

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

(A standardized formulation of organic extra virgin olive oils (“oHo”™) shows potent *in vitro* antimicrobial effects. Clinic observations in patients with atopic dermatitis or psoriasis, and discussion on metabolic & immune mechanisms implied)

Vicente G. Villarrubia¹, Santiago Vidal-Asensi², Álvaro Llácer-Pérez¹, Antonio Iglesias-Fernández³, Francisco Borrego-Utiel⁴, José Manuel Gil-Cunquero⁴, Vicente Pérez-Bañasco⁴, Ramón Cisterna-Cáncer⁵

1. Dptº de I+D+i, Inmunología y Farmacia, Bioaveda, Jaén; 2. Servicio de Dermatología, Hospital Gómez Ulla, Madrid; 3. Consultorio Local de Membrilla (C.S. Manzanares II), Ciudad Real; 4. Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén; 5. Dptº de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Universidad del País Vasco, Bilbao.

Correspondencia: Vicente G. Villarrubia. Dptº I+D, Inmunología, Bioaveda. C/Sauce 28, 23005 Jaén. Tel: 637747882. Correo-e: villarrubia@bioaveda.com

Algunos aspectos clínicos de este trabajo han sido parcialmente comunicados en el “Congreso de la Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid 2009” y en el “18th Congress of the European Society of Dermatology and Venereology” (Berlín, 2009). Comunicación también aceptada al “19th European Congress on Dermatology & Venereology (EADV). October 6-11, 2010, Gothenburg/Sweden: A dermal formulation of organic olive oils shows potent microbicidal activities *in vitro*.”

Este estudio ha sido financiado en parte por la Agencia Invercaria de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía.

Si quiere ver más iconografía de estos hechos en humanos, puede también consultar en **DERMOINMUNONUTRICIÓN en nuestro Foro de Aceite y Salud**

Resumen

Introducción. Las infecciones por *S. aureus* y/o *P. aeruginosa* y/o *C. albicans*, son complicaciones comunes en dermatitis atópica (DA) y en infecciones asociadas del catéter en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis. Una formulación magistral estandarizada de aceites de oliva virgen extra orgánicos (“oHo”) mejora, por vía oral, la evolución clínica de DA, la de enfermos con psoriasis y la de pacientes con ERC, a través de sus acciones reguladoras del metabolismo lipídico (aumento del colesterol HDL), antiinflamatorias (aumento de interleucina 10) e inmunomoduladoras (aumento de interferón-gamma). **Métodos.** Con el fin de proceder a la elaboración de formulaciones para uso tópico, se evaluaron *in vitro* diferentes concentraciones de la “oHo” frente a *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* y *A. niger*, mediante el test de difusión en agar. Como controles se usaron diversos aceites de oliva virgen extra (AO). Paralelamente, 12 pacientes con DA y 5 con psoriasis recibieron el tratamiento combinado oral y tópico con la “oHo”. **Resultados.** “oHo” exhibe potentes efectos bactericidas y fungicidas *in vitro* e *in vivo*, que son significativamente superiores a los mostrados por los otros AO. **Conclusiones.** Los AO difieren en su capacidad antimicrobiana *in vitro* y muestran resultados negativos *in vivo* en humanos. Los efectos *in vitro* de la “oHo” sobre *S. aureus*, bacterias gram-negativas y hongos, junto con sus actividades clínicas en DA y psoriasis, sugieren que nos hallamos ante una nueva oportunidad terapéutica antiinfecciosa, sobre todo en aquellos procesos, locales y/o sistémicos, derivados de infecciones dermatológicas previas.

Palabras clave. Aceites de oliva; oHo; actividades microbicidas; dermatitis atópica; psoriasis; inmunidad

Abstract

Introduction. Infections by *S. aureus* and/or *P. aeruginosa* and/or *C. albicans*, are common complications in patients with atopic dermatitis (AD) and in patients with chronic kidney disease (CKD) under dialysis. An orally given standardized formulation of organic extra virgin olive oils (“oHo”) ameliorates the clinic evolution of patients with AD or psoriasis, as well as in CKD patients. These positive effects appear to be related to the ability of “oHo” SFVO to increase systemically the production of HDL cholesterol, interleukin 10, and interferon-gamma. **Methods.** Several concentrations of “oHo”, thought for their for topical use, were evaluated *in vitro* (through the agar diffusion test) against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* y *A. niger*. Different extra virgin olive oils (AOs) were used as controls. Equally, 12 patients with AD and 5 with psoriasis received the combined oral plus topic treatment with the diverse “oHo” formulations. **Results.** “oHo” exhibits potent bactericidal and fungicidal *in vitro* and *in vivo* effects that are significantly higher than the observed with the others conventional or organic AOs. **Conclusions.** Many AOs differ in their *in vitro* microbicidal activities, and none of them show *in vivo* antimicrobial actions in humans. The positive “oHo” results on *S. aureus*, gram-negative bacteria and fungi, together with its clinical activities in AD and psoriasis, suggest the potential use of this new natural anti-infectious therapy, overall in those local and/or systemic pathologies coming from previous dermatologic infections. A multicenter clinical trial is now been performed in CKD patients under dialysis.

Key words. Olive oils; oHo; microbicidal activities; atopic dermatitis; psoriasis; immunity.

INTRODUCCIÓN

Los ácidos grasos, fundamentalmente los monoinsaturados (MUFA), oleico y palmitoleico, son –junto a las ceramidas- elementos constitutivos de la barrera epidérmica (BE)¹⁻³. Presentes en el estrato córneo, sus funciones consisten en estabilizar la BE y evitar así la pérdida de agua, en tanto que forman parte esencial de los mecanismos locales de resistencia natural anti-infecciosa frente a diversos patógenos cutáneos¹⁻⁵. Además de sus acciones microbicidas directas *in vivo*¹, los MUFA regulan, local y sistémicamente, la funcionalidad de células T reguladoras productoras de interleucina 10 (IL-10) e interferón gamma (IFN- γ) (Tregs IL-10/IFN- γ), que son las responsables de mantener un correcto estado anti-inflamatorio (IL-10) y anti-infeccioso (IFN- γ)^{1,5}. Estas últimas actividades parecen debidas a la acción directa de los MUFA sobre receptores Toll 2 (TLR2)¹.

Los pacientes con dermatitis atópica (DA) o psoriasis, y los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) exhiben algunos hechos patogénicos comunes. Entre ellos destacan los trastornos de la BE^{2,3,6,7}, provocados por la pérdida de MUFA, y por la disminución funcional de células Tregs IL-10/IFN- γ ^{5,8,9}. Estas alteraciones, entre otras, son las responsables de la extrema susceptibilidad de estos pacientes, a las infecciones cutáneas por Estafilococo dorado (*S. aureus*), y en menor intensidad a la colonización por bacterias gram-negativas (*P. aeruginosa*, por ejemplo) y hongos (*C. albicans*)¹⁰⁻¹⁷.

El tratamiento antibiótico de las infecciones por *S. aureus* se ve dificultado por la aparición de cepas resistentes. Así, en tanto que la colonización por este patógeno incide en más del 80% de los pacientes con DA^{11,12}, las resistencias bacterianas alcanzan al 16% de los mismos¹¹. En el caso de los pacientes con ERC en diálisis, la mortalidad infecciosa global es del 32%¹⁷ y la letalidad por endocarditis debida a *S. aureus* supone un 55%, que aumenta al 100% en los casos de *S. aureus* resistentes a la meticilina¹⁶.

Todo ello ha llevado a proponer un uso racional de los antibióticos, así como a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas anti- *S. aureus*¹¹⁻¹⁸, incluido el uso de aceites esenciales¹⁹.

El aceite de oliva (AO) ha sido utilizado desde tiempos remotos para tratar diversas afecciones cutáneas²⁰. El carácter esotérico de estas prácticas no se ha visto refrendado por estudios científicos que demuestren su bondad terapéutica. De esta manera, solamente un estudio en adultos con DA, que compara el aceite de coco (AC) con el AO, muestra que los efectos emolientes y antiinfecciosos del AC son superiores a los del AO²¹. Parece hoy evidente, sin embargo, 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^{22,23}, aldehídos alifáticos e hidrocarburos (terpenos)²⁴ y ácidos grasos saturados²⁵⁻²⁷, 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*²⁸. Desgraciadamente, ni las experiencias en animales^{29,30} ni los productos a base de AO para nutrición parenteral en humanos³¹, ofrecen resultados convincentes sobre su posible actividad antiinfecciosa *in vivo*. Incluso otros AO tampoco exhiben acciones bactericidas ni citostáticas *in vitro*^{19,32}.

Teniendo en cuenta la extrema variabilidad en la composición química y actuación biológica de los AO, ya manifiesta por nosotros³³⁻³⁵ y otros expertos en la materia²², hemos elaborado una formulación magistral estandarizada de aceites de oliva virgen extra orgánicos (“oHo”) que, entre otros aspectos^{34,35}, se distingue del AO convencional (AOC) o ecológico (AOE) por las siguientes características: a) su bajo contenido en ceras y alto contenido en fenoles (incluido el ácido ferúlico), que permite emulsiones de aceite en agua (O/W) que aceptan más de un 87% de “oHo”, lo que contrasta con no

más del 10% de aceptación para el AO convencional; b) su potente actividad sobre el metabolismo lipídico, que provoca aumentos significativos del colesterol HDL (c-HDL) en pacientes con enfermedad renal crónica³⁴, en donde otros AO convencionales han fracasado³⁶⁻³⁸; c) sus positivos efectos sobre el eje inmunorregulador interleucina-10/interferón-gamma (IL-10/IFN- γ)⁵, que difieren de los nulos o contradictorios efectos inmunológicos comunicados para el AO³⁹⁻⁴¹; y, d) su prometedora actividad cutánea en estudios preliminares en DA y psoriasis, en pacientes que eran consumidores habituales de AO, bien que fuera AOC o AOE^{5,35}.

En este estudio se demuestra: 1º) la potente actividad antibacteriana (incluidas bacterias gram-negativas) y antifúngica, exhibidas *in vitro* por diferentes formulaciones de “oHo”, que contrasta con los efectos contradictorios ejercidos por diferentes AOC y AOE; 2º) la actividad clínica del tratamiento combinado con “oHo” oral, y diversas formulaciones tópicas de la misma, en pacientes con DA y psoriasis recalcitrantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Estudios *in vitro*

Material. Se evaluaron 4 productos completos destinados para uso tópico, conteniendo diferentes concentraciones de “oHo”^{®™} (Bioaveda, Jaén) (Tablas 1 y 2) [todos sin conservantes, ni estabilizadores, ni parabenos, ni antibióticos o antifúngicos]: a) un gel (G-oHo) compuesto por un 7% de la “oHo” y 1,75% de urea; b) una emulsión o leche corporal (E-oHo) elaborada con un 10% de la “oHo” y 5% de urea; c) una crema queratolítica (CQ-oHo) compuesta por un 20% de “oHo” y un 10% de urea; y, d) una formulación de aceites gelificados en frío (AGF-oHo) elaborada con 87% de “oHo”, junto a pequeñas proporciones de aceite orgánicos extraídos de rosa mosqueta, aloe vera y bisabolol. Todos los productos utilizados son de procedencia orgánica/ecológica.

El diseño de los experimentos y la supervisión e interpretación de los mismos fueron realizados por los Dres. VGV y RCC. Las experiencias técnicas se llevaron a cabo en un laboratorio independiente, autorizado para estos menesteres (LIM, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), bajo el seguimiento de Laboratorios Derex, Rafelbuñol, Valencia, firma encargada de la elaboración final de los productos para uso tópico.

Los 4 productos completos se enfrentaron *in vitro*, mediante el test de difusión en agar, a 4 gérmenes procedentes de la “American Type Culture Collection (ATCC)”, de acuerdo a las especificaciones descritas en “Efficacy of antimicrobial preservartion. European Pharmacopoeia 5.3”. Las cepas de patógenos testificados fueron las bacterias *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027/CECT 111), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538/CECT 239) (Tabla 1) y los hongos *Candida albicans* (ATCC 10231/CECT 1394) y *Aspergillus niger* (ATCC 16404/CECT 2574) (Tabla 2).

Métodos. El test consistió en inocular las muestras patógenas en placas de difusión en agar, y observar la reducción del número de unidades formadoras de colonias (u.f.c x 10^6 /ml), llevadas a cabo por los 4 productos testados, en función del tiempo evaluado (2, 7, 14 y 28 días) (Tablas 1 y 2). Como controles se usaron una muestra sin inoculación de gérmenes (control negativo) y una muestra recién inoculada (control positivo). Independiente se testificaron por separado los diferentes AOE que entran en la composición de “oHo”, así como dos muestras de AOC comerciales de alta calidad: una monovarietal y una multivarietal, ambos adquiridos en el mercado. Estos efectos se compararon con los datos suministrados por diferentes autores, que utilizaron diversas variedades de AO (Tabla 3). El volumen del inóculo microbiano no excedió del 1% del peso o volumen de la muestra.

A continuación se guardaron los inóculos entre 20-25 °C, protegidos de la luz ambiental, y se extrajeron muestras de 1ml del producto total en los días 2, 7, 14 y 28

tras el inicio de los tests. Los resultados se expresan en u.f.c x10⁶ microorganismos/ml (Tabla 1 para bacterias y Tabla 2 para hongos).

2. Estudios *in vivo*

Se han incluido hasta el momento 12 pacientes con DA (4 a 70 años) y 5 pacientes con psoriasis (34 a 74 años). Todos los casos presentaban lesiones cutáneas recalcitrantes a tratamientos convencionales, que incluían a emolientes e hidratantes (incluidas cremas a base de AO), inhibidores tópicos de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), derivados de la vitamina D, fotoquimioterapia, etc. Algunos de estos resultados clínicos fueron comunicados en los congresos citados en la página principal y en un manuscrito ya enviado a publicación. Para el interés de este estudio (Tabla 4), 3 de los casos de DA presentaban infección por *S. aureus* (diagnosticada mediante cultivo) y se sospechaba de su presencia en otros 5, por lo que también habían sido tratados con antibióticos locales por sus correspondientes dermatólogos. Uno de los casos de psoriasis palmo-plantar (la forma más recalcitrante de psoriasis), presentaba lesiones en torso compatibles con pitiriasis versicolor, siendo el cultivo positivo para *C. albicans* (Tabla 4). A destacar que todos los pacientes eran consumidores habituales de AO virgen extra, y algunos se aplicaban cremas comerciales conteniendo AO (Tabla 4).

RESULTADOS

1. Estudios *in vitro*

Como se muestra en las Tablas 1 y 2, todos los gérmenes inoculados *in vitro* pervivieron durante todo el estudio en el grupo control positivo. El estudio en el control negativo (sin siembra de gérmenes) no se observaron crecimientos bacterianos ni de hongos. La inoculación *in vitro* de “oHo”, en cualquiera de sus formulaciones para uso tópico, provocó la desaparición de los gérmenes a los 2 días del inóculo, que persistió durante los 28 días del estudio (Tablas 1 y 2). En el caso de la *C. albicans*, se

observaron insignificantes grupos de gérmenes en el cultivo que se expuso a la AGF-oHo (Tabla 2). Éstos, sin embargo, desaparecieron completamente en el día 30 del cultivo, manteniéndose ausentes en el día 32. El ensayo con los diferentes aceites contenidos en oHo”, así como con los otros AO convencionales, mostró los resultados débiles, nulos o contradictorios resumidos en la Tabla 3.

2. Resultados *in vivo*

El tratamiento combinado de “oHo” oral + G-oHo + E-oHo provocó respuestas completas (desaparición de las lesiones) en los 12 casos de DA, incluidos los 3 casos infectados por *S. aureus* (Tabla 4). La Fig. 1 representa un caso significativo de esta situación. En el caso de psoriasis con pitiriasis versicolor y colonizado por *C. albicans*, las lesiones infecciosas regresaron al cabo de los 15 días de tratamiento, solo con la ingestión oral de “oHo” (Fig. 2). La desaparición de las lesiones psoriáticas precisó, sin embargo, del tratamiento combinado con “oHo” oral y la aplicación diaria de CQ-oHo y AGF-oHo durante al menos 45 días para el caso 2 de psoriasis palmo-plantar (Fig. 3) y de 90 días para el caso 5 de psoriasis generalizada en placas (Fig. 4). En todos los casos se produjeron incrementos notables del colesterol HDL (Tabla 4 y Fig. 2). Todos los pacientes se negaron a proceder a un período de seguimiento sin tratamientos, y continúan con ellos. El caso número 2 de psoriasis palmo-plantar, interrumpió involuntariamente (por motivos de un viaje) los tratamientos durante 15 días. En la visita posterior se observaron dos pequeñas lesiones psoriáticas en ambas manos, pero sin afectación plantar. El reinicio de los tratamientos provocó la desaparición de las lesiones palmares en 3 días.

En todos los casos de DA se observó picor y enrojecimiento de las lesiones durante la primera semana tras la aplicación de la E-oHo (ver Discusión). No se observaron otros

efectos secundarios en ninguno de los pacientes. Hasta el momento, la calidad de vida ha sido calificada como excelente en todos los enfermos tratados.

DISCUSIÓN

Esta es la primera vez que se demuestra que un AO, elaborado mediante la formulación (combinación) racional de diversos AO virgen extra de procedencia orgánico-ecológica (“oHo”), exhibe potentes actividades antimicrobianas *in vitro*, que afectan a bacterias gram-positivas, gram-negativas y hongos. Los positivos efectos *in vivo* sobre *S. aureus* y *C. albicans* en pacientes con DA o psoriasis, aunque sugerentes, deberán ser comprobados en estudios controlados que incluyan mayor número de pacientes.

Como se ha descrito en la Introducción, los efectos de algunas formas monovarietales de AOC o AOE, o de algunos de sus principios constituyentes, son contradictorios en lo que concierne a sus efectos antimicrobianos *in vitro*^{19,22-28,32}. Desgraciadamente, ninguno de los AO testificados *in vivo* por diferentes autores demuestra poseer efectos antiinfecciosos ni animales ni en humanos²⁹⁻³¹ (Tabla 3). Los resultados obtenidos por diferentes AO en la infección experimental por *Listeria monocytogenes*, son también controvertidos⁴¹⁻⁴³, y relacionados *in vivo* con unas actividades inmunológicas nulas o contradictorias³⁹⁻⁴¹. Acorde con estos resultados, están los débiles o nulos efectos antimicrobianos *in vitro* mostrados aquí mediante el uso de cualquiera de los AOE contenidos en “oHo”, o de aquellos AOC mono o multivarietales reportados aquí por nosotros y otros autores (Tabla 3). Estos datos demuestran claramente que las actividades antimicrobianas del AO dependen de la variedad utilizada, aunque todos sean virgen extra, de procedencia orgánico/ecológica o no.

Por el contrario, los efectos antibacterianos y antifúngicos directos observados con “oHo”, no dejan lugar a dudas sobre su potencia antimicrobiana *in vitro*, a cualquiera de las concentraciones testadas. Estas actividades microbicidas se detectan frente a

bacterias (*P. aeruginosa* y *S. aureus*) (Tabla 1) y hongos (*C. albicans* y *A. niger*) (Tabla 2). Los efectos de “oHo” sobre bacterias gram-negativas (*P. aeruginosa*) son sorprendentes, ya que se admite que los MUFA -ambos presentes en altos porcentajes en “oHo”³⁴, así como en el sebo del estrato córneo- no muestran actividad frente a este tipo de bacterias¹. Otros autores coinciden en afirmar que los efectos positivos del AO sobre gram-positivas son superiores a los ejercidos sobre gram-negativas²². De igual manera, ninguno de los AO utilizados en nutrición parenteral modifica la evolución fatal en septicemias por *E. coli* en ratas³⁰ o en humanos con septicemias debidas tanto a bacterias gram-positivas como negativas u hongos³¹ (Tabla 3).

Si bien las actividades antimicrobianas del AO han sido relacionadas con la estructura de algunos de sus constituyentes (ver Introducción), los efectos mostrados aquí (Tablas 1 a 3), junto a aquellos obtenidos por otros autores²², demuestran que –como hemos mantenido³³⁻³⁵–, no todos los AO son iguales ni en su composición química ni en su comportamiento biológico en humanos. Recientemente, otros autores han demostrado que la mezcla de polifenoles, obtenidos de diferentes AO, exhibe efectos antioxidantes más potentes que los ejercidos por los mismos polifenoles en solitario⁴⁴, refrendando así nuestra hipótesis inicial sobre la necesidad de aprovechar al máximo las diferentes actividades de los diversos AO mediante combinaciones racionales de los mismos, cual es el caso de la formulación “oHo” aquí evaluada.

En lo que concierne a los efectos del AO en DA, solamente una publicación refiere sus actividades emolientes y ligeramente anti-*S. aureus*, si bien estas son inferiores a las obtenidas con aceite de coco²¹. De igual manera, el uso de formulaciones conteniendo miel, AO y cera de abejas no da lugar a efectos contundentes en DA⁴⁵ ni en dermatitis del pañal en pacientes infectados por *C. albicans*⁴⁶. En la literatura consultada en PubMed no existen datos sobre los efectos beneficiosos del AOC o AOE en pacientes

con Psoriasis. Contrariamente a estos resultados, “oHo” exhibe prometedoras actividades clínicas en pacientes con DA, así como en 5 pacientes con psoriasis recalcitrante (Tabla 4). A modo representativo, la Fig. 1 muestra la evolución de un caso de DA recalcitrante infectada por *S. aureus*. Uno de los pacientes con psoriasis palmo-plantar, que había sido tratado durante más de 20 años con corticoides orales y/o tópicos o ciclosporina, presentaba un cuadro de manchas en dorso que, clínicamente diagnosticada como *Pitiriasis versicolor*, el estudio biológico en cultivo reveló la presencia de *C. albicans* en la piel del paciente. Ésta desapareció a los 15 días tras la administración oral de “oHo” (Fig. 2). Además, conviene destacar que todos los pacientes con psoriasis vieron incrementadas sus cifras sanguíneas de colesterol HDL (c-HDL) (Tabla 4 y Fig. 5). Como actualmente se sabe, algunos pacientes con psoriasis^{47,48}, septicemia⁴⁹ y ERC⁵⁰ tienen un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular y mortalidad relacionado con bajos niveles de c-HDL. Así mismo, cifras normales o elevadas de c-HDL se asocian a un menor riesgo de sensibilización alérgica en niños y adultos^{51,52}, lo que en parte explicaría los efectos de “oHo” por vía oral en pacientes con DA, si bien no se determinaron los niveles de c-HDL en nuestros pacientes con DA (Tabla 4).

No desconocemos las limitaciones que significan el traslado de las observaciones *in vitro* a la realidad clínica, como también reconocemos las pequeñas muestras de pacientes estudiados. En cualquier caso, las acciones bactericidas *in vitro* descritas en este trabajo, junto a los efectos sobre el metabolismo lipídico, relatados aquí y en otras publicaciones^{5,34}, y sobre los mecanismos inmunológicos antiinflamatorios y antiinfecciosos citados en la Introducción⁵, proporcionan un poderoso argumento para explicar las actividades clínicas de “oHo” oral en pacientes con DA o Psoriasis^{5,35}. En este sentido, parece claro que bajos niveles de IFN- γ tras el nacimiento se asocian a

mayores probabilidades de desarrollar DA, así como a mayores tasas de infección por *S. aureus*^{53,54}. Igualmente, los incrementos de IL-10 proporcionados por diferentes procedimientos terapéuticos mejoran la evolución clínica de DA⁵⁵ o psoriasis⁵⁶, lo que también contribuiría a comprender los efectos sistémicos y/o locales tras la administración de las diferentes formulaciones orales y tópicas de “oHo”.

Finalmente, no queremos omitir un hecho de especial importancia fisiopatológica y clínica, hasta ahora nunca descrito en la literatura consultada. Así, y sobre todo en los pacientes con psoriasis palmo-plantar (y en algunos casos de DA generalizada), el inicio del tratamiento combinado con los productos “oHo” va seguido durante los primeros 7 a 15 días de una mayor extensión de las lesiones iniciales, a las que se añade la aparición de nuevas lesiones que interesan incluso a los dorsos de manos y pies (datos no mostrados). A partir de este momento, se inicia un proceso de intensa descamación, que se prolonga durante aproximadamente 3 semanas, que es seguido de la remisión completa de las lesiones psoriáticas (entre 45 a 90 días). De igual manera, en un raro caso de psoriasis palmo-plantar hemilateral derecha de 15 años de evolución (actualmente en tratamiento), la terapia combinada con “oHo”+CQ+AGF provocó la eclosión de lesiones psoriáticas, antes nunca vistas por la paciente, en la zona hemilateral izquierda. La enferma, siguiendo el ritmo observado en los otros pacientes, se halla actualmente en la fase descamativa del tratamiento.

Estos hechos, incomprensibles para nosotros desde el punto de vista clínico, ponen sin embargo de relevancia el carácter sistémico inflamatorio de la enfermedad psoriática, manifiesto clínicamente por la alta incidencia de enfermedad cardiovascular^{47,48}, similar a la descrita para pacientes con ERC⁵⁰. Además, las alteraciones del comportamiento inmunológico han sido descritas tanto en las zonas lesionadas como en las zonas sanas de los pacientes con psoriasis^{57,58}, refrendando así el carácter sistémico de la

enfermedad. En este estado inflamatorio, común a ambas enfermedades, el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) parece jugar un papel efector principal, como así lo demuestran los novedosos tratamientos con antagonistas del TNF- α ^{57,58}. A pesar de la extrema complejidad y plasticidad del sistema inmunológico^{5,59}, pudimos comprobar que, en nuestros pacientes con ERC, el tratamiento oral con “oHo” (además de sus positivas acciones sobre el estado nutritivo y el colesterol HDL³⁴) disminuía significativamente la producción de TNF- α (Fig. 6), lo que sugiere que éste pudiera ser un mecanismo adicional relacionado con los positivos efectos cutáneos descritos aquí. En el mismo sentido, se ha publicado que los antagonistas del TNF- α mejoran la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide⁶⁰, hecho que también fue descrito por nosotros mediante el uso de “oHo” oral en pacientes con ERC³⁴.

En resumen, sugerimos que las acciones reparadoras de “oHo” sobre la BE en pacientes con DA o psoriasis, se deben a: 1º) a sus acciones microbicidas directas; 2º) el aporte sistémico y local de los MUFA necesarios para la estabilización del estrato córneo, potenciando además sus mecanismos de resistencia antiinfecciosa promovidos por estos ácidos grasos; 3º) los efectos sistémicos sobre el metabolismo lipídico, con incrementos en las cifras de c-HDL; 4º) las actividades inmunoregulatoras sobre el eje antiinflamatorio/defensivo conformado por IL-10 e IFN- γ ; y, 5º) sus actividades anti-TNF- α , en las que el colesterol HDL⁶¹ y la IL-10⁶² pudieran jugar un papel primordial. De hecho, el estudio comparativo entre los aumentos de IL-10 comunicados en otra parte⁵ y los descensos de TNF- α relatados, mostraron una correlación inversa significativa ($r = -0,53$. $P = 0,022$) en los pacientes con ERC que recibieron “oHo” oral.

Con estos datos, establecemos así un tratamiento de “fuera a dentro” mediante las formulaciones tópicas, ya preconizado por otros autores², al que nosotros añadimos el tratamiento oral “de dentro a fuera”, con fines nutritivo-reparadores de la BE,

inmunomoduladores y, posiblemente, reductores del riesgo cardiovascular que caracteriza a pacientes con psoriasis o con ERC.

Estos efectos deberán, no obstante, ser refrendados en estudios más amplios y controlados frente a los tratamientos en uso, que ya están actualmente en marcha en pacientes en diálisis con catéter tunelizado, así como en enfermos con DA o Psoriasis. De igual manera, se ha iniciado ya un estudio piloto destinado a tratar de minimizar – mediante el uso de la gama de productos “oHo”- los efectos secundarios provocados por los tratamientos convencionales, fundamentalmente corticoides, inhibidores tópicos de calcineurina, fototerapia, etc, con el fin de tratar de acortar los tiempos de las respuestas clínicas descritas en este trabajo.

Agradecimientos

A los farmacéuticos José Miguel Llácer Gallach (Jaén), Joaquín Roda y Esther Cerezo (Laboratorios Derex, Valencia) por su contribución técnica en la elaboración de las formulaciones para uso tópico. Al Dr. Luís A. Costa (Hospital del Centro Gallego de Buenos Aires) por sus sugerencias en la interpretación de los resultados.

Conflicto de intereses

Todos los autores, excepto ALLP, AIF y RCC (consultores habituales de Bioaveda) son socios de Bioaveda (Jaén), empresa de base tecnológica (EBT) creadora y propietaria de todas las formulaciones de aceite de oliva aquí evaluadas. Los Dres. VGV, FBU, JMGC y VPB forman parte del grupo PAI-CTS027 Andaluz para el estudio de la Enfermedad Renal Crónica, Inflamación, Nutrición, Enfermedad Cardiovascular y aceite de oliva.

bioaveda
innovación&salud



Bibliografía

1. 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.
2. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1067-70.
3. Elias PM. Barrier repairs trumps immunology in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Drug Discov Today Dis Mech* 2008; 5:e33-e8.
4. Zeeuwen PLJM, de Jongh GJ, Rodijk-Olthuis D, Kamsteeg M, Vérosle RM, van Rossum MM, et al. Genetically programmed differences in epidermal host defense between psoriasis and atopic dermatitis patients. *PLoS ONE* 3(6): e2301. doi:10.1371/journal.pone.0002301.
5. Villarrubia VG, Vidal-Asensi S, Pérez-Bañasco V, Cuevas-Santos G, 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 (Aceptado a publicación; en prensa).
6. Yosipovitch G. Dry skin and impairment of barrier function associated with itch-new insights. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26:1-7.
7. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 2006; 45:664-7.
8. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunctions in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1526-33.

9. Hendrikx TK, van Gurp EA, Mol WM, Schoordijk W, Sewgobind VD, Ijzemens JN, et al. End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+CD25bright+FoxP3+ T-cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1969-78.
10. Warner JA, McGirt LY, Beck LA. Biomarkers of Th2 polarity are predictive of staphylococcal colonization in subjects with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 160:183-5.
11. Suh L, Coffin S, Leckerman KH, Gelfand JM, Honig PJ, Yan AC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:528-34.
12. Chiu LS, Ho MS, Hsu LY, Tang MB. Prevalence and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates colonizing patients with atopic dermatitis and their close contacts in Singapore. *Br J Dermatol* 2009; 160:965-71.
13. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Jul 16; (3):CD003871.
14. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004679.
15. McCann M, Moore ZE. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006894.
16. Grothe C, Belasco A, Bettencourt A, Diccini S, Vianna L, Pignatari A, et al. Lethality of endocarditis due to *S. aureus* among patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2009; 36:613-9.

17. Verdalles U, Abad S, Aragoncillo I, Villaverde M, Jofre R, Verde E, et al. Factors predicting mortality in elderly patients on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010; 115:c28-c34.
18. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2008; 21:187-95.
19. 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.
20. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev* 2007; 12:331-42.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kabara JJ, Swieczkowski DM, Conley AJ, Truant JP. Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2:23-8.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Pérez Bañasco V. Trombosis del acceso vascular en pacientes hemodializados. Racional para el uso del aceite de oliva. *Nefrología* 2007; 27:122-33.
34. Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F, et al. 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.
35. Villarrubia VG, Llácer Pérez A, Bayón J. Piel y lípidos, dermatitis atópica y aceites de oliva. *Más Dermatología* 2009; 7:16-9.
36. 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.
37. 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.
38. Vernagione 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.
39. Waizberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN* 2006; 30:351-67.
40. Wanten G. An update on parenteral lipids and immune function: only smoke, or is there any fire? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:79-83.

41. Puertollano MA, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, de Pablo MA. Significance of olive oil in the host immune resistance to infection. *Br J Nutr* 2007; 98 (Suppl 1): S54-S8.
42. Simpson RK, Gilmour A. The effect of high hydrostatic pressure on *Listeria monocytogenes* in phosphate-buffered saline and model food systems. *J Appl Microbiol* 1997; 83:181-8.
43. Fritsche KL, Anderson M, Feng C. Consumption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid impair murine interleukin-12 and interferon-gamma production in vivo. *J Infect Dis* 2000; 182 (Suppl 1): S54-S61.
44. 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.
45. Al-Waili NS. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. *Compl Ther Med* 2003; 11:226-34.
46. Al-Waili NS. Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:160-3.
47. 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.
48. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:561-5.
49. Kruger PS. Forget glucose: what about lipids in critical illness? *Crit Care Resusc* 2009; 11:305-9.
50. Paraskevas KI. Statin therapy in peritoneal dialysis patients: effects beyond lipid lowering. *Int Urol Nephrol* 2008; 40:165-70.

51. McKeever TM, Lewis SA, Smith 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.
52. Ouyang F, Kumar R, Pongracic J, Story RE, Liu X, Wang B, et al. Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:940-8.
53. Herberth G, Heinrich J, Röder S, Figi A, Weiss M, Diez U, et al; LISA study group. Reduced IFN-gamma- and enhanced IL-4 producing CD4 cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:5-13.
54. Machura E, Mazur B, Golemic E, Pindel M, Halkiewicz. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis children is associated with decreased IFN-gamma production by peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:37-45.
55. Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1277-85.
56. Asadullah K, Friederich M, Hanneken S, Rohrbach C, Audring H, Vergopoulos A, et al. Effects of systemic interleukin-10 therapy on psoriatic skin lesions: histologic, immunohistologic, and molecular biology findings. *J Invest Dermatol* 2001; 116:721-7.
57. Lizzul PF, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Masud S, Domvrovsky V, et al. Differential expression of phosphorylated NF- κ B/RelA in normal and psoriatic

- epidermis and downregulation of NF- κ B in response to treatment with etanercept. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1275-83.
58. Caldarola G, De Simone C, Carbone A, Tulli A, Amerio P, Feliciani C. TNF α and its receptors in psoriatic skin, before and after treatment with etanercept. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22:961-6.
59. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodelling. *J Clin Invest* 2009; 119:3573-85.
60. González-Gay MA, González-Juanatey C, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193:153-9.
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. Asadullah K, Döcke WD, Sabat RV, Volk HD, Sterry W. The treatment of psoriasis with IL-10: rationale and review of the first clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:95-102.

Tabla 1. Evolución del crecimiento bacteriano de *P. aeruginosa* y *S. aureus* en placas de difusión en agar. Efectos bactericidas de diferentes productos, para uso tópico, elaborados con una formulación de aceites de oliva virgen extra orgánicos (“OHO”)

Bacteria/ Producto	DÍAS DEL ESTUDIO/Nº UFC x10 ⁶				
	0	2	7	14	28
<i>P. aeruginosa:</i>					
Control positivo*	1,60 ± 0,00	1,15 ± 0,05	1,80 ± 0,00	1,52 ± 0,05	1,62 ± 0,09
Control negativo	0	0	0	0	0
• G-”OHO”	1,6	0	0	0	0
• E-”OHO”	1,6	0	0	0	0
• CQ-”OHO”	1,6	0	0	0	0
• AGF-”OHO”	1,6	0	0	0	0
<i>S. aureus:</i>					
Control positivo*	1,70 ± 0,00	1,90 ± 0,08	1,80 ± 0,08	1,65 ± 0,05	1,60 ± 0,08
Control negativo	0	0	0	0	0
• G-”OHO”	1,7	0	0	0	0
• E-”OHO”	1,7	0	0	0	0
• CQ-”OHO”	1,7	0	0	0	0
• AGF-”OHO”	1,7	0	0	0	0

UFC: unidades formadoras de colonias; * Se expresan las medias y la DE, obtenidas en 4 experiencias, correspondientes a los controles positivos de cada producto testado; G: gel; E: emulsión o leche corporal; CQ: crema queratolítica; AGF: aceites gelificados en frío.

Tabla 2. Evolución del crecimiento fúngico de *C. albicans* y *A. niger* en placas de difusión en agar. Efectos fungicidas de diferentes productos, para uso tópico, elaborados con una formulación de aceites de oliva virgen extra orgánicos (“OHO”)

Hongo/ Producto	DÍAS DEL ESTUDIO/Nº UFC x10 ⁶				
	0	2	7	14	28
<i>C. albicans:</i>					
Control positivo*	2,20 ± 0,00	1,80 ± 0,08	2,17 ± 0,09	1,87 ± 0,05	2,22 ± 0,09
Control negativo	0	0	0	0	0
• G-“OHO”	2,2	0	0	0	0
• E-“OHO”	2,2	0	0	0	0
• CQ-“OHO”	2,2	0	0	0	0
• AGF-“OHO”	2,2	300 [#]	1.750 [#]	620 [#]	380 [#] (0)
<i>A. niger:</i>					
Control positivo*	2,00 ± 0,00	2,12 ± 0,05	2,02 ± 0,05	1,52 ± 0,09	2,12 ± 0,05
Control negativo	0	0	0	0	0
• G-“OHO”	2,0	0	0	0	0
• E-“OHO”	2,0	0	0	0	0
• CQ-“OHO”	2,0	0	0	0	0
• AGF-“OHO”	2,0	0	0	0	0

UFC: unidades formadoras de colonias; * Se expresan las medias y la DE, obtenidas en 4 experiencias, correspondientes a los controles positivos de cada producto testado; G: gel; E: emulsión o leche corporal; CQ: crema queratolítica; AGF: aceites gelificados en frío. # Son cifras absolutas. En este experimento se hizo un seguimiento a días 30 y 32, y los resultados fueron ya negativos (entre paréntesis).

Tabla 3. 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	++ +++ ²² + ^{21,32} -- ^{28*} -- ¹⁹ + ^{39**}	-- n.d n.d n.d n.d n.d	-- -- ^{19,22,24} + ³² n.d n.d n.d	-- n.d n.d n.d n.d n.d
AOCM	++	--	--	--
Emulsiones de AO en nutrición parenteral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No tienen influencia sobre las tasas de mortalidad infecciosa, ni en modelos sépticos experimentales por <i>S. aureus</i>³⁰, ni en pacientes críticos, bien que la infecciones sean por bacterias gram-positivas o gram negativas u hongos³¹. ▪ No afectan los niveles de colesterol HDL en pacientes con ERC³⁶⁻³⁸ 			

AOE1, 2 y 3: aceites de oliva virgen extra ecológicos contenidos en la “OHO”; AOC: aceite de oliva virgen extra convencional monovarietal; AOCM: aceite de oliva virgen extra convencional multivarietal; En este estudio, los resultados se expresan como: +++: eliminación completa de los gérmenes; +: efectos débilmente positivos; ++: efectos moderados; -- :efectos nulos. Los números en superíndice son las referencias comunicadas por otros autores; n.d: no existen datos en la literatura científica; * se trata de ácido oleico solo *in vitro*, en donde sí produce efectos citostáticos; ** Experimental y en clínica *in vivo*; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 4. Efectos clínicos de la formulación magistral de aceites de oliva virgen extra orgánicos (“OHO”) en pacientes con dermatitis atópica o psoriasis

Casos	“OHO” oral dosis ml/día*	Uso o no de Formulaciones Tópicas de “OHO”	Respuesta cutánea y otros efectos
PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA			
1 _¿	10	No (AO)	RC
2 [#]	15	Sí (AO)	RC
3 _¿	15	No (AO)	RC
4	30	No	RC
5 _¿	50	No	RC
6 _¿	50	No	RC
7 [#]	50	Sí (AO)	RC
8	10	No	RC
9 [#]	50	Sí (AO)	RC
10 _¿	50	Sí	RC
11	8	Sí (AO)	RC
12	40	Sí	RC
PACIENTES CON PSORIASIS			
1	50	Sí (AO)	RC y ↑ c-HDL
2**	50	Sí (AO)	RC y ↑ c-HDL
3	50	Sí (AO)	RC y ↑ c-HDL
4	30	Sí (AO)	RC y ↑ c-HDL
5	50	Sí (AO)	RC y ↑ c-HDL

Todos los pacientes eran consumidores habituales de aceite de oliva virgen extra (AO), y los señalados con estas siglas habían usado diversas cremas comerciales de AO, sin obtener resultados. *Las dosis de “OHO” oral fueron ajustadas según edad y peso. Los casos 2, 3 y 5 son psoriasis palmo-plantares y los 1 y 4 psoriasis en placas; [#]diagnóstico de presencia de *S. aureus* mediante cultivo (ver Diapositiva 1); _¿ Sospecha de presencia de *S. aureus*; **caso 2 con pitiriasis versicolor y diagnóstico por cultivo de la presencia de *C. albicans* (ver diapositivas 2 y 3); RC: respuesta completa, con desaparición de signos y síntomas cutáneos; ↑c-HDL: aumentos del colesterol HDL plasmático (ver casos 2 y 4 en Diapositiva 5).

Fig. 1. Evolución clínica de un caso de dermatitis atópica recalcitrante generalizada (n° 7 en la Tabla 4), que presentaba colonización por *S. aureus*



Arriba: antes del tratamiento combinado con “OHO” oral y la aplicación de G-”OHO” y E-”OHO” (ver texto)

Fig. 2. Evolución clínica de un caso de psoriasis palmo-plantar recalcitrante (nº 2 en la Tabla 4), que presentaba pitiriasis versicolor y colonización por *C. albicans* en dorso, así como un cuadro de púrpura idiopática en brazos.



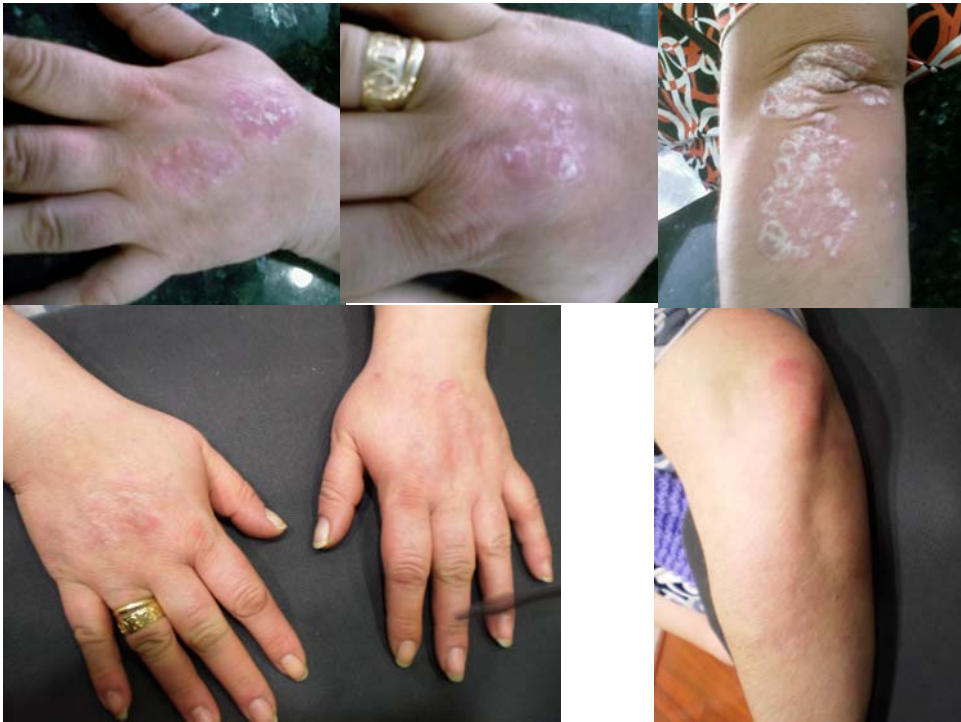
Arriba: antes del tratamiento único con “OHO” oral; abajo: resolución tras 15 días (ver texto)

Fig. 3. Respuesta clínica cutánea al tratamiento combinado en el caso n° 2 (Tabla 4) de psoriasis palmo-plantar recalcitrante



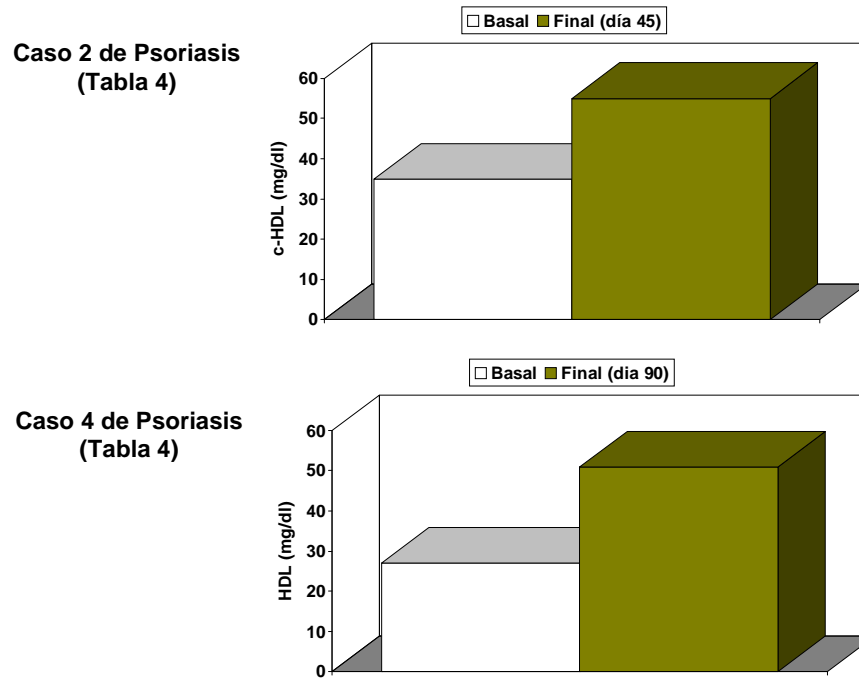
Arriba: antes del tratamiento combinado con “OHO” oral y la aplicación de CQ-”OHO” y AGF-”OHO”;
abajo: resolución de las lesiones a los 45 días (ver texto)

Fig. 4. Respuesta clínica cutánea al tratamiento combinado en el caso n° 4 (Tabla 4) de psoriasis recalcitrante generalizada en placas



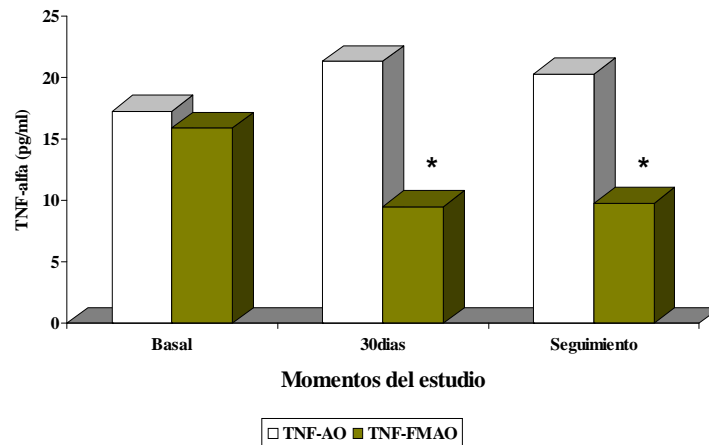
Arriba: antes del tratamiento combinado con “OHO” oral y la aplicación de CQ-”OHO” y AGF-”OHO”;
abajo: resolución de las lesiones tras 90 días de tratamiento combinado (ver texto)

Fig. 5. Efectos de la ingesta de la “OHO” sobre las cifras plasmáticas de colesterol HDL en los casos 2 y 4 de psoriasis (Tabla 4)



La paciente presentaba también un Síndrome Metabólico con obesidad mórbida, hipertensión, diabetes tipo 2 y dislipidemia con hipertrigliceridemia (sin tratamiento con estatinas o fibratos).

Fig. 6. Efectos de la ingesta de un aceite de oliva convencional (AO) o de la “OHO” sobre las cifras séricas de TNF- α en pacientes con enfermedad renal crónica en prediálisis.



En este ensayo abierto y controlado³⁴, 19 pacientes recibieron la formulación estandarizada de aceites de oliva virgen extra orgánicos/ecológicos (“OHO”) y 12 pacientes un aceite de oliva virgen extra convencional. Las dosis administradas fueron de 60 ml/día (repartidas en 3 tomas) durante 30 días consecutivos, en ambos grupos de tratamiento. Tras la finalización de la ingesta, se instauró un periodo de 30 días sin tratamientos (seguimiento). Las determinaciones de TNF- α se llevaron a cabo mediante ELISA, en los momentos basal, día 30 y día 60 (seguimiento). *P<0,05 vs AO y basal. Ver Discusión.

bioaveda
innovación&salud

