

## **PARA SU PUBLICACIÓN INMEDIATA**

**Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 24 de abril de 2018**

### **Tratamientos nutricionales para la esclerosis múltiple**

**Por W. Todd Penberthy y Robert G. Smith**

(OMNS 24 de abril de 2018) Este es el primer artículo de una serie de tres partes sobre el estado actual del diagnóstico y los tratamientos de la esclerosis múltiple con un enfoque en tratamientos nutricionales efectivos. Al final de este primer artículo se incluye un resumen de tratamientos detallados dignos de consideración basados en datos clínicos. El segundo artículo proporcionará más antecedentes sobre la terapia de dosis alta con tiamina y niacina. El artículo final está escrito para aquellos con inclinaciones científicas y describirá dónde se necesita un mayor enfoque de investigación.

La línea del partido para los investigadores es "Necesitamos más investigación". La línea de partido de los médicos es "No hay pruebas clínicas; se necesitan ECA". Pero en lo que respecta al paciente, podría ser esto: "Según los datos y estudios disponibles hasta el momento, ¿qué puede ser más útil para prevenir la progresión de mi enfermedad?" Con eso en mente, esta serie de artículos presenta primero la perspectiva del paciente. Las necesidades del paciente son las más urgentes de todas.

Aproximadamente 200 personas por semana son diagnosticadas con esclerosis múltiple (EM) en los Estados Unidos y, si continúan las tendencias actuales, el 30% se quedará en silla de ruedas por el resto de sus vidas. [1, 2]. La esclerosis múltiple es el trastorno del SNC que se diagnostica con más frecuencia y no sabemos qué causa esta enfermedad autoinmune. Muchas etiologías diferentes (intoxicación bacteriana, viral, por metales pesados) pueden presentarse con síntomas clínicos idénticos a un diagnóstico inicial de EM. No existen tratamientos de consenso eficaces. En consecuencia, el diagnóstico diferencial de la EM es un desafío excepcional, ya que las biopsias no son una opción para gran parte del SNC. La edad promedio de aparición de la EM es de aproximadamente 34 años. Imagina que estás en el mejor momento de tu vida, recién graduado de la universidad después de haber completado 12 años de estudios. Entonces de la nada se le diagnostica una enfermedad neurodegenerativa para la que no existe cura y se desconoce la causa de la enfermedad. Como si las deudas de préstamos estudiantiles y la perspectiva de cuatro décadas de salarios estancados no fueran suficientes para preocuparse, el costo mensual promedio de muchas terapias para la EM, incluido uno de los tratamientos de esclerosis múltiple más populares (dimetilfumarato; Tecfidera) es de aproximadamente \$ 5,000 al mes.

Un estudio reciente de la Oregon State University y la Oregon Health and Science University encontró que el costo promedio de los medicamentos para la EM es de \$ 60,000 al año, en comparación con \$ 10,000 al año hace veinte años [3, 4]. Es más, el precio de algunas terapias para la EM aumentó en un promedio del 30 por ciento por año durante dos décadas, según el informe [4-7]. Incluso los primeros medicamentos útiles han aumentado significativamente de precio con el tiempo. Las reglas de oferta y demanda parecen no aplicarse

aquí. Este es el lamentable estado actual de los tratamientos para la esclerosis múltiple.

Sin embargo, existe una excelente evidencia de que las dosis adecuadas de nutrientes esenciales pueden tratar eficazmente la EM, y son económicas. ¿Suena demasiado bueno para ser verdad? La niacina (también llamada ácido nicotínico) puede activar el mismo receptor que el dimetilfumarato (DMF; Tecfidera™) y esto se puede hacer por \$ 15 al mes en lugar de \$ 5,000. [8] La niacina tiene una larga historia de uso en el tratamiento de una variedad de enfermedades neurológicas y autoinmunes, pero comúnmente se ignora en los tratamientos que se ofrecen en la clínica [9,10]. La niacina cuesta solo centavos por gramo y 3 gramos por día es un régimen típico de niacina de dosis alta que se ha utilizado y se sigue utilizando durante más de 60 años [11]. Después de tratar a miles de pacientes a lo largo de su vida con terapia de niacina en dosis altas, el Dr. Abram Hoffer, MD, PhD, (1917-2009) se decidió por esta dosis: 3-18 g / d en dosis divididas (3 veces al día) para la enfermedad neurológica [9]. En las secciones siguientes se presenta un análisis comparativo adicional de dimetilfumarato frente a niacina en relación con la seguridad y la eficacia. Consideremos el perfil de seguridad del dimetilfumarato (DMF) en comparación con la terapia de niacina en dosis altas. El DMF se prohibió en 2009 en Europa para determinadas aplicaciones debido a reacciones cutáneas y solo se ha utilizado para la EM desde 2013 [12]. Mientras tanto, la terapia con niacina en dosis altas se ha utilizado con seguridad durante más de 60 años [11, 13]. El DMF se prohibió en 2009 en Europa para determinadas aplicaciones debido a reacciones cutáneas y solo se ha utilizado para la EM desde 2013 [12]. Mientras tanto, la terapia con niacina en dosis altas se ha utilizado con seguridad durante más de 60 años [11, 13]. El DMF se prohibió en 2009 en Europa para determinadas aplicaciones debido a reacciones cutáneas y solo se ha utilizado para la EM desde 2013 [12]. Mientras tanto, la terapia con niacina en dosis altas se ha utilizado con seguridad durante más de 60 años [11, 13].

De hecho, la niacina se consideró tan importante que el gobierno de EE. UU. Promulgó una ley obligatoria con tiamina y niacina de la harina en la década de 1940 para prevenir la neurodegeneración que conduce a la muerte por pelagra, que es la enfermedad por deficiencia de niacina. [14] Más tarde, después de tratar a miles de pacientes esquizofrénicos durante más de 50 años, el Dr. Abram Hoffer demostró en 2008 que algunas personas requieren mayores cantidades de niacina que otras para prevenir la esquizofrenia neurológica. [9, 15] Para ver un ejemplo de caso, consulte el texto completo de "Una forma neurológica de esquizofrenia", que describe la recuperación del síndrome cerebeloso degenerativo progresivo mediante el uso de solo 3x1 gramo al día de niacina. [16]

Finalmente, y lo que es más significativo, estudios recientes han revelado que los pacientes con EM tienen deficiencia de niacina, un precursor de NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina), la molécula que es un cofactor en más de 400 reacciones bioquímicas. [17, 18] El santo grial de la mayoría de las investigaciones actuales sobre la longevidad se centra en las formas de impulsar el NAD +, donde el enfoque particular está en la salud neuronal. [19-

23] Un estudio tras otro se centra en las formas de alcanzar los niveles de NAD +, pero nadie tenía más experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con precursores de NAD + que el Dr. Abram Hoffer, MD, PhD y al final se decidió por 3g-18g preferiblemente como niacina al día en dosis divididas para problemas de salud mental. [9] Una vez más, la esclerosis múltiple reduce el NAD + y la prevención de la pérdida de NAD + es fundamental para la supervivencia neuronal en la esclerosis múltiple. [19,24] DMF no es un precursor de la biosíntesis de NAD +.

### **Tratamientos nutricionales exitosos para la EM**

Los primeros pasos deben ser eliminar tantos factores de riesgo de EM como sea posible. [25] Esto puede disminuir el riesgo de una mayor progresión de la inflamación que causa la EM y, en algunos casos, revertir la EM. Investigaciones recientes han revelado que para algunas personas, el requisito más importante para la reversión de la esclerosis múltiple es la eliminación del gluten y la restauración de un microbioma sano (por ejemplo, probióticos o trasplante de microbios fecales). [26, 27] La eliminación de los lácteos, la segunda alergia alimentaria más común, también puede ser crítica [28, 29], pero la mantequilla alimentada con pasto está bien y difícilmente afectará los niveles de colesterol. Si una persona tiene alergia al huevo, elimínelos, pero para la mayoría de las personas, los huevos son una fuente ideal de proteínas. Si fuma, debe dejar de hacerlo inmediatamente ya que fumar es un factor de riesgo conocido para el inicio de la EM y para la inflamación que provoca las recaídas de la EM. Puede que le resulte difícil al principio, pero considerando la alternativa, el empeoramiento de la inflamación que causa la degeneración de las neuronas en el cerebro, se puede superar el desafío de dejar de fumar. A continuación, se sabe que la obesidad en los primeros años de vida es un factor de riesgo de EM y, en la vida adulta, es probable que también aumente la progresión de la enfermedad porque provoca inflamación en todo el cuerpo. Al enfocarse en una dieta excelente que incluya muchas verduras crudas, incluyendo microvegetales, nueces, porciones generosas de verduras y verduras coloridas, con huevos (si no hay alergias), y poca o ninguna carne, y poca o ninguna comida procesada, puede eliminar los alimentos no deseados, calorías y revertir la inflamación que causa la EM.

Terry Wahls, MD, fue diagnosticada con EM y su condición progresó a través de las etapas estándar hasta la incapacidad para caminar. [28, 30] Después de considerar los tratamientos convencionales, estudió intensamente cómo la nutrición puede afectar la salud de las mitocondrias en las neuronas que controlan la función del cerebro y la médula espinal. Finalmente, pudo revertir su condición de EM progresiva, levantándose de la silla de ruedas y caminando normalmente. Tuvo tanto éxito que ahora dirige su propia investigación clínica financiada sobre tratamientos dietéticos para enfermedades neurodegenerativas. Su tratamiento no utiliza medicamentos, sino una dieta de eliminación seguida de una dieta altamente nutritiva llena de vegetales que aporta dosis adecuadas de nutrientes esenciales.

Al considerar todos estos tratamientos para la EM, ha surgido constantemente un tema, que es la importancia de los nutrientes en una dieta excelente. Yo (WTP) soy un investigador de carrera con un doctorado en bioquímica y

experiencia en biología del desarrollo. Después de participar en una investigación para estudiar los efectos de los productos farmacéuticos, elegí un camino diferente: centrarme en particular en la niacina y en las enfermedades que se pueden prevenir o revertir con este nutriente esencial. El problema de la EM y cómo se trata hoy en día es que los tratamientos que en algunos casos han funcionado históricamente no son universalmente efectivos, y los resultados de las últimas estrategias farmacológicas no son mucho mejores. Por lo tanto, el énfasis en esta serie de artículos está en los tratamientos nutricionales ortomoleculares efectivos.

La medicina ortomolecular se basa en la comprensión de la causa de la enfermedad. Para la neurodegeneración que conduce a la EM, el tratamiento debe comenzar con suplementos de magnesio, niacina, tiamina y vitamina C y D. El magnesio está involucrado en más reacciones (> 800) que cualquier otro nutriente, y la niacina está involucrada en más reacciones (> 400) que cualquier otra vitamina. La deficiencia de magnesio es la deficiencia más común y los pacientes con esclerosis múltiple tienen deficiencia de NAD derivado de niacina y triptófano. [17, 18] Se ha demostrado clínicamente que la tiamina proporciona beneficios para el tratamiento de la esclerosis múltiple. [31-33] La vitamina C es esencial para prevenir la inflamación en todo el cuerpo.

### **Tiamina y niacina en dosis altas**

Se ha descubierto que los suplementos de las vitaminas tiamina (vitamina B1) y niacina (vitamina B3) son útiles para prevenir y revertir la EM. La razón es que las vías bioquímicas a las que sirven son importantes para la supervivencia de las neuronas que normalmente se dañan en la EM. Estas vitaminas B son muy seguras cuando se toman en dosis altas, y cuando se toman junto con un suplemento multivitamínico y una dieta excelente, pueden ayudar al cuerpo a activar todas las vías metabólicas que las requieren. La niacinamida también se considera vitamina B3, ya que brinda la mayoría de los beneficios de la niacina, por ejemplo, también es un precursor de NAD; sin embargo, no proporciona el beneficio de aumentar los niveles sanguíneos de HDL.

La vitamina B3 se refiere colectivamente a cualquier precursor de la biomolécula NAD +, que es esencial para la bioenergética y el metabolismo celular. Aumentar los niveles de NAD + es un objetivo importante de la mayoría de las investigaciones sobre longevidad y prevención de enfermedades [10, 19, 20]. Hay tres formas moleculares de vitamina B3: niacina / ácido nicotínico, niacinamida / nicotinamida y nicotinamida ribósido. La niacina se distingue por su capacidad para corregir la dislipidemia, ajustando adecuadamente los niveles de triglicéridos, HDL, VLDL, colesterol y LDL. Provoca un rubor que es beneficioso para la salud pero desagradable para algunos; sin embargo, otros lo disfrutan. Idealmente, una persona ajusta la dosis para dar al menos una respuesta mínima al rubor. Esta dosis varía según la necesidad del individuo. Además, con una mayor necesidad de niacina, hay menos respuesta de rubor. El ribósido de nicotinamida es el más caro, como fue descubierto en 2004 y patentado. La niacinamida no corrige la dislipidemia, no provoca enrojecimiento de la piel y no aumenta el NAD + tanto como los demás. La capacidad de la niacina para estimular NAD + se puede aumentar al incluir glutamina (10-20 g 3 veces al día). [42-44] Se debe incluir vitamina B6 para

asegurar la conversión de glutamato en GABA y muchas otras sustancias químicas, pero la vitamina B6 no debe tomarse en altas dosis. El Dr. Abram Hoffer normalmente observó que 25 mg de vitamina B6 eran suficientes para observar los beneficios. Los enfoques terapéuticos adicionales que se están considerando incluyen mononucleótido de nicotinamida y NAD +. Según los datos actuales, la suplementación con niacina (como ácido nicotínico) es quizás el mejor enfoque, especialmente cuando se usa en combinación con glutamina (10-20 g 3 veces al día).

Es fundamental que una persona conozca el enrojecimiento de la piel por niacina porque para algunos puede ser bastante impactante al principio. Por lo tanto, una persona no iniciada debe comenzar con dosis bajas, por ejemplo, 25 mg, luego 50 mg, luego 100 mg, luego 2x 100 mg, tomados varias veces al día. Para preparar pequeñas dosis iniciales, separe los comprimidos de 100 mg. En última instancia, para el tratamiento de la EM, las dosis óptimas sugeridas varían más alto, comenzando con 1,500 mg por día pero que van desde 1,500 mg a 18,000 mg por día tomados en al menos 3 dosis divididas (dosis divididas de 3 x 500 mg por día que van hasta 3 x 6,000 mg por día) según sea necesario. Poner niacina en polvo a granel en batidos es la forma más conveniente y económica de administrar. Al tomar niacina, en cada nivel de dosis, la tolerancia se acumulará gradualmente para que el rubor no sea evidente. Luego continúe aumentando la dosis y aumente lentamente hasta 3x500 mg / día, luego más alta para encontrar la dosis más grande más eficaz. Las dosis sugeridas de tiamina varían de 1,000 mg a 3,000 mg por día (tomadas en dosis divididas de 3 x 300 mg a 3 x 1000 mg por día). Inyección de 100-500 mg 3 veces al día inicialmente seguida de 2 x 500 mg de mantenimiento oral diario hasta solo 2 a 3 veces al día con 500 mg de tiamina. [31-33,45,46] El tratamiento que utiliza estas vitaminas se describe con más detalle en la Parte II.

### **Estado actual de la asistencia sanitaria**

Un problema con el sistema de salud actual en los EE. UU. Es que el afán de lucro no siempre funciona bien para respaldar la mejor atención médica o la investigación financiada con fondos públicos. Este es el dinero de sus impuestos en el trabajo. Una gran parte del problema es que las compañías farmacéuticas y los proveedores de atención médica generan las mayores ganancias al mantener a los pacientes en un estado de cura parcial, lo que los alienta a continuar gastando en atención médica. Ya se ha demostrado que la asistencia sanitaria más cara no conduce a la mejor asistencia sanitaria. Estados Unidos tiene la atención médica más cara del mundo, pero ocupa el último lugar entre las naciones desarrolladas en términos de resultados y calidad de la atención. Ni siquiera estamos en el top 25 del mundo (¿Qué tan mala es la atención médica de EE. UU? Entre las naciones de altos ingresos, es la peor, según un estudio, 2017; la atención médica de EE. Ranking de los sistemas de salud mundiales de la Organización Mundial de la Salud de 2014, 2000). [47-49]

Ya tenemos los datos. Simplemente, todavía no tenemos los conocimientos necesarios para tomar las mejores decisiones en el tratamiento de la EM. En una nota positiva, considérese afortunado de saber que los tratamientos

ortomoleculares descritos aquí son gratuitos (dietas de eliminación) o casi cuestan los alimentos en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades crónicas, especialmente cuando los suplementos se compran como polvos a granel.

El enfoque actual de la medicina parece conducir a más medicamentos. En los últimos años, ha habido más de 4 mil millones de recetas por año en los EE. UU. (Más de 10 por persona en promedio en los EE. UU.). [50,51] Una razón es que los síntomas primarios se tratan con un conjunto de medicamentos, y luego los efectos secundarios de esos medicamentos se tratan con otro conjunto de medicamentos. Con demasiada frecuencia, esto no aborda la causa de la afección y, por lo tanto, el camino no es hacia la recuperación, sino hacia más medicamentos. La medicina ortomolecular permite al cuerpo recuperarse de enfermedad causada por deficiencias de nutrientes esenciales al proporcionar los nutrientes en dosis adecuadas para prevenir y recuperarse de las deficiencias. La medicina ortomolecular lo hace con métodos naturales como enfatizar una excelente dieta, suplementos de vitaminas y minerales, ayuno, y dietas de eliminación. Algunos medicamentos, por ejemplo, antibióticos, inhibidores y secretagogos (por ejemplo, para estimular la liberación de insulina) tienen un lugar válido en la medicina para hacer frente a una situación aguda potencialmente mortal. Como tales, pueden salvar vidas, pero en general no son útiles para estimular la recuperación y no deben convertirse en muletas.

### **El afán de lucro: derivados de la niacina**

Compare el descubrimiento de la vitamina B3 como niacina en la década de 1920 con el descubrimiento del ribósido de nicotinamida en 2004. [52] En la década de 1940, la niacina y la tiamina se pusieron a disposición del público a bajo costo y se consideraron tan importantes para evitar que las poblaciones sufrieran y murieran por enfermedades, que los gobiernos exigieron que la harina refinada y el arroz se fortificaran con estas moléculas. La amplia disponibilidad de niacina salvó a miles de personas de las epidemias de pelagra de las dos primeras décadas del siglo XX. Este fue un período durante el cual más de un millón sufrió y más de 100,000 personas murieron solo en el sur de los Estados Unidos debido en gran parte a esa enfermedad por deficiencia de niacina.

El NIH se creó originalmente en respuesta a las epidemias de pelagra, y el Dr. Joseph Goldberger fue el primer beneficiario otorgado para abordar la base de la epidemia de pelagra en una dieta deficiente. Investigadores posteriores determinaron que la molécula que faltaba era niacina. Esto destaca la sensibilidad biológica humana al agotamiento de la niacina y la dependencia crítica de la niacina para la salud. Los manicomios estaban llenos de personas que padecían esta terrible condición. La demencia era uno de los principales síntomas de la pelagra, enfermedad por deficiencia de niacina, pero era rescatable si se trataba a tiempo, después del descubrimiento y la administración de la niacina. A partir de entonces, el Dr. Abram Hoffer MD, PhD, usó niacina o niacinamida en dosis altas para tratar con éxito a miles de pacientes esquizofrénicos durante la década de 1950.

En comparación, investigaciones recientes indican que el ribósido de nicotinamida tiene el potencial de aumentar los niveles de NAD en el cerebro y los músculos de manera excepcional en comparación con la niacina. Ahora se ha demostrado que la dosificación oral de ribósido de nicotinamida puede proporcionar neuroprotección en mamíferos. Esto es muy interesante y prometedor para el tratamiento de la EM. Hasta ahora, al igual que la niacina, 1 gramo / día de ribósido de nicotinamida parece seguro y eficaz, pero se sabe menos sobre su toxicidad.

Desafortunadamente, el ribósido de nicotinamida cuesta actualmente ~ 100 veces más que la niacina. Como era de esperar, se han hecho afirmaciones escandalosas por motivos económicos de que la niacina hace poco por el cerebro, pero como se describió anteriormente, nada podría estar más lejos de la verdad. Es probable que el tratamiento con niacina haya hecho más para prevenir o revertir la demencia que cualquier medicamento o molécula. Hoy en día, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son comunes. La niacina en dosis altas también tiene sentido para el tratamiento de la demencia vascular, ya que aumenta el HDL más que cualquier otro fármaco conocido sin efectos adversos. Ningún medicamento se ha acercado siquiera a este nivel de beneficio terapéutico. Los ensayos clínicos de productos farmacéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer continúan fracasando constantemente, mientras que, lamentablemente, la niacina en dosis altas no se ha probado para la enfermedad de Alzheimer dada la falta de incentivos económicos.

Claramente, la niacina proporciona enormes beneficios para el cerebro. El receptor acoplado a proteína G de niacina de alta afinidad está presente en neuronas y glía. También es probable que sea un quimiosensor que controle la expresión de los genes de la vía de rescate de NAPRT y NAD (NAMPT y / o NMNAT1-3) necesarios para la conversión de niacina en NAD, que proporciona una enorme neuroprotección, lo que prolonga la vida de las neuronas axotomizadas a más de 20 horas. en una placa de Petri cuando normalmente viven unas pocas horas. [24]

Aunque las tres formas de vitamina B3 (niacina, niacinamida y ribósido de nicotinamida) se comparan solo en raras ocasiones, yo (WTP) lo he hecho experimentalmente en mi laboratorio. Mis experimentos se realizaron utilizando un animal completo, las larvas de pez cebra. Observé que la niacina elevaba los niveles totales de NAD más que el ribósido de nicotinamida o la niacinamida. De particular importancia fisiológica, la niacina fue la más eficaz de estos tres para promover la supervivencia en condiciones anóxicas por lo demás letales en modelos animales de pez cebra. Sin embargo, sorprendentemente, el resveratrol elevó los niveles de NAD incluso más que las propias vitaminas B3, presumiblemente a través de alteraciones de la expresión génica de las enzimas de rescate de NAD. Además, el resveratrol confirió un beneficio de supervivencia aún mayor.

### **Confusión en el diagnóstico de esclerosis múltiple**

Es importante comprender que, dado que se desconoce la causa de la EM, un diagnóstico de EM es un diagnóstico predeterminado que se basa

principalmente en exclusiones. ¡Un diagnóstico de esclerosis múltiple a menudo se confunde con una variedad de afecciones que se pueden tratar! La intoxicación por metales pesados, las enfermedades virales, las enfermedades bacterianas (de Lyme en particular), la enfermedad celíaca, el ergotismo y más pueden diagnosticarse como EM. [53] Afortunadamente, todos estos tratamientos se pueden tratar de manera segura cuando se diagnostican correctamente y se tratan de manera adecuada, y la mayoría de estos tratamientos son económicos. El trabajo del neurólogo puede ser especialmente desafiante ya que estas condiciones pueden ser difíciles o imposibles de diagnosticar cuando los tejidos dañados no pueden ser biopsiados. En muchos casos, las diferentes condiciones subyacentes posibles se pueden abordar prestando una atención cuidadosa a sus etiologías con el tratamiento adecuado.

### **Elimina el gluten para ayudar a revertir la autoinmunidad.**

La esclerosis múltiple generalmente se considera una enfermedad autoinmune. Para curar una enfermedad autoinmune, las células T autorreactivas y / o los anticuerpos deben eliminarse. Para determinar la causa de una enfermedad autoinmune, debe eliminar el antígeno (por ejemplo, en este caso no más gluten) que está estimulando la producción de células T autorreactivas. Eso puede ser difícil, ya que generalmente se desconoce qué antígeno causa una enfermedad autoinmune. Por ejemplo, para las enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, artritis reumatoide y lupus, no sabemos qué antígeno está causando la producción de células T autorreactivas. Sin embargo, existe una enfermedad autoinmune de la que sí conocemos la causa y es la enfermedad celíaca, que es causada por el gluten. Después de dejar de consumir gluten por solo unas pocas semanas,

Más significativamente, se ha demostrado claramente que el gluten causa síntomas que pueden resultar en un diagnóstico de EM. En algunos casos, el diagnóstico de EM se ha revertido simplemente eliminando el gluten de la dieta. Aunque para algunas personas esto requiere algo de aprendizaje, es esencialmente gratis porque los alimentos sin gluten están ampliamente disponibles. El Dr. David Perlmutter, MD, un neurólogo experimentado / experto en nutrición, ha visto la desmielinización, la característica distintiva del diagnóstico de EM, completamente revertida cuando los pacientes siguieron una dieta sin gluten. [26, 27] ¡Ha descrito el descubrimiento de la reversión de la EM como el mayor descubrimiento en sus décadas como neurólogo en ejercicio! También ha visto las condiciones de distonía, mioclonías e incluso epilepsia, completamente revertidas después de seguir una dieta sin gluten. Dr. Perlmutter siempre comprueba la sensibilidad al gluten en los pacientes que recibe con diagnóstico de EM. Él aconseja que todos los pacientes con EM deberían considerar probar una dieta sin gluten durante al menos 2 semanas.

Puede pensar que, dado que nunca tuvo un problema con el gluten en productos de trigo, como el pan, nunca lo tendrá. Sin embargo, los médicos que se centraron en este tema han observado que, con el envejecimiento, es más probable que todas las personas desarrollen una alergia al gluten. El Dr. Perlmutter sugiere eliminar el gluten (no más pan ni pasta). Para algunas personas, dejar de comer gluten puede ser muy difícil. Para la mayoría de las



personas, el pan es parte de la vida diaria. Puede ser difícil aceptar el hecho de que un componente del pan pueda estar causando una enfermedad grave, pero el hecho es que en algunos casos puede hacerlo. En muchos supermercados hay un pasillo dedicado a los alimentos sin gluten. Esto se debió en parte a los resultados de la investigación médica, pero también simplemente al proceso de aprendizaje público. En una palabra, se le puede llamar medicina empírica en acción. Debemos curarnos a nosotros mismos.

El Dr. Marios Hadjivassiliou ha visto en repetidas ocasiones a pacientes recuperarse de dolores de cabeza crónicos al seguir una dieta sin gluten. También ha sido testigo de desmielinizaciones dramáticas en pacientes que son muy sensibles a los glúteos. Lo más sorprendente es que el Dr. Hadjiavassiliou ha declarado que para algunos pacientes, su sensibilidad al gluten se presenta exclusivamente como un trastorno neurológico, sin otras patologías aparentes.

### **Vitamina D**

Se sabe que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo en el desarrollo de EM. [25,36,37] La vitamina D también puede reducir el riesgo de recaídas y progresión en aquellos que ya tienen EM. [38-41] Varios estudios han demostrado que la incidencia de EM es mayor en países en latitudes altas donde la luz solar contiene menos UVB que genera vitamina D en la piel. Aunque se desconoce el mecanismo exacto del beneficio de la vitamina D para la EM, la investigación actual está estudiando las posibles conexiones con el metabolismo y el sistema inmunológico del cuerpo. Aunque la vitamina D se produce por la exposición de la piel a la luz solar directa, también se encuentran pequeñas cantidades en el pescado azul. Se sabe que participa en la utilización de calcio, mejora la inflamación, la función inmunológica y la prevención de una amplia variedad de enfermedades. Se sabe que reduce el riesgo de muchos tipos de cáncer, diabetes, asma, gripe, así como enfermedades de los huesos y enfermedades autoinmunes. La deficiencia de vitamina D es muy común en las personas que trabajan en interiores, ya que la mayor exposición a los rayos UVB del sol que generan vitamina D ocurre durante las horas del mediodía de verano cuando los trabajadores de oficina están adentro.

Para las personas con piel clara en los 48 estados más bajos de los EE. UU., Una exposición diaria de 10 a 20 minutos al sol directo del mediodía de verano (11 a. M. - 3 p. M.) En la parte inferior de los brazos y las piernas puede proporcionar entre 5.000 y 10.000 UI, que es adecuada para muchas personas. Para las personas con piel oscura, es posible que se requiera una exposición diaria de la parte inferior de los brazos y las piernas durante hasta 2 horas al sol del mediodía. Para minimizar las quemaduras solares, se puede exponer un área más grande de la piel por un tiempo más corto, por ejemplo, quitarse una camiseta en el verano y exponer la espalda durante 5 minutos, o para la piel oscura, de 10 a 20 minutos. Para las personas en latitudes más altas (por ejemplo, Canadá y países del norte de Europa), es posible que se requiera más exposición al sol al mediodía para obtener una dosis adecuada de vitamina D. Si no puede salir al sol todos los días, puede obtener la misma cantidad de vitamina D por una mayor exposición al sol cada pocos días, por

ejemplo, durante los fines de semana. Para estos tiempos de exposición es necesario exponerse directamente al sol porque los rayos UVB que crean la vitamina D no se transmiten a través de bloqueadores solares, nubes o ventanas de vidrio. Cuando aumenta el nivel de vitamina D en el cuerpo, la piel deja de crear automáticamente más, por lo que la exposición de la piel es auto limitante.

Se genera muy poca vitamina D por la exposición de la piel al sol cuando está a menos de 45 grados sobre el horizonte, que es el caso habitual durante el invierno (octubre - marzo: todo el día; abril - septiembre: amanecer-10 a.m., 4 p.m.-puesta del sol). Incluso cuando se adquiere al estar al aire libre en el invierno, la exposición al sol apenas genera vitamina D porque el bronceado es causado por un espectro diferente (UVA). Por lo tanto, los suplementos son necesarios para la mayoría de las personas en el norte de EE. UU., Canadá y Europa durante el invierno. Las dosis típicas recomendadas son 30 - 50 UI / libra / día (60 - 100 UI / kg / día) o 5,000 - 10,000 UI / día (dosis para adultos). Es aceptable tomar dosis mayores cada pocos días, por ejemplo, 50.000 UI una vez por semana. Dado que la vitamina D es soluble en grasa, su nivel en el cuerpo aumenta y disminuye lentamente, por lo que es importante hacerse la prueba después de varios meses para asegurarse de que su dosis sea la adecuada. Normalmente, el objetivo es alcanzar niveles en el rango de 30 a 60 ng / ml.

### **Variedad de tratamientos**

Debido a que una variedad de factores, incluida la predisposición genética, pueden contribuir a la EM, es probable que una variedad de tratamientos sean útiles. Es probable que la nutrición sea un factor importante. La microbiota intestinal es extremadamente importante, por lo que es probable que los probióticos sean útiles. El sitio web Nacional de Esclerosis Múltiple describe grupos epidemiológicos de diagnóstico de EM asociados con una alta exposición a una variedad de metales pesados (mercurio, plomo, arsénico, cadmio, talio). [54] Desafortunadamente, sin embargo, la terapia de quelación no se considera comúnmente como un posible tratamiento para tales casos de EM asociada con metales pesados, sin embargo, los tratamientos de quelación han detenido las condiciones similares a la EM. En particular, la eliminación de los empastes dentales de mercurio de los conductos radiculares y empastes ha ayudado a algunos pacientes con esclerosis múltiple [55]

Todo esto habla en voz alta de nuestra escasa comprensión de la etiología de la EM. Siempre que las estrategias de tratamiento sean seguras, tiene sentido probar una variedad de tratamientos comenzando con las terapias menos agresivas para la EM. Las vitaminas tienen un historial de seguridad muy superior en comparación con los productos farmacéuticos, ya que nuestros cuerpos han evolucionado para depender de las vitaminas y los minerales para mantenerse con vida. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las dosis altas de algunos nutrientes esenciales (por ejemplo, vitamina A, hierro, selenio) pueden ser tóxicas. Por lo tanto, cambiar a una dieta excelente que incluya cantidades adecuadas de nutrientes esenciales, incluidas vitaminas y minerales, es una alta prioridad. El tratamiento de la obesidad es una prioridad, ya que se sabe que es un factor de riesgo para la EM. Una segunda prioridad

es eliminar todas las fuentes de toxicidad, incluido el humo, la contaminación por metales pesados, y productos químicos orgánicos tóxicos como retardadores de fuego y plastificantes que se encuentran en muchos productos para el hogar y el lugar de trabajo. Una tercera prioridad es eliminar los desencadenantes específicos de la autoinmunidad, como el gluten que se encuentra en el trigo y otros granos. Una cuarta prioridad es probar suplementos de altas dosis de vitamina B, tiamina y niacina.

Es menos probable que el tratamiento con suplementos de un solo nutriente ("monotratamiento") sea beneficioso que los tratamientos combinados porque una vía bioquímica es tan robusta como su vínculo más limitante. En particular, asegúrese de tener niveles adecuados de magnesio y niacina, ya que están involucrados en más reacciones que cualquier otro mineral y vitamina. En consecuencia, es esencial probar enfoques combinados.

### **Tratamientos y dosis para la esclerosis múltiple**

#### **Suplementos** (dosis diarias)

*(los autores son investigadores, no médicos. Siempre debe trabajar en estrecha colaboración con su médico para desarrollar su programa nutricional personal).*

- \* Niacina; 3-18 g en dosis divididas a lo largo del día [9,10]
- \* Glutamina; 3x10-15g al día
- Vitamina B6; 25-100 mg
- \* Tiamina; Inyección de 100-500 mg 3 veces al día, seguida de 2 x 500 mg de mantenimiento oral diario [31-33,45,46]
- \* Cloruro de magnesio; 3x300 mg
- \* Vitamina D; 5,000-10,000 UI
- \* Vitamina C; 3,000 mg a 10,000 mg en dosis divididas, hasta tolerancia intestinal
- \* IP6; 10 x 800 mg de IP6 con 200 mg de inositol con el estómago vacío, solo con agua y nada más durante los siguientes 20 minutos seguidos de la reposición de minerales con verduras; repetir una vez al día  $\geq$  10 veces hasta que no haya resultado; alternativamente, enfoques de quelación intravenosa más agresivos bajo la supervisión y orientación cuidadosas de un médico experimentado.
- Resveratrol; 400 mg por la mañana
- Zinc; 50 mg
- Cobre: 2 mg junto con 50 mg de zinc
- \* Probióticos;  $\geq$  25 mil millones de UFC: *Lactobacillus plantarum* , *Lactobacillus acidophilus* , *Lactobacillus brevis* , *Bifidobacterium lactis* y / o *Bifidobacterium longum*

Si tiene dudas sobre la calidad de los ingredientes, busque la marca CE; en los EE. UU. No se requieren pruebas de laboratorio independientes, pero está en Europa / Canadá y se indica como tal con la marca CE.

### **Alimentos** ([29, 30])

- \* Sin gluten; lácteos mínimos (la mantequilla y los huevos alimentados con pasto están bien siempre y cuando no sean alérgicos al huevo)
- 3 tazas de verduras de hoja (rúcula, berza, col rizada, etc.)
- 3 tazas de colores (remolacha, zanahoria, bayas)
- 3 tazas de azufre (brócoli, coliflor, repollo, col rizada, berza, coles de Bruselas)
- La forma menos costosa es la orgánica no certificada de cosecha propia; la forma más conveniente es congelar
- Idealmente, la mitad de su peso corporal en onzas de agua al día, por ejemplo, 80 oz de agua por 160 libras; sin flúor y poco cloro.

### **Otro**

- \* Transferencia microbiana fecal [26, 27]
- \* Considere el historial médico de empastes dentales de mercurio, pruebas de mercurio y extracción de empastes

\* *Posiblemente requerido*

### **Conclusión**

Se desconoce la causa de la EM, pero ahora se sabe que los pacientes con EM tienen deficiencia de niacina. Se puede esperar que la niacina en dosis altas sea beneficiosa en el tratamiento de la EM, y anteriormente se han informado informes positivos para la administración de niacina en dosis altas a pacientes con EM. Lo mismo es cierto para los resultados de dosis altas de tiamina y deficiencia de tiamina, y el síndrome de Wernicke-Korsakoff sensible a la tiamina, que se asemeja dramáticamente a la EM en la presentación clínica. Se necesitan urgentemente estudios para examinar los niveles de tiamina en pacientes con EM. Una presentación clínica de EM también puede ser causada por intoxicación por metales pesados, infección bacteriana, infección viral o incluso sensibilidad al gluten. El diagnóstico diferencial en el cerebro es excepcionalmente difícil ya que las biopsias generalmente no son una opción. Respectivamente, Es mejor considerar abordar todas estas posibles etiologías mediante los enfoques más seguros. Los tratamientos nutricionales a veces pueden detener la progresión de la EM y estimular la regeneración de la función nerviosa. Debido a que los tratamientos nutricionales son efectivos y muy seguros, deben probarse primero antes que los medicamentos. La eliminación del gluten y los lácteos (leche) puede generar beneficios dramáticamente positivos para algunas personas. *Este enfoque puede ser necesario* y ha sido eficaz para muchos pacientes y merece mucha más consideración como parte estándar del tratamiento para prevenir la neurodegeneración en los ataques de EM. [26,27] Una dieta excelente que comprenda verduras coloridas y de hojas verdes, con un mínimo o sin carne, junto con un régimen completo de suplementos de vitaminas y minerales y

probióticos, y sin azúcares refinados ni cereales, puede ralentizar la progresión de la EM y, en algunos casos, revertir la esclerosis múltiple.

## Referencias

1. Noseworthy, JH, et al., Esclerosis múltiple. N Engl J Med, 2000. 343: 938-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11006371> .
2. Bitsch, A. y W. Bruck, Diferenciación de subtipos de esclerosis múltiple: implicaciones para el tratamiento. CNS Drugs, 2002. 16: 405-418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027786> .
4. Burtchell, J. ¿Deberían costar los medicamentos para la esclerosis múltiple \$ 62,000 al año? 2013. <https://www.healthline.com/health-news/ms-why-are-ms-drug-prices-so-high-071913> .
5. Hartung, DM, et al., El costo de los medicamentos para la esclerosis múltiple en los EE. UU. Y la industria farmacéutica: ¿Demasiado grande para fallar? Neurology, 2015. 84: 2185-2192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911108> .
6. Drugs.com. Precios, Cupones y Programas de Atención al Paciente Tecfidera. 2018 [21 de enero de 2018]. <https://www.drugs.com/price-guide/tecfidera> .
7. Terapias de modificación de enfermedades para la EM, Sociedad NMS, Editor. 2017. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf> .
8. Chen, H., et al., El receptor 2 del ácido hidroxicarboxílico media el efecto protector de dimetilfumarato en EAE. J Clin Invest, 2014. 124: 2188-2192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691444> .
9. Hoffer, A. y J. Prousky, El tratamiento exitoso de la esquizofrenia requiere dosis diarias óptimas de vitamina B3. Altern Med Rev, 2008. 13: 287-291. <http://archive.foundationalmedicinereview.com/publications/13/4/287.pdf> .
10. Penberthy, WT, Orientación farmacológica de la tolerancia mediada por IDO para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Curr Drug Metab, 2007. 8: 245-266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430113> .
11. Carlson, LA, Ácido nicotínico: fármaco lipídico de amplio espectro. Una revisión del 50 aniversario. J Intern Med, 2005. 258: 94-114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018787> .
12. Consumidores: UE prohíbe el dimetilfumarato (DMF) en productos de consumo, como sofás y zapatos, en la Comisión Europea. 2009. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-09-190\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-09-190_en.htm) .
13. Guyton, JR y HE Bays, Consideraciones de seguridad con la terapia con niacina. Am J Cardiol, 2007. 99: 22C-31C. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368274> .
14. Park, YK, et al., Efectividad de la fortificación de alimentos en los Estados Unidos: el caso de la pelagra. Am J Public Health, 2000. 90: 727-738. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800421> .
15. Hoffer, A., Nutrición y esquizofrenia. Can Fam Physician, 1975. 21: 78-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469184> .
16. Hoffer, A., Una forma neurológica de esquizofrenia. Can Med Assoc J, 1973. 108: 186 passim. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4684627> .

17. Braidy, N., et al., Niveles séricos de nicotinamida adenina dinucleótido a lo largo del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple. *Brain Res*, 2013. 1537: 267-272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973746> .
18. Mancuso, R., et al., Expresión y actividad de indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) en la esclerosis múltiple remitente-recidivante. *PLoS One*, 2015. 10 (6): pág. e0130715. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130715> .
19. Penberthy, WT, Biología y enfermedad de nicotinamida adenina dinucleótido. *Curr Pharm Des*, 2009. 15: 1-2. <http://www.eurekaselect.com/68333/article> .
20. Rajman, L., K. Chwalek y DA Sinclair, Potencial terapéutico de moléculas potenciadoras de NAD: la evidencia in vivo. *Cell Metab*, 2018. 27: 529-547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29514064> .
21. Das, A., et al., El deterioro de una red de señalización endotelial NAD (+) - H2S es una causa reversible de envejecimiento vascular. *Cell*, 2018. 173: 74-89 e20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29570999> .
22. Wu, LE y DA Sinclair, Restauración de células madre: todo lo que necesita es NAD (.). *Cell Res*, 2016. 26: 971-972. <https://www.nature.com/articles/cr201680.pdf> .
23. Moroz, N., et al., La restricción dietética implica mecanismos dependientes de NAD (+) y un cambio hacia el metabolismo oxidativo. *Aging Cell*, 2014. 13: 1075-1085. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257342> .
24. Araki, T., Y. Sasaki y J. Milbrandt, El aumento de la biosíntesis nuclear de NAD y la activación de SIRT1 previenen la degeneración axonal. *Science*, 2004. 305: 1010-1013. <http://science.sciencemag.org/content/305/5686/1010> .
25. Thompson, AJ, et al., Esclerosis múltiple. *Lancet*, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576504> .
26. Perlmutter, D. y K. Loberg, *Brain maker: el poder de los microbios intestinales para curar y proteger su cerebro, de por vida*. 2015, Nueva York: Little, Brown and Company. ISBN-13: 978-0316380102.
27. Perlmutter, D. y K. Loberg, *Grain brain: la sorprendente verdad sobre el trigo, los carbohidratos y el azúcar: los asesinos silenciosos de su cerebro*. 2013, Nueva York, NY: Little, Brown and Co. ISBN-13: 978-0316234801.
28. Wahls, TL y E. Adamson, *El protocolo de Wahls: cómo derrotó el ms progresivo usando los principios Paleo y la medicina funcional*. 2014, Nueva York, Nueva York: Avery. ISBN-13: 978-1583335543.
29. Wahls, T., *Minding My Mitochondria 2nd Edition: Cómo superé la esclerosis múltiple progresiva secundaria (EM) y me levanté de la silla de ruedas*. 2010. ISBN-13: 978-0982175088.
30. Wahls, TL y E. Adamson, *El protocolo Wahls cocina de por vida: el revolucionario plan Paleo moderno para tratar todas las enfermedades autoinmunes crónicas*. 2017, Nueva York: Avery / Penguin / Random House. ISBN-13: 978-0399184772.
31. Costantini, A., et al., La tiamina en dosis altas mejora la fatiga en la esclerosis múltiple. *Representante del caso BMJ*, 2013. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861280> .
32. Moore, MT, Tratamiento de la esclerosis múltiple con ácido nicotínico y vitamina B1. *Archives of Internal Medicine*, 1940. 65: 1-20. doi: 10.1001 /

archinte.1940.00190070011001 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/545332> .

33. Klenner, FR, Respuesta de la patología de los nervios periféricos y centrales a las megadosis de Vitamin B Complecx y otros metabolitos. Journal of Applied Nutrition, 1973. 25: p. 16-

40. [http://www.tldp.com/issue/11\\_00/klenner.htm](http://www.tldp.com/issue/11_00/klenner.htm) .

34. Mount, HT, Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes Revista de la Asociación Médica Canadiense, 1973. 108: 1356-1357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1941527> .

35. Xiong, GL Tratamiento y manejo del síndrome de Wernicke-Korsakoff. 09 de junio de 2017]; Disponible

en: <https://emedicine.medscape.com/article/288379-treatment> .

36. Laursen, JH, et al., La suplementación con vitamina D reduce la tasa de recaída en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con natalizumab. Trastorno de la relación de Mult Scler, 2016. 10: p. 169-173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919484> .

37. Wood, H., Esclerosis múltiple: la latitud y la vitamina D influyen en el curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple. Nat Rev Neurol, 2017. 13: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27857120> .

37. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Esclerosis múltiple, vitamina D y HLA-DRB1 \* 15. Neurología. 2010; 74: 1905-1910. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530326> .

38. Laursen, JH, et al., La suplementación con vitamina D reduce la tasa de recaída en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con natalizumab. Trastorno de la relación de Mult Scler, 2016. 10: p. 169-173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919484> .

39. Pierrot-Deseilligny, C. y JC Souberbielle, Vitamina D y esclerosis múltiple: una actualización. Trastorno de la relación de Mult Scler, 2017. 14: 35-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619429> .

40. Luque-Córdoba, D. y MD Luque de Castro, Metabólica: una forma potencial de conocer el papel de la vitamina D en la esclerosis múltiple. J Pharm Biomed Anal, 2017. 136: 22-

31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063332> .

41. Hartl, C., et al., Las variaciones estacionales de los niveles séricos de 25-OH vitamina D se asocian con la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple. J Neurol Sci, 2017. 375: 160-

164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320120> .

42. Penberthy, WT, La vía del lavado con niacina en la recuperación de la esquizofrenia y cómo la arginina y la glutamina pueden proporcionar un beneficio adicional. J Medicina Ortomolecular, 2012. 27: 2-

10. <http://www.isom.ca/wp-content/uploads/2012/12/The-Niacin-Flush-Pathway-in-Recovery-from-Schizophrenia-and-How-Arginine-and-Glutamine-May-Provide-Beneficio-añadido-27.1.pdf> .

43. Wischmeyer, PE, Aplicaciones clínicas de L-glutamina: pasado, presente y futuro. Nutr Clin Pract, 2003. 18: 377-

385. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16215069> .

44. Shao, A. y JN Hathcock, Evaluación de riesgos para los aminoácidos taurina, L-glutamina y L-arginina. Regul Toxicol Pharmacol, 2008. 50: 376-

399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325648> .

45. Thomson, AD, et al., Informe del Royal College of Physicians sobre el alcohol: directrices para el tratamiento de la encefalopatía de Wernicke en el departamento de accidentes y urgencias. Alcohol Alcohol, 2002. 37: 513-521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414541> .
46. Thomson, AD, EJ Marshall y D. Bell, Es hora de actuar sobre el manejo inadecuado de la encefalopatía de Wernicke en el Reino Unido. Alcohol Alcohol, 2013. 48: 4-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065147> .
47. Bort, R., ¿Qué tan mala es la atención médica en EE. UU.? Entre las naciones de altos ingresos, es la peor, dice un estudio en Newsweek. 14 de julio de 2017. <http://www.newsweek.com/united-states-health-care-rated-worst-637114> .
48. Hellman, M., La atención médica de EE. UU. Clasificada como la peor en el mundo desarrollado, en el tiempo. 2014. <http://time.com/2888403/us-health-care-ranked-worst-in-the-developed-world> .
49. Schneider, RC, et al., Mirror, Mirror 2017: La comparación internacional refleja fallas y oportunidades para una mejor atención médica en EE. UU. 2017. [http://www.commonwealthfund.org/interactives/2017/july/mirror-mirror/assets/Schneider\\_mirror\\_mirror\\_2017.pdf](http://www.commonwealthfund.org/interactives/2017/july/mirror-mirror/assets/Schneider_mirror_mirror_2017.pdf) .
50. CDC. Encuesta nacional de atención médica ambulatoria: Cuadros resumidos nacionales y estatales de 2015. 2015; Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/drug-use-therapeutic.htm> .
51. Portal, TS Número total de recetas al por menor surtidas anualmente en los Estados Unidos desde 2013 hasta 2024 (en miles de millones). 2017; Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/261303/total-number-of-retail-prescriptions-llenado-annually-in-the-us/> .
52. Bieganowski, P. y C. Brenner, Descubrimientos del ribósido de nicotinamida como nutriente y genes NRK conservados establecen una ruta independiente de Preiss-Handler a NAD + en hongos y humanos. Cell, 2004. 117: 495-502. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137942> .
53. Brinar, VV y M. Habek, Infecciones raras que imitan a la EM. Clin Neurol Neurosurg, 2010. 112: 625-628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439131> .
54. Sociedad, NMS Clusters. 26 de enero de 2018]; Disponible en: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS/Clusters#section-2> .
55. Esclerosis múltiple y mercurio dental: resumen y referencias. Academia Internacional de Medicina Oral y Toxicología, 2016. <https://files.iaomt.org/wp-content/uploads/MS-and-Dental-Mercury-Summary.pdf> .