



Más que un simple aceite de oliva. Perfil Científico

YA ESTÁ AQUÍ EL SOL (*Here´s come the sun*)

y el dúo SOL & LASER canta a oHo:



I can´t live, if living is without you....I can´t live anymore

Vicente G. Villarrubia

Doctor en Medicina e Inmunología; Master en Epidemiología y Salud Pública; Experto en Biología Evolutiva Humana.

Director General e I+D+i, BIOAVEDA

Este manuscrito es un Registro Intelectual de Bioaveda para su página web

www.bioaveda.com

Introducción



He querido comenzar este escrito con esta fotografía tomada por mi, con el fin de mostrarles como los rayos solares son capaces de atravesar esta gruesa lona dispuesta en mi terraza.

Se acerca el verano y con él las quemaduras solares. Me preocupan todas, pero sobre todo las que afectan a los niños: no olvide que una quemadura intensa en la infancia puede significar un melanoma maligno en la edad adulta. Sepa que la incidencia de cáncer de piel está creciendo en todo el mundo y que los problemas de Fotoenvejecimiento Cutáneo son cada día más frecuentes y aparecen en personas más jóvenes. Así que protéjase y proteja a su familia con buenos Protectores Solares, y no permanezca mucho tiempo al sol.

Pero uno, cuando va a la playa, también quiere ir presentable. En este sentido las modernas Terapias Laser le ayudarán a conseguirlo, siempre que se ponga en manos de buenos profesionales. El tratamiento Laser, como toda terapia lumínica y calórica, no

está desprovisto de efectos secundarios que usted debe conocer, ya que pueden ser convenientemente prevenidos y/o tratados.

Uno de estos tratamientos, actualmente en boga en nuestro país, podría ser el aceite de oliva. Pero, como aquí verá, no todos los aceites de oliva, ni todas las cremas a base de aceite de oliva, resultan eficaces ni están desprovistas de ciertos peligros para su piel. Aun más, muchas de las cremas, geles y otras presentaciones a base de aceite de oliva no cumplen con los requisitos mínimos de Formulación Galénica, lo que representa otro peligro añadido para su piel.

Aprenda a saber y podrá distinguir entre los que invertimos en I+D y los que viven a costa de los demás: parásitos copiones. Así va el país.

Efectos secundarios de las terapias laser: inmunopatogenia

Parece hoy claro que a pesar de los logros terapéuticos conseguidos mediante el uso diferentes tipos de laser, los efectos secundarios constituyen a veces un factor limitante de su actuación y/o aplicación¹. Entre estos daños colaterales destacan los frecuentes eritema, edema, dolor o discomfort y los más raros como infección, acné, alteraciones pigmentarias, escaras, fenómeno de rellamada y púrpura, entre otros (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos secundarios de las terapias laser

FRECIENTES	ANECDÓTICOS
Eritema inmediato de 3 a 4 días Edema Dolor Discomfort	Eritema prolongado: <ul style="list-style-type: none"> ○ > 4 días con terapias no ablativas ○ > 1 mes con terapias ablativas Infección por: <ul style="list-style-type: none"> ○ Virus herpes simplex ○ Staphylococcus aureus ○ Candida albicans Acné o milia Alteraciones de la pigmentación Escaras hipertróficas Fenómeno de rellamada Púrpura

Para más información consultar ref. 1.

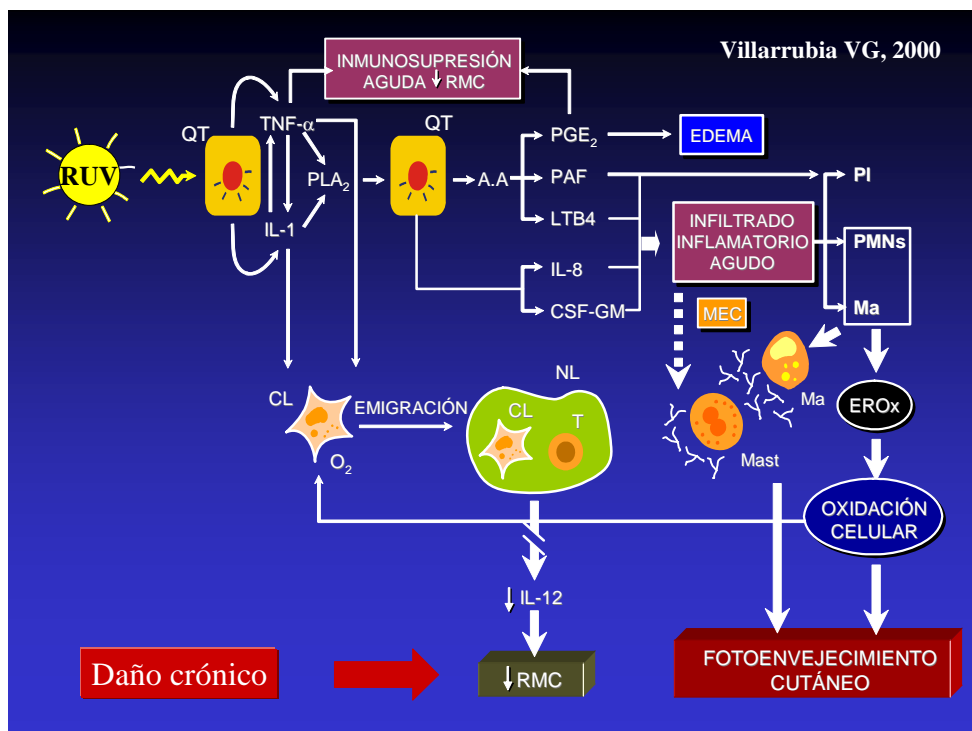
Estos efectos no deseados son consecuencia de reacciones inflamatorias agudas al binomio luz/calor, cuya intensidad depende de numerosos factores: tipo de laser utilizado, espesor de la piel irradiada y concentración de glándulas pilosebáceas en ella, tipo de lesión irradiada, tiempo de exposición, manejo inadecuado, etc.

Como ocurre con cualquier tipo de luz generadora de calor, los efectos biológicos del laser son duales, proinflamatorios y antiinflamatorios, obedeciendo los primeros a los efectos celulares directos provocados por la luz, que se solapan posteriormente con aquellos que acontecen como respuesta endógena a la agresión: respuesta de adaptación. Estos hechos ocurren incluso con el uso de lasers de bajo nivel o baja longitud de onda (low-level laser therapy: LLLT 780 nm)², y, aunque aparentemente paradójicos, no son tales cuando se conoce el comportamiento del sistema inmunológico ante situaciones de estrés, como es el caso de estrés lumínico/calórico aquí analizado. De esta manera es preciso distinguir entre inflamación aguda y crónica, que son mediadas por diferentes factores y/o patrones de citocinas. Así, la aplicación experimental de LLLT es capaz de disminuir la producción de interleucina 6 (IL-6) y de cicloxigenasa 2 (COX-2), tanto durante la fase aguda como crónica de la exposición, en tanto que no se afecta la producción de interleucina 1beta (IL-1 β) en ninguna de las fases, y las cifras de factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) disminuyen solamente durante la fase de inflamación crónica². Este último hecho es importante para comprender el por qué de la aparición aguda de eritema, edema y discomfort en los primeros días tras la aplicación del laser, que puede agravarse por cualquiera de las causas citadas en la Tabla 1, sobre todo por una infección asociada capaz de aumentar la producción de TNF- α .

Estos mecanismos apenas difieren de los observados tras la exposición solar aguda (ver parte superior de la Fig. 1), que también son debidos a la producción de IL-1 y TNF- α por parte de los queratinocitos (QT) activados por la luz. En este entorno celular, los rápidos efectos de ambas citocinas proinflamatorias se manifiestan por un incremento en la producción de fosfolipasas A₂ (PLA₂), con la consecuente activación de la vía del ácido araquidónico de membrana y la subsiguiente producción de prostaglandina E₂ (PGE₂), leucotrienos B₄ (LTB₄) y factor de activación plaquetaria (PAF), entre otros mediadores agudos de la inflamación que fueron descritos por algunos de nosotros ya hace tiempo³⁻⁸.

El resultado de la actuación de estos factores proinflamatorios se manifiesta macroscópicamente por la aparición de edema, eritema y dolor, y microscópicamente por la formación de un infiltrado celular inflamatorio (Fig. 1), cuya duración va a ser la responsable del mantenimiento de la sintomatología citada. Así pues, tratar de mitigar, sin hacer daño, estos fenómenos agudos cutáneos debe de ser la primera intención de cualquier iniciativa terapéutica ante el insulto lumínico y/o calórico.

Fig. 1. Mecanismos inmuno-inflamatorios implicados en la respuesta biológica frente a la radiación lumínica



RUV: radiación ultravioleta; Q: queratinocitos; AA: ácido araquidónico; IL-8: interleucina 8; CSF-GM: factor hematopoyético para la serie granulocito-monocítica; PI: plaquetas; PMNs: polimorfonucleares; Ma: macrófagos; CL: células de Langerhans; NL: nódulo linfático; T: linfocitos T; Mast: mastocitos; EROx: especies reactivas del oxígeno; IL-12: interleucina 12; RMC: respuesta inmunológica de mediación celular. Ver otras abreviaturas en texto.

Más recientemente se ha vuelto a hacer hincapié sobre estos efectos paradójicos de la LLLT. Así, el uso de laser 810nm posee interesantes acciones antiinflamatorias *in vitro*⁹, que no se corresponden con la acumulación leucocitaria –proinflamatoria– provocada *in vivo*. Esta actividad antiinflamatoria parece debida a su capacidad para desactivar parcialmente a células dendríticas (células de Langerhans, entre ellas), reducir la producción de interleucina 12 (IL-12) y suprimir la activación de la

señalización pro-inflamatoria desencadenada por el factor NFκB⁹. Curiosamente, estos efectos son similares a los descritos por nosotros para la luz solar (parte baja de la Fig. 1), pudiendo ser responsables de algunos de los efectos indeseables descritos anteriormente, cual sería el caso de las infecciones (Tabla 1).

El peligro de otras terapias y/o actuaciones asociadas. Yatrogenismo: acné, milia y aceite de oliva tópico

Como en cualquier terapia médica, la aplicación de laser no está desprovista –como se ha visto- de efectos secundarios, en cuya base subyacen mecanismos inmuno-inflamatorios que es necesario conocer y controlar. Estos efectos pueden ser agravados por terapias intempestivas inherentes a la técnica o, lo que es peor, por la aplicación conjunta de otros tratamientos asociados cuyo destino es el de mitigar la inflamación. A modo de ejemplos ilustrativos, la aplicación de antiinflamatorios no esteroideos, aspirina o anticoagulantes puede, junto a la fragilidad tisular que caracteriza a la re-epitelización, provocar la aparición de púrpura¹. De igual manera, el uso preventivo de antibióticos podría no solamente dar lugar a fenómenos de resistencia bacteriana, sino a fenómenos de dermatitis irritantes de contacto¹.

Pero desde el punto de vista que aquí nos interesa, la aparición de acné o milia tras las terapias laser^{1,10} es una situación a tener en cuenta de manera muy especial. Así, y dado que las cremas hidratantes oclusivas y/o comedogénicas pueden exacerbar estas erupciones de la piel, debe de prohibirse su uso o sustitución por productos no comedogénicos¹. En este sentido hay que advertir que muchas nuevas compañías reclaman en sus prospectos el carácter hidratante de sus cremas de aceite de oliva (AO), sin que hasta el momento existan certeros datos científicos que justifiquen este aserto. De hecho, como se verá a continuación, la elevada presencia de ceras en muchos AO haría que estos se comportaran como agentes oclusivos, impidiendo además la penetración epidérmica de los supuestos elementos hidratantes contenidos en el AO. Aun más, el definitivo papel etiopatogénico del peróxido de escualeno en la aparición y agravamiento del acné^{11,12}, unido al elevado contenido en escualeno de la mayoría de los AO (oxidado en algunos de ellos), hacen que debemos tener especial precaución en la selección de los AO destinados a su aplicación tópica. Finalmente, la presencia de pesticidas, por su comportamiento proinflamatorio y protumoral, desaconseja definitivamente su uso tópico en humanos (ver más adelante).

ACEITE DE OLIVA (AO) Y/EN LA PIEL: ni todos los aceites ni todas las pieles.

Del Lebrillo's Valley a la Farmacia Galénica

Recientemente, y debido en gran parte a nuestras observaciones científicas¹³⁻²⁶, afortunadamente patentadas, la aplicación cutánea de AO ha comenzado a resurgir intempestivamente en España. Dejando aparte sus desagradables características cosméticas derivadas de la oxidación grasa, que intentan ser paliadas mediante el uso de diversos aromas, estabilizadores y conservantes (algunos de ellos peligrosos), no existen apenas argumentos científicos que justifiquen los efectos beneficiosos del AO sobre la piel. Vean si no los argumentos expuestos por mi en diversas conferencias en los Colegios de Farmacéuticos de Málaga, Sevilla y Jaén, entre otras, así como en diversas revistas científicas¹³⁻¹⁶ o en publicaciones en nuestra web²⁷⁻⁴¹.

ADVERTENCIAS. 2f.

- **Espero ser invitado otras veces para hablar de:**
 - a) **Biología Evolutiva:** El hombre y el aceite de oliva
 - b) Variedad de olivos y de aceites: **No todos los aceites de oliva son iguales**
 - c) Solamente el que sabe inglés sabe lo que significa Desarrollo Sostenible (“Sustainable Development”): El papel de los **pesticidas en el aceite de oliva** y sus repercusiones sobre la salud.
 - d) **Mecanismos Biológicos** de actuación descritos para los diferentes aceites de oliva
 - e) Efectos de los diferentes aceites de oliva sobre la salud humana. **Ensayos Clínicos en Enfermedad Cardiovascular**
 - f) **El aceite de oliva y la piel: ni todos los aceites ni todas las pieles. Del Lebrillo's Valley a la Farmacia Galénica.**



Esta diapositiva refleja los diferentes aspectos, relacionados con el AO, investigados por BIOAVEDA. Conocemos el aceite de oliva desde que comenzó a formar parte esencial en los mecanismos de Evolución de las Especies hasta el momento actual. Este conocimiento previo (know how) nos han permitido delinear una serie de Productos para aplicación oral y/o tópica (Dermocosméticos) con definitivas acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias sobre la piel y otros órganos, que son las que verán resumidas aquí.



- Aunque la “sabiduría popular” dice que el AO tópico es “protector e hidratante”, no existen apenas argumentos científicos que lo justifiquen.
- La “sabiduría popular” tiende más a comer que a untar. *En mi familia jamás he visto ponerse aceite de oliva en la piel o en el pelo**.
- La “sabiduría popular” entiende que el AO untado huele a rancio.
- Mientras que para los romanos oler a AO era signo de distinción y riqueza, ahora.... “guarrifashion”.

SABIDURÍA POPULAR: Lebrillo's Valley

* La familia Villarrubia (Mora, Toledo) es posiblemente la de más tradición olivarera en España. AO: aceite de oliva

LO QUE LA CIENCIA SABE DEL AO
Mandamientos sobre Administración Tópica. I.

1º.- La mayoría de los principios activos del AO no penetran la piel, en parte debido a su elevada composición en ceras (impermeabilidad).

2º.- Las ceras son las responsables de la falsa sensación de “tersura cutánea” experimentada.

3º.- Al contacto continuado con el aire, por calentamiento y por el paso del tiempo (**¡caducidad!**) el AO se oxida (enranciamiento)³²:

- ↓ polifenoles → ↓ Vitamina E → ↑ Oxidación grasas⁴²
- Oxidación palmitoleico → ↑ 2-nonenal → Olor característico de la vejez⁴³

LO QUE LA CIENCIA SABE DEL AO
Mandamientos sobre Administración Tópica, II.

- 4°.- La patogenia del Acné vulgaris sugiere que el AO, por su alto contenido en escualeno, pudiera tener efectos nocivos.
- 5°.- **Excepto las investigadas por nosotros, no existen razones científicas para pensar en el uso tópico del AO en enfermedades de la piel.**
- 6°.- La incidencia de Psoriasis y Dermatitis Atópica no varía entre zonas consumidoras y no consumidoras de AO



Acné, psoriasis en placas y dermatitis atópica: en todas existen alteraciones de la barrera grasa epidérmica.

LO QUE LA CIENCIA SABE DEL AO
Mandamientos sobre Administración Tópica, III.

- 7°.- El AO no modifica la DEM ante la exposición a radiación UVB⁴⁴
El AO no es un protector solar (¡fritura!)
- 8°.- La aplicación cutánea de AO antes de la irradiación, no impide la aparición de tumores en ratones⁴⁵.
- 9°.- La incidencia de cáncer de piel es similar en zonas consumidoras que en no consumidoras de AO
No hay efectos preventivos

DEM: dosis eritematosa mínima.

Implicaciones de pesticidas, herbicidas y otros agentes perturbadores del Sistema Endocrino (EDCs) en procesos patológicos de la Piel^{14-16,27,32}

ENFERMEDADES

Dermatitis Alérgica de Contacto

Pénfigo vulgaris

Daño Oxidativo Cutáneo: Envejecimiento

Cáncer de Piel

La presencia de EDCs en cosméticos y protectores solares parece asociarse a la mayor incidencia de cánceres de Piel y Mama

La mayoría de los EDCs tienen un elevado poder de penetración dérmica y de depósito crónico en los pelos

Diferencias entre oHo y los demás aceites de oliva

De todo lo expuesto se deduce que no todos los AO pueden ser aplicados alegremente sobre la piel. Así pues, dejando aparte aquellos AO de origen convencional (no ecológico), en los que la presencia de pesticidas debería hacer prohibitivo su uso en humanos, podría pensarse que cualquier AO ecológico (AOE) pudiera ejercer los mismos efectos que oHo, y no es así.

En primer lugar, la calidad de los AO depende no solamente de sus condiciones de cultivo del olivar sino del proceso de extracción en el molino (almazara). De hecho se sabe que la temperatura de extracción influye notablemente en la calidad saludable de los AO: a mayor temperatura menor cantidad de polifenoles antioxidantes, por ejemplo, además de otros procesos de oxidación de ácidos grasos relacionados con el calor. Es pues un error creer que todos los AO ecológicos son buenos y todos los convencionales son malos, si bien lo deseable sería que todos los AO fueran ecológicos y extraídos verdaderamente en frío.

En segundo lugar, la mayoría de los AO, sean o no ecológicos, proceden de cultivos monovarietales o multivarietales al azar, en tanto que oHo resulta de la Formulación (combinación) Racional y Científica de diferentes AO, todos de origen ecológico/orgánico/biológico y extraídos a bajas temperaturas. Como se refleja en la

diapositiva siguiente, es hoy ya claro que las mezclas de polifenoles procedentes de diferentes variedades de AO muestran efectos antioxidantes y anti-inflamatorios más potentes que los exhibidos por cada aceite individual. Si a ello le unimos que los AO completos funcionan mejor que cualquiera de sus componentes por separado, podemos entender mejor la potencia de actuación de oHo en los diferentes ensayos que se mencionarán más adelante.

Excepto “los de siempre” y sus “científicos asociados”, ya nadie duda que:

- 1. El AO completo funciona mejor que cualquiera de sus componentes por separado a la hora de proteger al LDL de la oxidación⁴⁶⁻⁴⁸**
- 2. La mezcla de polifenoles de diferentes AO exhibe efectos antioxidantes y antiinfecciosos más potentes que los mostrados por cada polifenol *per se*^{49,50}**

¿Tenemos que pedir perdón en BIOAVEDA por habernos adelantado al mundo con nuestra patente?

“Cosas más difíciles veredes, Sancho”

En tercer lugar hay que resaltar el bajo contenido en ceras de oHo, que contrasta con los altos niveles contenidos en otros AO, sean convencionales o ecológicos. Estos bajos niveles de ceras naturales en oHo permiten explicar tres hechos fundamentales:

- a. su ausencia de efectos comedogénicos;
- b. su rápida absorción intestinal;
- c. su fácil y pronta penetración cutánea, impidiéndose así un contacto prolongado con el aire, que es el responsable de la oxidación grasa y, por ende, del olor a rancio o a viejo provocados por otras cremas que contienen AO.

Pero además, el alto contenido de oHo en ácido oleico (ácido graso monoinsaturado) y polifenoles, junto a la ajustada concentración en vitamina E, licopenos, coenzima Q y ácido ferúlico, entre otras sustancias de reconocida eficacia antioxidante, permiten la

correcta protección de los ácidos grasos libres y de escualeno de oHo frente a la oxidación in vitro y el estrés oxidativo in vivo.

En suma, ya desde el punto de vista químico existen suficientes razones para pensar que oHo no se comporta como material oclusivo ni comedogénico, lo que ha permitido su éxito terapéutico en dermatitis atópica, psoriasis y acné, como se verá más adelante. Esta facilidad de absorción de los componentes activos de oHo es la que permite explicar convincentemente sus actividades biológicas en humanos, así como la velocidad de su acción, obviando así las dudas más que razonables de médicos y farmacéuticos sobre la biodisponibilidad cutánea de la mayoría de las formulaciones dermatológicas comerciales, que no llega a más del 5% de la dosis aplicada⁵¹.

Efectos sistémicos de oHo: administración oral

a) Acciones de oHo sobre el metabolismo lipídico y repercusiones antiinflamatorias

Al contrario que otros AO, oHo ha sido testado en los pacientes con más alto riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (ECV): pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y ancianos⁵²⁻⁵⁵. La Tabla 2 representa como ningún AO convencional o ecológico ha sido hasta ahora capaz de ejercer efectos beneficiosos en pacientes con ERC, en pacientes con dermatitis atópica (DA) o en psoriasis, en tanto que oHo sí ha mostrado contundentes efectos positivos en estos pacientes.

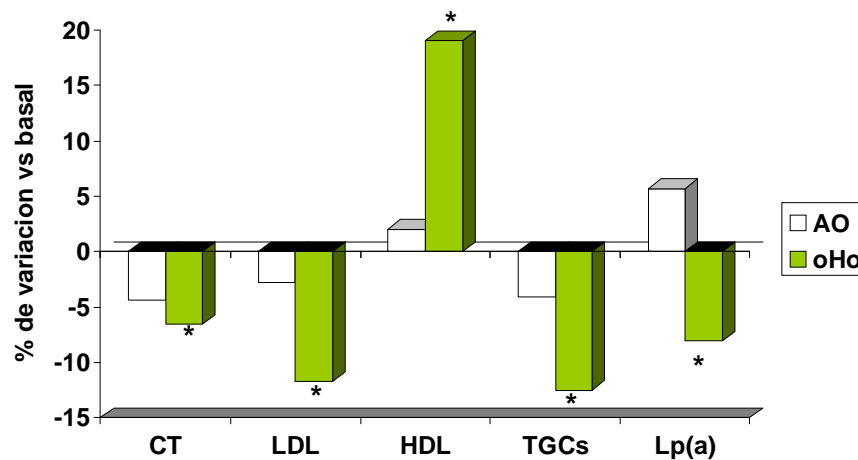
Tabla 2. oHo exhibe potentes actividades biológicas en patologías inflamatorias en donde otros aceites de oliva han fracasado

Efectos biológicos en humanos	AO	oHo
Actividad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC): los de más alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)	No ⁵⁶⁻⁵⁸	Sí ⁵²⁻⁵⁵
Actividad en pacientes con dermatitis atópica (DA)	No [#]	Sí* ^{14,16-21,24,40,41}
Actividad en pacientes con psoriasis	No [#]	Sí* ^{16,18,20,21,24,40,41}

* Tanto en la forma oral como tópica. # En lo que concierne a DA y psoriasis no existe ninguna publicación científica al respecto, si bien se sabe que el uso de AO tópico o de cremas elaboradas con AO es una práctica habitual, sobre todo en zonas olivíferas como es el caso de Jaén.

Estos efectos en humanos se reflejan en los cambios inducidos por oHo sobre el metabolismo de los lípidos^{13,16-18,30,31,37,40,52-55,59}. En este sentido, la administración oral de oHo modifica el perfil aterogénico característico de los pacientes con alto compromiso inflamatorio, hiperlipidemia y dislipidemia que conducen al riesgo elevado de ECV (Fig. 2).

Fig. 2. Resumen de los efectos de la administración de oHo (50 ml x 60 días) sobre el perfil lipídico de pacientes con ERC, las personas con más alto riesgo de ECV



CT: colesterol total; LDL: colesterol LDL; HDL: colesterol HDL; TGCs: triglicéridos; LP (a): lipoproteína a. * Significativo vs control con AO.

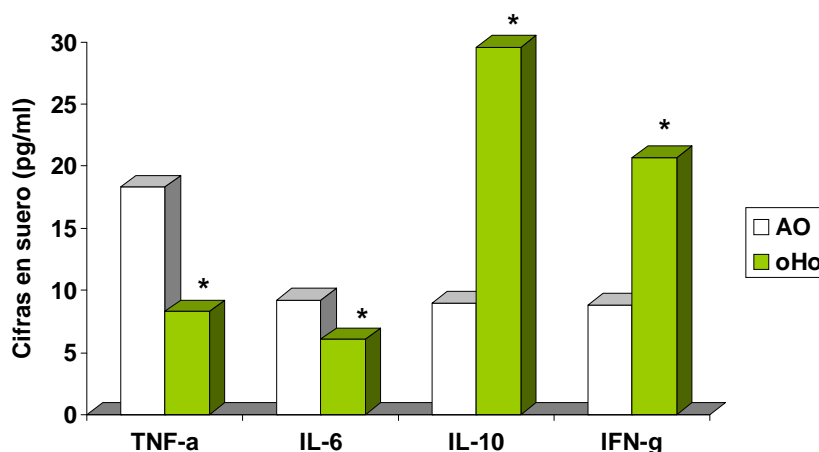
Los contundentes efectos sobre el colesterol HDL y la Lp(a) [la liproteína directamente responsable de la aterosclerosis⁶⁰] no han sido nunca descritos para ningún otro AO. Pero desde el punto de vista que aquí nos interesa, el de la inflamación cutánea, es hoy claro que el HDL se comporta como un potente agente antiinflamatorio sistémico, inhibiendo la producción de TNF- α ⁶¹, y que los descensos del HDL se asocian al peor pronóstico de algunas enfermedades inflamatorias de la piel como DA y psoriasis^{62,63}. En esta última, además, los descensos de HDL se relacionan con un mayor riesgo de ECV^{64,65}. Así pues, tratar de limitar la inflamación sistémica, a través de la manipulación alimenticia del HDL, podría suponer un valor añadido en el control de la inflamación cutánea que acontece como consecuencia de las terapias lumínicas, incluidas las laser.

Por otra parte, es hoy evidente que la barrera epidérmica se halla compuesta fundamentalmente por ceramidas, escualeno, colesterol y ácidos grasos libres⁵¹, cuya renovación tiene lugar a través de la alimentación grasa, por mor de mecanismos comunes que operan en el aparato digestivo y en la piel. Estos mecanismos, que han sido recientemente descritos por nosotros^{16,37}, son los que nos llevaron a proponer los tratamientos “de dentro a fuera” como parte crucial en los procesos de renovación de la barrera epidérmica. Se completaba así la sugerencia de los tratamientos de “fuera a dentro” definida por otros autores⁶⁶, también aceptada por nosotros para nuestros Productos Dermocosméticos (ver más adelante).

b) Acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias de oHo

Las potentes acciones antiinflamatorias ejercidas por oHo no podían ser solamente explicadas por sus positivas acciones sobre el colesterol HDL, lo que nos condujo a pensar la posibilidad de que oHo mostrara también algunos efectos inmunomoduladores. Los estudios en humanos demostraron la habilidad de oHo para disminuir significativamente las cifras de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6, que eran debidas a la capacidad de nuestra Formulación oHo para aumentar la producción de la poderosa citocina antiinflamatoria interleucina 10 (IL-10)¹⁶ (Fig. 3).

Fig. 3. Efectos del tratamiento con oHo, 60 ml/día durante 30 días, sobre los niveles séricos de citocinas en pacientes con ERC



* Significativo vs control con AO

ERC: enfermedad renal crónica; IFN-g: interferón gamma; IL: interleucinas

Los positivos efectos de oHo sobre la producción de interferón-gamma (IFN- γ) son importantes para explicar por que a pesar de la disminución de TNF- α los pacientes mantienen un estado adecuado de reactividad antiinfecciosa. Como ya hemos descrito en alguna parte¹⁶, las acciones conjuntas sobre IL-10 e IFN- γ parecen deberse a la capacidad de oHo para activar células T reguladoras (Treg) productoras de ambas citocinas (Treg IL-10⁺/IFN- γ ⁺).

En breve, la acción conjunta de colesterol HDL e IL-10 permite comprender los potentes efectos antiinflamatorios de oHo en pacientes con alto compromiso inflamatorio, como es el caso de las personas con ERC. Se entiende que el descarrilamiento inflamatorio en estos pacientes es mucho más grave que el exhibido tras la aplicación de cualquier terapia lumínica y/o calórica como el caso de laser, lo que justifica la administración de oHo asociado a estos últimos procedimientos terapéuticos.

En suma, la ingesta de oHo provoca efectos biológicos hasta ahora nunca descritos para ningún AO convencional o ecológico (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos biológicos sistémicos de oHo en humanos. Comparación con otros aceites de oliva (AO) convencionales o ecológicos

Efectos biológicos en humanos	AO	oHo
Actividad sobre el metabolismo de lípidos:		
○ colesterol LDL	Sí (+)	Sí (++)
○ colesterol HDL	No	Sí
○ Lipoproteína (a)	No	Sí
Actividad antiinfecciosa	No/Sí (+)	Sí (+++)
Actividad sobre factores antitumorales de crecimiento	No	Sí

c) Acciones antiinfecciosas de oHo in vivo

Actualmente se sabe que los ácidos grasos libres (no oxidados) que componen la barrera epidérmica y el sebo ejercen potentes actividades antiinfecciosas^{16,67,68}. Además de sus actividades antibacterianas directas, que veremos posteriormente al hablar de los Productos Dermocosméticos oHo, estos ácidos grasos (fundamentalmente los ácidos

oleico, láurico y palmítico) inducen la producción en el sebo de péptidos antimicrobianos tales como la beta-defensina 2 humana (hBD-2)⁶⁸, enrolados en los mecanismos de inmunidad innata. Estos hechos, junto a sus acciones sobre la producción *in vivo* de IFN- γ , permiten explicar racionalmente las acciones de oHo por vía oral en casos de infección por Estafilococo dorado en casos de dermatitis atópica, y de Candida y Pitiriasis versicolor en casos de psoriasis^{14,16-26,32,35,36,37,39,41}.

Dermatitis atópica severa generalizada colonizada por *S. aureus*, junto a lesiones cutáneas de enfermedad de injerto contra huésped (GvHD)



Infección por Pitiriasis versicolor y *C. albicans* en un paciente con psoriasis



Las fotos de la izquierda muestran las infecciones antes de comenzar la administración oral de oHo (60 ml/día durante 45 días)

Los efectos observados en el caso del paciente con dermatitis atópica, infección por *S. aureus* y enfermedad cutánea de injerto contra huésped (GvHCD), no dejan lugar a dudas sobre la eficacia clínica de oHo y su actuación sobre células Treg. De hecho se conoce el papel de las células Tregs IL-10⁺/IFN- γ ⁺, entre otras células (NKT), a la hora de inhibir los mecanismos de reacción de injerto contra huésped, en tanto que mantienen una adecuada respuesta antitumoral⁶⁹. Más contundente aún resulta el hecho de que el paciente mantuviera su dermatitis atópica a pesar de que se hallara en un estado de inmunosupresión iatrogénica provocada por la terapia antirrechazo, que incluía el uso de corticosteroides sistémicos. Solamente la ingesta de oHo y la aplicación de los Productos Dermocosméticos oHo fueron capaces de provocar la completa desaparición

de las lesiones GvHCD, de dermatitis atópica, así como la desaparición de *S. aureus* (ver figura anterior).

Los efectos microbicidas frente a *S. aureus* son tan contundentes que en el momento actual son ya muchos los pacientes con dermatitis atópica, controlados o no, que se han beneficiado del uso combinado de oHo oral y la aplicación de los Productos Dermocosméticos^{26,70,71}.

El caso particular del acné

Como ya se ha dicho, una de las complicaciones inflamatorias e infecciosas más frecuentes de las terapias Laser es la aparición de acné. A pesar de que, por su contenido en escualeno, inicialmente advertimos de la precaución del uso de los Productos Dermocosméticos oHo en casos de acné vulgaris, y así lo reflejamos en nuestra publicidad, la diapositiva siguiente muestra los positivos efectos de la aplicación tópica de los Aceites Gelificados en Frío en un caso de esta patología.

Efectos de la ingesta oral de oHo y de la aplicación tópica de los Aceites Gelificados en Frío oHo en un caso de acné vulgaris (15 días de tratamiento)



El cambio de nuestra mentalidad sobre acné se debió a tres hechos cruciales en la actividad de oHo:

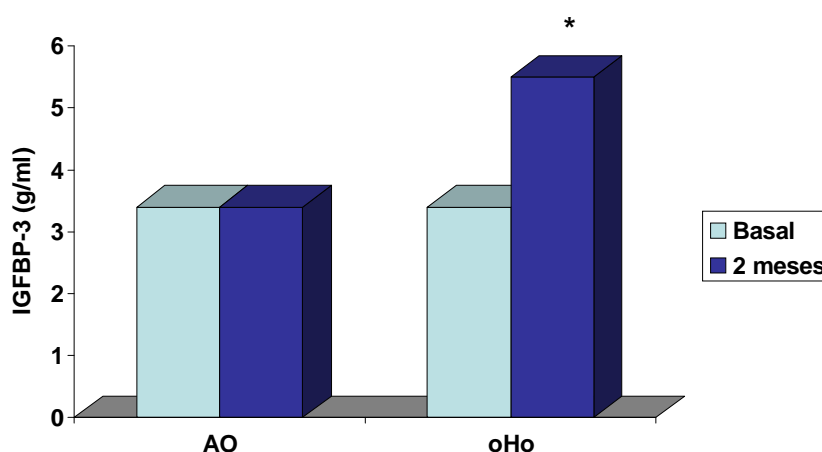
1°. El escualeno contenido en oHo no estaba oxidado, con lo que así evitábamos cualquier yatrogenismo conducente al acné^{11,12}; 2°. Debido a su bajo contenido en ceras, oHo no ejercía efectos comedogénicos; y, 3°. oHo mostraba potentes acciones

microbicidas *in vitro* antes nunca descritas para ningún aceite de oliva, fuera o no ecológico (ver más adelante).

c) Otras actividades derivadas de la administración oral de la Formulación oHo: ¿Efectos tróficos, antitumorales y antipsoriáticos?

En un reciente estudio en pacientes con ERC en hemodiálisis, se ha podido comprobar que oHo aumenta de manera significativa los niveles de la proteína 3 fijadora del factor de crecimiento insulínico (IGFBP-3) (Fig. 4) sin modificar los niveles de éste (IGF: insulin growth factor)⁵⁹. Como se sabe, la IGFBP-3 inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de varias líneas celulares que incluyen a cáncer de próstata⁷² y mama⁷³⁻⁷⁵. De igual manera, la IGFBP-3 asegura la homeostasis epidérmica a través de la inhibición de la proliferación de los queratinocitos, modulando los estadios tempranos de su diferenciación^{76,77}; y así, las cifras de IGFBP-3 se hallan disminuidas en pacientes con psoriasis⁷⁸ y en pacientes con carcinoma escamoso relacionado con la forma distrófica recesiva de epidermiolisis bullosa⁷⁹. En estos últimos, además, los defectos en la producción de IFN- γ e interleucina 2 (IL-2) contribuyen a la aparición de metástasis y a la instauración de cuadros de septicemia⁸⁰.

Fig. 4. Efectos de la administración de oHo sobre las cifras séricas de IGFBP-3 en pacientes con ERC en hemodiálisis



* Significativo vs basal y AO

IGFBP-3: proteína 3 fijadora del factor de crecimiento insulínico. Los pacientes recibieron oHo durante 60 días, a la dosis de 50 ml/día. ERC: enfermedad renal crónica; AO: aceite de oliva convencional.

Estos datos sobre el efecto inductor de oHo sobre la IGFBP-3 contribuyen aun más a esclarecer la actividad clínica de oHo en el tratamiento de la psoriasis^{16,18,20,21,24,25,70}, incluidas las formas recalcitrantes de psoriasis palmoplantar o diseminada en placas que ahora se representan.



En ambos casos los tratamientos consistieron en: 1º) Ingesta de la Formulación oHo (50 ml/día durante 45 y 90 días respectivamente); 2º) Aplicación en las lesiones de la Crema Queratolítica oHo (mañanas y noches); y, 3º) Aplicación de los Aceites Gelificados en Frío oHo, pasados 15 minutos de la Crema Queratolítica.

Pero además, es hoy claro –según mi amigo el Dermatólogo Prof. Ichishashi, Osaka, Japón) que ciertos aceites de oliva (algunos contenidos en oHo) disminuyen la incidencia de tumores experimentales cuando el AO es aplicado inmediatamente tras la exposición a UVB, pero no antes. Aun más, la formación de 8-hidroxi-deoxiguanosina (8-OhdG) epidérmica inducida por especies reactivas del oxígeno (EROx), responsable de ciertas mutaciones genéticas, disminuye significativamente, si bien no se observan diferencias en la formación de ciclobutano pirimidina ni otros fotoproductos del ADN^{45,81}. Estas acciones antitumorales de ciertos AO, así como los mecanismos implicados, han sido analizados por nosotros en otra parte¹⁵, y a los que ahora hay que añadir el efecto inductor de oHo sobre la IGFBP-3.

En cualquier caso, estos efectos regeneradores y diferenciadores de la barrera epidérmica contribuyen a explicar los efectos beneficiosos de oHo y sus formulaciones tópicas sobre la piel.

Efectos de la aplicación tópica de las formulaciones oHo: Productos Dermocosméticos

a) Rapidez de absorción y ausencia de olor: alta aceptación

Lo primero que sorprende tras la aplicación tópica de los Productos Dermocosméticos oHo es la rapidez de su absorción, que tiene lugar en menos de 5 minutos para el Gel, la Emulsión y la Crema Queratolítica, y en menos de 10 minutos para los Aceites Gelificados en Frío; en éstos, a pesar de su elevada concentración en oHo (87%).

Esta velocidad de penetración cutánea de oHo es, junto a su adecuada formulación galénica, la responsable de la ausencia de olor a aceite en la piel humana, que sí se produce con otras cremas del mercado que contienen aceite de oliva. Como ya se ha citado aquí, el olor a rancio característico del aceite de oliva se produce por mecanismos oxidativos al contacto con el aire, con la consiguiente generación de aldehídos tóxicos aromáticos. En el caso de oHo, su potente estabilidad y resistencia a la oxidación, unido

a su rápida penetración, impiden su transición a rancio. Como ya hemos descrito, esta rapidez de absorción se debe en parte a su baja concentración en ceras, lo que permite la total penetración cutánea de los principios activos contenidos en oHo.

Estos datos contrastan con los suministrados para otros productos tópicos existentes en el mercado, en los que la biodisponibilidad cutánea no supera el 5% de la dosis total aplicada⁵¹; y no digamos nada de las cremas de aceite de oliva, algunas elaboradas sin ningún criterio fármaco-galénico.

Debido a estas características el grado de aceptación de oHo es del 100% en pacientes y del 92% en personas no enfermas (Tabla 4).

Tabla 4. Encuesta de aceptación de los Productos Dermocosméticos oHo

Personas evaluadas, n= número	Porcentaje de aceptación
Pacientes con dermatitis atópica, n=30	100 ^a
Pacientes con psoriasis, n=14	100 ^b
Pacientes con acné vulgaris, n=3	100 ^c
Pacientes con lesiones cutáneas:	
o Quemaduras, n=17*	100 ^c
o Heridas, n=5	100 ^c
o Úlceras de decúbito, n=7	100 ^c
Niños con dermatitis del pañal, n=6	100 ^d
Uso cosmético, n=26	92 ^c
TOTAL, n=108	98%

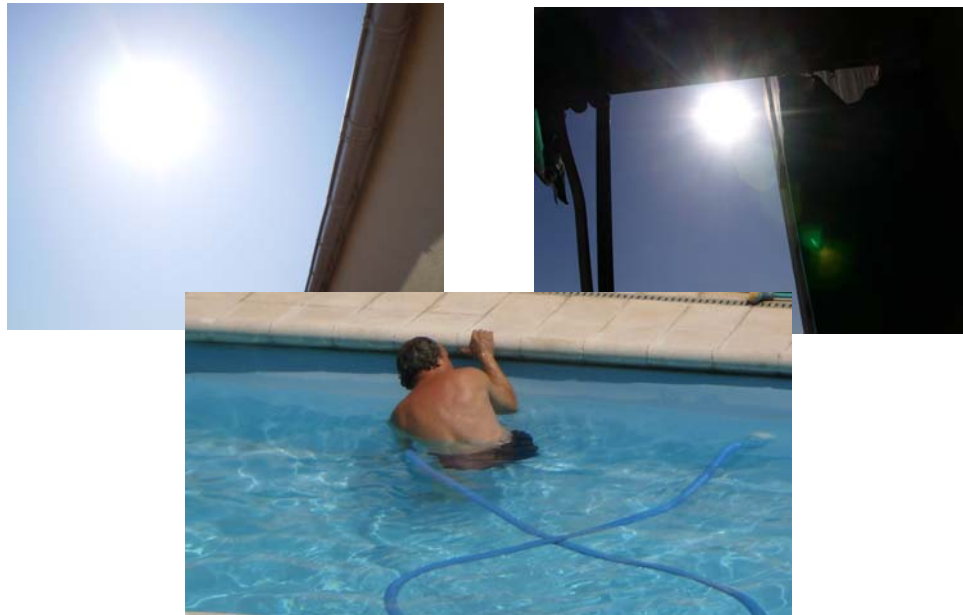
a: Gel y Emulsión; b: Crema Queratolítica y Aceites Gelificados en Frío; c: Aceites Gelificados en Frío; d: Emulsión y Aceites Gelificados en Frío. * Incluye 12 quemaduras solares.

b) Efectos de la aplicación de los Aceites Gelificados en Frío (AGFs) sobre quemaduras solares

Uno de los efectos biológicos más sorprendentes de los AGFs tiene lugar en quemaduras, bien sean solares o causadas por accidentes domésticos. La aplicación inmediata del producto provoca la total desaparición del dolor y malestar en menos de 5 minutos, sea cual sea la extensión y grado de la quemadura, impidiendo posteriormente la formación de ampollas y provocando la curación de las lesiones en tiempo variable que depende del grado y zona de la lesión.

Las diapositivas adjuntas muestran la génesis de una quemadura solar, provocada a propósito, tras un tiempo de exposición solar de 1 hora en una persona con fototipo cutáneo III-IV de la clasificación de mi amigo Fitzpatrick (q.e.p.d). [Las fotos de las lesiones corresponden al autor de esta obra].

Ya está aquí el sol: 🎵 *Here's come the sun*



Ya está aquí el sol: *Here's come the sun* 🎵
y el dúo Sol & Laser le canta a oHo
🎵 *I can't live, if living is without you*



Los mecanismos responsables de estos rápidos efectos de los AGFs son desconocidos, si bien sospechamos del posible papel de la IGFBP-3 inducida por oHo. De hecho, en otros procedimientos la curación de las heridas tiene lugar por la intermediación de éste y otros reconocidos factores de crecimiento como el epidérmico (EGF), el de los queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y otros^{82,83}. Aun más, la mayor susceptibilidad a la ración UV exhibida por la línea de queratinocitos HaCaT parece debida a su reducida capacidad para producir IGFBP-3⁸⁴.

c) Efectos germicidas de los Productos Dermocosméticos oHo in vitro

Una de las características más importantes relacionadas con la ingesta de oHo y la aplicación de los Productos Dermocosméticos, era –como ya se ha descrito aquí– su actividad antiinfecciosa *in vivo* en pacientes con dermatitis atópica. Además, ninguno de los pacientes con heridas o quemaduras se llegó a infectar. De igual manera los resultados en acné vulgaris sugerían una actividad antiinfecciosa de amplio espectro relacionada con la aplicación tópica de oHo.

Parece hoy claro que el AO bien elaborado (aceite de oliva virgen extra), contiene muchas moléculas dotadas de actividad antimicrobiana *in vitro*. En este sentido, algunos polifenoles como el hidroxitirosol y la oleuropeína^{85,86}, aldehídos alifáticos e hidrocarburos (terpenos)⁸⁷ y ácidos grasos saturados⁸⁸⁻⁹⁰, se muestran activos *in vitro* frente a diversos patógenos. Igualmente, el ácido oleico –principal componente del AO– muestra interesantes actividades citostáticas *in vitro* frente a *S. aureus*⁹¹. Desgraciadamente, ni las experiencias en animales^{92,93} ni los productos a base de AO para nutrición parenteral en humanos⁹⁴, ofrecen resultados convincentes sobre su posible actividad antiinfecciosa *in vivo*. Incluso otros AO tampoco exhiben acciones bactericidas ni citostáticas *in vitro*^{95,96}.

En un estudio *in vitro* se demostró la potente actividad microbicida de oHo, que incluía a bacterias gram positivas, gram negativas y hongos^{16,19,21,23,25,35}. Como se muestra en la Tabla 5, estos efectos fueron netamente superiores a los obtenidos con cualquiera de los aceites contenidos en oHo, así como a los observados con otros aceites de oliva monovarietales o multivarietales, poniendo así en evidencia otra singularidad más de la Formulación oHo y sus Productos Dermocosméticos.

Tabla 5. Efectos antimicrobianos *in vitro* de los diferentes aceites de oliva (AO) contenidos en la formulación magistral de aceites de oliva virgen extra orgánicos (oHo). Comparación con otros aceites de oliva convencionales y con los datos suministrados por otros autores para diferentes AO

ACEITES EVALUADOS	ACTIVIDAD MICROBICIDA			
	BACTERIAS		HONGOS	
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
oHo	+++	+++	+++	+++
AOE1	+	--	--	--
AOE2	++	--	--	--
AOE3	+	+	+	+
AOC	++	--	--	--
	+++ (85)	n.d	-- (85,87,96)	n.d
	+ (95,97)	n.d	+ (95)	n.d
	-- (91)*	n.d	n.d	n.d
	-- (96)	n.d	n.d	n.d
	+ (98)**	n.d	n.d	n.d
AOCM	++	--	--	--

AOE1, 2 y 3: aceites de oliva virgen extra ecológicos contenidos en oHo; AOC: aceite de oliva virgen extra convencional monovarietal; AOCM: aceite de oliva virgen extra convencional bivarietal; En este estudio: +++: eliminación completa de los gérmenes; +: efectos positivos; -- :efectos nulos. Los resultados entre paréntesis son las referencias comunicadas por otros autores; n.d: no existen datos en la literatura científica; * se trata de ácido oleico solo; ** Experimental *in vivo*.

Estas acciones microbicidas reafirman la demostración de que la mezcla de polifenoles de diferentes AO muestra efectos antiinfecciosos más potentes que los efectos de cada polifenol en particular⁵⁰, pero pone en evidencia que no todas las mezclas exhiben la misma potencia microbicida³⁵. En este sentido los efectos de oHo sobre bacterias gram-negativas (*P. aeruginosa*) son sorprendentes, ya que se admite que ni el ácido oleico ni el palmitoleico (monoinsaturados: MUFA) -ambos contenidos en oHo, así como en el sebo del estrato córneo- muestran actividad frente a este tipo de bacterias⁶⁷. Otros autores coinciden en afirmar que los efectos positivos del AO sobre gram-positivas son superiores a los ejercidos sobre gram-negativas⁸⁵.

d) Otros efectos de los Aceites Gelificados en Frío (AGFs): flemones dentarios y hemorroides

Los potentes efectos antiinflamatorios y antiinfecciosos exhibidos por oHo se manifiestan también en otros procesos en los que inflamación e infección juegan un papel fisiopatológico desencadenante. Así ocurre con flemones dentarios o hemorroides, en los que la aplicación de los AGFs procura en ambos casos la rápida desaparición de la sintomatología dolorosa. En el caso de los flemones estos pueden desaparecer en el curso de un día (2 a 3 aplicaciones), demostrando así *in vivo*, y frente a una flora mixta, las acciones microbicidas de oHo. Actualmente se están llevando a cabo estudios controlados en estos procesos.

e) Precauciones de uso

- Las personas que estén utilizando los Productos Dermocosméticos oHo no pueden exponerse a la luz hasta pasados 15 minutos de su aplicación. Con ello se impide el calentamiento del aceite y la consiguiente preservación de sus principios activos.
- Los pacientes con acné vulgaris solamente pueden usar los AGFs en la zonas de las lesiones, no pudiendo aplicarse ninguno de los otros productos, excepto el Gel oHo para el lavado diario.
- No se han descrito efectos secundarios relevantes ni con la ingesta de oHo ni con la aplicación de los Productos Dermocosméticos.

Conclusiones

Existen suficientes razones etiopatogénicas y clínicas para recomendar el uso de los AGFs inmediatamente tras la aplicación de laser o de la toma del sol.

Con el fin de conseguir unos efectos más potentes, es recomendable comenzar lam ingesta de oHo al menos 15 días antes de la terapia laser y continuar otros 15 días más.

Los definitivos efectos antiinflamatorios y antiinfecciosos de oHo podrían traducirse por la desaparición de las complicaciones relacionadas con las terapias laser, evitando así el dolor y discomfort de los primeros momentos.

Sus posibles efectos antitumorales serían otro argumento añadido para recomendar su uso tras la exposición solar.

Referencias

1. Metelitsa AI, Alster TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. *Dermatol Surg* 2010; 36:299-306.
2. Pires D, Xavier M, Araújo T, Silva JA Jr, Aimbire F, Albertini R. Low-level laser therapy (LLLT; 780 nm) acts differently on mRNA expression of anti- and pro-inflammatory mediators in an experimental model of collagenase-induced tendinitis in rat. *Lasers Med Sci* 2011; 26:85-94.
3. Villarrubia VG, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta. Su relación patogénica con el fotoenvejecimiento y la aparición de cáncer de piel. *Piel* 1996; 11:462-70.
4. González S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13:50-60.
5. Gonzalez S, Alcaráz MV, Cuevas J, Pérez M, Jaén P, Alvarez-Mon M, Villarrubia VG. An extract of the fern *Polypodium leucotomos* modulates Th1/Th2 cytokines balance in vitro and appears to exhibit ant-angiogenic activities in vivo: pathogenic relationships and therapeutic implications. *Anticancer Res* 2000; 20:1567-76.
6. Villarrubia VG, Costa LA, Pérez M, Vidal S, Jaén P. Epidemiología e inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor del VPH. *Piel* 2001; 16:428-38.
7. Villarrubia VG, Tarazona R, Solana R, González S. Virus del papiloma humano y radiación ultravioleta: unas amistades peligrosas para la piel (II). Inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor de la radiación ultravioleta. Infiltrado inflamatorio y escape tumoral. *Piel* 2001; 16:494-505.
8. Villarrubia VG, Costa L, Díez R. Fosfolipasas A2 segregadas (sPLA2) ¿Amigas o enemigas? ¿Actores de la resistencia antibacteriana y anti-VIH? *Med Clin* 2004; 123:749-57.
9. Chen AC, Huang YY, Sharma SK, Hamblin MR. Effects of 810-nm laser on murine bone-marrow-derived dendritic cells. *Photomed Laser Surg* 2011 Jan 8 [PMID: 21214383].
10. Graber EM, Tanzi EL, Alster TS. Side effects and complications of fractional laser phototermolysis. *Dermatol Surg* 2008; 34:301-5.

11. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2430-7.
12. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* 2010; 2010. pii: 858176.
13. Villarrubia VG. Ácido oleico: inflamación, vida y muerte celular. En: El abandono en la técnica de diálisis peritoneal. Vicente Pérez Bañasco edit. XIV Reunión Temática, Baeza 24-26 marzo 2009; págs: 3-16.
14. Villarrubia VG, Llácer Á, Bayón J. Piel y lípidos: dermatitis atópica y aceite de oliva. *Más Dermatol* 2009; 7:16-9.
15. Villarrubia VG, Costa L. Cáncer de piel y alimentación. De la patogenia al papel preventivo del aceite de oliva virgen extra. *An Cient Centro Gallego de Buenos Aires* 2010; 4:29-39.
16. Villarrubia VG, Vidal-Asensi S, Pérez-Bañasco V, Cuevas-Santos J, Cisterna-Cáncer R. Barrera epidérmica y nutrición lipídica. La conexión PPAR e inmunopatología inflamatoria como nuevas dianas de tratamiento en dermatitis atópica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101:585-99.
17. Villarrubia VG, Vidal S, Borrego-Utiel F, Gil-Cunquero JM, Pérez-Bañasco V. A master formulation of organic extra virgin olive oils increases HDL cholesterol and albumin serum levels in kidney patients, and ameliorates atopic dermatitis in children and adults. En: 3rd Int Immunonutrition Workshop, Platja D´Aro, 21-24 oct, Gerona, Spain 2009.
18. Villarrubia VG. La administración oral y/o tópica de una Formulación de aceite de oliva, “oHo”: aumenta el colesterol HDL, disminuye el estreñimiento, y resulta eficaz en el tratamiento de Dermatitis Atópica y Psoriasis. Efectos pleiotrópicos para un mecanismo común de acción. En: XXIII Congreso SEMAL (Sociedad Española de Medicina Antienvejecimiento y Longevidad), Sevilla, 2009.
19. Villarrubia VG, Pérez-Bañasco V, Vidal-Asensi S. A blend of organic extra virgin olive oils ameliorates atopic dermatitis. A pilot study. En: 18th European Congress on Dermatology & Venereology (EADV). Berlin/Germany 2009, Oct 7-11; p.114.
20. Vidal Asensi S, Cisterna Cáncer R, Pérez Bañasco V, Villarrubia VG. Aceites de oliva, lípidos, inmunomoduladores y barrera epidérmica. En: 38 Congreso de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Málaga/España 2010, 26-29 de mayo; comunicación oral.

21. Vidal-Asensi S, Llácer-Gallach JM, Llácer-Pérez A, Pérez-Bañasco V, Iglesias-Fernández A, Villarrubia VG. Una formulación de aceites de oliva orgánicos (oHo®), en sus formas oral y/o tópica, muestra potentes efectos antiinfecciosos y clínicos en pacientes con dermatitis atópica o psoriasis. En: Jornadas Nacionales de Alimentación, Sevilla 20-22 mayo 2010; p.19.
22. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Llácer-Pérez A, Pérez-Bañasco V, Cisterna-Cáncer R. Una formulación de aceites de oliva orgánicos (oHo®) modula la respuesta inmuno-inflamatoria en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. En: Jornadas Nacionales de Alimentación, Sevilla 20-22 mayo 2010; p.20.
23. Villarrubia VG, Vidal Asensi S, Llácer Pérez A, Pérez Bañasco V, Cisterna Cáncer R. A dermal formulation of organic olive oils shows potent microbicidal activities in vitro. En: 19th European Congress on Dermatology & Venereology (EADV). Gothenburg /Sweden 2010, Oct 6-11; p. 889.
24. Villarrubia VG, Llácer Gallach JM, Llácer Pérez A, Pérez Bañasco V, Cisterna R, Vidal S. Una formulación de aceites de oliva (oHo), en sus formas oral y tópica, provoca la remisión clínica en pacientes con dermatitis atópica o psoriasis severas recalcitrantes. En: XVII Congreso Nacional Farmacéutico, Bilbao 2010, Oct 20-22; DE-01.
25. Villarrubia VG, Llácer Gallach JM, Llácer Pérez A, Pérez Bañasco V, Vidal S, Cisterna R. Una formulación de aceites de oliva (oHo) muestra potentes efectos microbicidas in vitro e in vivo en pacientes con enfermedades de la piel. En: XVII Congreso Nacional Farmacéutico, Bilbao 2010, Oct 20-22; DE-02.
26. Villarrubia VG, Vidal-Asensi S. A formulation of organic extra virgin olive oils (FEVOO) is effective in recalcitrant atopic dermatitis (r-AD). Preliminary results in children with atopic march. European Allergology Conference on Clinical Practices 2011 Copenhagen, Denmark 5-8 May. Abstr 226-4.
27. Villarrubia VG. Aceitenos y Pesticidas: Un ataque furtivo al aceite saludable. Implicaciones en cáncer. Asma y la Hipótesis Inmunológica de la Higiene. En 2006; <http://www.bioaveda.com/salud/aolivapesticidas.pdf>
28. Villarrubia VG. Impacto de la leche materna sobre la salud. Influencia del aceite de oliva virgen extra. En 2006; <http://www.bioaveda.com/salud/lechematerna.pdf>
29. Villarrubia VG, González Álvarez P, Costa LA, Torres Morales J. ¿Aceite de oliva o aceites de oliva? El error de creer que solo hay un aceite de oliva. Información

- técnica sobre composición química y repercusiones del aceite de oliva sobre la salud humana. En 2006: <http://www.bioaveda.com/salud/aceitesoaceites.pdf>
30. Villarrubia VG, Torres Morales J ¿Por qué no todos los aceites de oliva son iguales? Variabilidad en su composición química y en sus acciones sobre el colesterol bueno (c-HDL) y Resistencia a la Insulina en humanos. Efectos saludables de “oHo”. En 2008: <http://bioaveda.com/pdf/aceitesnoiguales.pdf>
 31. Villarrubia VG. Enfermedades relacionadas con niveles bajos de colesterol bueno (HDL). En 2008: <http://bioaveda.com/pdf/triptico.pdf>
 32. Villarrubia VG. Aceite de oliva y/o en la piel. Ni todos los aceites ni todas las pieles. Fisiopatología e los lípidos cutáneos. En 2009: <http://www.bioaveda.com/bioaveda/foro/aceiteypiel.pdf>
 33. Villarrubia VG. Isoflavonas ¿Caja vacía o caja (ánfora) de Pandora? En 2009 <http://www.bioaveda.com/bioaveda/foro/Isoflavonas%201-12.pdf>
 34. Villarrubia VG. No haga nunca lo que yo, pero sepa lo que puede hacer en caso de EXPOSICIÓN SOLAR AGUDA (QUEMADURA SOLAR) ¡OJO y “oHo” CON LOS NIÑOS! En Jaén, a 18 de julio de 2010, y a 41° C de temperatura en el lugar del experimento. En: <http://www.bioaveda.com/quemadurasolaryoho.pdf>
 35. Villarrubia VG, Vidal-Asensi S, Llácer-Pérez A, Iglesias-Fernández A, Borrego-Utiel F, Manuel Gil-Cunquero JM, Pérez-Bañasco V, Cisterna-Cáncer R. Una formulación estandarizada de aceites de oliva virgen extra orgánicos (“oHo”®) exhibe potentes efectos antimicrobianos in vitro. Observaciones clínicas en pacientes con dermatitis atópica o psoriasis, y discusión de los mecanismos metabólicos e inmunológicos implicados. En: <http://www.bioaveda.com/10agosto2010oHoeInfecciones.pdf>
 36. Villarrubia VG. No se prive de contarles a sus amigos: Yo tuve Pitiriasis versicolor. En: <http://www.bioaveda.com/bioaveda/Pitiriais%20versicolor.pdf>
 37. Villarrubia VG, Vidal Asensi S, Llácer JM, Llácer A, Iglesias Fernández A, Pérez Bañasco V, Cisterna Cáncer R, Cuevas Santos J. Barrera epidérmica y nutrición lipídica: personalizando la dermatitis atópica. Enzimas reguladoras y proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABPs) en la conexión PPAR y regulación inmunológica. En: <http://www.bioaveda.com/barrera%20epidermica.pdf>
 38. Villarrubia VG. DEPORTISTAS DE ALTA COMPETICIÓN. Alteraciones inmunológicas y sus repercusiones clínicas: infecciones, asma, lesiones del aparato locomotor y de la piel ¿Qué pueden aportar las Dietas Mediterráneas y “oHo” a los

- Deportistas de Élite? “oHo”: el mejor Rendimiento sin dopaje y sin efectos secundarios. En: <http://www.bioaveda.com/bioaveda/Deportistas%20de%20Alta%20Competicion.pdf>
39. Villarrubia VG. Historial clínico de dos de mis perros: la alegría de la Lactancia Materna en Joselito y el dolor de la Displasia de cadera, Dermatitis atópica y Colitis ulcerosa de Manolete (Perro de Aguas Español). Efectos de “oHo”. En: <http://www.bioaveda.com/bioaveda/Historial%20clinico%20de%20dos%20de%20mis%20perros.pdf>
 40. Villarrubia VG. INMUNONUTRICIÓN. En: <http://www.bioaveda.com/IMMUNONUTRICION.pdf>
 41. Villarrubia VG. DERMOINMUNONUTRICIÓN. En: <http://www.bioaveda.com/DERMOIMMUNONUTRICION.pdf>
 42. Valavanidis A, Nisiotou C, Papageorgiou Y, Kremli I, Satravelas N, Zinieris N, Zygalki H. Comparison of the radical scavenging potential of polar and lipidic fractions of olive oil and other vegetable oils under normal conditions and after thermal treatment. *J Agric Food Chem* 2004; 52:2358-65.
 43. Haze S, Gozu Y, Nakamura S, Cono Y, Sawano K, Ohta H, Yamazaki K. 2-nonenal newly found in human body odor tends to increase with aging. *J Invest Dermatol* 2001; 116:520-4.
 44. Fetil E, Akarsu S, Ilknur T, Kusku E, Günes AT. Effects of some emollients on the transmission of ultraviolet. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22:137-40.
 45. Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyanoto A, Wu A, Bito T, Ueda M, Osawa T. Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 2000; 23 (Suppl 1): S45-S50.
 46. Visioli F, Galli C. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sci* 1994; 55:1965-71.
 47. Caruso D, Berra B, Giavarini F, Cortesi N, Fedeli E, Galli G. Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9:102-7.
 48. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36:1235-47.

49. Lee OH, Lee BY, Kim YC, Shetty K, Kim YC. Radical scavenging-linked antioxidant activity of ethanolic extracts of diverse types of extra virgin olive oils. *J Food Sci* 2008; 73:C519-25.
50. Lee OH, Lee BY. Antioxidant and microbicidal activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresour Technol* 2010; 101:3751-4.
51. Nino M, Calabró G, Santoianni P. Topical delivery of active principles: The field of dermatological research. *Dermatol Online J* 2010 Jan 15; 16(1):4.
52. Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F, Lozano-Peña JL, Costa LA, Torres-Morales J, Gaforio JJ y Villarrubia VG. Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un “coupage” de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición. *Nefrología* 2007; 27:472-81.
53. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Torres J, Costa L, Pérez-Bañasco. Efectos de un “coupage” de aceite de oliva de alta calidad sobre el colesterol HDL, albúmina y el estreñimiento en personas de edad avanzada: sanos y con enfermedad renal crónica. *An Cient Centro Gallego Buenos Aires* 2007; 1:6-15.
54. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Torres J, Costa LA, Pérez-Bañasco V. Positive effects of a “coupage” of olive oil on serum HDL-cholesterol of aged patients and patients with chronic kidney disease. En: *Proc 2nd Int Conf on Hypertension, Lipids, Diabetes & Stroke prevention*. Prague, Czech Republic, March 6-8, 2008.
55. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Pérez-Bañasco V. Efectos de un aceite de oliva sobre el colesterol y el estreñimiento en personas de edad avanzada sanos y con enfermedad renal crónica. *Med Antienviej* 2007; 11:29-38.
56. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:77-83.
57. Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. The effect of n-3 fatty acids on lipids and lipoproteins in patients treated with chronic hemodialysis: a randomized placebo-controlled intervention study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2918-24.

58. Vernaglione L, Cristofano C, Chimienti S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and proxies of cardiovascular disease in hemodialysis: a prospective cohort study. *J Nephrol* 2008; 21:99-105.
59. Segura-Torres P, Borrego Utiel F, Biechy Baldán MM, Pérez Bañasco V, Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Villarrubia VG, et al. La administración oral de una formula magistral o “coupage” ecológico de aceite de oliva virgen extra puede modificar favorablemente el perfil lipídico y potencialmente reducir la inflamación en pacientes en hemodiálisis. En XXXIX Congr Soc Andaluza de Nefrología. Jaén 7-9 abr 2011; abstr
60. Nicholls SJ, Tang WH, Scoffone H, Brennan DM, Hartiala J, Allayee H, Hazen SL. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *Lipid Res* 2010; 51:3055-3061.
61. Birjmohun RS, van Leuven SI, Levels JH, van't Veer C, Kuivenhoven JA, Meijers JC, et al. High-density lipoprotein attenuates inflammation and coagulation response on endotoxin challenge in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1153-8.
62. McKeever TM, Lewis SA, Smit H, Burney P, Britton J, Cassano PA. Serum nutrient markers and skin prick testing using data from the Third National Health and Nutrition examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1398-402.
63. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1330-2.
64. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735-41.
65. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:561-5.
66. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1067-70.
67. Georgel P, Crozat K, Lauth S, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005; 73:4512-21.
68. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010; 130:985-94.

69. Kohrt HE, Pillai AB, Lowski R, Strober S. NKT cells, Treg, and their interactions in bone marrow transplantation. *Eur J Immunol* 2010; 40:1862-9.
70. Villarrubia VG, Vidal Asensi S. Una formulación de aceites de oliva mejora la evolución clínica de Dermatitis Atópica y Psoriasis recalcitrantes, tanto en su administración oral como tópica. Congreso de la Academia Española de Dermatología y Venereología 2011, Santiago de Compostela, España, 8-11 junio. Abstr 504. (Comunicación aceptada).
71. Villarrubia VG, Vidal-Asensi S. A formulation of several organic extra virgin olive oils (FEVOO) is effective in recalcitrant atopic dermatitis (r-AD) in children and adults. Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Lisbon, Portugal 2011, 20-24 October. Abstr 0415. (Comunicación aceptada).
72. Rajah R, Valentinis B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta 1 on programmed cell death through a p-53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 1997; 272:12181-8.
73. Gucev ZS, Oh Y, Kelley KM, Rosenfeld SG. Insulin-like growth factor binding protein 3 mediates retinoic acid- and transforming growth factor beta2-induced growth inhibition in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56:1545-50.
74. Gill ZP, Perks CM, Newcomb PV, Holly JM. Insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP-3) predisposes breast cancer cells to programmed cell death in a non-IGF-dependent manner. *J Biol Chem* 1997; 272:25602-7.
75. Kim HS, Ingermann AR, Tsubaki J, Twigg SM, Walker GE, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein 3 induces caspase-dependent apoptosis through a death receptor-mediated pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64:2229-37.
76. Edmondson SR, Murashita MM, Russo VC, Wraight CJ, Werther GA. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in human keratinocytes is regulated by EGF and TGFbeta1. *J Cell Physiol* 1999; 179:201-7.
77. Edmondson SR, Thumiger SP, Kaur P, Loh B, Koelmeyer R, Li A, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) localizes to and modulates proliferative epidermal keratinocytes in vivo. *Br J Dermatol* 2005; 152:225-30.
78. Wraight CJ, Edmondson SR, Fortune DW, Varigos G, Werther GA. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in the psoriatic lesion. *J Invest Dermatol* 1997; 108:452-6.

79. Mallipeddi R, Wessagowit V, South AP, Robson AM, Orchard GE, Eady RAJ, McGrath JA. Reduced expression of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1302-9.
80. Chopra V, Tyring SK, Johnson L, Fine JD. Patients with severe forms of inherited epidermolysis bullosa exhibit decreased lymphokine and monokine production. *J Clin Immunol* 1990; 10:321-9.
81. Budiyanto A, Ahmed NU, Wu A, Bito T, Nikaido O, Osawa T, et al. Protective effect of topically applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. *Carcinogenesis* 2000; 21:2085-90.
82. Jeschke MG, Sandmann G, Schubert T, Klein D. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on dermal and epidermal healing and growth factors in an acute wound. *Wound Repair Regen* 2005; 13:324-31.
83. Upton Z, Cuttle L, Noble A, Kempf M, Topping G, Malda J, et al. Vitronectin: growth factors complexes hold potential as a wound therapy approach. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1535-44.
84. Thumiger SP, Adams TE, Werther GA, Wraight CJ, Edmondson SR. UV induced responses of the human epidermal IGF system: impaired anti-apoptotic effects of IGF-I in HaCaT keratinocytes. *Growth Factors* 2005; 23:151-9.
85. Medina E, de Castro A, Romero C, Brenes M. Comparison of the concentrations of phenolic compounds in olive oils and other plant oils: correlation with antimicrobial activity. *J Agric Food Chem* 2006; 54:4954-61.
86. Medina E, Brenes M, García A, Romero C, de Castro A. Bactericidal activity of glutaraldehyde-like compounds from olive products. *J Food Prot* 2009; 72:2611-4.
87. Battinelli L, Daniele C, Cristiani M, Bisignano G, Saija A, Mazzanti G. In vitro antifungal and anti-elastase activity of some aliphatic aldehydes from *Olea europaea* L. fruit. *Phytomedicine* 2006; 13:558-63.
88. Kabara JJ, Swieczkowski DM, Conley AJ, Truant JP. Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2:23-8.
89. Bergson G, Arnfinnsson J, Steingrimsdóttir, Thormar H. In vitro killing of *Candida albicans* by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3209-12.
90. Kitahara T, Aoyama Y, Hirakata Y, Kamihira S, Kohno S, Ichikawa N, et al. In vitro activity of lauric acid or myristylamine in combination with six antimicrobial

- agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:51-7.
91. Stenz L, Francois P, Fischer A, Huyghe A, Tangomo M, Hernández D, et al. Impact of oleic acid (cis-9-octadecenoic acid) on bacterial viability and biofilm production in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 287:149-55.
 92. Rouse MS, Rotger M, Piper KE, Steckelberg JM, Scholz M, Andrews J, Patel R. In vitro and in vivo evaluations of the activities of lauric acid monoester formulations against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3187-91.
 93. Garnacho-Montero J, Ortíz-Leyba C, Garnacho-Montero MC, García-Garmendia JL, Pérez-Paredes C, Moyano-Del Estad MR, et al. Effect of three intravenous lipid emulsions on the survival and mononuclear phagocyte function of septic rats. *Nutrition* 2002; 18:751-4.
 94. Mateu-de Antonio J, Grau S, Luque S, Marín-Casino M, Albert I, Ribes E. Comparative effects of olive oil-based and soyabean oil-based emulsions on infection rate and leukocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Br J Nutr* 2008; 99:846-54.
 95. Al-Waili NS. Mixture of honey, beeswax and olive oil inhibits growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Arch Med Res* 2005; 36:10-13.
 96. Warnke PH, Becker ST, Podschun R, Sivananthan S, Springer IN, Russo PA, et al. The battle against multi-resistant strains: Renaissance of antimicrobial essential oils as promising force to fight hospital-acquired infections. *J Craniomaxillofac Sur* 2009; 37:392-7.
 97. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis* 2008; 19:308-15.
 98. Waizberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN* 2006; 30:351-67.