para proteger el cuerpo de factores ambientales tóxicos y mantener la homeostasis interna necesaria para mantener un estado saludable.

El proceso de desintoxicación metabólica consta de tres pasos esenciales:

**Fase I-transformación enzimática:** para transformar químicamente compuestos de solubles en lípidos a más solubles en agua. Generalmente llevado a cabo por las enzimas del citocromo P450 (CYP).

**Conjugación enzimática de fase II:** para aumentar aún más la solubilidad en agua y disminuir la reactividad de los productos de la fase I. En general, lo llevan a cabo las UDP-glucosolotransferasas (UGT), las glutatión S-transferasas (GST) y las sulfotransferasas (SULT).

**Transporte de fase III: para excretar compuestos solubles en agua de la célula.** Generalmente llevado a cabo por transportadores de cassette de unión a ATP (ABC).

Es importante señalar que los productos resultantes de la fase I de desintoxicación suelen ser más tóxicos que los compuestos originales. Las reacciones de desintoxicación de fase II neutralizan estos productos para disminuir su toxicidad. Varios factores, que incluyen la dieta, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y ciertas enfermedades, pueden hacer que las enzimas de fase II se vean abrumadas, lo que lleva a una toxicidad aumentada que puede causar un estado de enfermedad desequilibrado.

Las deficiencias en las vitaminas A, B2, B3, B9 (folato), C y E están relacionadas con una disminución de la actividad de la fase I y pueden ralentizar el metabolismo de ciertos medicamentos. Las vitaminas B también son particularmente importantes como cofactores en las reacciones de fase II. Se ha demostrado que las deficiencias de hierro, calcio, cobre, zinc, magnesio y selenio reducen la actividad enzimática de fase I. Las deficiencias de aminoácidos en los aminoácidos que contienen azufre, como la metionina y la cisteína, también pueden modular la actividad de la fase I.

Se ha demostrado que una variedad de productos naturales in vitro o en cultivo celular aumentan directamente la actividad de las enzimas de fase II; estos incluyen resveratrol, curcumina, ácido alfa lipoico, tocoferoles, licopeno, ginkgo biloba, sulfuros de alilo de ajo, entre otros. Otras intervenciones naturales que pueden ser útiles para la desintoxicación incluyen calcio-D-glucarato, clorofilina, probióticos y derivados de la quercetina. [29] Las vías de las fases I, II y III tienen diferentes requisitos bioquímicos y responden a diferentes señales metabólicas, pero deben funcionar al unísono para la eliminación adecuada de xenobióticos no deseados (como toxinas naturales o fármacos). Las enzimas de las vías de fase I, II y III tienen varias características que las hacen muy adecuadas para sus importantes funciones. A diferencia de la mayoría de las otras enzimas, las enzimas de desintoxicación pueden reaccionar con muchos compuestos diferentes, están más concentradas en las áreas del cuerpo que están más directamente expuestas al medio ambiente (como el hígado, los intestinos o los pulmones) y son inducibles, lo que significa que su síntesis puede aumentar en respuesta a la exposición a la toxina. Su actividad depende de la disponibilidad de cofactores (vitaminas y minerales).

## **Eliminación**

La eliminación es la eliminación de una sustancia del cuerpo. Esto se puede lograr a través de una ruta metabólica, donde la sustancia se descompone en metabolitos inactivos, o mediante la excreción. El hígado es el sitio principal de la biotransformación de fase I y fase II. Hay muchas rutas diferentes de excreción, incluidas la orina, la bilis, el sudor, la saliva, las lágrimas, la leche y las heces. Con mucho, los órganos excretores más importantes son el riñón y el hígado.

Los riñones son un órgano importante involucrado en la eliminación de fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas en las heces generalmente involucran fármacos no absorbidos ingeridos por vía oral o metabolitos excretados en la bilis que no se reabsorbe en el tracto intestinal. El exceso de vitaminas y minerales son componentes normales fisiológicamente amigables del metabolismo que son naturales para el cuerpo y, a menudo, pueden eliminarse simplemente aumentando la hidratación.

## **Conclusión**

Los compuestos de drogas sintéticas pueden interrumpir procesos biológicos importantes y, por lo tanto, se presume que no son seguros. Están obligados por ley a someterse a pruebas elaboradas y deben cumplir criterios específicos para demostrar su seguridad a una dosis y frecuencia específicas, durante un período de tiempo particular en una condición específica. Los suplementos dietéticos se

consideran seguros y tienen una menor incidencia de reacciones adversas graves que los medicamentos. Además, cuando se utilizan fármacos, el uso concomitante de agentes nutricionales puede generar mejores resultados al reducir el agotamiento de nutrientes inducido por fármacos y mitigar la disfunción bioquímica resultante.

La base de la medicina ortomolecular es corregir "desequilibrios, insuficiencias o deficiencias basadas en la bioquímica celular" para tratar enfermedades mediante el uso de nutrientes esenciales como vitaminas, minerales, aminoácidos y ácidos grasos. El término "corrección metabólica" se ha definido como la optimización fisiológica de un individuo mediante la dieta y los micronutrientes esenciales para lograr un estado saludable. [13,14] La tasa y el alcance de la actividad enzimática que determina estos procesos dependen de la biodisponibilidad (forma activa, cantidad apropiada) de estos micronutrientes. La corrección metabólica aumenta la función enzimática y puede mejorar las funciones biológicas contribuyendo a una mejor salud y bienestar general. Para aprovechar al máximo este paradigma de la salud, debemos comprender los mecanismos bioquímicos-fisiológicos intrínsecos involucrados. El uso de nutrientes esenciales administrados en dosis adecuadas es una herramienta terapéutica muy relevante, fisiológicamente amigable y no tóxica.

### **Afiliaciones de los autores:**

Universidad de Puerto Rico, Recinto de Ciencias Médicas, Escuela de Salud Pública <sup>1</sup>, San Juan, Puerto Rico; Universidad Central del Caribe, Escuela de Quiropráctica <sup>2</sup>, Bayamón, Puerto Rico; Universidad EDP, Programa de Ciencias Naturopáticas <sup>3</sup>, Hato Rey, Puerto Rico; Universidad de Puerto Rico, Recinto de Ciencias Médicas, Escuela de Farmacia <sup>4</sup>, San Juan, Puerto Rico; Medicina Orto-Regenerativa <sup>5</sup>, Chía, Colombia; Centro Médico Regenerativo <sup>6</sup>, Bayamón, Caguas, Puerto Rico; Clínica Berdiel <sup>7</sup>, Ponce, Puerto Rico. Universidad de Pensilvania, Departamento de Neurociencia <sup>8</sup>.

Autor para correspondencia: Michael J Gonzalez, DSc, NMD, PhD, FANMA, FACN, Profesor; Universidad de Puerto Rico, Recinto de Ciencias Médicas, Escuela de Salud Pública. michael.gonzalez5@upr.edu

### **Referencias:**

1. Pauling L. (1968). Psiquiatría ortomolecular. La variación de las concentraciones de sustancias normalmente presentes en el cuerpo humano puede controlar la enfermedad mental. *Ciencia* 160:265-271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5641253>
2. Carter S. (2019). Medicina Ortomolecular. *Medicina integrativa (Encinitas)* 18:74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32549818>
3. Cameron E, Pauling L. (1974) El tratamiento ortomolecular del cáncer. I. El papel del ácido ascórbico en la resistencia del huésped. *Chem Biol Interact*, 9:273-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4609626>
4. Cameron E, Campbell A, Jack T. (1975) El tratamiento ortomolecular del cáncer. tercero Sarcoma de células reticulares: doble regresión completa inducida por una terapia con dosis altas de ácido ascórbico. *Chem Biol Interact*, 11:387-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1104207>
5. González MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, et al. (2005). Revisión de oncología ortomolecular: ácido ascórbico y cáncer 25 años después. *Integr Cancer Ther*, 4:32-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15695476>
6. Hoffer A. (1973) Tratamiento ortomolecular de la esquizofrenia. *Can J Psychiatr Nurs*. 14:11-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4489174>

7. Kidd PM (2007). Omega-3 DHA y EPA para la cognición, el comportamiento y el estado de ánimo: hallazgos clínicos y sinergias estructural-funcionales con fosfolípidos de la membrana celular. *Altern Med Rev.* 12:207-227. <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v12-3-207.pdf>
8. Miranda-Massari JR, González MJ, Jiménez FJ, et al. (2011). Corrección metabólica en el manejo de la neuropatía periférica diabética: mejorar los resultados clínicos más allá del control de los síntomas. *Curr Clin Pharmacol.* 6:260-273. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082324>
9. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, et al. (2018). Superioridad del magnesio y la vitamina B6 sobre el magnesio solo en el estrés severo en adultos sanos con baja magnesemia: un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego. *PloS One*, 13(12), e0208454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562392>
10. Wagner JG. (1981). Historia de la farmacocinética. *Farmacología y terapéutica*, 12:537-562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7025032>
11. Benet LZ. (1984) *Farmacocinética: principios básicos y su uso como herramienta en el metabolismo de fármacos*, p. 199 en *Drug Metabolism and Drug Toxicity*, JR Mitchell y MG Horning eds., Raven Press, Nueva York. ISBN-13:978-0890049976
12. Gibaldi M, Levy G (1976). *Farmacocinética en la práctica clínica I. Conceptos*. *JAMA*, 235:1864-1867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/946488>
13. González MJ, Miranda-Massari JR. (2012) Corrección metabólica: una explicación funcional de la medicina ortomolecular. *J Orthomolec Med*, 27:13-20. <https://isom.ca/wp-content/uploads/2012/12/Metabolic-Correction-A-Functional-Explanation-of-Orthomolecular-Medicine-27.1.pdf>
14. Gonzalez MJ, Olalde J, Rodriguez JR, Rodriguez, Duconge J. (2018) Corrección metabólica y modulación fisiológica como teoría unificadora del estado saludable: el enfoque ortomolecular, sistémico y funcional para la optimización fisiológica. *J Orthomolec Med* 33(1). <https://isom.ca/article/metabolic-correction-physiologic-modulation-unifying-theory-healthy-state>
15. LaValle JB (2006). Alteraciones ocultas en el síndrome metabólico: el agotamiento de nutrientes inducido por fármacos como vía para acelerar la fisiopatología del síndrome metabólico. *Altern Ther Health Med*, 12:26-31. [https://todayspractitioner.com/wp-content/uploads/2013/10/HIDDEN-DISRUPTIONS-IN-METABOLIC-SYNDROME-DRUG-INDUCED-NUTRIENT-DEPLETION-0306\\_lavalle1.pdf](https://todayspractitioner.com/wp-content/uploads/2013/10/HIDDEN-DISRUPTIONS-IN-METABOLIC-SYNDROME-DRUG-INDUCED-NUTRIENT-DEPLETION-0306_lavalle1.pdf)
16. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. (2015). Disfunción mitocondrial inducida por fármacos y cardiotoxicidad. *Soy J Physiol Corazón Circ Physiol.* 309:H1453-H1467. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386112>
17. Doyle TM, Salvemini D. (2021). Mini-Revisión: Disfunción mitocondrial y dolor neuropático inducido por quimioterapia. *Cartas de neurociencia*, 760, 136087. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182057>
18. Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. (2018). Mecanismos de lesión hepática inducida por paracetamol y sus implicaciones para las intervenciones terapéuticas. *Redox Biol.* 17:274-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753208>
19. Vuda M y Kamath A. (2016). Disfunción mitocondrial inducida por fármacos: mecanismos y consecuencias clínicas adversas. *Mitocondria*, 31:63-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27771494>
20. Nicolson GL, Conklin KA. (2008). Revertir la disfunción mitocondrial, la fatiga y los efectos adversos de la quimioterapia de la enfermedad metastásica mediante terapia de reemplazo molecular. *Clin Exp Metástasis.* 25:161-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058028>

21. Parthasarathy M, Prince SE (2021) El efecto potencial de los fitoquímicos y los remedios herbales para el tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por fármacos: una revisión. Mol Biol Rep. 48:4767-4788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075538>
22. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. (2017). La importancia del magnesio en la atención médica clínica. Scientifica, 2017:4179326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093983>
23. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. (1998). Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados: un metanálisis de estudios prospectivos. JAMA, 279:1200-1205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9555760>
24. Johnson JA, Bootman JL (1995). Morbilidad y mortalidad relacionadas con las drogas. Un modelo de coste de la enfermedad. Arch Intern med. 155:1949-1956. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7575048>
25. Ernst FR, Grizzle AJ. (2001). Morbimortalidad relacionada con las drogas: actualización del modelo de coste de la enfermedad. Asociación Farmacéutica J Am. (Lavado) 41:192-199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297331>
26. Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. (2018). Costo de la Morbilidad y Mortalidad Relacionada con Medicamentos Recetados. Los Anales de farmacoterapia, 52:829-837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577766>
27. Saul AW (2019) Sin muertes por vitaminas. Servicio de noticias de medicina ortomolecular <http://orthomolecular.org/resources/omns/v15n20.shtml>
28. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW, Rivers LJ, Pham N, Ryan ML. (2020). Informe anual de 2019 del Sistema Nacional de Datos sobre Envenenamiento (NPDS) de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones: 37.º Informe anual. Toxicología clínica (Philadelphia, Pa.), 58:1360-1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305966>
29. Jakoby WB, Ziegler DM (1990). Las enzimas de desintoxicación, J Biol Chem. 265:20715-20718. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2249981>

### **La Medicina Nutricional es la Medicina Ortomolecular**

La medicina ortomolecular utiliza una terapia nutricional segura y eficaz para combatir las enfermedades. Para más información: <http://www.orthomolecular.org>