Presentación

Constituye una satisfacción escribir unas líneas, como Director de la Real Academia de Farmacia, para iniciar la obra que, con el título «Alimentos y Salud» publica esta Corporación dentro de su **Serie de Monografías**, de la que constituye el número seis. El Prof. Bernabé Sanz Pérez, como coordinador de la obra, ha dedicado considerables esfuerzos a organizar y distribuir los textos de los doce Académicos firmantes de los trabajos que se presentan en este volumen. La publicación de esta obra constituye una buena muestra de la inquietud científica que existe en determinados sectores académicos de la Institución y, para nosotros, supone un placer prologar el conjunto de capítulos que forman la monografía. En su mayor parte, los desarrollan Académicos especialistas en los temas que se abordan en el libro y que, sin lugar a dudas, contribuye a poner al día cada uno de los temas estudiados.

Un repaso a los títulos de los diferentes trabajos nos permite, enseguida comprender no sólo la extensión de los temas tratados sino también la profundidad y la actualidad de sus contenidos dentro de un campo en el que el progreso en las últimas décadas ha sido impresionante, tal como el Prof. Bernabé Sanz ha reflejado en el prólogo de esta obra. Frente a los malos augurios que nos ponían en guardia en relación con la falta de suficientes alimentos para la población mundial, ha resultado que las nuevas tecnologías y las mejoras conseguidas en la obtención de cosechas han hecho que en muchos países los alimentos hayan pasado a sobrar y a acumularse, mientras que en una buena parte de los que están en desarrollo los alimentos faltan o escasean, lo que constituye un grave problema internacional. Precisamente, ayer mismo tuve ocasión de leer un informe de la FAO en el que se subraya el que, aunque nuestro planeta tiene la capacidad suficiente para alimentar a los 6.000 millones de personas que en él habitan, se calcula que el hambre afectará a cerca de 800 millones en el año 2015 —datos que contrastan con algunas de las afirmaciones que, so-

bre el tema, realiza en su artículo un experto en nutrición como el Profesor Gregorio Varela— y que la población mundial será en el plazo de quince años, de 7.200 millones de habitantes. El deterioro en la situación se producirá, según la FAO, por la baja prevista en la producción mundial de cereales, dato a tener en cuenta.

A decir verdad, el problema no sólo lo constituye la falta real de producción de alimentos en diferentes regiones del mundo sino, sobre todo, la dificultad que supone el transporte de aquellos de unas zonas a otras del planeta y, lo que es más grave, la falta en determinados países de condiciones adecuadas para almacenar y conservar las grandes cantidades de grano o de otros productos que se requieren para alimentar a determinados sectores de la población. Tan sólo basta recordar que, por ejemplo, en la India y Pakistán una elevada proporción de los cereales almacenados son destruidos o consumidos por las ratas.

El tema ha sido objeto de profundos estudios y de no pocas discusiones en reuniones internacionales de la FAO e, incluso, de las Naciones Unidas, cuyo objetivo ha sido el de tratar de coordinar esfuerzos y realidades que llevasen a feliz término muchos esfuerzos e iniciativas bien intencionados, puestos de manifiesto en países como Eritrea, Mozambique, y, anteriormente, en la India y en el Sureste Asiático.

De todas formas, el problema de la adecuada alimentación a nivel mundial no sólo continuará, sino que, posiblemente, se agravará con el transcurso de los años y, sobre todo, se acentuará en determinadas zonas del plantea, precisamente aquellas correspondientes a los países menos desarrollados.

Sólo me queda, al final de esta breve introducción, agradecer a los Académicos que han colaborado con sus trabajos en esta obra todos sus esfuerzos y el haber aportado sus conocimientos para hacer que el nuevo volumen «ALIMENTOS Y SALUD» despierte entre los lectores y entre las personas que se sienten atraídas por estos temas, de tanta actualidad social, el mismo interés que el mostrado por las monografías de esta Real Academia que la precedieron.

Madrid, 20 de julio de 2000.

JULIO R. VILLANUEVA

Prólogo

Esta monografía, que ve la luz con un título tan general como **Alimentos y Salud**, es la sexta que edita la Real Academia de Farmacia desde que en 1994 inició la publicación de una serie de trabajos de actualización de las Ciencias Farmacéuticas y Afines. Una vez más queda patente la preocupación constante de esta Institución por la puesta al día de temas tan íntimamente relacionados con la Salud Pública, como los doce que conforman este estudio. Han sido escritos pensando en un público lector muy heterogéneo pero bien formado científicamente y deseoso de saber qué hay de verdad en ciertas campañas y polémicas sobre los alimentos, la nutrición y la salud, de las que a menudo se hacen eco los medios de comunicación.

Frente a los neomalthusianos de los últimos años cincuenta, que mantuvieron que el mundo sería incapaz de producir los alimentos necesarios para atender las demandas nutritivas de su población del año 2000, la realidad es bien distinta: la producción agroalimentaria actual, debidamente repartida, podría satisfacer las necesidades nutritivas de unos 11.000 millones de personas, casi el doble de la población actual. El enorme incremento de la producción alimentaria de los países desarrollados se ha debido a la adopción de unas cuantas tecnologías que han revolucionado la Biología y la Agricultura y que han permitido alcanzar unos rendimientos inimaginables hace apenas cuatro décadas. Hoy se dispone en los países industrializados de unos alimentos infinitamente mejores que los que consumieron nuestros abuelos, tanto por su calidad, salubridad, valor nutritivo y diversidad, como por su aspecto sensorial, envasado e incluso presentación para la venta. No obstante, una gran parte de la población de los países en vías de desarrollo todavía muere de hambre, lo que no se debe a la falta de alimentos a nivel global, sino a factores políticos, económicos y sociales, responsables de que unos pocos países (los industrializados) acumulen los medios y

técnicas de producción, mientras otros no cuentan ni con los recursos, ni con las infraestructuras necesarias para atender a las mínimas necesidades vitales de su población. No debe extrañar, por tanto, que en uno de los últimos congresos del *Institute of food technologists* (IFT) se afirmarse que «mientras en el mundo desarrollado son muchos los que pagan para adelgazar, en el tercer mundo se matan por comer».

Muchos de los aspectos citados, junto con otros de palpitante actualidad, se estudian críticamente en los doce capítulos de esta monografía; cada uno de ellos es, por sí mismo otra monografía. Sus autores, académicos de la Real de Farmacia y experimentados profesores universitarios, han sabido sintetizar y poner al día en unas pocas páginas, algunos de los problemas de la Ciencia de los Alimentos y de la Nutrición que más preocupan en este momento.

Agradezco muy cordialmente a todos los autores su colaboración y dedicación por el intenso trabajo realizado y por la tolerancia y paciencia de que han hecho gala en todo momento. Les ruego a todos que perdonen las directrices editoriales, quizá demasiado severas, que, como coordinador; hube de marcarles. A Dña. Mª Josefa Ortega Ortiz de Apodaca el agradecimiento de cuantos hemos intervenido de una u otra forma en la elaboración de esta monografía.

BERNABÉ SANZ PÉREZ

I. La producción agroalimentaria española. Situación actual y perspectivas futuras

GASPAR GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Académico de Número

1. INTRODUCCIÓN

La Clasificación Nacional de Actividades Económicas vigente ampara bajo el término ***«agroalimentario»*** las divisiones agricultura, ganadería, selvicultura, pesca, las industrias de productos alimenticios, bebidas y, sorprendentemente, el tabaco. Sin embargo, dentro del concepto ***«producción agroalimentaria»*** esta contribución se va a concretar a las actividades incluidas en las tres primeras, clásicamente conocidas como propiamente agrarias, y principales abastecedoras de las materias primas alimenticias. Pues bien, si se aceptan como buenas las cifras oficiales —es bien sabida la dificultad de obtener datos estadísticos fidedignos en el sector agrario— una visión general de la evolución y **situación actual** de esta producción la suministran, sobre todo, las publicaciones oficiales del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) y de la FAO[1] (1,2). La **prospectiva** presenta, en cambio, enormes dificultades por las razones que se analizarán más adelante.

2. SITUACIÓN ACTUAL DE LA PRODUCCIÓN AGROALIMENTARIA

La **superficie agraria** española dedicada a la obtención de alimentos (cultivos herbáceos, arbustivos y arbóreos) ha experimentado en los pa-

[1] Pueden verse, además, las publicaciones de las Consejerías de Agricultura de las Comunidades Autónomas (CC.AA.), y para datos comparativos con otros países, las publicaciones de la FAO, y el Diario Oficial de las CC.AA. para la Política Agraria de la U.E.

sados 25 años cambios muy notables. Las tierras de cultivo han disminuido en más de 2 millones de ha, sobre todo la superficie dedicada al trigo en beneficio de la cebada y de las oleaginosas (girasol); ha disminuido el barbecho; los frutales y hortalizas, en conjunto, han aumentado ligeramente; ha descendido la superficie de viñedo y subido la de olivar, mientras que ha aumentado espectacularmente el regadío. En cifras redondas la referida superficie ocupa en la actualidad alrededor de 10 millones de ha, que sumadas a las 400.000 ha de cultivos forrajeros y los 7 millones de ha de pastos naturales y pastizales aprovechados por el ganado, representan, en conjunto, alrededor del 20 por ciento del área geográfica nacional que totaliza 50,49 millones de ha **(tabla 1).** En la **tabla 2** se cuantifican las

TABLA 1

	1972[2]	*1980*	*1987*	*1997*
1. Tierras de cultivo	21.169	20.499	20.390	20.499
1.1. Cultivos herbáceos	10.667	11.106	11.617	10.552
1.1.1. Cereales grano[2]	7.495	7.524	7.881	6.947
1.1.2. Trigo	3.587	2.698	2.238	2.078
1.1.3. Cebada	2.520	3.575	4.401	3.682
1.2. Cultivos leñosos	4.880	4.941	4.805	4.774
1.3. Barbechos y tierras no ocupadas	5.621	4.891	4.319	3.296
2. Prados y Pastos		6.705	6.685	7.036
2.1. Prados naturales	1.558	1.449	1.438	1.440
2.2. Pastizales		5.258	5.247	5.596
3. Terreno forestal		15.598	15.661	16.299
3.1. Monte maderable	6.172	6.741	7.188	7.255
3.2. Monte abierto	4.578	4.033	3.552	3.866
3.3. Monte leñoso	3.840	4.824	4.921	5.177
4. Otras superficies		7.668	7.734	8.535
4.1. Erial a pastos		3.607	3.526	4.078
4.2. Espartizal		425	442	329
4.3. Terreno improductivo		1.254	1.265	1.431
4.4. Superficie no agrícola		1.852	1.968	2.110
4.5. Ríos y lagos		531	533	587
Superficie geográfica total		50.470 km^2		

[2] La información sobre Pastizales, Terreno forestal y otras superficies, comienza a partir del año 1973 por lo que la clasificación anterior a este año no puede enlazarse con la actual.

superficies y producciones más recientes. Los cultivos forrajeros con los granos para pienso, raíces, y tubérculos más los subproductos de las cosechas y de la industria agroalimentaria, en unión de las materias primas para pienso importadas, son el soporte de los ***censos ganaderos*** y de ***aves***, y de las ***producciones*** que muestra las **tabla 3.**

TABLA 2

Cultivos	*Superficie (miles de hectáreas)*				
	Mes (*)	*1997 Definitivo*	*1998 Provisional*	*1999* Avance	*1999 para* 1998 = 100
CEREALES					
Trigo	9	2.078,6	1.874,9	2.423,5	129,3
Trigo blando	9	1.431,6	1.249,9	1.598,2	127,9
Trigo duro	9	647,0	625,0	825,3	132,0
Cebada (total)	9	3.682,2	3.525,7	3.111,9	88,3
Cebada seis carreras	9	1.207,0	1.062,6	886,2	83,4
Cebada dos carreras	9	2.475,2	2.463,1	2.225,7	90,4
Avena	9	399,8	397,7	407,8	102,5
Centeno	9	142,8	119,5	121,1	101,4
Triticale	9	33,2	29,0	24,6	84,6
Cereales Otoño-invierno		6.336,6	5.946,8	6.089,0	102,4
Maíz	8	486,4	455,4	396,1	87,0
Sorgo	6	10,2	12,9	9,8	75,5
Arroz	9	113,6	113,2	110,5	97,6
LEGUMINOSAS GRANO					
Judías secas	8	24,3	22,4	20,2	90,1
Habas secas	8	13,0	8,9	11,7	131,2
Lentejas	8	32,9	27,4	21,0	76,5
Garbanzos	8	95,9	115,0	82,2	71,5
Guisantes secos	8	60,3	56,5	42,5	75,3
Veza	8	271,2	200,5	192,9	96,2
Altramuz dulce	8	15,8	13,7	14,0	102,3
Yeros	8	66,8	88,0	119,4	135,6
TUBÉRCULOS					
Patata (total)	7	150,1	141,7	136,7	96,5
CULTIVOS INDUSTRIALES					
Remolacha Azucarera (total)		157,6	151,7	137,5	90,7
HORTALIZAS					
Col repollo		13,0	11,9		

TABLA 2 *(Cont.)*

Cultivos	*Superficie (miles de hectáreas)*				
	Mes (*)	*1997 Definitivo*	*1998 Provisional*	*1999 Avance*	*1999 para 1998 = 100*
Espárrago	7	15,7	16,8	15,6	92,9
Lechuga		37,4	37,3		
Sandía	9	20,2	21,6	18,7	86,5
Melón	9	43,8	43,1	44,3	102,8
Tomate (total)		57,7	60,6	60,4	99,7
Pimiento (total)	5	22,9	22,6	22,7	100,5
Fresa y Fresón (**)	8	8,4	8,3	9,7	117,6
Alcachofa	6	18,5	19,7	18,0	91,7
Coliflor	5	17,4	17,4	19,3	111,2
Ajo	8	25,9	24,4	25,8	105,8
Cebolla (total)	8	23,5	24,4	23,8	97,5
Judías verdes	5	22,1	22,1	20,8	94,3
Guisantes verdes	6	8,9	10,4	9,0	86,5
Habas verdes	6	8,2	7,9	8,0	101,6
CÍTRICOS (campaña n/n +1)					
Naranja	8				
Mandarina	8				
Limón	10				
FRUTALES					
Manzana (total)	10				
Pera	8				
Albaricoque	6				
Cereza	10				
Melocotón	6				
Ciruela	8				
Plátano	10				
Almendra	10				
Avellana	10				
VIÑEDO					
Uva de mesa	10				
Uva de transformación	10				
OLIVAR					
Aceituna de mesa	9				
Aceituna de almazara	9				

(*) Mes al que corresponde la última estimación.
Fuente: MAPA, *1999. Boletín Mensual de Estadística.* Septiembre 1999.

TABLA 2 *(Cont.)*

Cultivos	*Producción (miles de toneladas)*				
	Mes (*)	*1997 Definitivo*	*1998 Provisional*	*1999 Avance*	*1999 para 1998 = 100*
CEREALES					
Trigo	9	4.676,3	5.347,0	5.012,7	93,7
Trigo blando	9	3.523,4	4.056,7	4355,0	107,4
Trigo duro	9	1.152,9	1.290,3	657,7	51,0
Cebada (total)	9	8.549,5	10.901,5	7.398,9	67,9
Cebada seis carreras	9	2.498,7	3.006,1	1.849,0	61,5
Cebada dos carreras	9	6.050,8	7.8895,4	5.549,9	70,3
Avena	9	520,6	698,3	529,1	75,8
Centeno	9	211,8	207,4	218,9	105,5
Triticale	9	61,6	60,8	25,1	41,3
Cereales Otoño-invierno		14.019,8	17.215,0	13.184,7	76,6
Maíz	9	4.451,5	4.264,7	3.746,2	87,8
Sorgo	7	48,6	74,1	49,5	66,8
Arroz	9	775,6	804,3	801,5	99,7
LEGUMINOSAS GRANO					
Judías secas	8	23,2	22,1	23,9	108,1
Habas secas	8	13,6	9,3	8,6	92,5
Lentejas	8	16,9	16,2	8,9	54,9
Garbanzos	8	75,1	65,9	30,2	45,8
Guisantes secos	8	58,5	73,3	47,8	65,2
Veza	8	147,1	126,8	93,4	73,7
Altramuz dulce	8	10,7	10,5	8,9	84,8
Yeros	8	42,0	58,7	35,9	61,2
TUBÉRCULOS					
Patata (total)	9	3.253,9	3.246,8	3.342,8	103,0
CULTIVOS INDUSTRIALES					
Remolacha Azucarera (total)		8.530,2	9.021,2	7.785,1	86,3
HORTALIZAS					
Col repollo		367,4	332,8		
Espárrago	7	66,1	62,8	59,0	93,9
Lechuga		1.034,3	1.041,8		
Sandía	9	673,5	815,9	711,2	87,2
Melón	9	984,8	993,1	1.198,2	120,7
Tomate (total)		3.360,2	3.560,4	3.580,9	100,6
Pimiento (total)	6	893,3	882,8	908,4	102,9
Fresa y Fresón (**)	8	275,7	317,3	369,7	116,5

TABLA 2 *(Cont.)*

Cultivos	*Superficie (miles de hectáreas)*				
	Mes (*)	*1997 Definitivo*	*1998 Provisional*	*1999 Avance*	*1999 para 1998 = 100*
Alcachofa	6	274,4	283,7	254,3	89,6
Coliflor	5	351,3	353,0	367,9	104,2
Ajo	8	204,1	160,0	186,8	116,8
Cebolla (total)		932,4	981,2	999,2	101,8
Judías verdes	5	264,0	261,3	261,1	99,9
Guisantes verdes	6	61,3	63,2	54,1	85,6
Habas verdes	6	69,7	69,5	68,0	97,8
CÍTRICOS (campaña n/n+1)					
Naranja		2.818,9	2.442,8	2.636,8	107,9
Mandarina		1.992,2	1.762,3	1.962,7	111,4
Limón		902,8	881,7	902,6	102,4
FRUTALES					
Manzana (total)		983,7	719,0	850,4	118,3
Pera		756,9	599,8	697,8	116,3
Albaricoque		141,9	149,8	146,7	97,9
Cereza		75,9	54,4	92,3	169,7
Melocotón		946,6	896,8	930,5	103,8
Ciruela		158,5	136,1	151,0	110,9
Plátano		406,4	385,1	438,2	113,8
Almendra		388,9	202,6	262,9	129,8
Avellana		21,2	16,2	27,9	172,2
VIÑEDO					
Uva de mesa		307,6	350,5	374,4	106,8
Uva de transformación		5.215,8	4.733,5	4.594,9	97,1
OLIVAR					
Aceituna de mesa		286,8	238,4	336,3	141,1
Aceituna de almazara		5.592,8	3.593,3	2.966,2	79,8

(*) Mes al que corresponde la última estimación.
Fuente: MAPA, *1999. Boletín Mensual de Estadística.* Septiembre 1999.

TABLA 3

Evolución de censos y producciones ganaderas de España (1)

Efectivos y producciones ganaderas	*Unidades*	*Periodo de referencia*	*1970 (1)*	*1987*	*1986*	*Índice 1996 (1987 = 100)*
Efectivos ganaderos						
Bovino total	Mil. de cabezas	Diciembre	4.282	5.095	5.926	116,3
Vaca ordeño (2)	Mil. de cabezas	Diciembre	1.827	1.793	1.290	71,9
Vaca no ordeño	Mil. de cabezas	Diciembre	566	1.015	1.692	166,7
Ovino total	Mil. de cabezas	Diciembre	17.005	20.310	23.982	118,1
Corderas cubiertas y ovejas (3)	Mil. de cabezas	Diciembre	s/d	14.593	18.207	124,8
Corderas no cubiertas	Mil. de cabezas	Diciembre	s/d	1.473	1.460	100,5
Caprino total	Mil. de cabezas	Diciembre	2.551	2.888	2.935	101,6
Cabras (4)	Mil. de cabezas	Diciembre	s/d	1.848	1.951	105,6
Chivas	Mil. de cabezas	Diciembre	s/d	256	254	99,3
Porcino	Mil. de cabezas	Diciembre	7.621	17.304	18.652	107,8
Hembras reproductoras (5)	Mil. de cabezas	Diciembre	s/d	1.263	1.390	110,1
Hembras reproductoras no cubiertas	Mil. de cabezas	Diciembre	s/d	761	684	89,9
Aves (ponedoras)	Mil. de cabezas	Media anual	43	50	41	82,8
Producciones:						
Carne:						
De bovino	P.canal (Mil.t)	Año	308	450	569	127
De ovino	P.canal (Mil.t)	Año	127	207	208	101
De caprino	P.canal (Mil.t)	Año	13	18	13	72
De porcino	P.canal (Mil.t)	Año	492	1.489	2.362	159
De aves de corral	P.canal (Mil.t)	Año	499	795	1.050	132
Leche						
De vaca	Mill. de litros	Año	4.522	5.831	5.949	102,0
De oveja	Mill. de litros	Año	268	233	309	132,6
De cabras	Mill. de litros	Año	305	391	355	90,7
Huevos	Mill. de docenas	Año	668	965	807	83,6

El uso de los demás **factores de producción** ha experimentado cambios mucho más notables a tenor del proceso de intensificación de la agricultura, iniciado al comienzo de los años sesenta. En principio se ha manifestado, sobre todo, en una reducción sustancial del **trabajo** ocupado en la agricultura. Y así, según los datos de la Encuesta de Población Activa del I.N.E., la población activa agraria ha descendido un 32% durante el decenio 1988/1997, pasando de una tasa de actividad del 13,2% en 1988 a un 8,2% en 1997., También descendió un 37% la población ocupada, que alcanzó 1.067.350 personas en 1997, un 81% de la población activa agraria. Por otra parte, se acusa un cierto rejuvenecimiento de esta población activa, sobre todo entre los 30-39 años, aunque el sector que supera los 50 años sobrepasa el 35%. Asimismo sigue la feminización de la agricultura de carácter familiar, con mayores niveles educativos e importancia del trabajo asalariado de hombres y de mujeres (**tabla 4**), en especial de carácter eventual en Andalucía y Extremadura.

TABLA 4

Grupo de edad (años)	*Año 1988*	*Año 1997*	*Diferencia (1988-97)*	*Variaciones (%)*
16-19	115,6	51,3	–64,3	–55,6
20-29	382,3	244,9	–137,4	–35,9
30-39	291,3	295,1	3,8	1,3
40-49	355,6	257,0	–98,6	–27,7
50-59	528,5	290,7	–237,8	–45,0
60-64	206,4	145,6	–60,8	–29,4
	64,7	32,6	–32,1	–49,6
Sexo				
Hombres	1.422,9	931,7	–491,2	–34.5
Mujeres	5.270,0	385,0	–132,0	–25,5

La **mecanización agrícola** ha experimentado un apreciable impulso. Ha aumentado el número y la potencia de tractores y de cosechadoras de cereales. También se han mejorado las máquinas y se ha generalizado

el uso de determinados equipos de recolección; por ejemplo, de algodón, de aceituna (vibradores autopropulsados) y de uva (vendimiadoras inte-

$$\text{I.M.} = \frac{\text{N.º de CV de tractores y motocultores}}{\text{N.º de Has. de tierras cultivadas y prados naturales}}$$

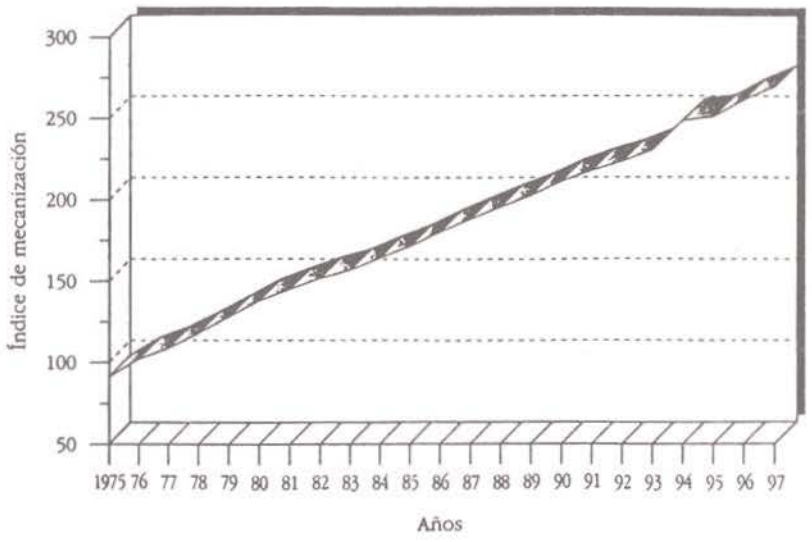


Figura 1. *Evolución del índice de mecanización*

Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. *«Hechos y cifras del sector agroalimentario».* Madrid.

grales). Consiguientemente, el índice de mecanización ha evolucionado de forma favorable ***(figura 1).***

El uso de **fertilizantes comerciales** y de **fitosanitarios** ha experimentado, en cambio, variaciones muy poco significativas estos últimos años **(tablas 5 y 6).**

Los **rendimientos** de los principales cosechas, son muy dispares, regional y estacionalmente, con una tendencia creciente en todos los artículos, propiciada por el proceso de intensificación de la producción

TABLA 5

Evolución del consumo de Fertilizantes
(Total y por hectárea de superficie fertilizable)

Años	*Superficie fertilizable Miles Ha (1)*	*Consumo de N*		*Consumo de P_2O_5*		*Comsumo de K_2O*	
		Total Tm	*Kg/Ha*	*Total Tm*	*Kg/Ha*	*Total Tm*	*Kg/Ha*
1985	17.300	942.293	54,5	463.340	26,8	303.900	17,6
1986	17.352	889.556	51,3	426.314	24,6	285.915	16,5
1987	17.509	900.654	51,4	411.640	23,5	315.636	18,0
1988	17.495	976.023	55,8	462.213	26,4	358.055	20,5
1989	17.420	1.118.454	64,2	531.736	30,5	373.883	21,5
1990	17.400	1.074.174	61,7	574.795	33,0	380.350	21,9
1991	17.364	1.065.831	61,4	554.930	32,0	389.872	22,4
1002	17.232	980.023	56,9	486.778	28,2	355.724	20,6
1993	16.722	810.530	48,5	413.616	24,7	351.530	21,0
1994	16.426	991.486	60,4	525.476	32,0	420.722	25,6
1995	16.482	913.020	55,4	509.990	30,9	415.210	25,2
1996	16.671	1.153.231	69,2	559.952	33,6	451.089	27,1
1997 (2)	16.621	1.041.856	62,7	559.213	33,6	479.411	28,8

(1) Tierras de cultivo, más prados naturales menos barbechos.
(2) Provisional.

TABLA 6

Evolución del consumo de productos fitosanitarios
(Millones de pesetas)

Años	*Insecticidas y acaricidas*	*Fumigantes (1)*	*Fungicidas*	*Herbicidas*	*Varios*	*Total*
1985	17.550		8.610	12.830	5.840	45.030
1986	18.750		8.200	13.050	6.100	46.100
1987	19.400		9.900	13.900	7.300	50.500
1988	19.100	2.670	15.430	16.940	6.830	60.970
1989	19.570	2.270	14.720	16.640	6.810	60.100
1990	20.490	2.440	13.920	19.910	6.200	62.960
1991	20.750	2.780	13.080	20.250	6.220	63.080
1992	20.850	2.500	12.450	18.100	6.050	59.950
1993	19.555	2.190	12.890	18.095	5.750	58.480
1994	22.915	2.490	14.550	21.875	6.010	67.840
1995	26.050	2.950	14.800	29.300	7.100	71.200
1996	26.610	3.210	17.900	26.750	7.530	82.000
1997 (2)	27.400	3.200	20.300	28.900	7.500	87.400

<table>
<tr><td colspan="5">PRODUCCIÓN TOTAL O PRODUCCIÓN BRUTA</td></tr>
<tr><td colspan="4">PRODUCCIÓN FINAL</td><td>REEMPLEO</td></tr>
<tr><td colspan="2">V.A.B. a precios de mercado</td><td colspan="3">GASTOS DE FURA DE LA EXPLOTACIÓN</td></tr>
<tr><td colspan="2">V.A.B. a precios de mercado</td><td colspan="3">SUB-IMP. (1)</td></tr>
<tr><td colspan="5">V.A.B. al coste de los factores</td></tr>
<tr><td colspan="3">V.A.N. al coste de los factores</td><td colspan="2">AMORT</td></tr>
<tr><td colspan="2">DISPONIBILIDADES EMPRESARIALES</td><td>R.C.A. (2)</td><td colspan="2">MANO DE OBRA ASALARIADA</td></tr>
<tr><td>REMUNERAC. CAP. PROPIOS</td><td>MANO DE OBRA NO ASALARIADA</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>INTERESES CAP. PROPIOS (3)</td><td>BENEFIC.</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

(1) Subvenciones de explotación imputables al ejercicio contable menos impuestos
(2) Remuneración de capitales ajenos (intereses + arrendamiento pagados)
(3) De capitales territoriales y no territoriales.

Figura 2A. *Obtención de resultados «RECAN»*

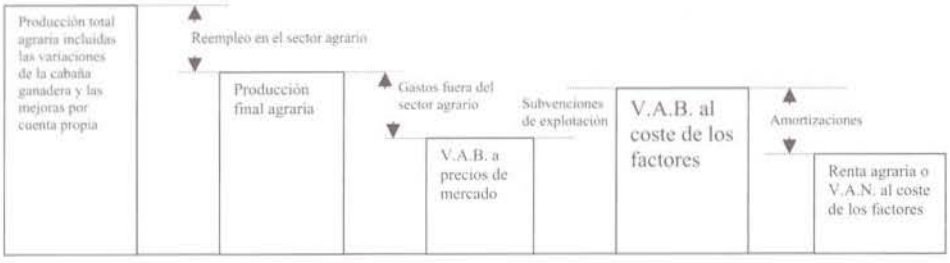


Figura 2B. *Cálculo del Valor Añadido por el Sector Agrario*

<table>
<tr><td colspan="5">RENTA AGRARIA</td></tr>
<tr><td>Remuneración de asalariados</td><td colspan="4">EXCEDENTE NETO DE EXPLOTACIÓN</td></tr>
<tr><td></td><td>Intereses de capitales ajenos</td><td>Impuestos directos y tasas</td><td colspan="2">DISPONIBILIDADES EMPRESARIALES</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>Renta de la tierra</td><td>Intereses de capitales propios</td><td>Trabajo no asalariado</td><td>Beneficios</td></tr>
</table>

Fig. 2C. *Distribución esquemática de las principales magnitudes económico-agrarias*

La **tabla 7** muestra la evolución, estos últimos años, de algunos indicadores **socio-económicos,** cuyo significado se aclara en la ***figura 2.*** Finalmente, el grado de autoabastecimiento de materias primas alimenticias —muy variable de año en año— en parte del vasto surtido de las que produce la agricultura nacional (máximo en Europa) pues se comercializan más de 120 especies vegetales y 20 de mamíferos y aves, en una gran diversidad de unidades de producción, la mayoría de pequeño tamaño.

TABLA 7

Participación (%) de la actividad agroalimentaria en la economía nacional

Ramas de actividad-indicadores	*1965*	*1975*	*1985*	*1995 (Prov.)*	*1996 (Prov.)*	*1997 (Prov.)*
I. Agricultura, ganadería, selvicultura, caza y pesca (1)						
Valor añadido Bruto a precios de mercado	16,0	10,0	6,0	3,2	3,7	3,4
Población ocupada	34,6	23,0	18,3	9,2	8,7	8,4
Comercio exterior	14,4 (3)	10,7	7,4	8,8	8,0	7,9
II. Industrias agroalimentarias (2)						
Valor añadido Bruto a precios de mercado	4,2	4,9	5,4	4,1	4,1	4,2
Población ocupada	3,2	3,6	3,6	3,0	3,0	2,9
Comercio exterior	14,1 (3)	11,5	8,5	7,3	7,1	7,1
III. I + II Actividad agroalimentaria						
Valor añadido Bruto a precios de mercado	20,2	14,9	11,4	7,3	7,8	7,6
Población ocupada	37,8	26,6	21,9	12,2	11,7	11,3
Comercio exterior	28,5	22,2	15,9	16,1	15,1	15,0

3. LOS FACTORES Y FUERZAS CONDICIONANTES

La situación de la producción agroalimentaria, como se ha descrito sucintamente, es el resultado de la operación e interacciones de una compleja serie de factores y de fuerzas. Los resumimos en otra oca-



Fig. 3. *Factores y fuerzas condicionantes de la producción agroalimentaria*

sión (3) y siguen teniendo validez con pequeños ajustes circunstanciales. En un orden de creciente importancia histórica, se pueden agrupar en cuatro grandes apartados: *naturales, técnicos, económicos y políticos* ***(figura 3)*** aparte de los religiosos, que han tenido y siguen teniendo mucha importancia, en algunos casos.

3.1. Los condicionantes naturales: El marco físico y biótico

Las características naturales de la península e islas *(geología, litología, orografía, etc.)* son muy dispares ***(figuras 4 y 5).*** La *climatología* es también muy errática, y, por lo general, adversa. La *insolación* es muy intensa: más de 3.200 horas en algunas zonas, quedando una buena parte por encima de las 2.500 horas anuales, desaprovechable en gran medida porque no favorece especialmente a los cereales de invierno y a la mayor parte de las gramíneas pratenses (plantas C3), aunque sí al maíz, sorgo, remolacha azucarera, etc. (plantas C4.). Así mismo, *la duración del día*, que varía desde 9 horas en el solsticio de invierno a cerca de 15 en el de verano, no favorece a las plantas sensibles al fotoperiodo. Las *temperaturas* son muy extremas, pues aunque la *oscilación térmica media anual* no es excesiva, por ejemplo va desde unos 9º C en La Coruña a cerca de 19º C en Madrid, presenta acusados máximos y mínimos que superan algunos años los 40º C y bajan de los –20º C, con riesgo de fuertes heladas desde mediados de noviembre hasta principios de mayo, en la mayor parte del territorio nacional, sin que la nieve, por su escasez, actúe como manto protector del suelo y, consiguientemente, de las raíces de las plantas La *pluviometría* ***(figura 6)*** es escasa, muy irregular y aleatoria, orográfica y estacional. De toda la superficie nacional: un 1,5% recibe menos de 300 mm, un 56% entre 300 y 600 mm y solamente el 1,5% más de 1.000 mm de lluvia al año, con carácter torrencial en las zonas más secas Utilizando los índices de THORNWAITE (6) solamente el 22% de la superficie total se puede catalogar como climáticamente húmeda, incluyendo los índices de humedad que van desde 100 (tipo climático perhúmedo, hasta 0 (tipo subhúmedo) y 20 (húmedo); del 78% restante, el 15% es seco húmedo (índice humedad 0), el 60% semiárido (índice de humedad 20) y el 3% típicamente árido o desértico con índices de humedad de 40 a

–60 ***(figura 7)*** Finalmente, la evapotranspiración ***(figura 8)***, es, como media, el doble de la europea.

Como consecuencia de estos diversos substratos geológico, litológico y topográfico, y variedad de climas, España presenta un complejo mosaico de **suelos**, que se pone de manifiesto al cartografiarse diez órdenes del total de once que emplea la «Soil Taxonomy». De ellos solamente unos 24,5 millones de ha se consideran superficie agraria útil (SAU); en general con una *topografía* irregular (de los 505.000 km^2 de superficie nacional, el 10,8% tiene menos de 200 m de altitud, y el 20% más de 1.000 m de altitud ***(figura 4)***. Si se exceptúan los aluviones de los valles, de gran fertilidad, son en gran parte poco profundos, pedregosos, con valores de pH que oscilan entre la acidez extrema, pH 5,5

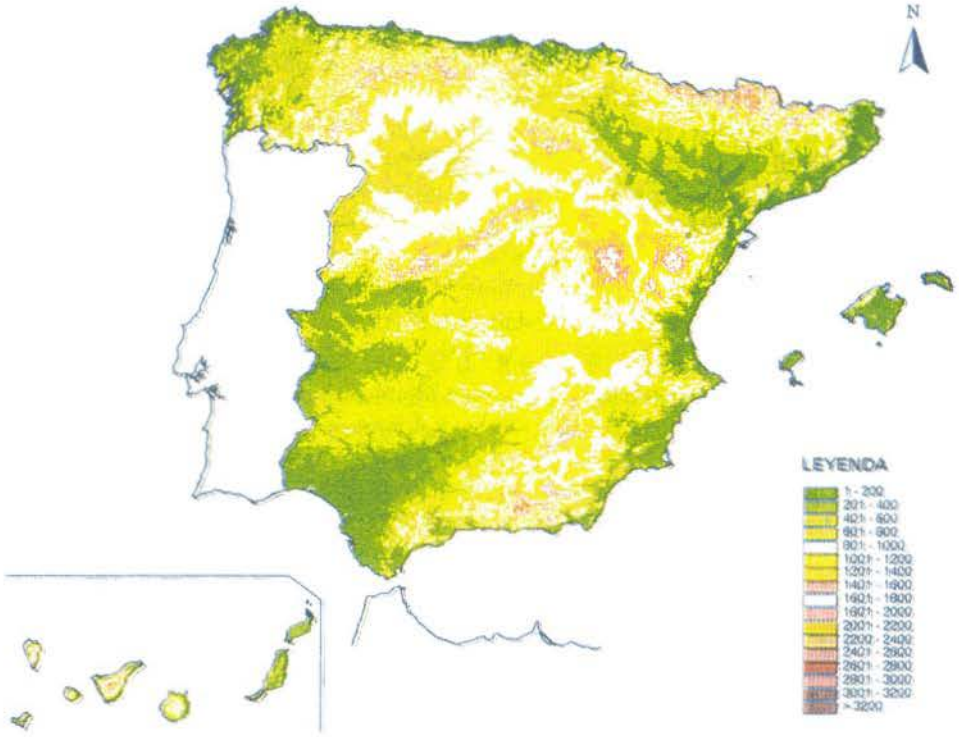


Fig. 4. *Mapa de relieves. Modelo digiral del terreno.*

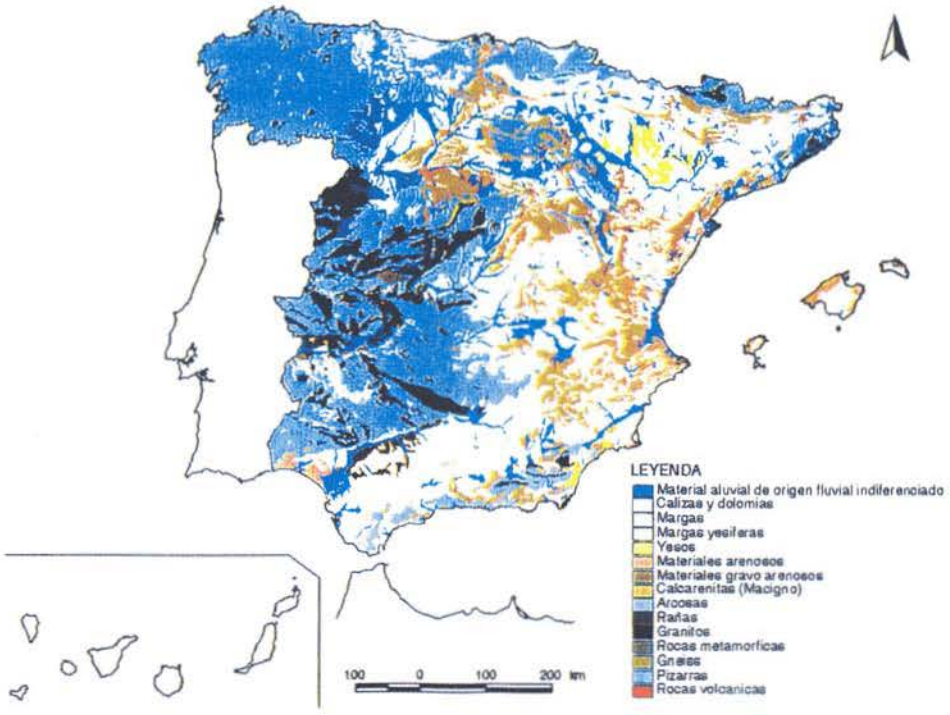


Fig. 5. *Mapa de litologías.*

Fuente: Ministerio de Medio Ambiente. *«El Libro Blanco del Agua»*. Madrid.

(Norte de España y zonas altas de montaña) y la basicidad o salinidad, pH = 8-9 (Mesetas y Aragón).

Así pues, las condiciones naturales no favorecen, por lo general, la producción regular y abundante de cosechas,(aunque ya en otra ocasión calculamos (20) utilizando rendimientos, actualmente superados, que bastarían 4 millones de ha: 3,5 millones de regadío mas 400.000 ha de buenos secanos para abastecer de alimentos a los 40 millones de españoles. Sin embargo, conforman regiones naturales, nichos ecológicos y zonas agrícolas muy diversas (***Figura 9)*** que han dado lugar a una *flora* y *fauna* que no tienen parangón en Europa, y a una gran variedad de agriculturas, de tal modo que en España están representadas todas las Europeas y algunas peculiares, propias de zonas subtropicales, en el Sureste e Islas Canarias.

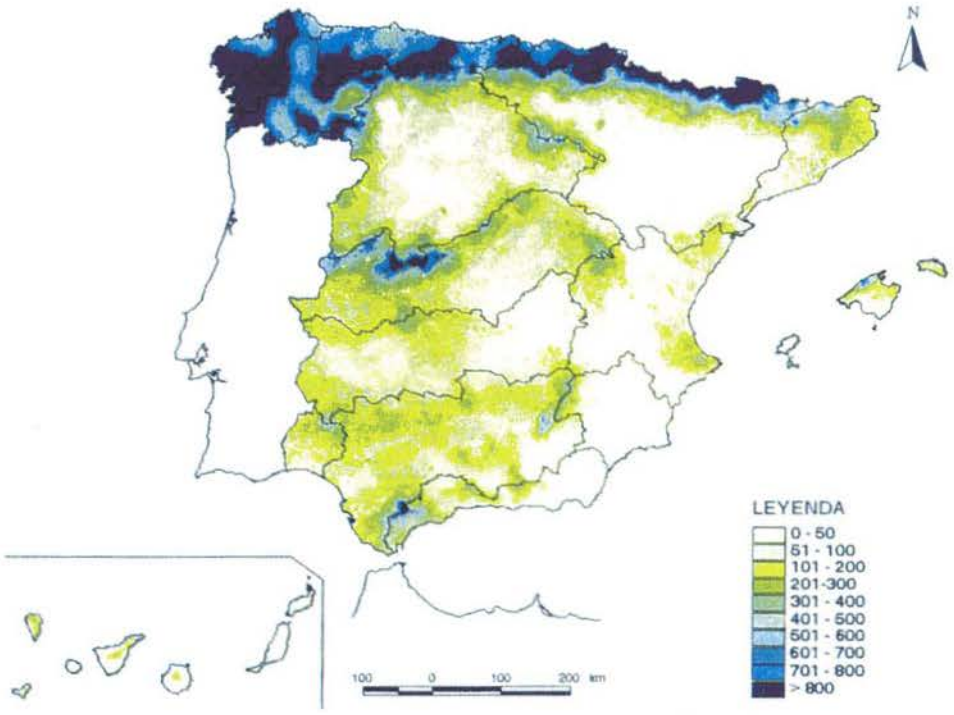


Fig. 6. *Mapa de lluvia útil media anual en mm (periodo 1940-1995).*

3.2. La tecnología agro-alimentaria

La obtención de las materias primas alimenticias por la agricultura española se ha beneficiado estos últimos años, en cierta medida de los avances en *maquinaria agraria*, en la *fertilización* mineral y orgánica, en el aporte y gestión del *agua de riego*, en la *mejora genética* clásica y moderna (bioingeniería), en la *agroquímica* (herbicidas, plaguicidas, y otros fito y zoo-sanitarios), en la *protección* frente a agentes climatológicos adversos (cultivos bajo plástico, invernaderos), en la *automación* y en la *agro-informática*, responsables del proceso de intensificación, con éxitos notables en los rendimientos por unidad de medio de producción (de trabajo humano, de superficie cultivada, de cabeza de ganado,

de fertilizante, de agua, etc.), Esto se traduce, por un lado, en un aumento considerable del total de alimentos disponibles; pero, por otro, en un acusado descenso de la población activa dedicada a producirlos, y en un patente deterioro del ecosistema que sustenta la agricultura.

- Estos últimos hechos han determinado la aparición de opciones frente a la agricultura tradicional que, con diferentes nombres ***(biológica, orgánica, biodinámica, ecológica, de conservación, alternativa, sostenible, etc.),*** postulan una o varias de las siguientes medidas:
- Fertilización exclusiva (agricultura orgánica), o principal con materia orgánica en sustitución de abonos minerales, para regular el aporte de bioelementos a las plantas a través de los microorganismos del suelo y evitar su pérdida o el excesivo consumo por aquéllas
- Rotaciones con leguminosas, empleo de abonos verdes, y enterramiento de los rastrojos y restos de cosechas, para economizar unidades fertilizantes, sobre todo de N, y disminuir los riesgos de contaminación.
- Supresión o aminoración del laboreo vertical, amén de soslayar el uso de aperos que volteen el suelo, facilitando la siembra directa sobre rastrojo, con el fin de evitar pérdidas de humedad, la rápida oxidación de la materia orgánica y la erosión
- La lucha biológica contra las plagas, bien de modo exclusivo, mediante el empleo directo de insectos antagónicos, de machos estériles o de siembras y plantaciones para atraer (trampas) los perniciosos, o favorecer los beneficiosos de la polinización; bien «integrada» es decir, con un mínimo de fitofármacos y herbicidas que evite sus posibles efectos perniciosos sobre el medio.
- Sistemas de producción animal que hacen hincapié en la prevención de enfermedades reduciendo el uso de antibióticos, y que procuran el bienestar animal

De ellas, la llamada **Agricultura ecológica** (también biológica u orgánica) está en auge en los países desarrollados apoyada, particularmen-

te, en tres motivos: protege el medio ambiente físico y biológico, emplea más mano de obra —evidentes ambos— y aumenta la calidad alimenticia de los productos, aspecto este que no deja de ser cuestionado.

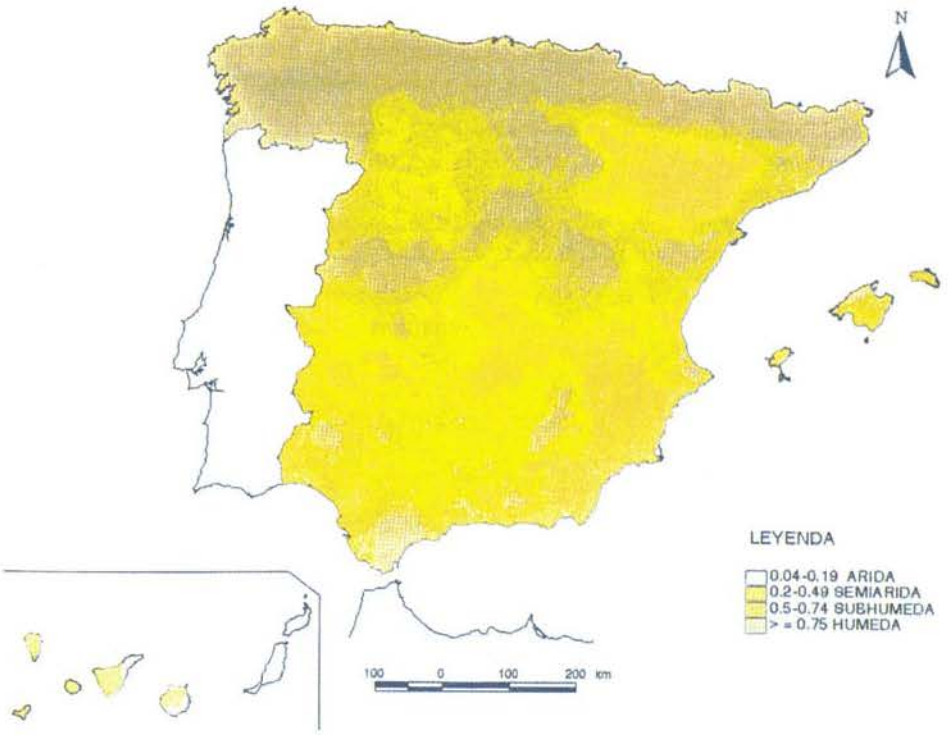


Fig. 7. *Mapa de clasificación climatica según el índice de humedad de la UNESCO*

Fuente: Ministerio de Medio Ambiente. *«El Libro Blanco del Agua»*. Madrid.

3.3. Las fuerzas económicas: demanda, oferta y precios

El agricultor moderno es un empresario más que produce para el mercado. Consiguientemente, la obtención de materias primas alimenticias aparece regulada por la interacción de tres fuerzas económicas: la **demanda,** la **oferta** y los **precios** (ver ***figura 3).***

La **demanda** efectiva de alimentos (cantidad que los consumidores están dispuestos a adquirir a un precio determinado) es bien sabido que, en principio, de acuerdo con la tercera de las ***Leyes de Engel*** [3] depende

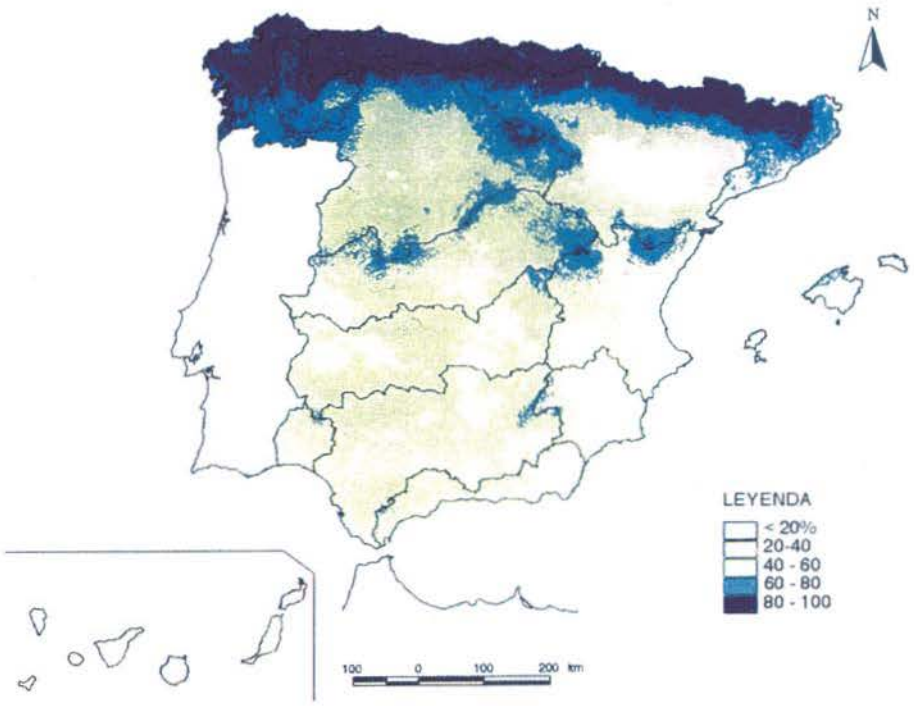


Fig. 8. *Mapa de la relación ET/ETP% (periodo 1940-1995).*

[3] Ernest ENGEL, economista y estadistico alemán, a partir de sus investigaciones sobre la condición social de los trabajadores en Alemania, formuló las *Leyes* que reciben su nombre que establecen, de modo general, la relación entre los ingresos (rentas) y la demanda de productos, entre ellos de los alimentos. Clasificados los individuos de una población en grupos de renta creciente, al pasar de un grupo a otro, según estas leyes —muy esquemáticamente formuladas— su comportamiento respecto al consumo, sería el siguiente: cuando la renta aumenta, I) *aumento de los gastos de alimentación menos que proporcionales*; II) aumento paralelo de los gastos de vestido; y III) aumento de los gastos de lujo con mayor rapidez. Por consiguiente, la *demanda efectiva* puede traducirse en un consumo de alimentos mayor o menor que el necesario desde el punto de vista de la nutrición. Y así ocurre que la población con muy bajos niveles de renta suele ser incapaz de comprar la cantidad de alimentos suficientes para satisfacer todas sus necesidades nutritivas, mientras que los de nivel de rentas altas pueden muy bien exceder sus necesidades.

de la renta o nivel de los ingresos individuales con la corrección del comportamiento diferencial frente a los alimentos de calidad: animales y horto-frutícolas, cuya demanda aumenta con las rentas, a diferencia de las demás materias primas alimenticias. Pero depende también del número, de la composición por edades y ocupaciones de la población, así como de sus preferencias y hábitos de consumo, del turismo, de los conocimientos sobre nutrición (necesidades específicas de niños y ancianos, motivos higiénico-sanitarios) y de la religión. Por consiguiente, como consecuencia de los incrementos de la renta *per capita*, del envejecimiento de la población y una mayor y mejor información sobre nutrición, la demanda de alimentos últimamente se ha venido deslizando hacia los productos de calidad, ganaderos y horto-frutícolas; y, sobre todo, hacia los frutos, la leche y el pescado.

La **oferta** efectiva de alimentos, es decir, cantidad de los mismos que los poseedores están dispuestos a ceder a un *precio* determinado, viene dada por la producción neta total, más las reservas almacenadas, y las importaciones, menos el autoconsumo. La *producción neta total* es un dato técnico que resulta de restar de la *producción bruta total* (cantidad de productos cosechados), la suma de las cantidades reservadas como simiente, las pérdidas en las fincas, y las que ocurren en las operaciones de conservación o de almacenamiento, en el transporte y en la preparación o transformación. En todo caso hay que destacar que las cantidades de materias primas alimenticias que quedan disponibles son cada vez mayores

Los **precios** de las materias primas alimenticias —sin entrar en la enumeración de los tipos que operan en el mercado— con las consiguientes oscilaciones coyunturales, han seguido, por lo general, una tendencia decreciente en comparación con los de los salarios y otros medios de producción, afectando de modo negativo a toda la actividad agraria.

Se debe destacar que la oferta y los precios de los alimentos —aunque siguen estando gobernados por la Ley de KING[4]— son las

[4] Gregory KING, autor inglés del siglo XVII, observó que existía una relación inversa entre la cuantía de las cosechas de trigo y los ingresos de los agricultores y la concretó

magnitudes que van a depender de modo más directo e inmediato de decisiones políticas, decisiones generalmente impredecibles, inclusive a plazo corto, que pueden tener una influencia decisiva sobre el consumo de alimentos dentro de un país e, indirectamente, afectar a los modelos de consumo de otros.

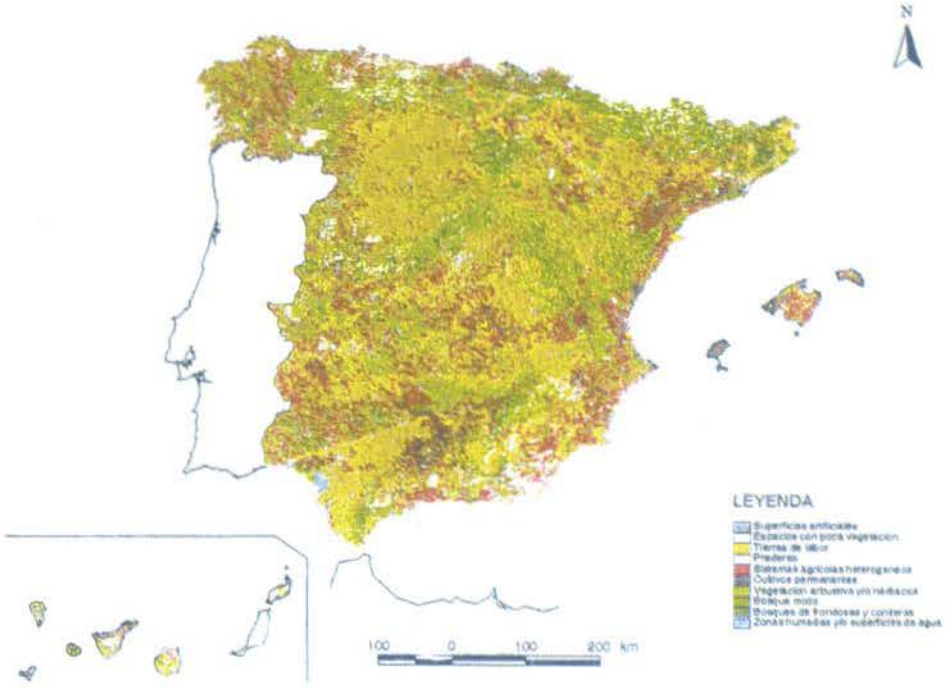


Fig. 9. *Mapa de usos del suelo*

Fuente: Ministerio de Medio Ambiente. *«El Libro Blanco del Agua»*. Madrid.

Otros datos económicos que inciden en la producción agroalimentaria son el tamaño y orientación económica de las empresas agrarias. La posición española, a este respecto, es notoriamente desfavorable en

---

en la Ley que se conoce por su nombre, como expresión de lo que más tarde se analizaría como inelasticidad de la demanda de los artículos alimenticios. Esta Ley, como es sabido, sigue operando en la actualidad y explica la destrucción de contingentes de determinadas cosechas o el abandono de su cultivos en años muy pródigos, pese a los intentos filantrópicos para evitarla.

comparación con las agriculturas del resto de los países de la UE, y esto pese a la concentración y a la reorientación productiva de las explotaciones agroalimentarias españolas de estos últimos años.

Hay que destacar, así mismo, que el desarrollo de la citada **agricultura ecológica,** no obstante las ventajas citadas y las ayudas que concede la U.E., no prospera porque los productos agroalimentarios ecológicos, vegetales y animales, amparados por las «ecoetiquetas», pueden alcanzar precios de venta al público entre un 20-50% superiores a los tradicionales; En España, además, apenas existen canales de distribución y lo producido es captado por los importadores europeos[5] ***(figura 11)***.

Es evidente que la producción agro-alimentaria europea, no puede competir en precios con los principales productos básicos en un mercado mundial sin trabas. En 1998 el precio equivalente al de intervención del trigo en los EE.UU era un 70% del europeo; el del maíz, un 55%; mientras que el precio al productor por kg de carne de vacuno era de 0,51 dólares en Argentina (novillos), de 1,45 dólares en EE.UU. (terneras) en tanto que en la UE, con el dólar a 140 pta, alcanzaba 1,60 dólares el de bovinos adultos (7). Por ello el enfoque puramente económico de la producción agroalimentaria puede llevar a conclusiones no aceptables por la comunidad rural. Conduciría, por ejemplo, a estimar la conveniencia de producir fuera de España —incluso de Europa ya de por sí máxima importadora de alimentos del planeta— el mayor volumen de las más importantes materias primas alimenticias.

En este sentido se ha dicho que el consumidor de la UE paga por la carne, los cereales o la leche hasta un 50% más de lo que sería necesario Cada familia europea gasta en alimentarse cerca de 150.000 pesetas

[5] En España este tipo de producción se reguló en 1989 y recibe ayudas desde 1992 habiendo aumentando el número de hectáreas ocupadas desde poco más de 4.000 en 1991 a más de 250.000 en 1998 (su valor relativo es insignificante; apenas alcanza los 10.000 millones de pesetas frente a los 4,3 billones de la producción final agraria del año 1998), y no ha conseguido más que un pequeñísimo nicho de mercado. Según denuncian los sindicatos agrarios, no llegaba al mercado (5) la producción de 150 explotaciones de carne ecológica de Castilla y León. En términos generales, hoy en día el total de productos ecológicos consumidos no alcanza como media en Europa el 1%, aunque hay países que superan ya el 3%, asegurándose que en los países nórdicos se llegará en pocos años al 10% y que hacia el año 2010 el 25% de la población humana consumirá productos ecológicos (8).

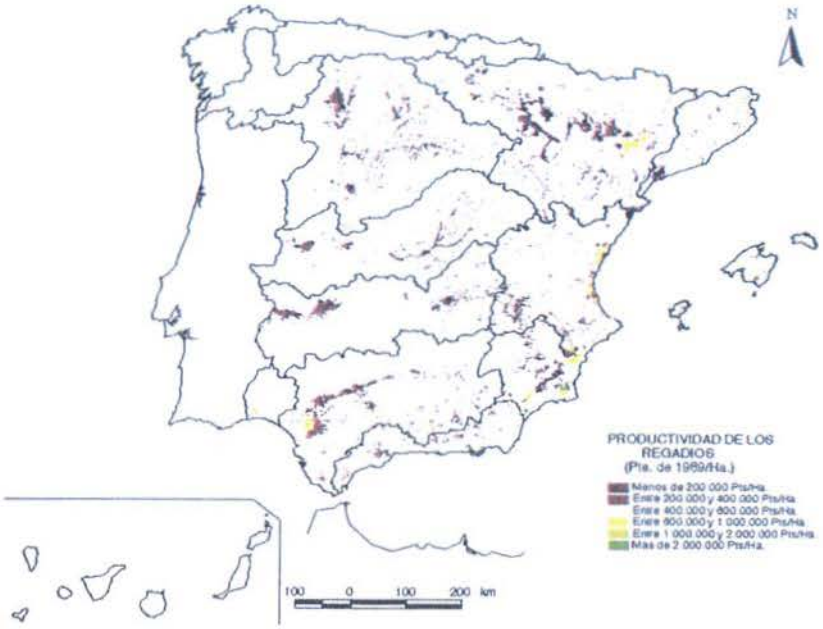


Fig. 10A. *La productividad de los regadíos en España.*

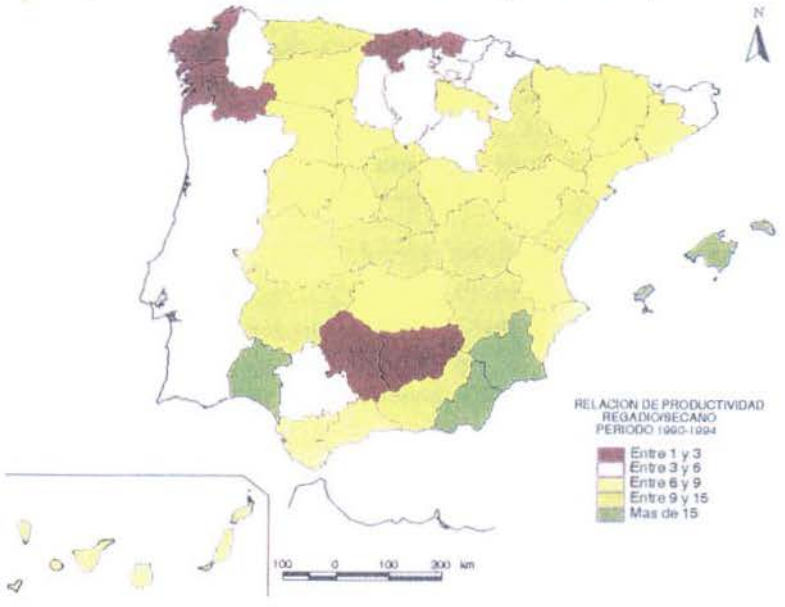


Fig. 10B. *Relación de productividad del regadío/secano.*

Fuente: Ministerio de Medio Ambiente. *«El Libro Blanco del Agua»*. Madrid.

anuales en exceso por culpa de la elevación artificial de los precios (proteccionismo) y el trabajador industrial paga lo equivalente al 7 por ciento de su salario para subvencionar a la agricultura por la doble vía de los precios y los impuestos De aquí surgiría la conveniencia de que Argentina produjera la carne; Nueva Zelanda la leche; EE UU, el maíz, el sorgo, el trigo; los países de América Central, los plátanos; los del Sureste asiático, el arroz, etc. (9).

Esta conclusión no se acepta, en la práctica, por ningún Estado, porque llevaría a la ruina del agricultor, al despoblamiento del campo y a perniciosos efectos sobre los demás sectores productivos. Así pues, como se admite ya de antiguo por muchos economistas, los sectores industrial y de servicios no pueden subsistir dependiendo exclusivamente de materias primas agropecuarias importadas, y todo Estado, con sus propios recursos, está obligado a garantizar una seguridad alimenticia mínima a la población, habida cuenta de la inestabilidad del comercio internacional de productos agrarios. Si a esto se une la imperiosa necesidad de conservar el ambiente físico y la ininterrumpida disminución de la población activa agraria, con el consiguiente deterioro del mundo rural, no es extraño que la agricultura ocupe un papel fundamental en los **programas políticos** —que tienen que decidir el grado en que se puede dejar la producción agroalimentaria a la libre acción de los mecanismos del mercado o a las presiones externas—, obligando a dar una especial importancia a la **Política Agraria,** dentro de los referidos programas (10).

3.4. Los condicionantes políticos

3.4.1. La política agraria nacional (PAN)

En la práctica, toda política presupone la formulación de unos fines y la habilitación de unos medios en congruencia con aquellos. Concretándonos a la **Política Agro-alimentaria,** es necesario convenir que un fin —que tuvo prioridad absoluta en los años de las guerras civil y mundial y de la autarquía de los 40 y 50— fue el de *garantizar un suministro mínimo de alimentos a la población* mediante la extensión del

cultivo incluso a terrenos. marginales. En la actualidad se da una particular relevancia, además, a la *conservación del ecosistema*, en especial del suelo, del agua. —medios de producción muy lábiles y escasos, particularmente el último— y de las especies vegetales y animales autóctonas, protegiendo la *biodiversidad*. Se pretende, asimismo, *asegurar un cierto nivel de vida a los agricultores, mantener la vida rural* y atender a las *exigencias de orden higiénico* —tanto individuales como colectivas— para una *vida rural sana*[6] unidas a otras de naturaleza *ético-moral* (defensa de los animales) cada vez más arraigadas en la población (8).

Por consiguiente, la **PAN** tiene que considerar también las posibles repercusiones de cualquier medida, en torno al *abastecimiento nacional*, que incida sobre los *precios* de los productos y medios de producción (comercio exterior), sobre las infraestructuras agrarias y sobre las *rentas de los agricultores*. Pero tiene que considerar asimismo los efectos ecológicos, i. e.: de la extensión de los regadíos, de la construcción de embalses, de los trasvases de agua, de la modificación de los sistemas de riego, y de las aplicaciones de la biotecnología en cuanto que puede hacer disminuir la *biodiversidad* y la cantidad y calidad de los alimentos producidos con la consiguiente incidencia en el medio y en la población.

Además, la «aldea global» en que nos movemos, la internacionalización del mercado y las tendencias liberalizadoras que lo invaden, reducen la flexibilidad para orientar las Políticas Agrarias Nacionales. Las decisiones sobre la clase y cuantía de las producciones y los precios, por ejemplo, pasan a depender en gran medida de las directrices que emanan de órganos supranacionales como la **Unión Europea (UE),** que

---

[6] La Constitución Española en el Artº 45, establece en el Apartº 1 que «Todos tienen el derecho a disfrutar de un medioambiente adecuado para el desarrollo de la persona, asi como el deber de conservarlo»; y en Apdº 2 «Los poderes públicos velarán por la utilización nacional de todos los recursos naturales, con el fin de proteger y mejorar la calidad de la vida y defender y restaurar el medio ambiente, apoyándose en la indispensable solidaridad colectiva.» Más adelante, Artº 130 concreta que «Los poderes públicos atenderán a la modernización de todos los sectores económicos y en particular de la agricultura, de la ganadería.... a fin de equiparar el nivel de vida de todos los españoles». «Con el mismo fin se dispensará un tratamiento especial a las zonas de montaña. Una enmienda de la Constitución suiza propuesta ya en marzo de 1975 se apoyaba en que la agricultura, además de «asegurar el abastecimiento de la población «, suponía «una «utilización duradera de las bases naturales de la existencia», el mantenimiento del paisaje rural» y «la ocupación descentralizada del territorio»

formula la **Política Agraria Común (PAC)**, a su vez mediatizada por las referidas tendencias liberalizadoras del mercado, postuladas por el **Organismo Mundial del Comercio (OMC).**

En el caso español —además de verse constreñida por la referidas fuerzas de índole política— la **PAN** se complica por la peculiar estructura del Estado, constituido —como es sabido— por 17 Comunidades Autónomas (CC.AA), con características naturales, económicas y sociales muy dispares, que fundamentadas en los artículos constitucionales números 148 y 149, asumen competencias muy diversas en materias de política agraria[7], entre ellas, la ***de la regionalización de las ayudas globales propuestas por la PAC.***

3.4.2. La Política Agraria Comunitaria (PAC)

A la vista de los halagüeños resultados económicos obtenidos por la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (CECA), constituida en Roma el año 1951 por seis países (Bélgica, Francia, Italia, Holanda, Luxemburgo y la R.F. Alemana), para proteger especialmente la agricul-

---

[7] El artículo 148 establece una serie de materias sobre las que las CC.AA podrán asumir, en principio, todo tipo de competencias —legislativas, reglamentarias, ejecutivas, inspectoras y sancionadoras— y otras en que las competencias a que pueden acceder están más o menos limitadas. En conjunto incluye las siguientes materias consideradas propiamente agrarias: *7ª La agricultura y ganadería, de acuerdo con la ordenación general de la economía. 8ª Los montes y aprovechamientos forestales. 10ª Los proyectos, construcción y explotación de los aprovechamientos hidráulicos, canales y regadíos de la Comunidad Autónoma. 11ª la caza y la pesca fluvial. Y 12ª Las ferias interiores».* Comprende, asimismo, otras que están estrechamente con la agricultura; entre ellas, *la 3ª Ordenación del territorio. 4ª Las obras públicas de interés de la Comunidad Autónoma en su propio territorio. 9ª La gestión en materia de protección del medio ambiente.* Y la *13ª El fomento y desarrollo económico de la Comunidad Autónoma dentro de los objetivos marcados por la política económica nacional,* A las que habría que añadir otras materias incluidas en la *17ª, El fomento de la investigación* y en la *21ª La sanidad e higiene.* De otro lado, en el Artículo 149 se enumeran las materias que inciden, o pueden incidir, sobre la agricultura que son competencia exclusiva del Estado, o supone limitaciones a las competencias que pueden asumir las CC.AA. sobre ciertas materias del artículo 148. A este respecto se deben citar la *7ª, La legislación, ordenación y concesión de recursos y aprovechamientos hidráulicos cuando las aguas discurran por más de una Comunidad Autónoma;* y la *23ª Legislación básica sobre protección del medio ambiente y sobre montes, aprovechamientos forestales, y vías pecuarias.*

tura, pronto se incluyeron en el *Tratado de Roma* los productos agrarios, organizando en 1957 el llamado *Mercado Común Europeo (MCE)*, fijando la fecha de 1 de enero de 1962 para concluir un acuerdo sobre **Política Agraria Común (PAC)** con los siguientes finalidades (arts. 39 y 40): incrementar la productividad agraria, estabilizar los mercados, garantizar a los agricultores precios razonables, y asegurar, un nivel de vida justo y digno a la población rural; a los que se añadieron, después, garantizar tanto el suministro de abastecimientos como precios razonables al consumo[8]. El Mercado Común se amplia, primero a nueve con la admisión del Reino Unido, Irlanda, y Dinamarca —conformando en 1972 la ***Comunidad Económica Europea (CEE)*—**, después a doce, al adherirse primero Grecia y, después, España y Portugal. En la actualidad bajo el nombre de **Unión Europea (UE),** se integran quince Estados: los doce citados más los tres recientemente incorporados, Austria, Suecia y Finlandia. La PAC se decide en las reuniones y debates de sus órganos más importantes: el **Parlamento Europeo**, **el Consejo Europeo**, la **Comisión Europea** y los **Comités Científicos** especializados,

Es evidente que en la situación actual de la producción agroalimentaria española, resumida al principio, han ejercido una decisiva influencia las directrices fijadas por la **PAC** en los *Reglamentos* que afectan a cada una de **las Organizaciones Comunes de Mercado (OCM),** una vez que en julio de 1977 España presentó la demanda de adhesión a la **CEE** y el gobierno aceptó las desfavorable condiciones —sobre todo a partir del año 82, acuciado por la necesidad política de formar parte de la misma[9]. Así pues, para vislumbrar el porvenir de la producción agroa-

---

[8] Una encuesta de opinión realizada por EUROBAROMETRO (18) da el siguiente orden de prioridades para la PA: 1ª (89% de los encuestados) garantizar la seguridad de los alimentos; 2ª (84%) garantizar el bienestar de los animales; 3ª (83%) combatir los fraudes en el sector agrícola; 4ª (81%) asegurar un crecimiento económico equilibrado y la protección del medio ambiente; y 5ª (76%) asegurar unas rentas suficientes a los agricultores.

[9] Es sabido que, una vez firmada la adhesión, se aceptaron cláusulas restrictivas que perjudicaban notoriamente al desarrollo de la agricultura española; por ejemplo, abandono de tierras de cultivo (cereales y viñedo), cuotas insuficientes a la producción de leche y de carne, la existencia de un Periodo Transitorio —durante el que las frutas y hortalizas frescas estarían sometidas a un régimen especial para no perjudicar al resto de la producción de la Comunidad, especialmente a la francesa—, en dos fases. La primera desde el 1 de marzo de 1986 al 31 de diciembre de 1989; la segunda desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1995, etc.

limentaria española, parece oportuno tratar, en primer lugar, los condicionantes políticos externos que han determinado su desarrollo.

A este respecto hay que recordar que para establecer la **PAC** se partió de tres principios fundamentales. La ***unicidad del mercado*** mediante la *supresión de la barreras arancelarias, limitaciones al comercio y establecimiento de precios mínimos*. ***La preferencia comunitaria*** formulando una política proteccionista que aísla el mercado interior y da prioridad a la producción comunitaria frente a la de terceros países. Y ***la solidaridad financiera*** por intermedio de la *unidad presupuestaria*, para financiar en común la agricultura de los países miembros.

Para instrumentalizar la política de ***regulación de precios y mercados*** se crearon *las Organizaciones Comunes de Mercado* (OCM) para cada uno de los productos o grupos de productos, más representativos de la agricultura europea, estableciendo *precios máximos* —por encima de los cuales se realizarían importaciones para rebajarlos— y *precios mínimos garantizados* mediante la compra, la concesión de subvenciones directas o a las industrias transformadoras;

Para *controlar el gasto agrícola* que consume la mayor parte del presupuesto Comunitario, se instauraron los siguientes *estabilizadores*. Limitación de la oferta agraria estableciendo *cantidades umbrales* por encima de las cuales se elimina, total o parcialmente, la garantía de precios. Tasas de corresponsabilidad para los cereales y la leche pagadas por los productores para contribuir a financiar la eliminación de los excedentes. Y concesión de ayudas para abandonar tierras de cultivo y destinarlas a barbecho, a la explotación extensiva del ganado o al cultivo de determinadas leguminosas.

Para *mantener la renta de los agricultores* se hacía preciso proteger unos precios de la mayoría de los productos agroalimentarios interiores más altos que los internacionales, aplicándose para ello las siguientes medidas. **1.** Derechos de aduana para frutas, hortalizas, semillas de oleaginosas y carne de vacuno. **2.** Precio umbral en la aduana de entrada correspondiente al precio institucional máximo, de modo que si es inferior se obliga a una exacción en aquella de modo que el producto en cuestión no pueda ser vendido en la CEE a un precio inferior al máximo institucional, mientras que si es superior recibe una subvención que permite la

entrada al precio máximo, evitando que los precios interiores rebajen este nivel. **3.** Restituciones a las exportaciones mediante subvenciones cuando los precios son más altos que los internacionales. Y **4.** Establecimiento de precios de referencia para ciertos productos, mínimos, por debajo de los cuales no pueden entrar algunos de terceros países.

A esto hay que añadir los llamados *Montantes Compensatorios Monetarios*, que operaron hasta el año 1992 en que entró en vigor el ***Acta Única Europea***, y la promoción de una *política socio estructural* —para corregir las deficiencias en las estructuras agrarias comunitarias— mediante las siguientes medidas: a) acciones directas con el beneficiario a través del correspondiente trámite por los Estados miembros, o entre estos y los beneficiarios, siempre que no estén expresamente prohibidas por la Comunidad; y b) con acciones indirectas bajo normativas comunitarias, con las que los beneficiarios reciben la ayuda de los Estados miembros, a los que la Comunidad devuelve una parte de los gastos efectuados.

Para **financiar** esta Política Agraria Común se creó en 1962 el ***Fondo Europeo de Orientación y Garantía*** (**FEOGA**) dividido en dos *Secciones*: la de *Garantía* para financiar la política de precios y mercados, a la que se asignó el 95% de los fondos (para el pago de intervenciones en el mercado interior, las restituciones a la exportación y el pago de los montantes compensatorios, monetarios o de adhesión), y la de *Orientación* con el 5% restante para financiar las acciones de política socio-estructural: (proyectos de mejora estructural y social, especialmente en zonas de montaña y áreas deprimidas, y de la pesca, y medidas vinculadas a los mercados). Las fuentes de ingresos fueron: a) los derechos de aduana; b) exacciones reguladoras; c) cotizaciones sobre el azúcar y d) un 1,6% de la recaudación por el IVA de los Estados miembros.

La acumulación de grandes excedentes de productos agroalimentarios (3.700 millones de ecus en 1991), generados principalmente por Francia, Alemania e Inglaterra; la necesidad imperiosa de exportarlos a otros países, el estímulo que se había dado a la intensificación —con los consiguientes efectos perniciosos sobre el medio ambiente— y la concentración de la mayor parte de las ayudas en las explotaciones de mayor tamaño en perjuicio de la pequeña y la mediana explotación, obligó a una reforma de la PAC en 1992 con los siguientes objetivos:

1. Mantener un número suficiente de agricultores en las tierras, facilitando una labor de conservación del medio en que radican sus explotaciones.
2. Frenar los excedentes y los gastos con medidas como la de incentivar la extensificación de la producción y el estímulo a producciones no alimenticias.
3. Reforzar el principio de solidaridad financiera en favor de los agricultores y regiones más necesitadas, para lo cual propusieron tres medidas: a) reorientar el apoyo limitando su dependencia casi exclusiva de los precios garantizados; b) modular las ayudas directas no sólo en función de la superficie o número de animales, sino también de la renta de la tierra o de la situación regional, y c) graduación de las limitaciones cuantitativas (cuotas, retirada de tierras, etc.) a la vista de los factores citados en los otros apartados.

La reforma, según el Reglamento, en el sector de cultivos herbáceos, establece un sistema de pagos compensatorios equivalentes a la reducción acordada de los precios a fin de llegar en la campaña 1995/96 a un precio indicativo de 110 ecus/t y a un precio de intervención de 100 ecus/t.

La percepción de estas ayudas se condicionó a la retirada del cultivo en forma rotatoria de un 15% de las tierras destinadas a cereales, no obligatoria en España para los pequeños productores con menos de 36,8 ha etc. Además se establecieron unos *Índices de Regionalización productiva*, acompañadas de otras medidas que, en su conjunto, propiciaron aún más el abandono de tierras, el arrancamiento de viñedos, el sacrificio de vacas de leche y de carne, etc.

Frente a estas medidas restrictivas, se promovieron acciones para proteger determinados actividades, a través de los llamados *Fondos de cohesión* y *Fondos Estructurales* de los que cerca del 50% fueron a parar al sector agrario[10].

---

[10] **El Fondo de Cohesión** —que empezó a operar en 1993— tiene como finalidad la realización de proyectos sobre medioambiente y las redes transeuropeas. A él han tenido

3.4.3. El Acuerdo General sobre Aranceles y Comercio (GATT) y la Organización Mundial del Comercio (OMC)

La globalización de la Economía y las tendencias liberalizadoras del mercado, lideradas por EE.UU y otros Estados (Uruguay, Argentina, Chile, Australia, Nueva Zelanda etc.), a través, primero, del **Acuerdo General sobre Comercio y Aranceles (GATT),** especificado en las llamadas **Ronda Tokío** y **Ronda Uruguay,** y, ahora, del **Organismo Mundial del Comercio (OMC)**[11], han dado resultados muy relevantes

---

acceso los, en 1992, cuatro países menos desarrollados de la CEE: Grecia, Irlanda, Portugal y España, hasta que la renta *per cápita* alcance el 90% de la media europea. Nuestro país se beneficia de más de la mitad del dinero del mismo Los **Fondos Estructurales** se distribuyen, a su vez, en otros cuatro: *El Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER);* el *Fondo Social Europeo (FSE); el Fondo Europeo de Orientación y Garantía Agrarias (FEOGA*), del que el segundo (FEOGA-Garantía) cumple la misión fundamental de apoyo a los mercados agrarios (orientación y protección de los precios) y el *IFOP (Instrumento Financiero de Orientación de la Pesca*). Estos Fondos Estructurales percibieron entre 1994 y 1997 un tercio del Presupuesto Comunitario: 154.500 millones de ecus, unos 25 billones de pesetas al cambio de 1994. De estos, el FEOGA ha recibido cerca del 50% para prestar ayuda financiera en el ámbito de la PAC. Así mismo hay que destacar que el FEOGA-Garantía asume las más importantes transferencias de dinero comunitario a España: 602.007 millones de ptas. en 1993 y 754.598 millones en 1997

[11] **El Acuerdo General sobre Aranceles y Comercio (GATT)** se negoció en 1947 y entró en vigor en enero de 1948, con el objetivo de liberalizar el mercado internacional lo más rápidamente posible. Las Partes Contratantes (no se trata de un organismo) se reúnen en *Asamble*a una vez al año **(Rondas)** mientras que el *Consejo de Representantes* celebra sesiones una vez al mes para tratar asuntos de trámite. Consta, asimismo, de *Comités* y *Consejos,* y de esporádicos *Grupos de Trabajo ad hoc* que se ocupan de aspectos especiales. La agricultura no empezó a tener importancia en las actividades del GATT hasta que en la **Ronda Kennedy** (1964/67) se realizaron negociaciones sobre productos agrarios, que fueron objeto de especial atención en la **Ronda Tokio** (973/79) a raíz de la formulación de la PAC. De esta Ronda salieron los Acuerdos sobre los siguientes conceptos: *Obstáculos Técnicos al Comercio; Carne de Bovino y Productos Lácteos*. El encuadre definitivo de la agricultura en las normas del GATT se realizó en la Reunión de los Ministros de las Partes Contratantes (111 países) celebrada en Ginebra en noviembre de 1982., mientras que la incorporación plena se realizó en la Reunión de Punta del Este **(Ronda Uruguay)** de 1986. Los objetivos establecidos por el Grupo de Negociación de Mercancías concerniente a la Agricultura fueron los siguientes: *mejora de acceso al mercado; mejora del clima de competencia; y reducción de los efectos desfavorables de las barreras sanitarias y fitosanitarias*. Durante 1991, las negociaciones, en las que estuvo presente España, abarcaron cuatro aspectos fundamentales, resumidos en el Proyecto de Acta Final en las siguientes propuestas: ayuda interna, reducción del 20 % a ejecutar entre 1993 y 1999; arancelización (transformación de las medidas no arancelarias en aranceles, mediante el cálculo de «equivalentes arancelarios»); reducción de los derechos de aduana del 36% por término medio, con un mínimo del 15% en cada

en la producción agroalimentaria mundial por intermedio de sus efectos sobre las economías nacionales y la PAC, sobre todo a partir de la **Ronda Uruguay.** En ella se consagró que el 70% de los apoyos de la UE a la agricultura para la reforma de la PAC de 1992 que figuraban en la llamada ***Caja Azul***[12] de clasificación de las ayudas de la OCM, deberá terminar en el año 2004. Esto obliga a la UE a entrar en negociaciones en la siguiente Ronda para defender las ayudas de la referida *caja azul*, reforzadas ahora con la reforma de la Agenda 2.000.

4. EL FUTURO DE LA PRODUCCIÓN AGROALIMENTARIA ESPAÑOLA

4.1 La Ronda Seattle

Esta Ronda, también llamada ***Ronda del Milenio***, que se celebró en Seattle (EE.UU.) desde el 30 de noviembre al 3 de diciembre del corriente año (1999) con asistencia de 135 países, finalizó sin llegar a acuerdo alguno. En ella quedaron de manifiesto las muy distantes posiciones que mantienen, en lo que respecta a la agricultura los tres bloques más importantes de la OMC: los Estados Unidos, la Unión Europea, y el llamado Grupo de Cairns, integrado, entre otros, por Argentina, Australia, Canadá, Chile y Nueva Zelanda, interesados fundamentalmente en la reducción progresiva de todas las ayudas que se prestan a los agricultores por lo anteriores. ***Hay que resaltar, una vez más, que del acuerdo final a que se llegue, cuando se reanuden las sesiones en Ginebra, sede de la OMC el próximo mes de enero, va a depender el***

---

línea arancelaria a realizar entre 1993 y 1999; competencia de las exportaciones; subvenciones a la exportación, sin especificar, y aspectos fito y zoosanitarios en un intento de armonizar las actuaciones de las diferentes Partes Contratantes, que deberán respetar las normas emanadas de las Organizaciones Internacionales competentes. En la Reunión de Marraquetch de 1994 se afianza aún más el liderazgo del GATT en el mercado agrario, que cambia su denominación por el de **Organismo Mundial de Comercio (OMC)** y propugna, aún más, la reducción de las barreras a la importación y de las subvenciones a la exportación.

[12] La **Caja Azul** integra las ayudas independientes, no relacionadas directamente con la producción (kilos o litros), creadas para regularla. Entre ellas figuran las ***ayudas por superficie,*** para cereales y oleaginosas y las ***primas ganaderas***. A ellas se opone los EE.UU.

futuro de la PAC, y, consiguientemente, las ayudas comunitarias a los agricultores y ganaderos a partir del año 200, condicionando sus cultivos, explotaciones e ingresos.

4.2 La Reforma de la PAC. La Agenda 2.000

Como se ha repetido, es imposible predecir el porvenir de la producción agroalimentaria española. Precisamente porque seguirá estando cada vez más dominada por los factores políticos citados. Así pues, a corto plazo —el período comprendido entre los años 2000 y 2006— deberá sujetarse a los Reglamentos resultantes de la **Reforma de la PAC** sancionada por los mandatarios de los Quince Países Miembros, que constituyen el Consejo de la Unión Europea, en la reunión de Berlín los días 24 y 25 de marzo de 1999.

Los referidos acuerdos se basaron en las propuestas legislativas formuladas por la Comisión del Parlamento de la UE en su Comunicación denominada **Agenda 2000** (11) de 16 de julio de 1997 y de 16 de marzo de 1997 y del **Acuerdo Político del Consejo de Agricultura sobre reforma de la PAC** que se alcanzó en la reunión de los Ministros de Agricultura de los 15 países de la UE, a seguido de arduas discusiones en torno a la referida reforma dentro de la **Agenda 2000** (18). En esta Reunión se llegó a un compromiso sobre la distribución de ayudas por sectores, dejando la manera de financiar la reforma —cuyo coste alcanza los 314.000 millones de euros en siete años— pendiente de aprobación para la **Reunión de los Jefes de Estado y de Gobierno (Consejo de Europa)** que se celebró en Berlín a finales de mes de marzo de 1999[13] (12).

---

[13] Hay que recordar que en la reunión de los Ministros de Asuntos Exteriores de los Quince, celebrada a finales del mes de enero de 1999, se perfiló como una de las soluciones para disminuir la aportación financiera de Alemania a la UE, *la congelación del gasto agrícola*; más concretamente, su mantenimiento entre los años 2000 y 2006 por debajo del previsto para el año 1999. A esta propuesta del presidente alemán, se opusieron tres países miembros: España, Portugal y Grecia. Sin embargo, siguieron los debates con una fuerte oposición del Comité de las Organizaciones Profesionales Agrarias de la Unión Europea (COPA), ante el temor de que en la reunión de los ministros de Agricultura para la reforma de la PAC en marzo de este año (1999) se cerrase el capítulo agrícola de la

4.3. Las Organizaciones Comunes del Mercado (OCM) agroalimentario

En principio, el contenido de esta reforma (según se dice en la conclusiones de la Presidencia de la referida Reunión) *«debe asegurar el carácter multifuncional, sostenible, competitivo y extendido por toda Europa, incluyendo regiones con problemas específicos, de la agricultura; su capacidad para mantener el medio rural, conservar la naturaleza y contribuir decisivamente a la vitalidad de la vida rural; y que responda a las preocupaciones y demandas del consumidor en lo que se refiere a la calidad y seguridad de los alimentos, a la protección del medio y a la salvaguardia del bienestar de los animales silvestres».* Supone, en síntesis, reducciones de los precios garantizados para ir poco a poco adaptándolos a las reglas del Mercado Mundial, y un aumento de las ayudas directas (en muchos casos no compensatorias).

Los acuerdos afectan principalmente a los siguientes grupos de productos agro-alimentarios, de gran importancia para España. Dentro de los cultivos herbáceos, los granos de **cereales** (trigo y tranquillón, centeno, cebada, avena maíz, sorgo para grano, alforfón, mijo alpiste y maíz dulce); las **semillas oleaginosas** (habas de soja, semilla de colza, y *girasol)*; y de **proteaginosa**s (guisantes habas, altramuces dulces), para consumo humano y animal (piensos compuestos para porcinos y aves de corral). El conjunto, conocido como COP, supone 11% del valor de la producción de la UE, el 21% de la renta agraria, en torno al 42% de los gastos del FEOGA y ocupan el 4% de la superficie agraria útil (SAU). Las **frutas y hortalizas**; **carne de vacuno**, **productos lácteos, leche de vaca**, así como al ganado **vacuno de leche** al **ovino** y al **caprino**.

---

llamada Agenda 2000, con propuestas particularmente graves para la agricultura mediterránea, que fueron objeto de continuos debates y de movilizaciones de los agricultores. *Dichas propuestas implican una bajada sistemática y generalizada de los precios y la eliminación de los sistemas de intervención a cambio de más ayudas directas que tal vez no sean capaces de sustituir convenientemente los mecanismos estabilizadores de la PAC, como los sistemas de regulación y de compras en intervención (sistema de garantía de precios) que vienen operando hasta la fecha.* A esto hay que añadir la propuesta alemana de que cada estado miembro ***cofinancie*** las ayudas que reciben los agricultores, como medida para recortar su aportación a las arcas comunitarias, dentro, además de la doctrina general de la Comisión Europea para recortar el gasto agrícola y destinar estos fondos a financiar la integración de los países del Este en la UE.

Es imposible en un trabajo de esta índole detallar los Reglamentos que, después de numerosas modificaciones, van a regir en las correspondientes OCM. Nos limitaremos, pues, a algunos de las directrices mas importantes que afectan a los alimentos, advirtiendo que en la fecha en que se redactan estas líneas quedan muchas cuestiones de detalle por decidir

4.3.1. Cereales

- Incremento de los rendimientos teóricos medios, que pasan de la cifra histórica de 2,3-2,9t/ha en una primera etapa, a 3,9 t/ha en la segunda.
- Recorte de un 15% del precio actual de intervención en dos fases iguales del 7,5% a partir de la campaña 2000/01, a fin de situarlo en 95,35 euros/t, frente a los 119,19 euros/t actuales. Se suprime el sistema de incrementos anuales. (Esta rebaja de un 15 por ciento de los precios de los cereales, no va a compensar el aumento de las ayudas directas que se proponen a continuación)
- Aumento de los pagos directos, también en dos fases, que pasan desde 54 euros/t (8.894 ptas) a 63 euros/t (10.981 ptas) por t (multiplicado por el rendimiento histórico regional de referencia). La decisión sobre una reducción final del precio de intervención, a aplicar desde 2002/2003 en adelante, se tomará a la luz del desarrollo del mercado. Cualquier incremento consiguiente en los pagos por superficie, guardará la misma proporción que la reducción del precio a los aplicables en 2000/2001 y 2001/2002. La base obligatoria de retirada de tierras se fija en un 10% para todo el periodo 2000-2006. Los incrementos mensuales se mantendrán como hasta la fecha.
- Es interesante destacar que se mantiene el régimen específico aplicable al ***trigo duro*** **(tabla 8)** modificado en 1997, en cuanto que *en España existen zonas tradicionales especialmente apropiadas para su producción*: Andalucía, Extremadura, Zamora, Salamanca, Zaragoza, Navarra y Toledo. Las superficies máximas garantizadas que tienen derecho al suplemento del pago por

superficie de producción de trigo duro. y a la ayuda especial al mismo en España, son 594.000 ha y 4.000 ha, respectivamente.

- Se mantienen también las actuales superficies y rendimientos del ***maíz***. La superficie de cultivo asignada a España es de 403.000 hectáreas, con el aspecto negativo de que pasaría a gestionarse dentro de la cuota nacional de regadíos.
- Reducción de un 25% a las ayudas a la superficie de ***girasol*** en tres etapas, la cual podrá beneficiarse de programas agroambientales (esta medida puede resultar en la desaparición del cultivo en determinadas provincias —Cuenca, por ejemplo— y en una reducción general de la superficie de cerca de 500.000 ha en España).

Tabla 8

La producción de trigo duro en la unión europea: superficies máximas garantizadas

Países	*Con derecho al suplemento de pago*	*Con derecho a ayuda especial*
	Hectáreas	
Alemania	—	10.000
Austria	70.000	—
ESPAÑA	594.000	4.000
Francia	208.000	50.000
Grecia	617.000	—
Italia	1.646.000	4.000
Portugal	59.000	—
Reino Unido	—	5.000

4.3.2. Proteaginosas

- Para garantizar su rentabilidad respecto de los demás cultivos herbáceos se propone un pago directo adicional de 6,5 ecus/t lo que aumenta la cifra total disponible para estos cultivos a 72,5 ecus/t.

4.3.3. Oleaginosas

- Se igualarán los pagos por superficie a los de los cereales desde 2002 / 2003 en adelante (ayuda por tonelada multiplicada por el rendimiento histórico de referencia para los cereales)
- El Consejo de Europa ruega a la Comisión se siga cuidadosamente el desarrollo del mercado de oleaginosas y el envío de un informe en el periodo de dos años desde la aplicación de los nuevos acuerdos. Si fuera necesario este informe deberá acompañarse con propuestas apropiadas en el caso de que el potencial de producción se deteriore gravemente

4.3.4. Frutas y hortalizas

El Reglamento de la correspondiente OCM (13) incluye 36 productos de venta en estado fresco (número ampliable a propuesta de la Comisión), y en el Anexo II los otros 16, entre ellos algunos peculiares de la Cuenca Mediterránea como los cítricos y las uvas de mesa, que podían acogerse a la indemnización comunitaria de retirada. Este reglamento fue modificado posteriormente en lo que se refiere a las restituciones por exportación. En la **tabla 9** se especifican estas ayudas teniendo en cuenta el grado perecedero de cada cual.

Se mantienen las ayudas a la exportación en el sector horto-frutícola.

Este sector es el más competitivo dentro y fuera de la UE hasta el punto de que, últimamente, se están ampliando las exportaciones a países hace poco no perceptores, o en grado mínimo (Japón, Polonia, Croacia, EE.UU. etc.). Sin embargo, el incremento anual de las exportaciones ha decaído el pasado año (1998), en especial el de las frutas, y de ellas, los cítricos, que venían acaparando el 40% de los ingresos, debido a la competencia de terceros países (algunos muy próximos, con explotaciones regidas por españoles).

Tabla 9

Productos hortofruticolas regulados por normas comunitarias

A) Destinados a consumo fresco		*B) que pueden acogerse a la indemnización de retirada*
Albaricoques	Fresas	Coliflores
Cítricos	Judías	Tomates
Almendras	Kiwis	Berenjenas
Alcachofas	Lechugas	Albaricoques
Espárragos	Escarolas	Melocotones
Aguacates	Melones	Nectarias (incluido los griñones)
Berenjenas	Avellanas	Limones
Ajos	Nueves	Peras (salva las de perada)
Zanahorias	Cebollas	Uvas de mesa
Apios blancos	Sandías	Manzanas (salvo las de sidra)
Cerezas	Melocotones	Satsumas
Achicorias de Bruselas	Puerros	Mandarinas
Endibias	Guisantes para grano	Clementinas
Coliflores	Pimientos	Naranjas
Repollos	Manzanas y peras	Melones
Coles de Bruselas	Ciruelas	Sandías
Pepinos	Uvas de mesa	
Calabacines	Tomates	
Espinacas		

4.3.5. Aceite de oliva

Desde el 1/11/98 los envasadores dejaron de percibir la subvención al consumo en 18 pesetas litro, aunque a partir de la campaña 1998-99 seguirán recibiendo un importante monto de subvenciones con un techo de producción con derecho a ayudas de 760.027 toneladas, muy inferior a los 1,1 millones de t obtenidas en la campaña anterior, como consecuencia de que la extraordinaria cosecha de 1997-98 superó los 1,1 millones de t. El borrador del programa agroambiental de apoyo y mantenimiento del olivar, recientemente redactado por el MAPA enmarcado dentro de la OCM del aceite para su presentación a la UE, prevé unas ayudas de alrededor de 17.500 pesetas por ha de olivar situado en terrazas o bancales, a cargo de la UE y el Estado Español.

4.3.6. Vino

Se establece una nueva OCM vitivinícola, considerándose adecuado sustituir los 23 reglamentos vigentes por un Reglamento único. Las medidas propuestas, que tienen en cuenta la nueva situación del sector a corto y medio plazo (a lo largo de un período de diez años), tienen los principales elementos siguientes:

- Aporte desde la arcas comunitarias de 107.000 millones de pesetas para la reconversión de 200.000 ha de **viñedos** antiguos hasta el año 2006.
- Mantener la prohibición de nuevas plantaciones de viñedo hasta el año 2010, y asignar a los Estados miembros nuevos derechos de plantación. Corresponden a España 17.365.

La Comisión, mediante el procedimiento de comité de gestión, estará facultada (hasta el 31 de diciembre de 2003) para asignar nuevos derechos de plantación (a partir de la reserva) a las regiones que puedan demostrar unas necesidades adicionales, susceptibles de ser satisfechas a través de la distribución de los derechos adicionales de plantación.

4.3.7. Carne de vacuno

- Incremento del número de **bovinos machos**, **vacas nodrizas** y **terneros** con derecho a primas. En los primeros, autorización para un incremento del número de primas para el sacrificio de cerca del 20%, pasando, en España a 713.999, frente a las 603.000 de la actualidad. Los precios se reducen un 20 por ciento en tres etapas, y, a partir de 1 de julio de 2002 intervención del mercado si el precio cae por debajo de 259.000 ptas/t. Para las vacas nodrizas incremento de 13.327 ptas. de las primas que alcanzan, así, las 50.606 por cabeza, y los terneros.
- Respecto a la *intervención* en este sector, el Consejo de Europa solicita de la Comisión el estrecho seguimiento del mercado europeo y la toma, si fuera necesario, de medidas relevantes en particular utilizando el artículo 34 de la Regulación referente a la

carne de vacuno CMO. Estas medidas podrían también incluir la intervención *ad hoc* de compras

- El nivel real de *apoyo al mercado* de este producto se reducirá en un 30% en tres tramos iguales, el primero de los cuales se aplicará el 1 de julio del 1999. A partir del 1 de julio del 2002,el sistema de intervención actual se sustituirá por un régimen de ayuda al almacenamiento privado, fijándose en 2.224 euros por tonelada el precio base que pone en marcha este mecanismo de ayuda, lo que supone una reducción del 20%, mientras que la intervención se mantiene tan solo como red de seguridad, situándose en 1.560 euros por tonelada a partir del 1 de julio de 2002
- En cuanto a las *primas* se procederá al aumento en tres fases de la prima base especial por animales machos, situándose esta en 150 euros para los bueyes, pagaderos dos veces en la vida del animal; 210 euros /cabeza para los toros, pagaderos una vez en la vida del animal; una prima por sacrificio de 80 euros para los toros, los bueyes, las vacas nodrizas y las novillas (a partir de 8 meses para todas estas categorías de animales) y 50 euros para terneros de entre 1 y 7 meses y menos de 150 kg de peso en canal.
- Los *límites máximos* regionales correspondientes a la prima especial por animal macho se fijan, en el caso de España, en 713.999 euros.
- La *prima anual por vaca nodriza* se sitúa en 200 euros en el año 2002. La prima nacional que se añade por vaca nodriza aumentará hasta alcanzar 50 euros por cabeza. En el caso de las novillas, se podrá solicitar un máximo del 20% de los derechos a la prima por vaca nodriza. El límite máximo que corresponde a España es de 1.441.539 euros.
- Sigue limitado a 2 UGM [14] por ha de superficie el número total de animales que pueden optar a la prima especial y a la prima por vaca nodriza

[14] Las Unidades de Ganado Mayor (UGM) se obtienen con los siguientes factores: 1 para bovinos adultos, novillas de más de 24 meses, vacas nodrizas y vacas lecheras; 0,6 para bovinos macho y novillas de 6 a 20 meses de edad; 0,15 para ovinos y caprinos.

- La *dotación nacional* que podrá utilizarse por cada Estado para completar los pagos relativos a la especie bovina por las diferencias existentes en métodos de producción y condiciones agronómicas que puede dificultar la reestructuración, **fomentándose al mismo tiempo la producción extensiva,** alcanza en el caso de España 33,1 millones de euros
- Aumento, a prima por *extensificación* actualmente vigente, que alcanzará los siguientes valores: en 2000 y 2001, 33 euros entre 2,0 y 2,6 UGM/ha y 66 euros para menos de 1,6 UGM/ha. A partir de 2002, 40 euros entre 1,6 y 1,4 UGM/ha y 80 euros para menos de 1,4 UGM/ha.

4.3.8. Productos lácteos

- Reducción de un 15% de los precios de intervención de la mantequilla y la leche desnatada en polvo en tres fases a lo largo de tres años a partir del 2003, para aumentar la competitividad en los mercados. Se compensa con el aumento de las cuotas lecheras y el mantenimiento de la prima por cultivos herbáceos para el maíz ensilado. Además se espera que los ganaderos de este sector se adapten a la nueva situación con medidas de ahorro.
- El importe de la ayuda directa por productor se basará en el número de unidades de primas, que se determinará dividiendo la cantidad de referencia individual por el rendimiento lechero medio de la Comunidad (5.800 litros por vaca). El importe de los pagos directos por unidad de prima se ajusta a la propuesta de la Agenda 2.000 (...) pero se subdividirá en un pago de base de 100 ecus por unidad de prima y un pago adicional de 45 ecus por unidad con arreglo a las disposiciones nacionales. La prima de base por vaca se introducirá gradualmente en cuatro tramos iguales de forma paralela a la reducción de los precios garantizados.
- La propuesta del Consejo de Agricultura (22-24/2/1999) fue, en definitiva, de 17,24 euros por t de leche, más un pago procedente de la dotación nacional financiada por la UE.

4.3.9. Cuotas lecheras

- La reforma láctea se hará firme la campaña 2005-2006, sin perjuicio de las decisiones referentes a específicas cuotas lecheras adicionales.
- Se establece un incremento del 1,5% para ocho de los países miembros escalonado en tres fases a partir del 2003. Los otros cinco Estados (Grecia, **España,** Irlanda, Italia y el Reino Unido) recibirán incrementos específicos escalonados en dos fases a partir del año 2000. Este incremento específico de la **cuota láctea** es, para España, de 550.000 t en dos plazos: 350.000 en las campañas 2000, 2001 y 200.000 t más en la campaña 2001-2002. De este modo España alcanza 6,1 millones de toneladas de leche con derecho a ayudas
- El sector lácteo consigue una subvención de 23.000 millones de pesetas, equivalentes a 4,16 ptas litro de leche. En contraposición se propone una reducción de un 15 por ciento del precio del litro
- La dotación Nacional relativa a los productos lácteos el año 2005 alcanzará en España 43,1 millones de euros.

A estas medidas de carácter particular hay que añadir otras que afectan a las disponibilidades de recursos para el **desarrollo rural**, la **modernización** de las explotaciones y para los **jóvenes agricultores.**

4.4. Desarrollo técnico-económico agrario y producción futura de alimentos

Desde el punto de vista de la tecnología agraria, seis son los aspectos que más van a influir en la producción futura de alimentos: *1) el uso de fertilizantes y de productos fitosanitarios o agroquímicos; 2) la extensión de los regadíos; 3) el empleo de vegetales y de animales mejorados con las modernas técnicas genéticas; 4) la implantación y mejora de las instalaciones (cultivos protegidos y alojamientos del ganado); 5) la especialización de la maquinaria —incluida la automación—; y 6) la aplicación de la informática a la gestión de los agrosistemas.* Ante la

obvia imposibilidad de tratarlos, ni siquiera someramente, nos concretaremos a los tres primeros y al último.

4. 4.1. La utilización de fertilizantes minerales

El consumo de abonos comerciales va estar condicionado, primariamente, por la circunstancia de que no existen datos concluyentes sobre la cantidad y tipos de unidades fertilizantes que las actuales variedades de cultivo pueden utilizar efectivamente, sin caer en los rendimientos decrecientes, y por consideraciones de orden medioambiental (contaminación). De hecho, solo en pruebas experimentales, cuyas enseñanzas apenas se han aplicado en la práctica, se alcanzan los rendimientos máximos que su uso conlleva en cada situación. Y es lógico pensar que, en muchos casos, se esté aún muy lejos de utilizar las proporciones que conduzcan a rendimientos óptimos, tanto técnicos como económicos, de las estirpes más extendidas obtenidas mediante la aplicación de la moderna biotecnología.

En todo caso, la tendencia es posible que siga estando aminorada, o se estanque como consecuencia de *presiones sociales* derivadas de unos supuestos efectos negativos sobre la calidad alimenticia de los productos, de la más establecida acción contaminante del terreno y de los acuíferos —especialmente los que aportan nitrógeno—, y, en fin, de la necesidad de remover el suelo para su incorporación haciéndolo más lábil a la erosión y a la pérdida por oxidación de la valiosa materia orgánica edáfica. Todo ello, por supuesto, habida cuenta de la necesidad de regular su empleo para evitar el «consumo de lujo» por las plantas y los excedentes no aprovechados, que alzapriman su poder contaminante.

4.4.2. La utilización de agroquímicos

Constituye uno de los grandes avances dentro de la hemos denominada III Revolución agraria, y ha seguido una marcha creciente, aunque últimamente se ha estabilizado, *como* se pudo ver en la **tabla 6.** Incluyen los *fito-fármacos*: herbicidas reguladores del crecimiento, insectici-

das, fungicidas, nematocidas rodenticidas, etc., y los *zoo-fármacos* que mejoran la velocidad de crecimiento y la producción láctea (antibióticos, anabolizantes, somatropina, etc). De los primeros se puede afirmar que por sus efectos sobre las disponibilidades de alimentos librados al consumo, a través de su acción protectora tanto de los cultivos en el terreno, como de las cosechas almacenadas, han sido y constituyen en la actualidad una de las herramientas más decisivas en la lucha contra el hambre. Los segundos, los zoo-fármacos, aunque se utilizan habitualmente en otros países, como los EE UU, están prohibidos en la Unión Europea. En todo caso, la utilización de estos agroquímicos en la producción agroalimentaria está siendo muy controvertida.

Por un lado, voces autorizadas afirman que las nuevas generaciones de agroquímicos —muchos en uso y más en fase de desarrollo—, son de muy baja toxicidad para los mamíferos, los peces y las aves. De hecho —se dice—, muy pocos de estos productos se introducen en el mercado con tantos y tan profundos estudios sobre sus características toxicológicas y efectos secundarios; las dosis se miden en gramos por ha; son fácilmente degradables por la actividad microbiana, más específicos y de espectro de acción muy reducido respecto a las plagas y enfermedades —su objetivo en definitiva—; son seguros y menos contaminantes del medio ambiente, en caso de que se utilicen correctamente. Además, su uso es importante porque requieren mayores conocimientos y mejores máquinas de aplicación por parte de los agricultores, para lograr una eficacia y seguridad total. (11)

Por otro, son muchos los que los rechazan achacándoles —más aún que a los fertilizantes químicos— efectos nocivos sobre el ecosistema y el ser humano, de modo que existe una resistencia social cada vez mayor a su empleo y una demanda cada vez más selectiva —aunque todavía muy escasa, como dijimos— de los llamados «alimentos naturales», dispuesta a pagar los costes adicionales que provoca su obtención mediante las opciones a la agricultura tradicional ya citadas (*biológica, biodinámica, orgánica, ecológica, etc.)*

4.4.3. La extensión y mejora del regadío

El aporte de agua de riego es el principal factor determinante del incremento de la productividad de alimentos en las zonas áridas o semiáridas. Con el riego, es bien sabido, se logran cosechas donde esto era imposible, se multiplican los rendimientos en las que están bajo cultivo (los incrementos cuando menos se duplican o triplican) (ver ***figuras 10A y 10B),*** y se asegura la producción. En España, la superficie irrigada ha aumentado mucho desde el año 1922, como muestra la **tabla 10.**, habiendo repercutido de modo extraordinario en la producción horto-frutícola bajo protección (invernaderos, plásticos, etc.) **(tabla 11).**

TABLA 10

Evolución de la superficie de regadío en España (1)

Año	*Hectáreas*	*Incremento (1922 = 100)*
1922	1.380.000	100,0
1957	1.750.000	126,8
1965	2.085.000	151,1
1970	2.379.000	172,4
1975	2.818.000	204,2
1980	3.029.000	291,5
1985	3.218.000	233,2
1990	3.403.000	246,6
1995	3.531.200	255,8
1996	3.602.500	277,0
Límite (2)	3.760.000	289,2

Sin embargo la problemática del regadío es de una enorme complejidad, incluye aspectos medioambientales, técnico-económicos, sociopolíticos, jurídicos y éticos —todos objeto de continuo debate en frecuentes simposios, conferencias. congresos etc.—. y regulaciones oficiales como las tan discutidas Ley de Aguas, Plan Hidrológico Nacional, Leyes de Cuenca, etc. y el reciente Libro Blanco del Agua

TABLA 11

Evolución de la superficie de cultivos forzados en España (metros cuadrados)

Campaña	*Acolchado*	*Enarenado*	*Túneles*	*Instalaciones fijas*	*TOTAL*
82/83	243.432	121.970	21.815	142.362	529.579
94/95	535.025.670	245.030.000	90.577.847	424.260.165	1.294.893.682
95/96	347.083.730	69.710.000	105.636.947	149.736.910	672.167.587
97/98	1.022.332.520	108.956.000	102.124.936	474.980.574	1.708.394.030

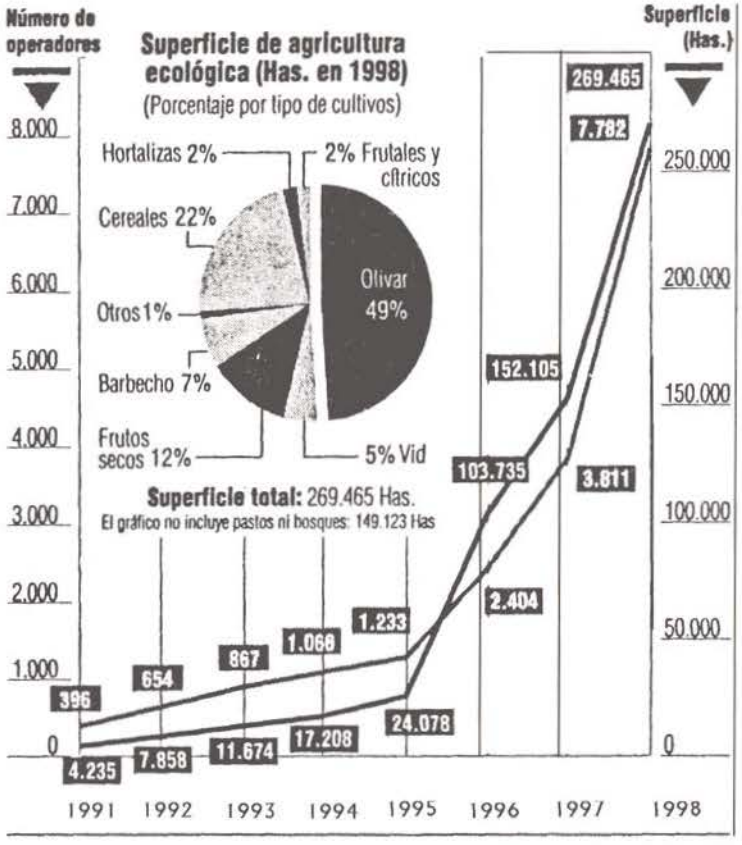


Fig. 11. *Evolución de la producción ecológica en España*

Fuente: Navares, J. (5).

En lo que concierne a nuestro tema, hay que prever en qué medida los nuevos regadíos van a incrementar el consumo de agua dulce (en España es sabido que más del 80% de las disponibilidades de la misma la consume la agricultura; mientras que como consecuencia de los obsoletos sistemas que se siguen y de la defectuosa técnica con que se aplica no es temerario afirmar que se desaprovecha más del 50%.), y van a incidir en la oferta de alimentos ya excedentarios Para evitar lo último, gran parte del regadío actual y del previsible se debe orientar hacia producciones no competitivas, en el supuesto de que sean viables ecológica, social y técnicamente.

4.4.4. La moderna biotecnología y la producción agroalimentaria

El especial desarrollo de la genética, y los consiguientes avances tecnológicos a partir principalmente de los trabajos de Mendel, han llevado desde la primitiva selección masal, cruzamientos e hibridaciones, a la clonación —embriogénesis somática— y manipulación de los genes —ingeniería genética— propias de la moderna biotecnología de plantas y animales, Aunque los distintos aspectos científicos, técnicos, económicos, higiénico sanitarios y sociales de este tema se exponen mas prolijamente y con más autoridad por otros colegas [15], los citamos someramente por la incidencia que van a tener en el desarrollo de la producción agroalimentaria española.

Y así ocurre que, en el área de los cultivos, la bioingeniería está tratando de obtener —con éxito en algunos casos— variedades o estirpes modificadas genéticamente de *maíz, soja, colza, remolacha azucarera, tomate, patatas, platanera* etc, más productivas, más precoces, de maduración retardada, concentrada o escalonada, más resistentes a los herbicidas, a las plagas de insectos y a las enfermedades por virus, hongos o bacterias, a la sequía, a la salinidad o la contaminación del suelo, ampliando así el espectro de variedades que se pueden cultivar en una determinada zona A esto hay que añadir las modificaciones genéticas del tamaño o la forma para facilitar la recolección mecanizada, la

[15] Véanse más adelante los correspondientes trabajos.

venta y el transporte; y las orientadas a mejorar la calidad dietética o industrial (composición más equilibrada, mayor proporción de proteínas, vitaminas, y minerales; o menor o mayor riqueza en determinados ácidos grasos), inclusive propiedades farmacológicas (alimentos con anticuerpos, vacunas, proteínas terapéuticas, o antibióticos)[16].

Como ya expusimos en otra ocasión (3), los animales superiores, se han sometido a las modernas técnicas de bioingeniería para obtener fármacos a través de la leche, órganos para xenotransplantes en el hombre (los cerdos transgénicos son un buen ejemplo), o para lograr animales de laboratorio más receptibles a determinadas enfermedades etc. En las especies de abasto se ha logrado una mayor velocidad de crecimiento con incrementos espectaculares en los rendimientos, carnes más magras y otras variaciones de la composición químico-bromatológica (alimentos «*light*«), una mayor resistencia a las enfermedades o a circunstancias ambientales desfavorables, amén de una espectacular disminución de los índices de transformación de los alimentos. A este respecto hay que destacar que el logro de mayores o las mismas producciones con un menor número de individuos y el máximo aprovechamiento de los alimentos y otros recursos, aparte de los posibles beneficios económicos, puede aminorar la contaminación del medio físico. Si, por el contrario, la intensificación que representa este tipo de mejora animal va unida a un incremento del uso de recursos, los efectos perniciosos sobre el medioambiente puede ser notablemente superiores

Además, la biotecnología, puede contribuir de modo decisivo a conservar e incrementar el patrimonio genético ligado a las poblaciones animales y vegetales autóctonas en vías de extinción (bancos de germoplasmas, clonación, nuevas combinaciones con ingeniería genética) con-

[16] En el momento de redactar estas líneas, según notificación de la UE, se están investigando en España por multinacionales y algunas CC. AA. Unas 124 especies vegetales transgénicas de tomates (Extremadura y Andalucía), naranjas y ciruelas (Valencia), fresas (Andalucía), patatas (Provincias Vascongadas) y 36 cultivos de maíz, autorizado para su comercialización; pero también se está experimentando con trigo, tabaco, girasol, melones, algodón, alfalfa y eucalipto. Así mismo, pese a su dificultad, se han identificado ya en el mercado mundial cerca del millar de alimentos transgénicos. Todas estas cifras están en incesante progresión como consecuencia del interés de los organismos oficiales y de potentes empresas. multinacionales, como Monsanto, Du Pont y Zeneca, en materializar los avances para una supuesta mejora agraria

tribuyendo a la biodiversidad y a un mejor aprovechamiento de los recursos. Sin embargo, puede atentar contra la biodiversidad, en cuanto que puede acelerar el fenómeno de la desaparición de especies, razas o estirpes de su hábitat ancestral, sustituidas por otras de una supuesta mayor productividad o calidad (este fenómeno se inició en los años cuarenta en España, coincidiendo con el auge de la etapa zootécnica, con los bien conocidos desastrosos efectos de pérdida irreversible de genes de animales de gran valor ecológico) y la probable contaminación genética (por difusión incontrolada de genes). A esto hay que añadir los posibles riesgos sanitarios del uso de organismos vivos genéticamente modificados (OVM) y de sus productos. Es un hecho cierto que los consumidores se muestran reacios al uso de granos, frutos y hortalizas transgénicos, o de productos animales obtenidos mediante la administración de substancias procedentes de la aplicación de la **biotecnología agroalimentaria**, como ocurre con la leche producida por vacas inyectadas con somatropina bovina; aunque es poco numeroso todavía el número de consumidores dispuestos a pagar el sobreprecio que grava los alimentos «naturales«, pese a que se esté exigiendo en la UE el etiquetado de aquellos, frente a la oposición de los EE UU —principal exportador de organismos vivos modificados genéticamente (OVM)— que considera esta medida una barrera técnica opuesta a su comercialización.

La biotecnología incide, asimismo, sobre la producción agroalimentaria con la fabricación de abonos a partir de los residuos orgánicos, convirtiéndolos en materiales menos contaminantes. El tratamiento de estos residuos se aborda hoy día de tres maneras: la descomposición en estercoleros, la elaboración de estiércol artificial («compostado») y los biorreactores. Los procesos biológicos implicados en la producción de estiércol se pueden mejorar para obtener, simultáneamente, energía (gases combustibles, principalmente metano), mediante digestores apropiados. De este modo se generan menos residuos secundarios, y se aminoran los problemas de contaminación.

¿En qué medida van a afectar los adelantos biotecnológicos a la demanda y por consiguiente, a la oferta, de alimentos en años venideros? Es una cuestión a debate que, en última instancia, se decidirá en función de los resultados que suministren la multitud de investigaciones

que se están llevando al efecto, especialmente de las dirigidas a combinar la mejora genética mediante bioingeniería con el uso de alguno de estos productos; de su aprobación por los organismos oficiales, en el caso de que se demuestre su inocuidad para el hombre y el medioambiente físico y biológico; contando, finalmente, con el éxito de su divulgación y aceptación por los agricultores y consumidores.

4.5. La aplicación de la informática a la producción agroalimentaria

Mejorar la competitividad del sector agroalimentario español del futuro va a depender, también, en gran medida, de la extensión e intensidad con que se apliquen a la práctica agraria los adelantos de la informática [17], como los *ordenadores;* ampliando aún más la utilización de programas de investigación operativa (programación lineal) con fines técnicos y económico-contables, la teleinformática —información a distancia—, de la teledetección, y teledirección etc. [18]. En el futuro, asimis-

---

[17] La teleinformática (telemática y teledetección) además de localizar la iniciación de los incendios y la extensión y concentración de los esfuerzos para sofocarlos, permite obtener datos sobre la insolación, la temperatura del aire y del suelo, la pluviometría, y la humedad del suelo, la evapotrasnpiración, la actividad fotosintética; y los índices de vegetación que consienten prever los rendimientos de los cultivos. En efecto, aprovechando el hecho de que la fotosíntesis emite energía cuya intensidad puede ser detectada y medida por satélites artificiales provistos de sensores capaces de ver a través de las nubes, unido a la mejora de la resolución de las imágenes, se puede obtener información rápida y fidedigna sobre el estado de los cultivos y prever el volumen de las cosechas: una fuerte irradiación denota una intensa actividad fotosintética y, a la inversa, actividad fotosintética débil, por sequía u otras causas, augura malas cosechas o peligro de incendios forestales, facilitando en ambos casos la toma de las oportunas medidas. También da datos exactos de la superficie realmente regada; facilita la elaboración de mapas fidedignos de cultivos y de vegetación natural, la ubicación de los animales; la localización y extensión de los insectos y otras plagas ligadas a determinados hábitats —como la langosta— y de enfermedades como la tripanosomiasis determinando el hábitat del insecto (mosca tse-tse) y las precipitaciones que necesita para proliferar; lo primero permitirá evitar su extensión, lo segundo facilita la lucha contra las mismas. La comprobación de los efectos de la desforestación, de las lluvias ácidas, y del efecto invernadero son otros aspectos facilitados por la teleinformación. Mediante técnicas informáticas se pueden optimar las condiciones de los cultivos bajo protección y fuera de estación o «contra época», hasta alcanzar las ideales para cada cosecha. Un ejemplo lo constituye la aplicación, mediante control electrónico con «nebulizadores», de agua que contiene fertilizantes y otros agroquímicos

mo, la producción agroalimentaria española está llamada a aplicar, por ejemplo, el CAD (Computer Aid Desing), el CAM (Computer Aid Manufacture), donde y cuando sea posible, pues en agricultura es muy difícil dominar todas las variables: clima, suelo, especies y variedades, demanda, oferta, etc.). Tal vez sea preciso recurrir a las rama más modernas de la «inteligencia artificial»: (16) la robótica, y la construcción de sistemas expertos (SE). Con ellos se posibilita mejorar una multitud de facetas de la planificación agraria como la selección de simientes, la racionalización del empleo del agua, llegando a la gestión integral de los cultivos, es decir a las decisiones sobre siembra, riego, abonado, tratamientos fitosanitarios, lucha integrada contra las plagas, recolección etc., la selección y programación de la maquinaria y el diagnóstico de averías, la selección y diseño de alojamientos para el ganado, de las raciones; todo ello de acuerdo con los objetivos últimos del agricultor.

En fin, parece razonable prever que el agricultor, desde su despacho provisto de medios adecuados, sea capaz de orientar y coordinar las actividades de su empresa de la manera más eficaz posible, en su propio beneficio y del bienestar general.

4.6. Nuevas formas de organización de la producción y distribución

Aparte y además del desarrollo del cooperativismo, de la agricultura familiar compartida y de la agricultura orgánica y de conservación, cabe pensar en un futuro desarrollo de cooperativas de compra anticipada, como medio de estimular las pequeñas explotaciones y la agricultura orgánica. Iniciadas en el Japón hace unos 30 años, se han venido implantando en el norte de Europa, en Suiza, y, más recientemente en los EE.UU donde más de 700 asociaciones o cooperativas forman una red conocida como CSA (Agricultura con Apoyo Comunitario)[1] En ella, los consumidores —inversores agrícolas— compran las acciones, con cuyo importe los agricultores hacen frente a sus gastos y tienen garantizada

---

(«mist») para mantener la humedad atmosférica y enriquecer y sanear el medio en que se desarrollan las plantas. Permiten, también obtener información continua sobre mercados de productos y medios de producción (17)

la colocación de una parte de la cosecha, mientras que los accionistas, consumidores, se aseguran un suministro a precios inferiores a los del mercado; éstos, a su vez, como tales accionistas miembros del CSA, se reúnen periódicamente en las fincas y pueden decidir directamente con los productores qué alimentos desean, dando lugar a una especie de *agricultura de diseño* con las consiguientes mutuas ventajas (20)

5. A MODO DE CONCLUSIONES

Teniendo presente que el futuro de la producción agroalimentria española va a depender en gran medida del acuerdo final a que se llegue en Ginebra, sede de la OMC, después del fracaso de la citada **Ronda Seatle**, en su beneficio se pueden preconizar una serie de medidas de validez general tanto de carácter político, como técnico-económico y medioambiental

En primer lugar, se debe *reforzar la posición negociadora en los Órganos de la Unión Europea* para afrontar las sucesivas modificaciones de la PAC, y las presiones de la OMC, que dan lugar a conflictos comerciales, como los que existen en la actualidad con los países APC y los EE.UU referentes la importación preferencial de plátanos, de carne con hormonas y de organismos genéticamente modificados (OVM). (7)

Además, para afrontar la seguramente inevitable reducción o supresión de las ayudas, aparte de las presiones político-sociales, es necesario estimular y desarrollar la investigación y la experimentación agrarias de modo simultáneo y complementario en los tres niveles: ambiental, tecnológico y económico-social, y aplicar extensamente los resultados de ambas para aproximar, o mejorar, los indicadores técnicos y económicos que nos separan de los demás miembros de la U.E **(**18**).**

La investigación y experimentación en el terreno de las *tecnologías agrarias*, debe intensificarse o ampliarse en los siguientes campos: a) un uso más extendido y racional de los abonos, de los agroquímicos y de la maquinaria agrícola; la posible supresión del laboreo vertical; la aplicación de las siembras directas o bajo rastrojo etc. b) la mejora de las instalaciones y de las técnicas de riego para una aplicación más econó-

mica del agua; y c) una prudente y razonada utilización de los organismos mejorados con la genética clásica o la moderna biotecnología (OVM).

Se debe destacar que la utilización de estos medios técnicos además de subordinarse a objetivos económicos (reducción de los costes), debe garantizar la inocuidad para el medioambiente físico (contaminación, del suelo y los acuíferos, incluso de la atmósfera, con productos químicos y orgánicos, evitando la erosión y salinización) y biológico, favoreciendo la biodiversidad y garantizando la salud de los consumidores; esto último, mediante una investigación abierta y meticulosa que prescinda de los intereses comerciales

La producción agroalimentaria debe aplicar de modo más extenso los recientes avances en el campo de los *ordenadores y de la informática*, en programas de investigación contabilidad, información continua sobre mercados de productos y medios de producción; de la automación: maquinaria automatizada etc.

En el orden económico la investigación agroalimentaria española tiene un enorme campo abierto y muchas direcciones, con dos finalidades últimas: garantizar el abastecimiento nacional y elevar la renta de los agricultores hasta hacer innecesarias las subvenciones; logrando, al mismo tiempo, el asentamiento y distribución armónica de la población, e incluso, un incremento del número de personas capaces de obtener una renta suficiente en las áreas rurales

Para ello se debe procurar la reorientación técnico-económica de las unidades de producción; determinar las combinaciones óptimas de los medios de producción y las magnitudes más favorables de las unidades productivas para obtener a costes mínimos productos singulares por sus características, calidad o estacionalidad, agotando las posibilidades que ofrecen las citadas formas de agricultura: ecológica, biodinámica, orgánica, de conservación, sostenible etc., frente a la agricultura extensiva e intensiva tradicionales; Parecen necesarias, las prospecciones sobre la demanda de alimentos, tanto cualitativa como cuantitativa, principalmente derivada de la industria agroalimentaria, así como los posibles efectos de la competencia de los productos industriales y farmacológicos.

Porque ocurre que en el sector de cultivos herbáceos —el más importante— las tendencias no van en favor de la producción de cereales, de oleaginosas ni de leguminosas, por no poder competir en el mercado mundial de materias primas alimenticias. Por ello hay que explorar las posibilidades técnico-económicas de desarrollar nuevos cultivos (sobre todo hortofrutícolas en el regadío y bajo protección) y explotaciones ganaderas cuyos productos no están sometidos a limitaciones (búfalas para leche, avestruces para carne, animales de peletería). Será preciso, en los cultivos hortofrutícolas, recurrir, incluso, a las sociedades de inversores, «agricultura de diseño» orientada a producir artículos con requisitos precisos y específicos, requeridos —y pagados— por el consumidor-accionista.

Todo debe ir acompañado de una particular atención a los *sistemas de distribución* —muchas de las más importantes *cadenas* están en manos de multinacionales—, para una mayor penetración en el mercado, que insistan en las características diferenciales de los productos españoles con los concurrentes.

En el *nivel medioambiental*, el aprovechamiento óptimo de la diversidad de nuestro medio físico y biológico para la producción agroalimentaria, exige determinar la vocación del terreno para los distintos usos, por ejemplo, actividades lúdicas o educativas (parques naturales, reservas de caza etc.), explotación extensiva o intensiva, restricción o ampliación del regadío. etc. Esto permitirá afrontar con argumentos convincentes las restricciones ecológicas a su mejor aprovechamiento por las explotaciones agrícolas y ganaderas. Se ha citado como ejemplo (7) el caso de un propietario de Extremadura, que no pudo realizar la necesaria limpia de monte bajo una zona de encinar de su dehesa, porque se lo impidieron las organizaciones ecologistas y el organismo competente, para no perturbar un nido de una pareja de buitres.

En este campo hay que situar el estímulo a la explotación en pastoreo extensivo de las razas vacunas autóctonas —algunas en peligro de extinción— como las Asturianas de Montaña y de Valle, la Avileña o Negra Ibérica., la Negra Campiñesa Andaluza, la Retinta, la Tudanca, la Rubia Gallega, etc., las cuales, por la escasez de su censo total no pueden contribuir, de modo significativo, al aumento de la oferta de carne, mientras

que por su calidad tienen un *nicho especial de mercado*, Y en esto sobresale —como es bien sabido— el cerdo ibérico que se mantiene en las dehesas, mientras que por su forma de explotación en pastoreo extensivo, es vital para la conservación del medio y la vida rural.

Finalmente, cabe decir que desde el punto de *vista social*, mejorar los ingresos relativos de los agricultores. y la vida rural. en general, representa la única alternativa a la disminución de la población activa agraria con lo que esto pudiera representar de alteración global del ecosistema.

6. BIBLIOGRAFÍA

(1) MINISTERIO DE AGRICULTURA, PESCA Y ALIMENTACIÓN (mapa) (1997): «Anuario y Manual de Estadística Agraria ». IDEM (1999): «Boletines Mensuales de Estadística Agraria». IDEM: «Hechos y cifras del Sector Agroalimentario». Madrid.

(2) ORGANISMO DE LA AGRICULTURA Y LA ALIMENTACIÓN (FAO): «Boletines Trimestrales de Estadística». Madrid.

(3) GONZÁLEZ GONZÁLEZ, G. (1998): «En torrno a la interacción producción animal-medio ambiente» *An. Real Acad. Farm.* 64: 75-118.

(4) GONZÁLEZ GONZÁLEZ, G. (1980-1981): «La agricultura y la crisis de la energía». *Rev. Univ. Complutense*. 1: 18-42.

(5) NAVARES, J. (1999): «La agricultura ecológica *no brota* en España por la ausencia de demanda». Sección Economía. *El Mundo* 6 de junio. p. 52.

(6) THORNTHWAITE, C, W. (1933): «The climates of the earth». *Geog. Rev.* 23: 433-440.

(7) OLIART, A. (1999): «Las incertidumbres de la agricultura española». Ponencia III. 1ª Jornada Internacional *«La Agricultura en el Umbral del Siglo XXI»* Foro Agrario.

(8) ARIAS RANEDO, A. J. (1997): Instituto Español del Comercio Exterior y BIOFACH Salón de profesionales del sector de la alimentación ecológica (Madrid.

(9) MARTÍNEZ ARÉVALO, L. (1993): «EL PAN nuestro». *Análisis,* pág. 8. *ABC* 5-3-93.

(10) GONZÁLEZ GONZÁLEZ, G. (1995): «Animales superiores y bienestar humano». Discurso de ingreso en la R. Acad. de Farmacia. Madrid.

(11) COMISIÓN EUROPEA (1997): «Agenda 2000: propuestas legislativas para reformar las políticas europeas existentes, el proceso de ampliación y el marco financiero para el periodo 2000-2006». UNIÓN EUROPEA (1998): Agenda 2.000. IDEM. DN: 19/98/258. 1998-03-19.

(12) Berlin European Council (1999): «Presidency conclusiones». Doc. 99/1/0. 1999.

(13) Consejo de la Unión Europea (1996 -1997): «Reglamento (CE) n.º 2200/96, del 28 de octubre, por el que se establece la organización común de mercados en el sector de las frutas y hortalizas». *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* n.º L 297 de 21/11/96: 0001-0028 y *Diario Oficial* n.º L 271 de 03/10/1997: 0019.

(14) Comisión de las Comunidades Europeas (1999): «Reglamento (CE) nº 458/1999 por el que se fijan las restituciones para la exportación en el sector de las frutas y hortalizas». *D. Ofic. C.E.* n.º L 55/8 el Anexo I. Modificando los Reglamentos n.º 2.520/97 y n.º 2.520/97 de la Comisión. Proyecto de Monografía sobre Alimentos y Salud.

(15) López de Sagredo, F. (1991): «El impacto medioambiental de la Agromecánica y la Agroquímica». Mesa redonda: *La Agricultura en el año 2000.* Curso de Verano de la Universidad Complutense. El Escorial.

(16) Berbel Vecino, J. (1989): «La inteligencia artificial en la agricultura y las perspectivas de los sistemas expertos». *Rev. de Est. Agro-sociales,* 149: 62.

(17) Elzaburu Márquez, F. (1999): Comunicación personal.

(18) Cunha, A. (1999): «La PAC y el futuro de la agricultura europea». Ponencia II. 1ª Jornada Internacional «La Agricultura en el siglo XXI». Foro Agrario. Madrid.

(19) CEE 1992. Reglamento n.º 1765/92 del Consejo, de 30 de junio de 1992.

(20) Parrado, J. (1999): «La gran manzana». *Planeta Humano* (Argentina), 20: 60-69.

(21) Herrero, A. (1981): «La agricultura en el proceso de constitución de las Autonomías». En: A. Viñas (comp.) (1981): *Política económica de España.* Ed. Univ. Intern. Menéndez Pelayo. Pp: 325-326.

II. Evolución de los hábitos alimentarios de los españoles: Diferencias demográficas

OLGA MOREIRAS, CARMEN CUADRADO

Departamento de Nutrición
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

1. INTRODUCCIÓN

El consumo de alimentos está regulado en el hombre por muchos factores aparte de los nutricionales que, en conjunto, determinan su elección y, por tanto, los hábitos alimentarios. Existen numerosos objetivos para los que es necesario conocer el consumo de alimentos, sus tendencias y las variables de todo tipo que los afectan. Algunos de estos objetivos son:

— Identificar modelos de consumo de los alimentos principales suministradores de algunos nutrientes.

— Localizar grupos de población en riesgo por un inadecuado consumo de nutrientes.

— Establecer la posible relación dieta-salud.

— Analizar la evolución y tendencias de consumo y la influencia de factores socioeconómicos, tecnológicos, etc.

— Determinar los alimentos idóneos para programas de fortificación.

— Establecer la relación estado nutricional/rendimiento laboral, deportivo, intelectual.

— Valorar la ingesta de contaminantes y aditivos vía dieta total.

— Programar una política alimentaria, agraria.

— Realizar programas de orientación al consumidor (campañas nutricionales, etiquetado, aspectos legales, etc.).

De entre ellos, nuestro equipo está especialmente interesado en el estudio de la relación dieta/salud: los modelos nutricionales están fuertemente asociados a las tasas de morbilidad y mortalidad. Por tanto, el conocimiento de los hábitos alimentarios es de gran importancia para la identificación de grupos de población de alto riesgo respecto al desarrollo de enfermedades en cuya etiología aparecen factores dietéticos. El objetivo principal debe ser la prevención de carencias y de enfermedades crónicas degenerativas (WHO, 1990). La cantidad y calidad de los nutrientes consumidos (proteínas, lípidos, hidratos de carbono, minerales y vitaminas) así como la de los alimentos que los vehiculizan, contribuyen a un buen estado de salud cuando son los adecuados.

La valoración del estado nutricional de un individuo o grupo de población debe hacerse desde varias perspectivas siendo los estudios dietéticos los que permiten, en una primera aproximación, diagnosticar los desajustes entre la ingesta de energía y nutrientes y sus recomendaciones. Cualquier desviación por exceso o por defecto puede dar lugar a situaciones poco satisfactorias que posteriormente deberán ser confirmadas a nivel individual con otro tipo de valoraciones: antropométricas, bioquímicas e inmunológicas.

2. ESTUDIOS DEL ESTADO NUTRICIONAL JUZGADO POR LA DIETA

Una herramienta ineludible en nutrición y dietética es una buena información sobre datos de consumo y composición de alimentos. Los trabajos encaminados a mejorar y homologar esta información están siendo objetivo prioritario de organizaciones nacionales e internacionales, entre ellos la Unión Europea.

Los datos de consumo de alimentos se analizan a tres niveles:

Nivel	*Fuente*	*Tipo de datos*
Nacional	Hojas de balance	Ecológicos; grandes unidades
Hogar	Encuestas familiares	Ecológicos; pequeñas unidades
Individual	Estudios dietéticos	Analíticos

Se han analizado las ventajas e inconvenientes que presentan para su utilización en estudios epidemiológicos cada una de estas fuentes de información y se ha reconocido que las hojas de balance de FAO son una buena fuente para medir y conocer tendencias en la disponibilidad de alimentos a lo largo del tiempo pero no son tan satisfactorias para comparaciones entre países.

En casi todos los países europeos y a intervalos de tiempo variables las oficinas nacionales de estadística recogen gran cantidad de información relacionada con la nutrición a través de las Encuestas de Presupuestos Familiares (EPF). Aunque las EPF no se diseñan con un propósito nutricional sino para analizar las implicaciones económicas de las tendencias en el consumo de alimentos y para obtener la información necesaria para la estimación del índice de precios de consumo, representan una fuente única de datos para establecer el patrón dietético.

Esta información es también básica para la obtención de parámetros nutricionales que permiten identificar patrones dietéticos, grupos de población de alto riesgo debido a sus hábitos nutricionales, relaciones entre dieta y morbilidad-mortalidad y estimar la ingesta de aditivos y contaminantes mediante la técnica llamada dieta total. Pueden servir de base para desarrollar planes estratégicos nutricionales y agrícolas y también para los propósitos de marketing de las industrias alimentarias. Uno de los estudios llevados a cabo utilizando datos de EPF por el equipo del DAFNE (DAta Food Networking: Network for the pan-European Food Data Bank basado en las EPF) EU – AAIR PROGRAMME, ha demostrado que este tipo de encuestas tienen un potencial enorme, asumiendo un mínimo ajuste en su infraestructura. El diseño del mismo aparece en el Gráfico 1.

Los objetivos principales del proyecto DAFNE se definen como:

- Estudio de los métodos actuales para la recogida y procesado de los datos de las EPF.
- Selección de parámetros
- Comparabilidad y armonización de los datos sociodemográficos de los países participantes; educación y ocupación de los miembros del hogar así como el grado de urbanización del área de residencia permante están entre los parámetros de interés
- Comparabilidad y armonización de los datos sobre alimentos de los países participantes; el sistema de codificación y agrupación de los alimentos tuvo un alto interés en la lista de prioridades.

En este proyecto participan hasta el momento los siguientes países: Alemania, Bélgica, España, Grecia, Hungría, Irlanda, Luxemburgo, Noruega, Polonia y Reino Unido.

Gráfico 1. *Diseño.*



3. DESCRIPCIÓN DE LA ENCUESTA DE PRESUPUESTOS FAMILIARES EN ESPAÑA

En nuestro país, hasta el momento, se han llevado a cabo tres Encuestas Nacionales de Nutrición y Alimentación (ENNA´s). Estos estudios son los mayores sobre la ingesta de alimentos en España y se realizan periódicamente. Se basan en la información proporcionada por las EPF y responden a un proyecto de colaboración entre el Instituto Nacional de Estadística y el Departamento de Nutrición de la UCM, que dura ya 35 años.

3.1. Descripción

La población investigada en la última encuesta llevada a cabo de 1990/91 (en la actualidad se están elaborando los datos de 1998/99) ha sido el conjunto de todos los hogares del territorio español. En esta encuesta se define el **hogar** o unidad de análisis como *persona o conjunto de personas que ocupan en común una vivienda familiar principal, o parte de ella, y consumen y/o comparten alimentos y otros bienes con cargo a un mismo presupuesto, considerando como tal el fondo común que permite al ama de casa o persona encargada de la administración del hogar, sufragar los gastos comunes de éste*. Se incluyen en esta definición, además, los hogares privados que radican en viviendas colectivas, siempre que tengan autonomía de gastos respecto al hogar colectivo. Aún cuando cumplan las condiciones anteriormente expuestas, no se consideran miembros del hogar encuestado: las personas que integran el servicio doméstico, los huéspedes y las personas que abandonan definitivamente el hogar antes del primer día de colaboración en la encuesta.

3.2. Tipo de muestreo

Se realizó un muestreo bietápico con estratificación de las unidades de primera etapa, diseñándose una muestra independiente para cada provincia. Las unidades de primera etapa están constituidas por las secciones censales en que se encuentra dividido el territorio nacional en el momento de la encuesta. Las unidades de segunda etapa son las vivien-

das familiares existentes en las secciones censales seleccionadas para la muestra. Dentro de ellas no se realiza submuestreo alguno, investigándose a todos los hogares y personas (miembros del hogar) que tienen su residencia habitual en las mismas.

3.3. Selección

La selección de la muestra de hogares es aleatoria y autoponderada a nivel de estrato de cada provincia, es decir, todos los hogares de un estrato tienen la misma probabilidad de estar incluidos en la muestra.

3.4. Tamaño

Se eligió una muestra de 26821 hogares, estadísticamente representativa de la población española en su conjunto y de cada una de las provincias y Comunidades Autónomas (CCAA) que la componen.

Con objeto de conseguir esta muestra teórica y teniendo en cuenta la organización del trabajo de campo, se fijó un tamaño muestral medio de 9 hogares por sección. Finalmente, la muestra quedó constituida por 21.155 hogares, con un total de 72.279 personas.

3.5. Distribución en el tiempo

Cada familia fue encuestada durante siete días y la recogida de todos los datos primarios se llevó a cabo a lo largo de un año distribuyéndose la muestra uniformemente durante las 52 semanas que lo componen, desde el 1 de abril de 1990 hasta el 31 de marzo de 1991, a fin de evitar posibles distorsiones en las estimaciones debidas a componentes estacionales.

3.6. Técnica

En todos los hogares seleccionados se recogen día a día, durante una semana, las cantidades de todos los alimentos y bebidas disponibles

(comprados, procedentes de la producción propia, comercio propio o salario en especie), expresadas en unidades de peso o de volumen. En algunos casos, cuando esto no ha sido posible, se recoge el importe de los pagos efectuados o el valor a precio de mercado minorista de cada uno de los bienes consumidos. Igualmente, se especifica el número de personas que han comido o cenado en el hogar.

Con respecto a los consumos realizados fuera del hogar en cafeterías, restaurantes, comedores colectivos, etc., la encuesta recoge información de los gastos, pero no de los consumos en cantidades físicas. En consecuencia, y ante la imposibilidad de conocer la cantidad física consumida o incluso de estimarla, ésta queda fuera del estudio nutricional. Aunque se realiza un ajuste por comidas realizadas fuera del hogar para calcular las cifras de ingestas recomendadas, en el caso de pequeños consumos de algunos alimentos como cafés, tapas, etc., su no inclusión puede dar lugar a una subestimación de la ingesta de determinados grupos de alimentos.

Una característica importante en la EPF es que dado que la unidad de aportación de datos y por tanto de análisis es el hogar, el consumo de alimentos no puede ser estudiado de un modo diferenciado para cada uno de los miembros del mismo. Las cifras medias de consumo por persona se obtienen utilizando como divisor el número total de miembros del hogar, sin tener en cuenta su edad o sexo. Sin embargo, los datos personales sobre la composición familiar que incluyen edad y sexo permiten estimar individualmente las ingestas recomendadas de energía y de cada nutriente (IR) de toda la muestra.

3.7. Variables consideradas

Los datos de cantidades ponderales de todos los alimentos y bebidas disponibles en los hogares se clasifican según distintas variables que se enumeran y definen a continuación:

— Conjunto nacional

— Comunidades autónomas

— Provincias

— Tamaño del municipio de residencia

— Cuartilas de ingresos del sustentador principal
— Valoración subjetiva de la situación económica del hogar
— Nivel de instrucción del sustentador principal
— Categoría socioprofesional del sustentador principal
— Situación laboral
— Composición del hogar
— Edad y sexo del sustentador principal
— Autoconsumo
— Trimestre de la encuesta

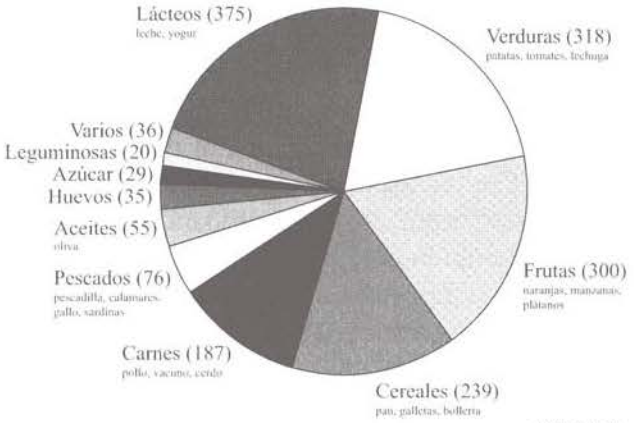
La clasificación de todos los alimentos y bebidas que entran en el hogar por cualquier concepto durante la semana de la encuesta se ha realizado según la base de datos DIETECA (**DIE**ta: **T**ablas **E**spañolas de **C**omposición de **A**limentos) (TCA) (Moreiras y col., 1992; 1995) que incluye 251 alimentos, previa transformación de la codificación de la EPF en los códigos de dichas TCA.

4. EVOLUCIÓN DE LA INGESTA DIETÉTICA: ALIMENTOS

Del estudio anteriormente comentado correspondiente a 1991 se observa que la dieta media de los españoles responde a lo que viene considerándose dieta mediterránea, sinónima de dieta *prudente* y saludable a la luz de los últimos estudios sobre la relación dieta-salud (NRC, 1989) y teniendo en cuenta, además, la expectativa de vida de población española, una de las más altas del mundo. Está basada en un alto consumo de verduras, frutas, cereales y leguminosas y moderado de lácteos y carnes; dependiendo de la zona geográfica, de pescado y aceite de oliva y en una ingesta de alcohol principalmente en forma de vino (Gráfico 2). El aspecto más positivo de la dieta media de los españoles es el gran número y variedad de alimentos que forman parte de nuestros hábitos alimentarios. Los alimentos que aportan el 95% de la energía total consumida son 115, algunos de los cuales, en orden decreciente aparecen en la tabla 1.

GRÁFICO 2.

Consumo de alimentos (g/día). Conjunto nacional



(ENNA-3)

TABLA 1

Algunos alimentos que aportan el 95% de la energía total (g/día)

Leche	330	Yogur	20
Pan	194	Sandía	20
Patatas	145	Melocotón	20
Naranjas	83	Aceite de girasol	17
Refrescos	81	Cebolla	17
Vino	69	Harina	16
Pollo	58	Zumos	16
Tomates	46	Uvas	15
Manzana	42	Mandarinas	15
Cerveza	38	Galletas	14
Huevos	35	Judías verdes	13
Aceite de oliva	33	Bollos	13
Vacuno	32	Cordero	13
Azúcar	28	Pimientos	11
Plátanos	26	Pasta	10
Carne de cerdo	26	Zanahorias	10
Melón	24	Garbanzos	8
Pera	24	Jamón york	7
Merluza	24	Chorizo	7
Lechuga	23	Pasteles	7
Arroz	22		

Aunque la dieta media sigue siendo realmente satisfactoria, en los últimos 35 años se han producido importantes cambios relacionados con la industrialización, urbanización y con el desarrollo técnico y económico, que han dado lugar a nuevas formas de producción, procesado y distribución de los alimentos. Estos cambios han modificado y ampliado extraordinariamente los determinantes de la elección afectando al comportamiento alimentario de la población y con repercusión en el estado nutricional (tabla 2). Ciertos aspectos de esta evolución han sido realmente positivos; sin embargo, otros relacionados no sólo con nuestro modelo dietético sino también con nuestro estilo de vida, se han asociado al incremento de las enfermedades degenerativas, como la enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer así como la obesidad, característico de las *sociedades de la abundancia*.

De los alimentos y, dentro del grupo de **cereales**, el pan sigue constituyendo la parte más importante, como ocurre también en países como Grecia e Irlanda: 68% del total. Es interesante destacar el papel que está adquiriendo el pan integral (24,4 g) sustituyendo paulatinamente al blanco en la dieta. Se ha producido, igualmente, una ligera disminución en el consumo de arroz y pasta; sin embargo, ha aumentado considerablemente el uso de bollería y galletas que se ha duplicado (tabla 2).

TABLA 2

Evolución del consumo de alimentos (g/día)

	1964	*1981*	*1991*
Cereales	436	272	239
Arroz	27	22	22
Bollería	6	7	13
Galletas	6	16	15
Pan blanco	368	206	138
Pan integral	—	—	24
Verduras y hortalizas	451	398	318
Patatas	300	196	145
Tomates	51	49	40
Lechuga	9	33	24
Judías verdes	10	16	13

TABLA 2 *(cont.)*

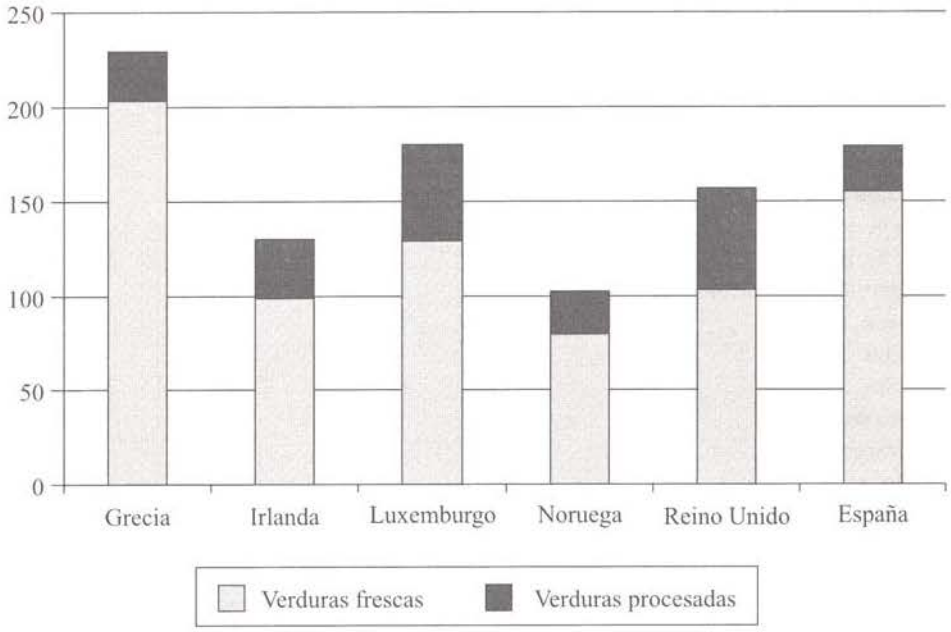
Evolución del consumo de alimentos (g/día)

	1964	*1981*	*1991*
Aceites y grasas	68	65	55
Aceite de oliva	53	42	33
Aceite de girasol	0.4	14	17
Mantequilla	1	1.2	0.9
Margarina	0.4	1.5	2
Leche y derivados			
Leche de vaca entera	199	336	300
Leche de vaca desnatada	—	—	31
Queso	4	12	16
Yogur	0.7	16	21
Frutas	162	262	300
Cítricos	59	88	102
Plátanos	20	35	26
Manzanas	16	44	42
Carnes y derivados	77	179	187
Pollo	14	59	58
Cerdo	6	32	39
Embutidos	16	33	39
Ternera	20	31	32
Cordero	14	11	13

El modelo dietético de la población española se caracteriza por un alto consumo de **verduras**: 173 g diarios, superior al de 1964. Sin embargo países como Grecia y Luxemburgo (Gráfico 3) tienen un mayor consumo de verduras de 229 g/día y 179 g/día respectivamente. Dentro del grupo, los alimentos mayoritarios en nuestro país son tomates (40,3 g), lechuga, escarola (23,5 g), cebollas, cebolletas y puerros (16,8 g) y pimientos (10,9 g), poniendo de relieve el extendido y frecuente uso de ensaladas con la ventaja adicional de que se consumen crudas y, por tanto, sin pérdidas apreciables de vitamina C. El porcentaje de las verduras que se consumen crudas varía entre países oscilando entre el 89% y 87% en Grecia y España respectivamente hasta el 66% en Reino Unido.

GRÁFICO 3

Disponibilidad media de los distintos tipos de verduras (g/persona/día)



(DAFNE, 1998)

El consumo medio de **patatas** es de 145 g, muy inferior al encontrado en 1964 de 300 g (tabla 2), poniendo de manifiesto el progresivo abandono de ciertos alimentos básicos considerados de «poco prestigio» entre la población —como patatas, pan, leguminosas—, a favor de otros más elaborados y transformados lo que, sin duda, es uno de los aspectos menos satisfactorios del desarrollo. Otros factores que podrían tener gran influencia en este cambio están relacionados con la importancia que tiene actualmente la delgadez extrema como canon de estética y belleza corporal. En este sentido, un gran número de personas consideran, equivocadamente, que las patatas —igual que el pan— son alimentos que «engordan».

Otro aspecto negativo en nuestra alimentación es la disminución producida en el consumo de **leguminosas** (tabla 2). La ingesta, que en

1964 era de 41 g, ha quedado reducida a la mitad: en 1981, 24 g y en 1991, 20,2 g., pero, como refleja el proyecto DAFNE, seguimos siendo uno de los países con un consumo mayor de este grupo, seguidos por Grecia.

Este cambio en los hábitos alimentarios —menor consumo de patatas, pan y leguminosas— es motivo de preocupación entre los nutriólogos pues ha dado lugar a una importante modificación en el perfil calórico de la dieta: ha aumentado la energía procedente de proteína y, especialmente, de grasa a expensas de la aportada por los hidratos de carbono. Este hecho no es singular de nuestro país y se observa, en general, en todas las áreas industrializadas.

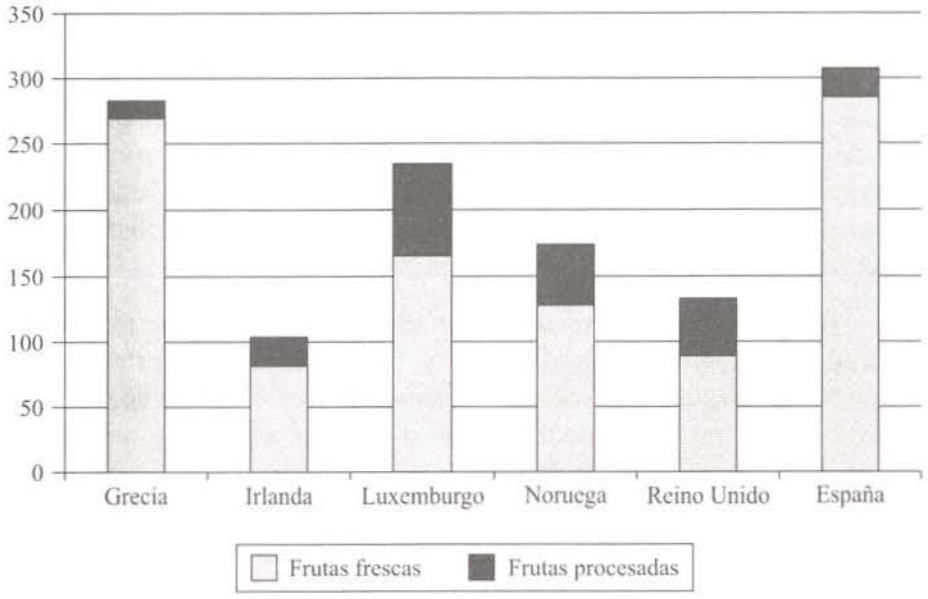
Las **frutas** ocupan el tercer lugar entre los grupos de alimentos consumidos en mayor cantidad: 300 g y, junto con las verduras, alcanzan casi 500 g diarios. Este es, probablemente, uno de los aspectos más positivos de nuestra dieta mediterránea si se tiene en cuenta que, en la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados, las diferentes organizaciones recomiendan como meta consumir diariamente 400 g de frutas y verduras por su alto aporte de vitaminas antioxidantes y otros componentes (pectinas, fructosa, ß-caroteno, polifenoles, etc.) que parecen resultar especialmente beneficiosos en la prevención de las enfermedades degenerativas. Dentro del grupo, destaca el consumo de naranja (82,7 g), manzana (42,1 g), plátano (25,8 g), melón (23,8 g) y pera (23,6 g). De nuevo son los países mediterráneos los principales consumidores de fruta como ocurre también con las verduras, España ocupa el primer lugar seguida de Grecia con un consumo de 283g/persona y día y Luxemburgo (234 g/día) (Gráfico 4)

El consumo medio de **lácteos** (375 g) es cuantitativamente el más importante de la dieta de los españoles, aspecto muy satisfactorio pues aporta más del 50% del calcio total, Dentro de el grupo, la leche líquida, 338 g, fundamentalmente de vaca, constituye un 90% total.

El consumo de queso: 16,2 g, es bajo, como es habitual en nuestro país y superado por el yogur 20,5 g. En muchos de los países de la UE existe la tradición de consumir queso como postre, que contrasta con la costumbre española de tomar frutas. En efecto, nuestra tradición de consumo lo sitúa antes como objeto de aperitivo, plato frío o recurso de

GRÁFICO 4

Disponibilidad media de los distintos tipos de frutas (g/persona/día)



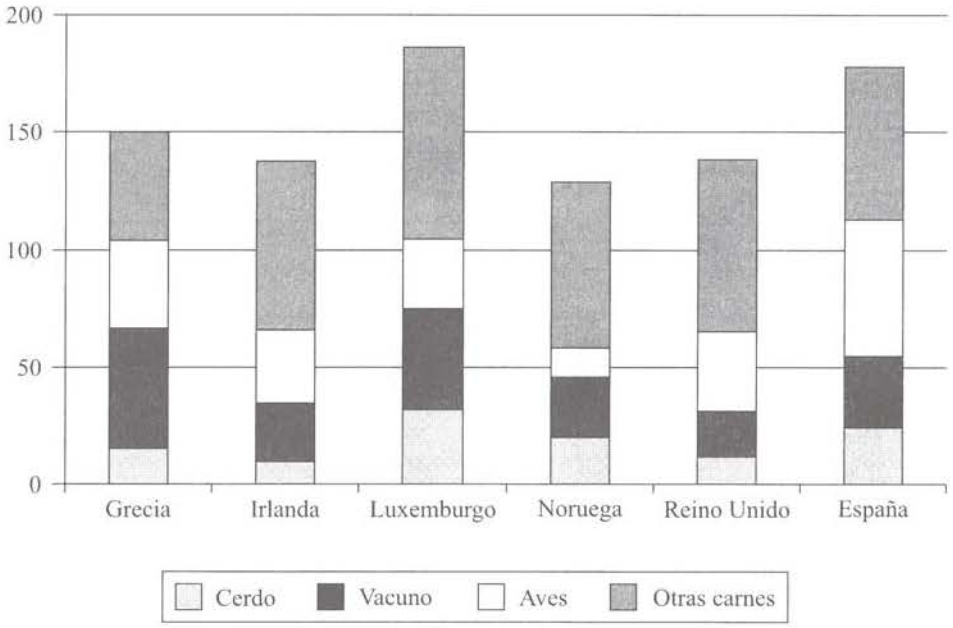
(DAFNE, 1998)

bocadillo o tapa, más que como plato fuerte o postre en forma de tablas de queso, tan habituales en otros países. Este fue un hallazgo interesante que se hizo con el proyecto DAFNE, los países que tomaban menores cantidades de leche —Grecia y Luxemburgo— tenían, relativamente, los mayores consumos de quesos. La tendencia opuesta se daba en Irlanda donde el consumo de queso era mínimo y sin embargo el de leche era el mayor de todos los países participantes.

El consumo de lácteos, que aumentó considerablemente hasta 1981 (tabla 2), ha experimentado un descenso en los últimos diez años. Se observa una ligera disminución de leche líquida, parcialmente compensada por el aumento de productos lácteos, quesos y yogures, principalmente. Por tanto, estos cambios no han tenido repercusión en el aporte de energía y calcio que, dentro del grupo, prácticamente, no ha variado.

GRÁFICO 5

Disponibilidad media de los distintos tipos de carne (g/persona/día)



(DAFNE, 1998)

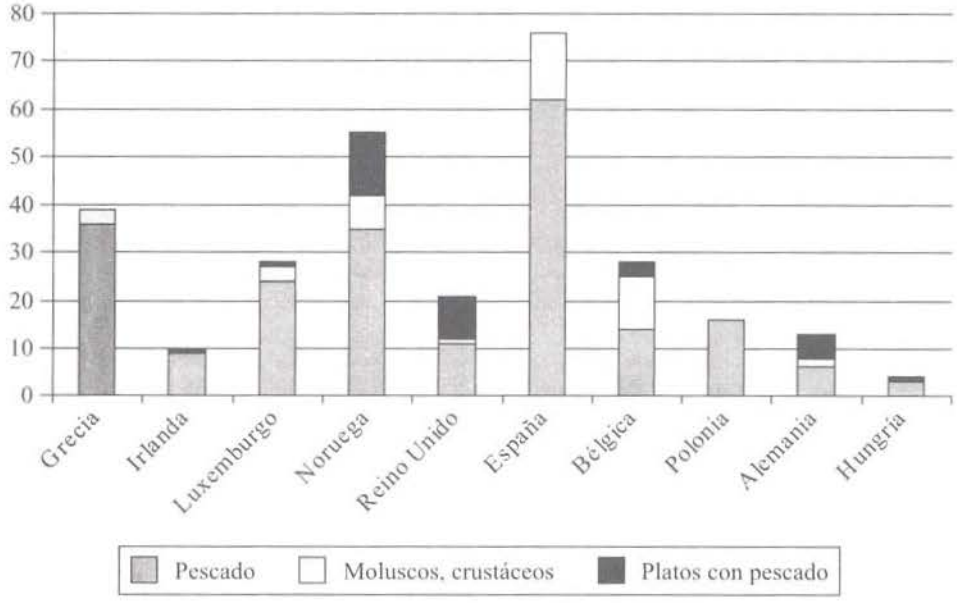
Carnes y derivados constituyen una parte importante de la dieta. Su consumo es de 187 g y, dentro del grupo, destacan pollo (58,3 g), embutidos (38,7 g), vacuno (31,7 g) y cerdo (28,8 g). Desde 1964, y paralelamente al mayor grado de desarrollo de nuestro país, se ha producido un importante aumento especialmente de pollo, que en 1964 era de 14 g (tabla 2). Quizá, el pollo, junto con el yogur, sean entre todos los alimentos que forman actualmente parte habitual de nuestra dieta, los que han experimentado el mayor aumento. Este aumento también se ha observado en otros países mediterráneos como Grecia y esto hace que este país y España tengan consumos mayores del grupo de carnes que Irlanda, Noruega o Reino Unido.

En nuestro país existe una gran tradición de uso de **productos de la pesca,** lo que nos sitúa entre los primeros del mundo (Gráfico 6). El

consumo medio es alto 75,9 y ha ido aumentando desde 1964, cuando la ingesta era de 63 g (1981 = 72g) (tabla 2). Dentro del grupo se utiliza mayoritariamente el pescado magro: 39,3 g, principalmente pescadilla: 20,7 g.

GRÁFICO 6

Disponibilidad media de los distintos tipos de pescado (g/persona/día)

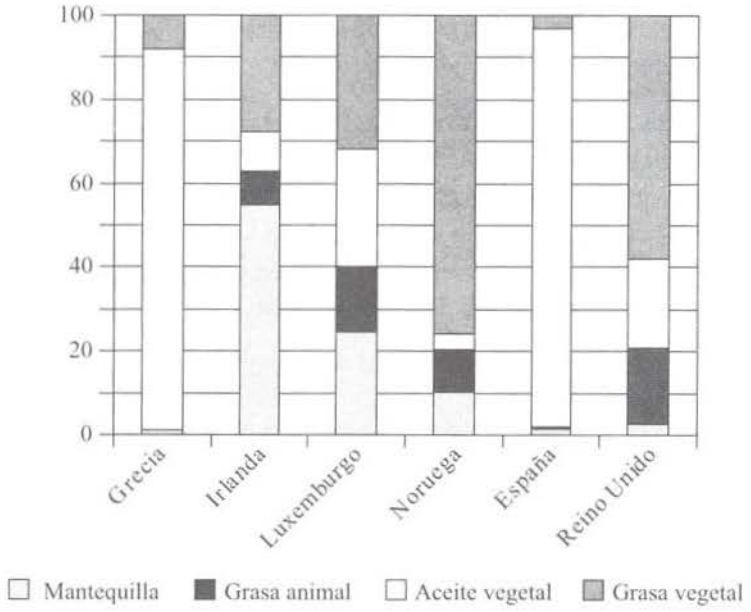


(DAFNE, 1998)

Del consumo total de **aceites y grasas** 54,9 g un 95% (51,9 g) corresponde a los aceites vegetales debido, principalmente, al extendido uso del proceso culinario de fritura en baño de aceite. Dentro de éstos, y como es característico de los países mediterráneos, es predominante el aceite de oliva (32,9 g) que representa un 60% del total mientras que el consumo de aceite de girasol, maíz y soja es, en conjunto, de 19 g. En Grecia el 91% de la grasa total es aportado por los aceites vegetales siendo un 83% debido al aceite de oliva (Gráfico 7).

GRÁFICO 7

Tipos de grasas o aceites añadidos como porcentaje al total de grasa añadida



Por el contrario, el uso de mantequilla (0,86 g) y margarina (1,99 g) es extraordinariamente bajo, reduciéndose así en nuestra dieta el riesgo asociado con respecto a la enfermedad isquémica. En otros países como Irlanda, Luxemburgo o Reino Unido la mantequilla supera el 15% del total de aceites visibles añadidos. En nuestro país hay que destacar que prácticamente ha desaparecido el uso de la manteca de cerdo.

5. EVOLUCIÓN DE LA INGESTA DIETÉTICA: ENERGÍA Y NUTRIENTES

La ingesta media de **energía** es de 2634 kcal, superior a las IR estimadas para la población que forma la muestra (2199 kcal). Estas cifras son difíciles de evaluar pues el aporte de energía está condicio-

nado por múltiples factores individuales como edad, tamaño corporal, ritmo de crecimiento y/o reparación tisular y, especialmente, por la actividad física desarrollada. En general, se recomienda que la ingesta de energía sea aquella que dé lugar a un índice de masa corporal (peso (kg)/ talla^2 (m)) adecuado, es decir aquel que según las características individuales se asocia a un menor riesgo para la salud y, por tanto, a una mayor expectativa de vida.

La ingesta ha disminuido aproximadamente 400 kcal. Este menor consumo energético refleja probablemente la diferente composición demográfica, así como unas mejores condiciones para el transporte lo que da lugar, en definitiva, a una forma de vida mucho más sedentaria, con menores necesidades energéticas. Algunos de los factores que originan una menor necesidad de energía son:

— Disminución de la actividad física por la mejora del transporte y la mecanización

— Tipos de trabajo cada vez más sedentarios

— Envejecimiento demográfico

— El cada vez mayor número de «consejos de salud» estimulando un menor consumo de energía y grasa

— Disminución de la natalidad y lactancia materna

— Cambios en la situación laboral, principalmente en el sentido de un mayor número de personas en situación de «jubilación anticipada»

— Los escolares están dedicados a un mayor número de horas de televisión, video-juegos, y, por tanto, sedentarismo.

— Cambio en los ideales de peso

Es importante considerar que esas 400 kcal se han reducido a costa del importante descenso en el consumo de pan y patatas.

Los principales grupos de alimentos que contribuyen al aporte de energía son cereales, aceites y grasas, carnes y derivados, lácteos, verduras y hortalizas, frutas y azúcar (tabla 3).

TABLA 3.

Aporte de energía por grupos de alimentos

Alimentos	*Energía (kcal)*
Cereales	698
Lácteos	293
Huevos	46.8
Azúcares	108
Aceites y grasas	489
Verduras y hortalizas	141
Leguminosas	63.4
Frutas	118
Carnes	392
Pescados	56.7
Bebidas alcohólicas	76.6
Bebidas no alcohólicas	38.5
Varios	102
Precocinados	11.2

La distribución de la energía aportada por los macronutrientes y por el alcohol ha cambiado considerablemente en los últimos 30 años, y no para bien. En el Gráfico 8 puede observarse que en 1964 el perfil calórico de la dieta se correspondía con el recomendado; sin embargo, en la actualidad se ha producido un aumento de la energía derivada de la proteína y, especialmente, de los lípidos a costa de los hidratos de carbono.

La ingesta de **proteína** que en la actualidad es de 93.5 g se ha incrementado ligeramente en los últimos 30 años y como es habitual en los países desarrollados supera con creces las IR.

La mayor parte de los programas nutricionales de los países desarrollados hacen especial énfasis en la disminución de la ingesta de **lípidos** y, especialmente, de ácidos grasos saturados, pues existe suficiente evidencia de su relación con el desarrollo de diferentes enfermedades degenerativas. En España el consumo de grasa ha aumentado desde 108 g en 1964 a 121 g en 1991 (tabla 4).

GRÁFICO 8

Perfil calórico. Energía de macronutrientes (%)

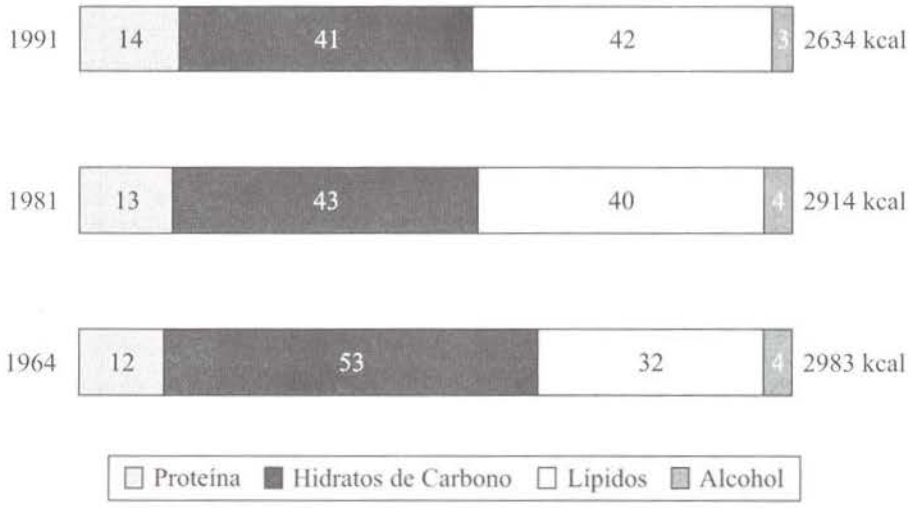


TABLA 4.

Evolución de la ingesta de lípidos

	1964	*1981*	*1991*
Grasa total (g)	108	131	121
AGS (g)	29	37	34.9
AGM (g)	56	61	55.2
AGP (g)	12	21	19.8
w-3 (g)	0.33	0.32	0.41
Colesterol (mg)	275	441	440

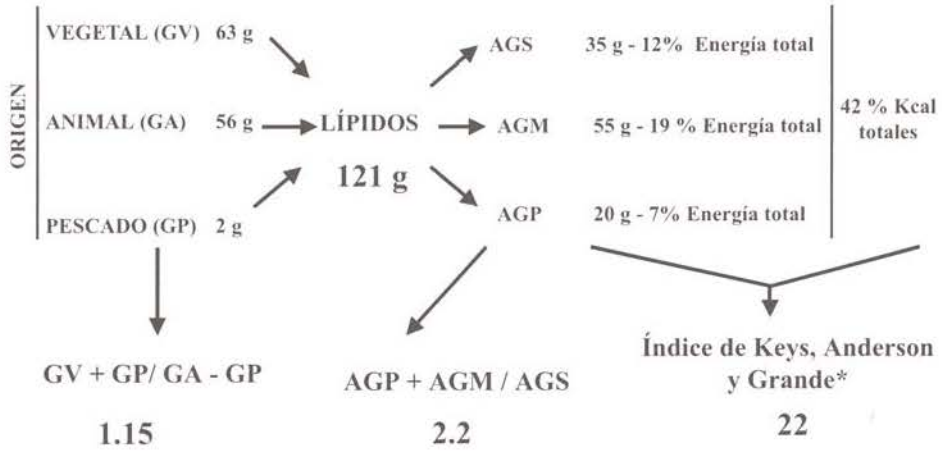
Aunque la ingesta de grasa es alta, su calidad, juzgada por su grado de saturación, sigue siendo excelente debido a la alta proporción de AGM (>50% de los totales). Entre los índices que habitualmente se utilizan para analizar dicha calidad figuran la relación AGP/AGS y, en los países con un alto consumo de aceite de oliva, el cociente AGP+AGM/AGS. El primero ha aumentado satisfactoriamente en los últimos años, siendo en la

actualidad de 0.57; sin embargo, la relación AGP+AGM/AGS ha disminuido ligeramente como consecuencia del menor consumo de aceite de oliva, aunque sigue siendo extraordinariamente favorable: 2,15.

En el gráfico 9 se resumen las principales características cuantitativas y cualitativas de este macronutriente. El índice de Keys, Anderson y Grande (Grande, 1979) es uno de los que ofrece una mejor medida de la posible relación entre la grasa de la dieta y las enfermedades cardiovasculares a través de la cuantificación de las variaciones del colesterol sérico en función del grado de saturación de dicha grasa. Los cambios producidos en la dieta desde 1964 con respecto al contenido en AGS y AGP podrían dar lugar a incrementos en el colesterol sanguíneo entre 1 y 3 mg/dl.

GRÁFICO 9

Calidad de la grasa



*** Incremento colesterol plasmático = 1.3 (2AGS - AGP)**
(expresado como % de la ingesta total de energía)

Eur. J. Clin. Nutr., 1989

5.1. Minerales

Con una dieta variada y una adecuada ingesta de energía, quedaría asegurado un buen aporte de minerales. Sin embargo, es frecuente encon-

trar ingestas deficitarias, especialmente de hierro. Las mayores necesidades nutricionales de este mineral en las mujeres a partir de la menarquia, dan lugar a importantes deficiencias, las de mayor prevalencia en los países desarrollados, que se traducen en un aumento de la incidencia de anemias subclínicas que afectan a un gran porcentaje de la población femenina. También la baja ingesta de calcio podría estar asociada a problemas óseos, como la osteoporosis. En España estos dos nutrientes los aportan los grupos de alimentos que aparecen en la tablas 5 y 6.

TABLA 5

Aporte de hierro por grupos de alimentos

Alimentos	*mg*
Cereales	4.0
Verduras y hortalizas	2.0
Leguminosas	1.4
Carnes	3.1

TABLA 6

Aporte de calcio por grupos de alimentos

Alimentos	*mg*
Cereales	60.10
Lácteos	559.00
Huevos	15.90
Azúcares	0.64
Aceites y grasas	0.29
Verduras y hortalizas	51.40
Leguminosas	22.60
Frutas	47.40
Carnes	20.20
Pescados	27.90
Bebidas alcohólicas	8.80
Bebidas no alcohólicas	4.60
Varios	26.20
Precocinados	3.50

5.2. Vitaminas

En general el aporte de vitaminas por la dieta es satisfactorio. Sólo se observan cifras medias inferiores a las recomendaciones dietéticas para las vitaminas B_6 y D, aunque para esta última y puesto que se obtiene por síntesis endógena mediada por la radiación solar no es posible hacer un juicio definitivo a través de la obtenida por la dieta. La evolución del contenido de vitaminas en la dieta media española en los últimos años figura en la tabla 7.

TABLA 7.

Evolución de la ingesta de vitaminas

	1964	*1981*	*1991*
Tiamina (mg)	1.4	1.5	1.5
Riboflavina (mg)	1.4	1.8	1.8
Eq. Niacina (mg)	30.0	36.0	34.2
Vitamina B_6 (mg)	1.6	1.7	1.5
Ácido fólico (µg)	173.0	201.0	190.0
Vitamina B_{12} (µg)	8.2	8.4	8.3
Vitamina C (mg)	121.0	133.0	126.0
Eq. Retinol (µg)	597.0	986.0	1117.0
Retinol (µg)	322.0	471.0	686.0
ß-caroteno (µg)	1009.0	1878.0	2399.0
Vitamina D (µg)	4.8	4.0	3.6
Vitamina E (mg)	5.6	14.2	13.3

6. DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS: ALIMENTOS

Los hábitos alimentarios de la población española se caracterizan por su variedad y riqueza; en España se utiliza un número de verduras inigualado, probablemente, en ningún país; los 76 g de pescado consumidos diariamente proceden de decenas de especies diferentes; los cereales, las leguminosas, en todas sus variedades, forman parte de los platos básicos de la mayoría de las áreas geográficas del país. Dispone-

mos de múltiples y variados tipos de frutas y frutos secos. Tenemos la exclusiva en Europa de la producción de frutas tropicales que, de hecho, se producen sólo en el sur de España de entre todo el continente. Las carnes y su preparaciones, como los embutidos, tienen tantas versiones como comarcas. Aún para alimentos cuyo consumo y peso en la dieta de cada día es escaso en comparación con otros países de nuestro entorno, como son los quesos, existe tal cantidad de variedades, producto del ingenio del campesino, que sólo se justificarían por el contraste ecológico que existe entre nuestras regiones. De hecho, cuando se realiza un análisis del modelo de consumo de determinados alimentos, las diferencias encontradas son tan grandes que no parece probable que pudieran ser explicadas por otros factores como los diferentes niveles económicos. En conjunto, el hecho significativo es que en España existen grandes diferencias regionales consecuencia de la gran heterogeneidad de los hábitos alimentarios tradicionales de cada una de ellas, que forman parte de nuestra riquísima herencia sociocultural que dan lugar a una rigurosa y variedad gastronómica, platos y recetas y que por ser perfectamente compatibles con una buena nutrición, hay que tratar de conservar.

Las mayores diferencias regionales, juzgadas por la relación entre el consumo máximo y mínimo, se observan en bebidas, leguminosas, pescados y huevos y los consumos más homogéneos corresponden a frutas, cereales, aceites, lácteos y carnes. En las tablas 8 y 9 figuran las principales diferencias entre CCAA de los alimentos básicos de nuestra dieta.

TABLA 8

Consumos máximo y mínimo de alimentos (g/día)

	Máximo		*Mínimo*	
Grupos				
Frutas	Castilla-León	344.0	Valencia	263.0
Cereales	Galicia	286.0	Canarias	191.0
Aceites	La Rioja	69.5	Valencia	41.3
Lácteos	Asturias	489.0	Canarias	265.0
Carnes	Castilla-León	218.0	Canarias	112.0
Verduras	Galicia	456.0	Extremadura	227.0
Azúcares	Asturias	40.3	Madrid	19.2

TABLA 8 *(cont.)*

Consumos máximo y mínimo de alimentos (g/día)

	Máximo		*Mínimo*	
Huevos	La Rioja	48.0	Baleares	22.6
Pescados	Galicia	111.0	Baleares	51.1
Bebidas no alcohólicas	Andalucía	121.0	Cantabria	52.9
Leguminosas	Cantabria	32.3	Baleares	9.8
Bebidas alcohólicas	Galicia	216.0	Canarias	54.0

TABLA 9.

Consumos máximo y mínimo de alimentos (g/día)

	Máximo		*Mínimo*	
Alimentos				
Aceites vegetales	La Rioja	66.7	Valencia	39.1
Pan	Murcia	196.0	Canarias	114.0
Cítricos	Pais Vasco	122.0	Valencia	66.1
Leche	Cantabria	459.0	Baleares	229.0
Aceite de oliva	La Rioja	45.0	Canarias	18.9
Pescado graso	Cantabria	30.7	Baleares	9.9
Tomates	Murcia	74.2	Cantabria	17.9
Vino	Galicia	187.0	Andalucía	41.2
Patatas	Galicia	301.0	La Rioja	66.1

El consumo total de **cereales y derivados** oscila entre 191 g en Canarias y 286 g en Galicia. El consumo de arroz, es característico del área mediterránea y mínimo en determinadas CCAA del norte de España.

El consumo de **verduras** presenta grandes diferencias regionales. Es máximo en Navarra (248 g), Murcia (212 g) y Cataluña (208 g) y mínimo en Cantabria (112 g), Extremadura (127 g) y Asturias (131 g). La Comunidad de Madrid tiene una ingesta media similar a la del conjunto nacional. Estas diferencias se acentúan en algunos alimentos dentro del grupo: los mayores consumos de lechuga y espárragos se observan en

Navarra; tomates y habas en Murcia; berenjenas en Baleares y calabaza, calabacín y guisantes en Canarias.

Las **patatas** son el alimento que muestra mayores diferencias regionales: Galicia (301 g), Canarias (266g) y Asturias (208 g) tienen el mayor consumo y los menores corresponden a La Rioja (66 g), Navarra (83 g) y Comunidad Valenciana (89,4).

Las **frutas**, en conjunto, presentan el consumo más homogéneo, existiendo pequeñas diferencias regionales.

Después de las patatas, son las **leguminosas**, como grupo, las de mayores diferencias regionales, Cantabria (32,3 g), Asturias (26,8 g) y Castilla y León (25,1 g) tienen los consumos más altos y Baleares (9,8 g), Cataluña (12g) y la Comunidad Valenciana (12,6 g) los más bajos.

La distribución geográfica de los **lácteos** permite diferenciar tres zonas: el norte de España, con los mayores consumos, la costa mediterránea y Canarias, con los menores y el centro y sur de la península. Estas diferencias son consecuencias del consumo de leche: Cantabria y Asturias —quizá como zonas clásicamente productoras— presentan el más alto (459 y 444 g) y Baleares, Canarias y la Comunidad Valenciana el más bajo.

Aunque con diferencias de hasta 100 g —Castilla y León, 216 g y Canarias, 112 g— en el grupo de **carnes y derivados**, las mayores variaciones regionales se deben al tipo de carne consumida más que a la cantidad. La carne de cerdo se consume predominantemente en Galicia, Extremadura y Castilla y León; el cordero en Aragón y La Rioja; el vacuno en Galicia, Cantabria y Asturias; y el pollo —uno de los alimentos más homogéneos en nuestra dieta (de 31 a 75 g)— en la Comunidad Valenciana, Castilla-La Mancha, Andalucía y Murcia.

Como consecuencia de una mayor disponibilidad y tradición en el uso de **pescados** destacan Galicia (111 g) y Cantabria (86 g), observándose los consumos más bajos en Baleares (51,1 g), Canarias (52,5 g), Murcia (55,5 g) y Extremadura (56,9 g).

Aceites y grasas se utilizan de forma muy homogénea. En todas las CCAA, el aceite de oliva es mayoritario y, especialmente, en La Rioja,

Andalucía y Cantabria; con respecto a otros aceites vegetales, el de girasol es máximo en Galicia y Castilla y León y el de maíz y soja en Canarias que, a su vez, presenta el consumo más bajo de aceite de oliva (18,9 g).

El consumo intramural de **bebidas alcohólicas** es muy heterogéneo y oscila entre 216 g en Galicia y 54 g en Canarias. En todas las regiones el principal componente de este grupo es el vino cuya ingesta es máxima en Galicia (187 g), La Rioja 123 g) y País Vasco (92,8 g). El mayor de cerveza se observa en Murcia (105 g) y Andalucía (66.6 g), sidra en Asturias (6.48 g), vinos tipo jerez en Andalucía (1.09 g) y destilados en Cataluña, Baleares y Galicia.

La ingesta media de bebidas no alcohólicas (principalmente refrescos y colas) es máxima en Andalucía (121 g) y mínima en Cantabria (52.9 g).

7. DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS: ENERGÍA Y NUTRIENTES

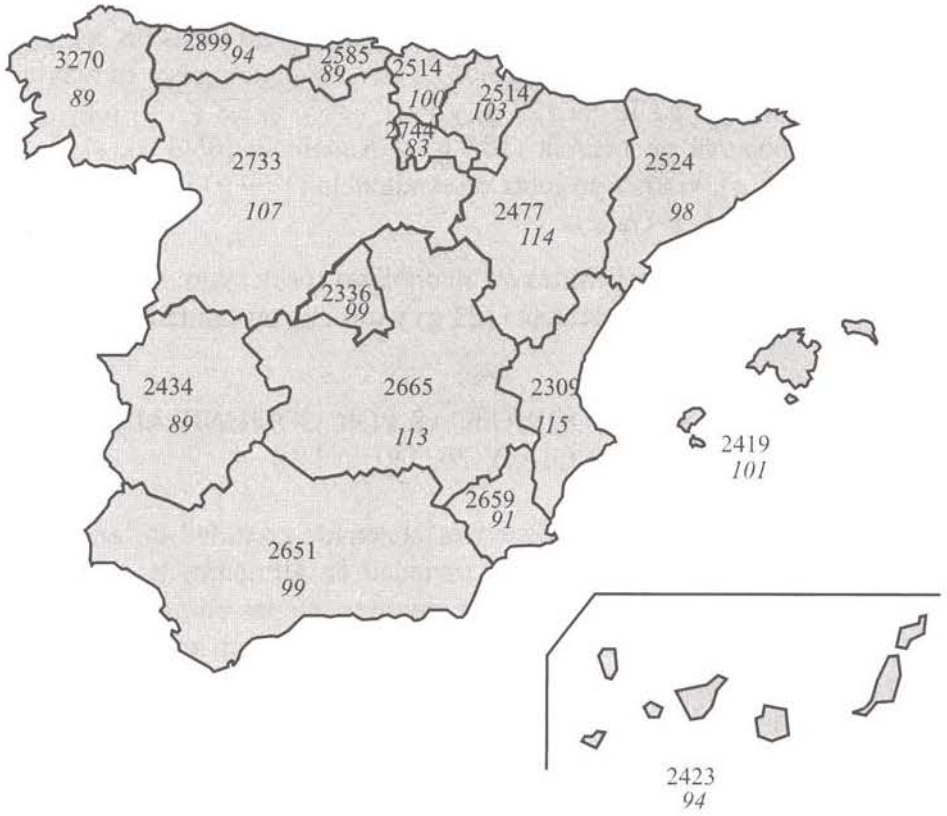
La posibilidad de vehiculizar una adecuada cantidad de energía y nutrientes a partir de una enorme variedad de alimentos hace que las diferencias nutricionales sean mucho menores que las comentadas sobre los hábitos alimentarios aunque potencialmente tengan mayor repercusión en los aspectos de la salud. Se dice que hay una única forma de nutrirse pero múltiples o infinitas de alimentarse.

Las diferencias **energéticas** que se observan entre CCAA parecen responder a unos hábitos alimentarios tradicionalmente distintos. Galicia tiene la mayor ingesta energética (3270 kcal) y la Comunidad Valenciana la menor (2309) una diferencia de aproximadamente 1000 kcal. La disminución observada para el total nacional se observa también en todas las CCAA, aunque en todas ellas sigue superando las ingestas recomendadas (Gráfico 10).

Para tener en cuenta estas diferencias y así juzgar adecuadamente el perfil calórico hay que considerar la ingesta energética total. En conjunto, el perfil de Canarias con 2423 kcal es el que más se acerca al recomendado y el más desfavorable corresponde a la Rioja.

Gráfico 10

Número de alimentos que aportan el 95% de la energía total consumida



El consumo de **proteína** supera ampliamente las IR incluso en aquellas comunidades autónomas con cifras más bajas como Baleares (79.8 g), Canarias (80.4 g) y Valencia (86 g). Las mayores corresponden a Galicia (112 g), Asturias (101 g) y Castilla y León (100 g). La calidad juzgada por la relación (proteína animal + proteína de leguminosas)/ proteína total es máxima en La Rioja y Castilla León (0.74) y mínima en Baleares (0.64). De cualquier manera el alto consumo garantiza la adecuación de este macronutriente.

La ingesta absoluta de **lípidos** es alta y en términos relativos (% de energía) supera ampliamente las cifras recomendadas. Sin embargo, la calidad, juzgada por el perfil lipídico y la relación AGP+AGM/AGS, puede considerarse en general satisfactoria. La ingesta de colesterol es muy alta y supera las cifras aconsejadas en todas las comunidades (MSC, 1991). Es máxima en la Rioja (555 mg/día) y mínima en Canarias (349 mg/día).

Las grandes diferencias en el consumo calórico entre comunidades, de nuevo obligan a interpretar con cautela las medidas relativas. La alta ingesta energética de Galicia hace que la densidad de colesterol sea una de las más bajas (142 mg/1000 kcal), próxima a la de Canarias que presenta el valor mínimo (140 mg/1000 kcal).

Las mayores ingestas de **hidratos de carbono** se han encontrado en Galicia, Asturias y Murcia y las más bajas en Aragón, Madrid y Navarra, reflejando directamente el consumo de cereales, patatas y leguminosas anteriormente comentado. Galicia (23.5 g), Asturias (23.2 g) y Cantabria (22.4 g) tienen los consumos más altos de **fibra** y la Comunidad Valenciana (17.5 g), Aragón y Baleares (18.2 g) los más bajos.

Las importantes diferencias en el consumo de bebidas alcohólicas se mantienen al analizar la ingesta de **alcohol** a pesar de la distinta graduación alcohólica de las incluidas en el grupo. Los consumos máximos corresponden a Galicia, La Rioja, País Vasco y Cataluña y los menores a Canarias, Extremadura, Comunidad Valenciana y Madrid. El aporte calórico sigue una tendencia similar.

7.1. Minerales

El menor contenido de calcio en las dietas de Baleares, Cataluña y la Comunidad Valenciana no permite hacer frente a las IR: 88.6, 92.4 y 98.8% respectivamente. Por el contrario, y como consecuencia del alto consumo de lácteos, las ingestas más altas corresponden a Asturias (988 mg), Cantabria (965 mg) y Galicia (955 mg), con aportes de 127, 124 y 123% respectivamente.

Galicia y Asturias presentan las mayores ingestas de hierro y aún en aquellas como Canarias (11.9 mg) y Baleares (12.3 mg), con los menores consumos se cubren las IR (102 y 106% respectivamente). Su biodisponibilidad, juzgada por el porcentaje de hierro hemo, es alta en Aragón (42.4%), Castilla-León (42%) y La Rioja (41.6%) y mínima en Canarias (31.9%) y Cantabria (34.4%).

La dieta consumida en un gran número de comunidades autónomas no cubre las IR de **magnesio** pudiendo existir por tanto situaciones deficitarias entre la población estudiada. Por otro lado sólo Galicia supera el valor recomendado de zinc (103%) presentando porcentajes muy bajos Baleares y Canarias (73.6 y 73.1%, respectivamente).

7.2. Vitaminas

Existe una ingesta media muy satisfactoria de tiamina, riboflavina, equivalentes de niacina, ácido fólico, vitamina B_{12}, vitamina C, vitamina E, retinol y ß-caroteno. Sin embargo, en determinadas comunidades autónomas ingestas muy próximas a las recomendadas podrían indicar la existencia de grupos de población en riesgo. La ingesta de vitamina B_6 y vitamina D es muy deficitaria y sólo Galicia y Asturias en la primera y Asturias en la segunda cubren las IR.

En general se observa un aporte de vitaminas paralelo al consumo de energía de manera que, reiteradamente, aquellas comunidades autónomas con mayores ingestas como Galicia, País Vasco, Asturias, Castilla-León o La Rioja, presentan también los mayores aportes de vitaminas. La situación es más desfavorable en las situadas en el litoral mediterráneo y Canarias.

REFERENCIAS

(1) DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN (1994): Tablas de ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Revisadas. Universidad Complutense de Madrid.

(2) GRANDE, F. (1979): Dieta y arterioesclerosis. *Rev. Clin. Esp.* 153:249-261

(3) HAUTVAST, J,G,A.: Los problemas de la nutrición en Europa. En GRANDE-COVIÁN, F.; VARELA, G.; CONNING, D. (editores): *Reflexiones sobre Nutrición Humana.* Bilbao: Fundación BBV 1994; 287-306.
(4) MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA (1990): Consenso para el control de la hipertensión arterial en España. Madrid.
(5) MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. SECRETARÍA GENERAL TÉCNICA (1991): Consenso para el control de la colesterolemia en España. Madrid.
(6. MOREIRAS, O.; CARBAJAL, A.; CABRERA, L. (1992): La composición de los alimentos. Eudema, SA. Madrid.
(7) NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) (1989): Diet and Health. Implications for reducing chronic disease risk. Report of the Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board. Commission of Life Sciences. National Academy Press. Washington, DC.
(8) TRICHOPOULOU, A (ed.) (1992): Methodology and Public Health Aspects of Dietary Surveillance in Europe: The Use of Household Budget Surveys. *Eur. J. Clin. Nutr.;* 46/5:152 pp.
(9) VARELA, G.; GARCÍA, D.; MOREIRAS, O. (1971): La nutrición de los españoles. Diagnóstico y recomendaciones. Instituto de Desarrollo Económico. Publicaciones de la Escuela Nacional de Administración Pública. Madrid.
(10) VARELA, G.; MOREIRAS, O.; REQUEJO, A. (1985): Estudios sobre Nutrición (dos volúmenes). Publicaciones del Instituto Nacional de Estadística. Madrid.
(11) VARELA, G.; MOREIRAS, O.; CARBAJAL, A.; CAMPO, M. (1995): Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación 1991. Tomo I. Encuesta de Presupuestos Familiares 1990-91.
(12) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1990): Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO *Technical Report*, Series 797. Ginebra

III. Las legumbres en la alimentación

JESÚS LARRALDE BERRIO

Académico de Número de la Real Academia de Farmacia

1. INTRODUCCIÓN

Las leguminosas junto con los cereales, han sido las primeras plantas cultivadas para la alimentación humana.

Se han hallado restos de trigo, guisantes y lentejas en Halicar (Turquía) que datan de unos 5.500 años a.C.

El garbanzo se cultivó desde los tiempos más primitivos a las orillas del Mediterráneo, desde donde se extendió a la India y a otras partes de Asia. De la soja se desconoce exactamente el comienzo de sus consumo, hace milenios en China.

Finalmente el haba común, procedente de África, se conocía ya por Europa en la Edad del Bronce, con el tiempo pasaría a América, en donde alcanza una importancia notable.

Junto a estos datos arqueológicos, se cita con frecuencia para conocer el gran papel nutritivo que desempeñan las legumbres, el primer ensayo experimental realizado y perfectamente narrado en el Libro de Daniel, del Antiguo Testamento; en él podemos leer: «Daniel hizo el propósito de no contaminarse con los manjares y el vino de la mesa real, y pidió al jefe de los eunucos que se le dispensase de aquella contaminación. El jefe de ellos, movido por Dios, se compadeció de Daniel y de sus compañeros y dijo: Tengo miedo al rey mi señor, que os ha asignado la ración de comida y bebida; si os ve más flacos que vuestros compañeros, me juego la cabeza. Daniel dijo al guardián que el jefe ce los eunucos había puesto para cuidarle a él y a Ananías, Misael y Azarías:

Haz una prueba de diez días con nosotros: que nos den legumbres para comer y agua para beber. Compara después nuestro aspecto con el de los jóvenes que comen en la mesa real, y trátanos según el resultado. Él aceptó la propuesta e hizo la prueba durante diez días. Al acabar, tenían mejor aspecto y estaban más gordos que los jóvenes que comían de la mesa real. Así que les retiró la ración de comida y vino, y les dio legumbres.

Desde el primer estudio, hasta nuestros días se ha mantenido el interés por los efectos de las legumbres tanto en la alimentación humana como en la animal. Durante bastante tiempo su consumo ha tenido un carácter fundamentalmente económico, pues dado su alto contenido proteico, incluso antes de conocerse el concepto de proteína, ha reemplazado en cierto modo, a la carne, y han sido llamadas con frecuencia la «carne del pobre». En este sentido, desde la antigüedad, se nos dice que: «Mejor es comer legumbres donde hay amor, que buey cebado, donde hay odio» (Proverbios XV, 17).

La tendencia actual, en los países desarrollados, con gran consumo de proteínas animales, es volver a considerar a las proteínas vegetales del máximo interés, no sólo por sus conocidos efectos nutritivos, sino también por los preventivos y terapéuticos, en cierta medida, de las llamadas enfermedades de la civilización.

2. CLASES DE LEGUMBRES

Desde el punto de vista alimenticio, las leguminosas son una de las familias más importantes del mundo vegetal y su principal característica botánica es su fruto: la legumbre. Su importancia nutritiva es clara. Es más económico consumir legumbres, directamente, que hacerlo previa conversión en proteína animal. La palabra leguminosa procede del latín «*Legumen*» o semilla con vaina. En España, el Código Alimentario Español (CAE) indica como legumbres secas a «aquellas semillas secas, limpias, sanas y separadas de la vaina que procedentes de la familia de las leguminosas (*Fabaceedae*) son de uso corriente en el país y directa o indirectamente resultan adecuadas para la alimentación». Entre otras, cita a las

ocho leguminosas grano más frecuentes en nuestro país: judías, lentejas, garbanzos, guisantes, habas secas, soja, cacahuetes y altramuces.

Las leguminosas-grano, que son las más utilizadas en la alimentación humana, pertenecen a la familia de las *Fabaceae* —o *papilionaceae* de la Sistemática clásica— y comprenden un extenso grupo de aproximadamente 20.000 especies, de las cuales unas 200 se emplean en alimentación. Las más frecuentes son: la alubia (*Phaseolus vulgaris* L.), el guisante (*Pisum sativum* L.), el haba (*Vicia faba* L.), el garbanzo (*Cicer aretinum* L.), la lenteja (*Lens culinaria* L.), la soja (*Glicine soja* o *glicine max*) y finalmente el cacahuete (*Arachis hypogea* L.). Para su sistematización de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre leguminosas mantenida en Kew (Inglaterra) en el año 1978 en la que se adoptó el sistema de tribus, y siguiendo la línea de Moreno, en su clásico texto sobre las leguminosas grano (1) se sigue el siguiente esquema:

Subfamilia *Papilionoideae*:

I. Tribu *Vicieae*, con los géneros *Vicia* (habas), *Lathyrus* (Almortas), *Pisum* (Guisantes) y *Lens* (Lentejas).

II. Tribu *cicereae*, género *Cicer* (Garbanzos)

III. Tribu *Phaseoleae*, género *dolichos* (Alubias) y género *Glicine* (Soja).

IV. Tribu *Genistae*, género *Lupinus* (Altramuz).

V. Tribu *Aeschynomenae*, género *Arachis* (Cacahuete).

Las descripciones de la FAO (1982), para estas leguminosas de consumo humano son:

1.º *Arachis hypogea*; Cacahuete. Planta herbácea anual geocárpica. Tiene su origen en la región tropical de Sudamérica, pero en la actualidad se cultiva en todas las zonas tropicales. Sus semillas se utilizan principalmente como oleaginosas aunque en muchos sitios se comen las semillas enteras crudas, tostadas o trituradas para formar una mantequilla que se utiliza en sopas y estofados.

2.º *Cicer arietinum*; Garbanzo. Planta herbácea anual originaria del este del Mediterráneo. Es resistente a la sequía, con una larga raíz pivotante, y se adapta bien a los climas cálidos y semiáridos. Sensible a humedades excesivas, requiere suelos bien abonados y días soleados para conseguir un buen rendimiento. Las semillas se puede comer remojadas y cocidas, o en puré, debidamente condimentadas con aromatizantes, o después de fermentarse o dejarse germinar.

3.º *Glicine max*; Soja. Planta herbácea anual que crece erecta pero con algunas variedades volubles, cultivada inicialmente en China. La soja se siembra en la actualidad en todo el este y su de Asia, en las Américas (especialmente en los Estados Unidos y Brasil) y en proporción muy limitada en África y en Cercano Oriente. La soja es esencialmente una planta subtropical, que crece principalmente en regiones de buena pluviosidad a la vez que cálidas para su maduración. Su principal empleo actual es la obtención de aceite y harina de la que se elaboran diversos productos proteínicos que tienen gran aceptación en la industria alimentaria.

4.º *Lens culinaris*; Lenteja. Herbácea anual con muchas variedades originaria de la parte oriental del Mediterráneo y del oeste de Asia. Se cultiva actualmente a grandes altitudes en el norte de la India y Pakistán, países mediterráneos, África del Norte y América. No es apta para las zonas tropicales húmedas y necesita suelos bien drenados. De las semillas lenticulares se conocen dos tipos, «la Chilena» o mayor de 6-9 mm y la Abyssinica o pequeña de 2-6 mm.

5.º *Phaseolus vulgaris*; Alubias. Herbácea anual con variedades trepadoras y enanas proceden de las zonas tropicales de América del Sur y Central. En la actualidad es la leguminosa más común consumida en Méjico y América Central. Susceptible a las heladas, sequías y altas temperaturas crece muy bien en las zonas cálidas. Necesita humedad durante el período vegetativo y temperaturas cálidas para la maduración de sus semillas. El crecimiento de las semillas maduras es de dos a cinco meses. Las semillas puede ser de forma alargada, redonda o arriñonada y su color es variable de blanco, rosa, castaño, negro o moteado. Para ablandar esta legumbre a veces hay que hervirla durante más de cuatro horas.

6.º *Pisum sativum*; Guisante. Planta herbácea anual. Originaria de zonas situadas entre la India y el Mediterráneo. Hoy día se siembra en

las regiones templadas de todo el mundo. Las plantas requieren clima húmedo y frío y son sensibles a la sequía y a las altas temperaturas.

Los dos grupos principales, la arveja de huerta y el chícharo forrajero se clasifican actualmente como *P. Sativum* var, *sativum* (guisante de huerta) y *P. Sativum* var, *arvense* (guisante de los campos).

Los guisantes verdes son muy utilizados en el mundo en forma de conserva congelada o seca.

7.º *Vicia faba*; Haba común. Planta herbácea anual. Se cultiva desde tiempos antiguos en la región mediterránea europea, donde se hallaba ya arraigada en la edad de hierro y se ha extendido hoy a toda Europa y Asia. Son muy antiguos los «festivales del haba». Actualmente se cultiva en las zonas templadas y subtropicales de todo el mundo, como cultivo de invierno, en el borde de las zonas tropicales o a grandes altitudes. Existen dos subespecies, la variedad *major* o haba común para alimentación humana y la equina o *minos* para alimentación del ganado. (FAO. 1982, apéndice n.º 1).

3. CULTIVO

El cultivo de las leguminosas es muy importante en la agricultura mundial. Las civilizaciones griega y romana ya conocían que su cultivo restauraba la fertilidad del suelo, previamente agotada por la recogida de otros productos, pero hubo que esperar hasta finales del siglo XIX para conocer el papel beneficioso de las leguminosas, no sólo nutritivo, sino el que deriva de su capacidad, a través de bacterias simbióticas contenidas en sus raíces, de convertir el nitrógeno, gas inerte de la atmósfera, en compuestos nitrogenados que utilizan las plantas, para la formación de sus propios tejidos. Por ello, es esencial, en muchas ocasiones, la utilización masiva de leguminosas, en las tierras agotadas, ya que al mejorar las condiciones edafológicas del suelo, permiten el crecimiento de especies que de otra manera no podrían desarrollarse.

El papel fijador del nitrógeno atmosférico por las leguminosas, supera mundialmente los treinta y cinco millones de toneladas anuales, siendo el consumo mundial de fertilizantes nitrogenados de más de cuarenta y tres millones de toneladas.

Es clásica, por beneficiosa, la aternancia de los cultivos de cereales y leguminosas, pero todavía es mucho más interesante desde el punto de vista nutritivo, el consumir conjuntamente ambas especies vegetales, pues su complementariedad nutritiva es perfecta, ya que si las leguminosas presentan déficits de los aminoácidos azufrados metionina y cisteína, de los que son ricos los cereales, éstos en cambio presentan un aminoácido limitante, la lisina, que se encuentra en cantidad considerable en las leguminosas. Su ingestión simultánea eleva considerablemente el valor biológico de ambas proteínas.

Desde el punto de vista del rendimiento económico, para la alimentación humana, no hay que olvidar que una hectárea de terreno cultivada con leguminosas, produce al año una media de 500 o 700 kg de proteínas vegetales, mientras que esa misma hectárea dedicada a la alimentación del ganado, para obtener proteínas animales, útiles en el consumo humano, produciría al final, aproximadamente, unos 80 kg de proteínas comestibles.

Por otro lado es una realidad bien conocida que al aumentar el nivel de vida de una población, y alcanzar una cifra de ingresos determinada, automáticamente crece el consumo de proteínas de origen animal, en detrimento de las de origen vegetal lo que provoca un descenso en el cultivo de leguminosas consumidad por la especie humana. Este fenómeno ha sido característico de los últimos años en países industrializados, mientras que en los no desarrollados (africanos, asiáticos y centro y sur americanos), el consumo de leguminosas se mantiene como principal fuente proteica, con la ingestión de unos 15 kg por persona y año.

Del descenso al que acabamos de referirnos, se libra la soja, cuyo cultivo aumenta en varios países y principalmente en los Estados Unidos de América. Ello se debe a que su perfil aminoacídico completo, la ha convertido en una fuente de proteína vegetal de gran calidad, y en materia prima de muchos productos alimenticios (fermentados, germinados, texturizados, etc). Su producción mundial, que supera los 100 millones de toneladas métricas de semillas se mantiene en continuo crecimiento.

No obstante, aunque la tendencia del mundo desarrollado, sea la de sustituir la proteína vegetal por la animal, y dado que al inicio del

nuevo milenio, habrá una población total de 6.000 millones de habitantes, es muy probable que el incremento posterior de la población, se acompañe de un aumento proporcionalmente mayor del consumo de proteínas vegetales. Y esto, no sólo por razones económicas, sino también por un conocimiento más profundo del valor nutritivo de las legumbres, por su valor como materia prima de las nuevas preparaciones alimenticias, como los llamados aislados y concentrados proteínicos, etc. Todo ello permitirá una mejor utilización de las legumbres y, fundamentalmente, como se verá más adelante, por el conocimiento reciente de su posible papel en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades.

Es difícil, como indican Bresani y Elias (2), conocer la superficie sembrada en el mundo, de leguminosas grano, y la cosecha recogida, ya que en muchos países, su cultivo se lleva a cabo en áreas muy pequeñas y su consumo inmediato va destinado a la familia, vendiéndose en el mercado sólo las pequeñas cantidades sobrantes, si es que sobran.

Los datos publicados por la FAO en el año 1995 son:

TABLA I

Producción de legumbres

Judías	Mundial: Unión Europea: España	17.944.000 Tm 144.000 Tm 34.000 Tm
Lentejas	Mundial: UE: España:	2.813.000 Tm 18.000 Tm 6.000 Tm
Garbanzos	Mundial: U.E.: España:	8.016.000 Tm 46.000 Tm 27.000 Tm
Guisantes Secos	Mundial: U.E.: España:	11.535.000 Tm 3.560.000 Tm 4.000 Tm

TABLA I *(continuación)*

Producción de legumbres

Habas secas	Mundial: U.E.: España:	3.499.000 Tm 299.000 Tm 22.000 Tm
Soja	Mundial: U.E.: España:	125.930.000 Tm 1.009.000 Tm 5.000 Tm
Cacahuetes	Mundial: U.E.: España:	— — 420 Tm

FAO. 1995. Anuario Estadístico Agrario. Año 1997.

En Europa, donde el cultivo de la soja es bastante difícil, se están potenciando otras leguminosas de grano. La Comunidad Europea ha concedido, y está concediendo subvenciones a distintos centros de investigación para mejorar los rendimientos y la calidad nutritiva de estas plantas. En España se cultivan unas 700.000 hectáreas de las leguminosas que tradicionalmente, han constituido un alimento típico en la dieta española. No obstante su consumo ha descendido últimamente. Si en el año 1981 cada español ingería una media de 8,6 kg/año, en 1987 no alcanza los 8,1 kg por persona y año. El consumo actual viene a ser ordenado de mayor a menor el siguiente: garbanzos, lentejas, alubias y guisantes, con una distribución aproximada de un 92% en los hogares; un 5,3% en establecimiento hosteleros; y un 2,7% en colegios, cuarteles, etc.

En España, se están incorporando y potenciando especies y variedades nuevas, pero todavía no se cubre la demanda interna de estos productos (hoy día 8 kg/habitante y año), lo que obliga a importarlos. Según datos del Anuario de Estadística Agraria, en el año 1995, se importaron las siguientes cantidades de legumbres: alubias, 60, 324 Tm; habas, 95.955 Tm; lentejas, 65.511 Tm; los garbanzos y los guisantes alcanzan producciones menores.

4. COMPOSICIÓN

En las semillas de las leguminosas cabe distinguir tres partes principales.

a) Una envoltura o capa protectora externa, cuyo espesor y composición varía, de unas semillas a otras, que se caracteriza por poseer una gran cantidad de material fibroso formado por celulosas, hemicelulosas y lignina.

b) En su interior hay dos cotiledones de reserva con proteínas, glúcidos, lípidos, minerales, vitaminas y gran variedad de sustancias no nutritivas.

c) Un germen o eje embrionario, que viene a ser del 1 al 3% del peso de la semilla.

En la alubia, estas tres fracciones suponen respectivamente el 7,7%; 90,5% y 1,8% del peso seco de la semilla.

4.1. Contenido de nutrientes

Desde el punto de vista práctico las leguminosas grano suelen dividirse en tres grandes grupos según su composición química: amiláceas, proteaginosas y oleaginosas. En las primeras, el nutriente predominante, que las caracteriza, son los hidratos de carbono, fundamentalmente almidón, polímero que constituye el 60-80% de los glúcidos totales; en las segundas, las proteínas suponen entre un 20 y en 38% y en el tercer caso las grasas, o aceite que varía del 1 al 45%. Todas ellas presentan un notable contenido proteico.

Su aporte de calorías varía entre 300-500 kcal/100 g siendo siempre las legumbres oleaginosas (soja, cacahuete) las que poseen un mayor potencial energético. La determinación y caracterización de los componentes de las legumbres están en continua evolución de acuerdo con los avances de la tecnología (3).

4.1.1. Agua

El contenido acuoso de las leguminosas es función de la especie, del período de recolección, del clima, del almacenamiento, etc. Suele alcanzar valores entre el 5-15% del peso total.

4.1.2. Proteínas

Corrientemente las proteínas de las leguminosas se clasifican atendiendo a su solubilidad en cuatro grupos representados principalmente por las albúminas solubles en agua, las globulinas, solubles en soluciones salinas diluidas, las protaminas, solubles en etanol acuoso al 70-80% y las glutelinas, solubles en ácidos y bases. Las proteínas se almacenan en los llamados cuerpos proteicos, que están rodeados de una membrana lipoproteica. Fuera de los mismos se hallan otras proteínas como enzimas, inhibidores enzimáticos, lectinas y pequeños oligo y polipétidos.

En general las globulinas representan la mayor parte de la proteína (70%), seguida de las glutelinas (18%) y de las albúminas (12%).

Los cotiledones son la parte de semilla más rica en proteínas. Las envolturas o capas externas contienen principalmente nitrógeno no proteico, mientras que el embrión es relativamente rico en albúmina. La composición aminoacídica de las proteínas de las leguminosas es bastante parecida. Como características comunes destacan las bajas cantidades de aminoácidos azufrados, como metionina, cisteína y cistina, las relativamente bajas concentraciones de triptófano y las altas concentraciones de lisina. Las globulinas son las proteínas más pobres en metionina y cisteína. En general, las proteínas de las leguminosas son difíciles de digerir.

Ni el simple análisis químico de las semillas, ni la estimación de su composición aminoacídica, ni siquiera su valoración química son suficientes para establecer toda su eficacia nutritiva, por ello se han desarrollado diversos métodos biológicos para evalular mejor su calidad nutritiva.

Citaremos entre ellos los de más frecuente utilización: Coeficiente de digestibilidad (CD), que es el porcentaje de nutriente absorbido respecto al ingerido; Valor Biológico (VB), o porcentaje de nutriente retenido respecto del absorbido; Coeficiente de utilización neta (CUN) esto es el tanto por ciento de nutriente retenido respecto del ingerido o en el caso de la proteína el llamado coeficiente de utilización proteica neta (UPN), el cociente de eficacia proteica (PER), que se define como la ganancia en peso por gramo de proteína ingerida, etc.

TABLA II

Contenido en aminoácidos esenciales (mg/g N) e índices biológicos de algunas legumbres secas y del huevo.

	Garbanzos	*Alubias*	*Habas*	*Lentejas*	*Soja*	*Huevo*
Fenilalanina	358	326	270	327	309	358
Isoleucina	277	262	250	270	284	293
Leucina	468	476	443	477	486	551
Lisina	428	450	404	449	399	436
Metionina	65	66	46	50	79	210
Cistina	74	53	50	57	83	152
Treonina	235	248	210	248	241	320
Triptófeno	54	63	54	60	80	93
Valina	284	287	275	313	300	428
BV	68	58	55	45	73	94
UPN	—	38	48	30	61	94
PER	1,7	1,5	—	0.9	2,3	3,9
Digestibilidad	86	73	87	85	90	97

F. Fidanza. En: *The Mediterranean diets in health and disease*. Pág. 108. Ed. G. A. Spiller. An Avibook 1991, N.Y.

4.1.3. Hidratos de Carbono

Las leguminosas son importantes fuentes de hidratos de carbono. Su concentración en las semillas varía entre un 35% aproximadamente en la soja, hasta un 70% en las judías y guisantes secos. El almidón es el componente mayoritario de estas semillas, fluctuando del 30 al 77%, con contenidos menores en la soja. Desde el punto de vista nutritivo los carbohidratos se dividen en digestibles y no digestibles.

Las leguminosas poseen una gran variedad de carbohidratos, algunos solubles en agua y otros insolubles. Entre los primeros se encuentran: algunos monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa), disacáridos (sacarosa) y varios oligosacáridos, como la rafinosa (galactosilsacarosa), estaquiosa (digalactosilsacarosa), verbascosa (trigalactosilgalactosa), junto con el almidón. Entre los insolubles están la celulosa, la hemicelulosa, y la lignina, que junto con las pectinas, constituyen la llamada fibra dietética muy importante para la prevención de una serie de patologías.

La materia extractiva libre de nitrógeno es un término muy empleado en el análisis químico de alimetos para significar los carbohidratos solubles, el almidón y la fibra dietética.

Muchas leguminosas presentan con frecuencia altos contenidos de alfa-galactósidos, como los ya citados rafinosa, estaquiosa y verbascosa, principales causantes de los fenómenos de flatulencia a consecuencia de la actividad microbiana a nivel del intestino grueso. Algunas bacterias entéricas al fermentar dichos trisacáridos originan gran cantidad de gas.

El contenido en hidratos de carbono, lípidos, proteínas, minerales, vitaminas y agua es variable; en la Tabla III se señalan los componentes mayoritarios de las principales leguminosas.

TABLA III

Composición de algunas leguminosas en %

Semillas	*Proteína*	*Lípidos*	*Hidratos de carbono*	*Humedad*
Alubias	17/23	1-2	45-59	6-10
Garbanzos	17/21	4-6	50-60	8-10
Guisantes	20/26	1-3	47-50	7-9
Lentejas	20/28	1-3	50-58	6-9
Habas	26/34	1-2	55-60	7-9
Soja	38/42	17-20	26-29	8-10
Cacahuete	25/28	47-51	15-24	7-10

Martínez y Macarulla. Nutrición y Tecnología de los alimentos. San Sebastian (1991)

4.1.4. Lípidos

Las leguminosas, salvo las oleaginosas, presentan un bajo contenido lipídico, que varía del 1% al 6%; en las oleaginosas abundan los triglicéridos que suponen un 18 a un 30% en la soja y un 40-50% en los cacahuetes. Los ácidos grasos predominantes son el oléico (11-15%) el linoléico (20-65%) y el linolénico (1-27%). En los guisantes la cantidad de ácidos grasos insaturados es notablemente mayor que la de saturados. El componente lipídico altamente insaturado, contiene a menudo cons-

tituyentes del tipo de los esteroles, isoflavonas, o saponinas que, como veremos, son fisiológicamente muy activos.

4.1.5. Vitaminas

Como se aprecia en la tabla IV, las vitaminas de las leguminosas son principalmente las del grupo B. Su contenido de vitamina C es muy escaso pero puede formarse en cantidad notable, si antes de su consumo, se someten las legumbres a una germinación incipiente. Contienen ácido fólico en mayor proporción que muchos otros alimentos y además las oleaginosas poseen cantidades apreciales de vitaminas A y E.

TABLA IV

Contenido vitamínico de algunas legumbres secas/100 g

	Tiamina (mg)	*Riboflavina (mg)*	*Niacina (mg)*	*Vit. A (ug)*	*Carotenos (ug)*	*Vita. C (mg)*
Alubias	0,40	0,17	5,1	3	18	3
Garbanzos	0,36	0,14	4,1	30	180	5
Guisantes	0,58	0,15	5,8	10	60	4
Lentejas	0,57	0,20	5,2	10	60	3
Habas	0,50	0,28	6,5	10	60	4
Soja	0,99	0,52	11,5	—	—	—

F. Fidanza. En: *The Mediterranean diets in health and disease.* Pág. 107. Ed. G.N. spiller. An Avibook N.Y. 1991.

4.1.6. Minerales

Las leguminosas, presentan cantidades significativas de algunos minerales como calcio, potasio, magnesio, hierro y zinc (ver tabla V). El contenido de calcio es mayor en las leguminosas que en los cereales, la soja puede alcanzar los 200 mg/100 g; las lentejas 14 mg/ 100 g y los guisantes 100 mg/ 100 g. El aporte de hierro es apreciable, unos 7 mg/ 100 g de semillas de leguminosas. La presencia simultánea de ácido fítico, con el que el hierro forma compuestos insolubles, hace que su absorción intestinal sea del orden de un 10%.

TABLA V

Composición química de la porción comestible de algunas leguminosas secas, en ciertos minerales y fósforo (100 g/mg)

	Ca	*Fe*	*Cu*	*Na*	*K*	*P*
Alubias	137	6,7	4,2	4	1.445	437
Garbanzos	117	6,1	3,0	6	800	299
Guisantes	48	4,5	0,5	38	990	320
Lentejas	127	5,1	3,0	8	980	347
Habas	90	5,0	1,9	—	1.028	420
Soja	257	6,9	—	4	1.740	591

Fidanza: En *Mediterranean diets in health and diseases*. Pág. 107. Ed. G.N. Spiller. An Avibook N.Y. 1991.

4.2. Factores no nutritivos

Las leguminosas, junto a su alto contenido proteico, glucídico —en algunas lipídico— de oligoelementos y de vitaminas, presentan también algunas sustancias claramente no nutritivas y en algunos casos nocivas. Esto explica por qué no se utilizan en ocasiones con la frecuencia y en la cantidad que sería de desear, mientras que en otros casos, su presencia en los alimentos es claramente positiva, como se está comprobando últimamente y tendremos ocasión de indicar más adelante.

Estas sustancias, las tratan con mas detalle Villanúa y Torija en el capítulo 4 de este libro. Aquí haremos un estudio más somero para evitar solapamientos.

4.2.1. Inhibidores de enzimas digestivos

Hay dos grupos de inhibidores de enzimas digestivos: los inhibidores de las proteasas y los de las amilasas. A estas sustancias se les denomina inhibidores de Kunitz y el de Bowman-Birk (BBI).

Dado que los inhibidores de las proteasas de las diferentes legumbres, son de naturaleza proteíca, suelen ser fácilmente inactivables por el calor, por ello el tratamiento térmico previo, mejora notablemente su valor nutritivo. La humedad inicial alta también favorece la destrucción del inhibidor.

Además de inhibidores de las proteasas, muchas semillas de leguminosas presentan también inhibidores de la alfa-amilasa, cuyo papel nutritivo está adquiriendo importancia y estudiándose actualmente.

En la alubias, este inhibidor de la alfa-amilasa llamado faseolamina, es pH dependiente, y tiene su máxima actividad a un pH de 5,5. Es muy lábil frente a los aumentos de temperatura, inactivándose por completo y rápidamente a 100° C.

Los primeros trabajos en los que se vio que la ingestión de feaseolamina bloqueaba la digestión del almidón, estimularon el gran esfuerzo que se realizó para obtener distintos preparados comerciales. Surgieron así los inhibidores de la alfa-amilasa, o los «bloqueadores del almidón» de los que solamente en el año 1982, se vendieron en U.S.A. diez millones de tabletas por semana (4). Hoy ha decaído su uso, ya que sus efectos en la fisiología digestiva humana parecen ser muy pequeños.

Todavía se investiga en este campo, y se apuntan como causas posibles de este aparente fallo, entre otras, las siguientes (5) (6):

a) La inactivación del inhibidor, por el ácido y la pepsina gástricas, o por la proteasa pancreática humana.

b) Las muy específicas condiciones intraluminales.

c) El exceso de amilasa excretada.

d) Un tiempo de incubación insuficiente.

e) La utilización del almidón, después de su fermentación en el colon, en forma de ácidos grasos volátiles.

4.2.2. Fitohemaglutininas

Las fitoaglutininas o lectinas tienen la propiedad de aglutinar los glóbulos rojos. Son sustancias con una gran afinidad específica por

determinadas moléculas de azúcares. Se piensa que el mecanismo de actuación de estas sustancias es uniéndose a las proteínas enzimáticas o no enzimáticas de la misma pared intestinal lo que lleva consigo la inhibición, o incluso la abolición de la absorción. Esto da lugar a trastornos, más o menos graves, que en algún caso pueden ser mortales (7). Son sustancias termolábiles, muy sensibles al calor húmedo, por lo que su toxicidad se elimina fácilmente.

4.2.3. Glucósidos cianogenéticos.

El ácido cianhídrico en muy pequeñas cantidades se encuentra ampliamente repartido en el reino vegetal y se presenta generalmente bajo la forma de glucósidos cianogenéticos. En algunas legumbres, como en *Phaseolus lunatus*, puede hallarse en mayores concentraciones formando parte de la molécula del glucósido llamado *linamarina*, responsable de serias intoxicaciones humanas.

4.2.4. Latirógenos

En algunos países las personas que consumen *Latirus sativus*, por períodos prolongados (3 a 6 meses), pueden presentar la enfermedad llamada latirismo, caracterizándose por rigidez muscular, debilidad y parálisis de la musculatura de las piernas, que en casos extremos puede dar lugar a la muerte. La sustancia química causante principal del latirismo ha sido aislada del *Latirus sativus* y corresponde al ácido alfa-beta (n)-L-diamino propiónico.

El procedimiento de detoxicación es muy sencillo y se conoce desde hace muchos años, basta con aplicar a las semillas un suave calor húmedo.

4.2.5. Taninos

Son un grupo heterogéneo de sustancias ampliamente distribuidas en el reino vegetal. Se distinguen dos tipos de taninos, los hidrolizables

y los no hidrolizables o condensados. Junto con algunos efectos saludables, de los que se tratará más adelante, los taninos también pueden presentar algunas actividades nocivas.

Los taninos forman complejos insolubles con algunos metales, e impiden su absorción por el intestino (8). Nosotros hemos comprobado su capacidad de inhibir el transporte intestinal de monosacáridos por el intestino delgado (9, 10). Investigaciones recientes sobre el mecanismo bioquímico, por el que los taninos ejercen su acción antinutritiva en el organismo, parecen indicar que ésta se debe también a la menor eficacia con que los nutrientes ya absorbidos, se convierten en nuevas sustancias corporales (11).

4.2.6. Saponinas

Las saponinas son sustancias glucosídicas, compuestas por un aglicón, soluble en lípidos, que puede ser un esterol o un triterpenoide y un residuo hidrocabonado soluble en agua. Al ser compuestos corrientes del reino vegetal normalmente se encuentran en la dieta humana. Las leguminosas como la alubia, soja o garbanzos son precisamente las fuentes principales de saponinas en el mundo occidental.

Sus propiedades surfactantes, parecidas a las del jabón, se conocen desde hace mucho tiempo. Son anfifílicas, superficialmente activas, disminuyen la tensión superficial, y en general no parecen tóxicas, ya que forman complejos de morfología micelar con el colesterol y ácidos biliares, que no se absorben en el intestino. Actualmente se investiga su papel como sustancias anticolesterolémicas (12).

4.2.7. Filatos

El ácido fítico, o éster hexametafosfórico del mioinositol, es un componente muy común de las legumbres, en donde se encuentra a concentraciones variadas pero notables.

El ácido fítico es el principal almacén de fósforo de las semillas maduras. Tiene una fuerte capacidad de formar complejos con cationes

multivalentes y proteínas. La mayoría de los filatos son insolubles a pH fisiológico y forman complejos incapaces de ser utilizados por los animales o el hombre. A pH ácido interaccionan principalmente con las proteínas y forman complejos con ellas disminuyendo su solubilidad, mientras que a pH alcalino se unen a diversos cationes. Los complejos fitato-proteínas son más resistentes a la digestión proteolítica que las proteínas aisladas.

Al formar sales insolubles con muchos iones metálicos di y trivalentes, dan lugar en el intestino a precipitados que impiden su absorción. De este modo se reduce la biodisponibilidad de cationes, como el calcio, hierro, magnesio, zinc, cobre, manganeso, etc. con todas sus consecuencias. El ácido fítico es el mayor inhibidor de la biodisponibilidad del hierro, su eliminación aumenta significativamente esa biodisponibilidad. En las poblaciones con alta ingesta de ácido fítico y baja de hierro, conviene aumentar en su dieta el contenido de ácido asórbico, para que contrarreste la acción del fitato en el absorción del hierro (13, 14).

La hidrólisis del ácido fítico en el tracto gastrointestinal humano se lleva a cabo por la acción de las fitasas procedentes de tres fuentes: de las semillas, de la flora bacteriana del intestino y de la muscosa intestinal. Las fitasas de la mucosa intestinal no juegan un papel importante, las más eficaces para hidrolizar el ácido fítico son las fitasas de la dieta (15). En el capítulo 4, se trata este tema con mayor amplitud.

4.2.8. Factores de Flatulencia

La flatulencia asociada al consumo de leguminosas, es un factor que afecta negativamente a su consumo, se debe a sus oligosacáridos, rafinosa, estaquiosa y verbascosa, que no son hidrolizados por la alfa 1-6-galactosidasa, por lo que no se absorben en el intestino delgado. Al llegar al intestino grueso, su microflora los metaboliza, con la producción de grandes cantidades de dióxido de carbono, e hidrógeno y cantidades menores de metano y otros gases. Junto a estos oligosacáridos, las legumbres contienen en mayor o menor cantidad otras substancias implicadas en la producción de flatulencia, como algunos componentes de la fibra, v.g. hemicelulosa, lignina, etc.

4.2.9. Favismo

Generalmente se debe al consumo de *Vicia faba*. Se acompaña de anemia hemolítica. Pero no todos los individuos son susceptibles de

TABLA VI

Algunos componentes tóxicos de las legumbres secas y sus efectos específicos

Componente	*Efecto*
INHIBIDORES ENZIMÁTICOS	
Inhibidor de la tripsina	Inhibición de la tripsina, hipertrofia pancreática, pérdida de cisteína de la dieta.
Inhibidor de Quimotripsina	Inhibición de la quimotripsina.
Inhibidor de la amilasa	Inhibición de la amilasa. Puede impedir la utilización de los carbohidratos.
Lectinas	Inhibición del crecimiento.
Filatos	Reduce la biodisponibilidad de los minerales.
FACTORES DE FLATULENCIA	Producción de flatulencia.
TANINOS (Polifenoles)	Reducción de la digestibilidad proteica. Inhibiciones enzimáticas.
CIANÓGENOS	Envenenamiento por cianuros.
GOITRINA	Inhibe la fijación del yodo por la glándula tiroidea.
LATIRISMO	Parálisis nerviosa de las extremidades inferiores.
FAVISMO	Anemia hemolítica.
SAPONINAS	Gusto ácido. Espumación. Hemólisis.
ESTRÓGENOS	Inhibición del crecimiento. Interferencia con los procesos de reproducción.
ANTIVITAMINAS	
Vitamina D	Raquitismo.
Vitamina E	Necrosis hepática. Distrofia muscular.

Sathe y Salunhke. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 34: 31 (1983)

padecer esta enfermedad, sino sólo quienes hereditariamente, presenten disminuidos los niveles de glutation y de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

4.2.10. Flavonoides

Lo constituyen un grupo de compuestos químicos de las plantas, que pertenecen a las llamadas sustancias fitoquímicas. Forman parte de la dieta humana, tienen alto poder antioxidante por lo que son objeto actualmente de numerosos trabajos, su biodisponibilidad, metabolismo, y efectos bioquímicos y moleculares en la regulación celular humana. En el reino vegetal se han descrito unos 4.000 tipo diferentes de flavonoides. Actúan como antioxidantes y presentan propiedades anticarcinogénicas y cardioprotectoras, pero no los sintetizan los animales. El conocimiento de su papel en la fisiología humana forma parte muy importante de las investigaciones que hoy se realizan para saber su contribución a la salud y a la enfermedad. La fuente principal de los isoflavonoides son las legumbres. La cantidad diaria ingerida según Kuhnau, viene a ser de 1 g/día, aunque esta cifra hoy parece un poco alta (16, 17).

En numerosos trabajos en nuestro Departamento, hemos investigado el papel de estas sustancias, y los diversos trastornos fisiológicos que se presentan en los animales, cuando se les alimenta con algunas leguminosas en estado crudo (18).

Se ha encontrado, que los animales alimentados con dietas de diferentes clases de legumbres, como alubias, habas o soja, presentan una serie de alteraciones de la fisiología gastrointestinal (19) y una reducción de la absorción intestinal de glucosa, galactosa o leucina (20, 21).

Los taninos principalmente ejercen una inhibición específica sobre la absorción intestinal de glucosa, pero las semillas deben contener además, otros factores que favorezcan esta inhibición (22, 23, 24).

También quedan afectadas la actividad de algunos enzimas digestivos, particularmente proteasas, dipeptidasas y amilasas aunque con diferente intensidad, según las especies animales y clases de legumbres (25, 26, 27, 28, 29, 30).

Diferentes especies de animales, alimentados con leguminosas crudas, mostraron un significativo retraso en el crecimiento, que se recuperó, aunque sólo parcialmente, por la adición de metionina o zinc (31, 32, 33, 34, 35). Esta caída en su velocidad de crecimiento, es acompañada por disminuciones en los pesos absolutos del músculo esquelético de la canal y del hígado (36, 37).

La detención en el crecimiento debe atribuirse más a la disminución de la síntesis proteica, que a una mayor degradación (38, 39). La proteínas sarcoplásmica muscular se afecta más que la miofibrilar (40, 41). Los efectos antinutritivos de la inclusión en la dieta de diferentes legumbres, fue más marcada en los animales jóvenes (40).

También se examinó la influencia de la ingestión de legumbres en las vías de actividad enzimática directamente asociada con el recambio aminoacídico o proteico, así como la cuantificación, *in vivo* del proceso de la síntesis y degradación de las proteínas. Los animales alimentados con leguminosas presentaron un aumento en la actividad de la arginasa hepática (E.C.3.5.3.1.); de la argininosuccinato sintetasa (E.C. 6.3.4.5.) y de la alanino aminotransferasa (E.C.1,2,5,2), mientras disminuía la actividad de la guanidinoacetato metiltransferasa (43, 44, 45). La ingestión de legumbres al estado crudo, produce una marcada disminución de la eficacia del sistema inmunitario en los animales de ensayo (46).

5. IMPORTANCIA DE LAS LEGUMBRES EN LA ALIMENTACIÓN

El consumo de legumbres conjuntamente con el de cereales, ha sido un factor esencial en la alimentación del hombre. La mezcla variada de cereales y leguminosas ha permitido a lo largo de la historia y también en la actualidad, resolver primariamente las necesidades nutritivas del hombre de cualquier lugar.

La complementariedad de la mezcla de cereales y legumbres es lógica, si tenemos en cuenta que los cereales son deficientes en el aminoácido lisina, que abundan en las leguminosas, mientras que éstas son deficitarias en los aminoácidos azufrados metionina y cistina, de los que son ricos los cereales. La alimentación simultánea en una misma

comida de cereales y leguminosas proporciona desde el punto de vista de la utilización proteica, un valor superior a su ingestión por separado.

No ocurre lo mismo con la ingestión simultánea de leguminosas y raíces y tubérculos amiláceos, ya que los aminoácidos limitantes de los anteriores alimentos, son los mismos que los de las leguminosas, es decir metionina y cistina.

Por eso, siguiendo el estudio de la FAO de 1982 (47) sería interesante conocer la proporción óptima de las mezclas de cereales/leguminosas, para conocer el máximo valor de esta combinación de proteínas, tema de estudio actual en el que entran variados factores, entre ellos: la variabilidad del contenido proteico según las especies integrantes. El contenido total de energía y proteína del régimen alimenticio. La digestibilidad de la proteína. El empleo de condimentos y platos secundarios de acompañamiento.

6. TÉCNICAS DE PREPARACIÓN ALIMENTARIA

Para prevenir posibles accidentes por la ingestión habitual de legumbres que presentan sustancias nocivas, se han desarrollado en los diferentes países y desde tiempo inmemorial, una serie de técnicas previas a su consumo a las que nos referiremos brevemente.

Desde el punto de vista agronómico y genético, se están investigando nuevas variedades con muy bajos o ninguna cantidad de uno o de varios de estos componentes no deseables. El proceso es largo y todavía falta mucho por hacer, pero mientras tanto, el consumo de las legumbres sigue métodos fisicoquímicos clásicos que se emplean bien aisladamente o conjuntamente; nos referiremos a los más utilizados.

6.1. Remojo

Es una operación común al tratamiento de casi todas las leguminosas. Con este previo remojo, se humedecen y ablandan las semillas, lo que acorta su tiempo de cocción, a la vez que se eliminan gran parte de las toxinas. El grado de eliminación depende de la calidad del agua, de

la temperatura y del tiempo del remojo, así como de la clase de legumbre. En ocasiones, al agua se le añaden sales, o se acidifica o alcaliniza para aumentar la permeabilidad de las membranas celulares. Si el agua del remojo se elimina, junto con los productos no deseables, se pierden cantidades variables de nutrientes solubles como proteínas y vitaminas.

Silva y Luth hallaron que más del 90% de los oligosacáridos, rafinosa, estaquiosa y verbascosa que son los responsables de la flatulencia pueden eliminarse de diversas legumbres, remojándolas en agua durante 24 horas a 20° C (48). El remojo de las judías en agua destilada durante 24 h a 21° C no elimina la actividad hemoaglutinante, pero un remojo alcalino lo elimina completamente. También un remojo en agua de 24 horas a 21° C elimina los taninos un 57-67% y la actividad de la tripsina cae de un 7-38%. Estas cifras se elevan a un 66-87% y a un 77-91% cuando el remojo se efectúa con una solución de sosa (2% OHNa) (49).

6.2. Cocción

Es uno de los tratamientos culinarios de las legumbres más antiguos a las que convierte en más tiernas y aromáticas.

La cocción puede realizarse a presión normal o en autoclave. Generalmente inactiva los componentes termolábiles como los inhibidores de la tripsina y quimotripsina (50, 51). La cocción provoca la rápida hidrólisis de las sustancias cianogenéticas y la pérdida del ácido cianhídrico volátil. Un 30-40% de los polifenoles de las alubias, se eliminan por la cocción (52). Si el agua de cocción no se elimina, los factores flatulentos y los filatos permanecen inalterados por ser estables al calor.

6.3. Germinación

Algunas semillas remojadas y extendidas adecuadamente en un paño húmedo, pueden germinar dando brotes de hasta 1 cm de longitud. Este proceso moviliza los nutrientes de reserva necesarios para el crecimiento de la planta, por lo que ayuda a eliminar algunos componentes de reserva no deseables.

De este modo pueden eliminarse, de los factores flatulentos hasta un 70% (53, 54).

La germinación reduce la actividad hemoaglutinante de las legumbres (55). Otro efecto benéfico de la germinación es la reducción de la actividad de algunas proteasas, inhibidoras de la tripsina y amilasa (56).

6.4. Fermentación

Muy usada desde la antigüedad la fermentación utiliza bacterias u hongos para provocar cambios, en su mayoría catabólicos, como hidrólisis de proteínas y de carbohidratos, lo que da lugar a otros productos más fácilmente digeribles. Reduce algunos componentes no deseados como los poligosacáridos rafinosa, estaquiosa y verbascosa, gracias al actividad de la alfa galactosidasa presente en las semillas (57). También se ha indicado que el ácido fítico se hidroliza durante la fermentación por las fitasas de los granos y por los microorganismos responsables de la fermentación de las semillas (58, 59).

6.5. Tostado

En algunos países es frecuente utilizar el calor seco para asar, tostar o freir semillas enteras de legumbres, que se comen directamente. Los cacahuetes, con su gran contenido lipídico, se prestan a este tratamiento que es muy popular, lo mismo que los típicos «torrados» (garbanzos tostados en la sartén) de Castilla-León.

6.6. Extracción

En determinados casos es posible tratar a las legumbres con técnicas diversas que permiten eliminar o extraer, uno o más componentes antinutritivos, o también macronutrientes diversos como las proteínas o los carbohidratos. La extracción de taninos se realiza previo tratamiento con soluciones de hidróxido sódico, bicarbonato sódico, o ácido acético a diversas concentraciones (60).

La extracción de las proteínas de las leguminosas permite obtener diversos preparados muy útiles para su consumo en muy variadas formas. Dos preparaciones muy conocidas, son los concentrados y los aislados. Para la obtención de los concentrados, una vez obtenida la harina, se elimina el almidón por centrifugación o por turbo separación, después se vuelven a solubilizar los componentes no proteicos, y una vez eliminados se somete la masa proteica a un secado, que da como producto final el llamado concentrado, en el que la proteína alcanza una concentración del 60%.

Los aislados, también llamados purificados, o refinados, suelen llegar a un 90% de contenido proteico pero hay que tener presente su alto contenido de sodio.

Actualmente y siguiendo con la idea de reemplazar en determinadas ocasiones, el consumo de proteína animal por la vegetal pero conservando en lo posible sus características organolépticas, de aroma, sabor, etc. se están llevando a cabo multitud de ensayos industriales, en los que la utilización de aislados y concentrados de las proteínas obtenidas de las leguminosas juegan un papel principal. En un próximo futuro, la utilización de las leguminosas pasará cada vez más por sistemas de elaboración de preparados especiales capaces de utilizar los componentes nutritivos de las semillas de un modo óptimo (61).

7. LAS LEGUMBRES Y LA SALUD

No es solamente por su valor alimenticio por lo que las leguminosas están hoy de actualidad en la investigación científica, sino también por algunas de sus aplicaciones médicas.

En efecto, una serie de procesos patológicos, como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedades renales, osteoporosis, retraso en la aparición de la senectud etc. se están estudiando actualmente bajo los efectos beneficiosos de las leguminosas.

Comenzando por la primera de estas manifestaciones recordemos que en España, durante el período de 1970 a 1983, la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, aumentó sensiblemente, si bien en los últimos años se nota un ligero descenso.

7.1. Colesterol

Dentro de los factores de riesgo modificables: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, y hábito tabáquico, el primer factor es el de mayor riesgo y mantiene alerta a los profesionales de la salud, pues si bien la concentración de colesterol en la población adulta española es análoga a la de otros países mediterráneos, parece que está aumentando últimamente.

Hay que tener presente que la mayor o menor ingestión dietética de colesterol no contribuye, normalmente más que en un 10% a su concentración total en el plasma, siendo por otra parte, su influencia muy variable e individual. Esto es así, porque al aumentar la ingestión de colesterol, disminuye su absorción, pero esta disminución no es lineal y con un notable exceso en la dieta, puede aumentar la concentración de colesterol total, no obstante su relativa menor absorción (62).

Es decir, que la ingestión mayor o menor de colesterol, dentro de ciertos líimites, es controlable, mientras que paradójicamente, otros componentes dietéticos, pueden ejercer mayor influencia en el colesterol plasmático.

De aquí que el Comité organizador del Acuerdo del Consenso sobre el Control de la Colesterolemia en España (1990), haya dictado unas normas de utilidad para la población.

En ellas se recomienda la reducción de la ingesta energética total, así como la de grasa, y la de hidratos de carbono de absorción rápida.

Por otra parte, aconseja la conveniencia de recuperar el consumo de leguminosas grano, para lo que aboga por una política agraria que favorezca e incremente el cultivo de legumbres y rompa la tendencia descendente a su consumo.

Efectivamente según Gonzalvo (63), si en el año 1981, cada español consumía como media 8,6 Kg de leguminosas/año, seis años después en el 1987, esta cifra había descendido a 8,1 Kg/persona/año.

La importancia de estas recomendaciones se comprende si se tiene en cuenta que, en la disminución del colesterol sérico de las enferme-

dades cardiovasculares y de su mortalidad, una buena dieta es más beneficiosa que los fármacos hipocolesterolémicos más utilizados (64, 65).

De aquí el gran interés despertado, desde los clásicos trabajos de Grande y cols. en 1965 (66) hasta nuestros días, por conocer el mecanismo por el que la ingestión de leguminosas ejerce un efecto tan marcado en el nivel colesterolémico.

Recordemos que el colesterol, es el esterol principal de los tejidos animales, y se encuentra en el organismo, tanto en forma libre como combinada. Los esteroles son alcoholes ciclicos que pueden formar ésteres con los ácidos grasos.

La mayoría del colesterol, de los animales forma parte importante de las membranas biológicas, aunque también se necesita, en cantidades mucho más pequeñas, para la síntesis de hormonas esteroideas, vitamina D y ácidos biliares.

El organismo animal, lo sintetiza a partir de carbohidratos, lípidos o proteínas y parte tiene origen exógeno ya que es aportado por la dieta.

La lipoproteínas plasmáticas son agregados moleculares de lípidos (ácidos grasos, colesterol...) y proteínas que permiten solubilizar y transportar a los lípidos por el torrente sanguíneo. Las proteínas que forman parte de las primeras se llaman apoproteínas.

Las lipoproteínas, atendiendo a su velocidad de sedimentación se clasifican en: Quilomicrones; lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDLD), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las lipoproteínas LDL son las que transportan el 70% del colesterol total.

Después de la ingestión de legumbres, suele presentarse una clara reducción del colesterol total y del colesterol LDL.

En un principio se creyó, que la acción hipocolesterolémica sería simple consecuencia de la sustitución de una dieta rica en grasas y proteínas animales —por consiguientes hiperlipemiante—, por otra de leguminosas, rica en hidratos de carbono complejos y con muy pequeña cantidad de grasas saturadas, por los que los componentes específicos de

las leguminosas, no tendrían importancia en su efecto hipocolesterolémico (67, 68).

Para dilucidar este problema, nada fácil, por la complejidad de la composición de las leguminosas grano, se han llevado a cabo multitud de experimentos en individuos sanos o hipercolesterolémicos, tomando como controles dietas isocalóricas con idéntica proporción de grasa, fibra, proteínas, hidratos de carbono, etc. que las dietas con leguminosas.

Como resultado de estos estudios hoy podemos afirmar que las leguminosas ejercen su acción hipocolesterolemiante por sus efectos propios y específicos en el metabolismo del colesterol a través de diferentes rutas, entre las que cabe indicar, según Fernández y cols. (69).

a) Inhibición de su absorción intestinal.

b) Incremento de su excreción biliar.

c) Disminución de su síntesis hepática.

d) Modificaciones del metabolismo lipoproteico.

a) La inhibición de la absorción intestinal del colesterol alimenticio es fácil de explicar, si recordamos las múltiples sustancias presentes en las leguminosas, entre las que se hallan los taninos, fitatos, saponinas, fitoesteroles, fibra, etc., que al formar diversos compuestos insolubles —quelatos—, con el colesterol favorecen su eliminación por las heces.

Junto a estos compuestos, se ha sugerido también que la inhibición de la absorción intestinal del colesterol es consecuencia de la distinta relación cuantitativa entre los aminoácidos lisina y arginina, en las proteínas de origen animal y vegetal. Según Vahonuy y cols. (70) las proteínas con un cociente elevado de lisina/arginina —como las proteínas animales— aumentan la absorción de colesterol, mientras que las proteínas de leguminosas, con un bajo cociente de lisina/arginina, inhiben su absorción. No se conoce cuál puede ser el mecanismo de este fenómeno. Aunque se sabe que la proteína de la soja, provoca una reducción en la capacidad del colesterol para unirse a los quilomicrones, mediante la inhibición de la síntesis de la apoproteína B 48 (71).

b) La ingestión de leguminosas no sólo produce una disminución de la absorción intestinal de colesterol, sino que provoca su eliminación.

En efecto las saponinas de las leguminosas, por la acción de las beta-glucosidasas intestinales, se transforman en sapogeninas, que aumentan la excreción biliar de colesterol y fosfolípidos (72, 73).

Del mismo modo algunas proteínas de origen vegetal previenen la colesterolemia, por el aumento de la excreción biliar de esteroles neutros (74).

c) El enzima regulador de la biosíntesis del colesterol endógeno, es la 3-hidro-3-metilglutaril coenzima a (HMG-CoA) reductasa. La fermentación intestinal de la fibra contenida en las legumbres, produce: metano, hidrógeno, dióxido de carbono, y los ácidos acético, butírico y propinóico. Estos ácidos, una vez absorbidos alcanzan el hígado, en donde principalmente el propiónico, inhibe la actividad de la HMG-CoA reductasa y por tanto la biosíntesis del colesterol (75).

Está claro que el efecto hipocolesterolémico de determinadas proteínas depende, en parte, de su composición aminoacídica (76) y del efecto de los aminoácidos sobre la actividad de la HMG-CoA reductasa (77). Por otra parte, las proteínas con un bajo cociente de lisina/arginina favorecen la liberación del glucagón, que a su vez inhibe la actividad de la HMG-CoA reductasa (78).

d) Gracias a las investigaciones de Shutler (79), hoy se admite que las leguminosas modulan la expresión de los receptores lipoproteicos, por lo que aceleran el catabolismo de las lipoproteínas de densidad baja, muy baja e intermedia (80).

En una investigación reciente con voluntarios de 18 a 21 años de edad, Frubeck y colaboradores, pudieron demostrar que la administración de harina o puré de habas con la dieta, provoca simultáneamente, una disminución de las lipoproteínas LDL, primer objetivo de la terapia de disminución del colesterol, junto con un aumento de las HDL, factor por excelencia para disminuir los riesgos de la enfermedad coronaria cardiaca (81).

7.2. Carcinogénesis

El conocimiento de la relación existente entre dieta y desarrollo del cáncer, se basa fundamentalmente en análisis epidemiológicos, es decir

en la asociación existente entre la frecuencia de diferentes tipos de cáncer y los datos de consumo de alimentos. Estos estudios han puesto claramente de manifiesto que las diferencias en la incidencia de cáncer entre diferentes poblaciones, no depende únicamente de factores genéticos, sino también de los hábitos dietéticos.

Basados en las conclusiones anteriores, el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer han publicado recientemente recomendaciones dietéticas, con objeto de conseguir una eficaz prevención del cáncer. Una de sus conclusiones fundamentales es que la dieta habitual debe basarse en productos vegetales, subrayando, que un 50% al menos de su energía debe de proceder de cereales, legumbres y tubérculos.

En los años 70 surgió la «hipótesis de la fibra» ya que se observó una asociación negativa entre el consumo de fibra y varios tipos de enfermedades (82). En este sentido Burkitt (83) observó que algunas poblaciones africanas que consumían mucha fibra presentaban una baja prevalencia de cáncer de colon.

Posteriormente un Comité de la Academia Nacional de Ciencias Americana indicó que no existía ninguna evidencia concluyente de que la fibra dietética, tal como se presenta en frutas, hortalizas, legumbres y cereales, ejerciera un efecto protector frente al cáncer colon-rectal del hombre.

Otras investigaciones tampoco han podido establecer esta relación (84, 85). Así un estudio hecho en la población escandinava sobre incidencia de cáncer de colon puso de manifiesto que los daneses presentaban una incidencia muy superior a la de los finlandeses. Ambos grupos tenían el mismo nivel socieconómico, similares costumbres gastronómicas e ingerian una cantidad de fibra similar (86). Como indica Graf, tampoco se ha visto que el consumo de fruta, un alimento rico en fibra, influya de forma estadísticamente significativa en la dimensión de la carcinogénesis (87). Al contrario, en ciertas situaciones la fibra alimentaria puede promover experimentalmente, cáncer de colon (88).

Lo que se ha observado posteriormente es, que la asociación negativa entre la ingestión de fibra y la incidencia de cáncer se debe al hecho de que los alimentos ricos en fibra poseen gran cantidad de ácido fítico,

que es el factor realmente protector frente a algunos tipos de cáncer (80, 90, 91). Si verdaderamente es el ácido fítico un factor protector frente al cáncer de colon, es lógico que la prevalencia de dicho cáncer sea menor en la población finlandesa ya que el consumo de fitatos en esta población es un 20%-40% superior al de la población danesa.

El efecto antitumoral del ácido fítico, se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* (92, 93). Dicho efecto es dosis dependiente (94). Por otra parte el fitato no sólo es activo en el cáncer de colon (95, 96, 97), sino también en el cáncer de mama (98, 99) y como indica Vucenik, también en fibrosarcomas y carcinomas hepatocelulares (100).

Basándose en los datos anteriores y otros del mismo signo, se ha llegado a proponer el uso de fitatos, no sólo en la prevención sino también en el tratamiento del cáncer.

No se conoce exactamente el mecanismo por el que el ácido fítico ejerce su acción antitumoral.

Hasta hace poco se pensaba que por ser el fitato una molécula con muchas cargas negativas, no podia absorberse por el intestino, ni transportarse al interior de las células. Sin embargo, se ha comprobado que se absorbe rápidamente desde el estómago y el intestino (101) y que las células cancerígenas lo transportan con facilidad desde el medio de incubación (102).

En estudios con líneas celulares cancerígenas, de origen animal y humano, se ha demostrado que el fitato reduce la velocidad de proliferación celular en todos los casos, y en algunos es capaz de invertir el fenotipo de células malignas a un fenotipo normal; por otra parte, a diferencia de otros agentes anticancerígenos su administración no produce citotoxicidad, la velocidad de crecimiento de las células disminuye, y maduran y mueren.

Las células asesinas naturales (las natural killer de los angloparlantes) juegan un papel fundamental en la defensa del huesped y frente a la neoplasia. La presencia de los fitatos aumenta la actividad de estas células, lo que se correlaciona con su actividad antitumoral (103). También los fitatos tienen la capacidad de quelar diferentes cationes. La quelación del ión ferroso inhibe completamente su capacidad para cata-

lizar la formación de radicales libres hidroxilo (·OH), inhibiendo con ello la peroxidación de los lípidos, y el daño al DNA. Como se sabe los radicales libres, son especies muy reactivas, que están implicadas en el daño celular y en el proceso de la carcinogénesis (104). El fitato se comportaría según este mecanismo, como un antioxidante, que es su acción naturales en las plantas.

Otro mecanismo a tener presente es su papel a través de la quelación del Mg y Zn (105) El Mg es unión necesario en el sistema del segundo mensajero intracelular. La timidina kinasa es una enzima esencial para la síntesis del DNA y la división celular. Su actividad se reduce cuando hay una deplección de Zn. El fitato al quelar ambos cationes disminuye la velocidad de crecimiento celular.

Se ha propuesto también que el fitato, actúa participando en el *pool* intracelular del inositol-fosfato. Como ya se ha mencionado, el fitato se transporta al interior de la célula con rapidez, y una vez dentro, es hidrolizado a otras especies de inositol con menos grupos fosfato, particularmente inositol trifosfato.

Las especies de inositolfosfato con 1-4 grupos fosfato, son mensajeros intracelulares. El inositol trifosfato está relacionado con la mitosis celular, por este mecanismo el fitato actuaría a través de sus productos de hidrólisis intracelular.

Es improbable, que dadas las distintas acciones del fitato, el mecanismo anticancerígeno se ejerza por una vía única.

Las legumbres poseen inhibidores de proteasas, como el inhibidor de Bowmwan Birk (BBI) o el inhibidor de la tripsina de Kinitz que tienen acción anticancerígena (106).

El BBI, aislado, es capaz de suprimir la carcinogénesis *in vivo*. En estudios animales, se ha observado que esta sustancia previene el cáncer de colon en un 100% y suprime el carcinoma hepático en un 71%, el oral en un 86% y el de pulmón en el 48% de los casos (107). El 6% de la proteína de la soja está compuesto por inhibidores de proteasas y de ese porcentaje el 20-25% es BBI (108).

En los animales, se han observado algunos efectos negativos para la salud, atribuibles a estos inhibidores de las proteasas como son hipetrofia

e hiperplasia pancreática e incluso en algunos casos carcinoma de páncreas. La hipertrofia e hiperplasia se explican según Liener, por la regulación de la secreción de tripsina a través de la colecistoquinina (CCK). Al estar inhibida la tripsina intestinal por acción de los inhibifores de tripsina la CCK hace que se segrege más tripsinógeno desde el páncreas (109). Respecto a su efecto cancerígeno en el páncreas no existen pruebas concluyentes y mas bien parece deberse a la grasa de la soja que promueve en los animales cáncer de páncreas (110). A pesar de estos efectos negativos en los animales, es muy difícil e improbable, según Kennedy, que esto pueda ocurrir en el hombre. La evidencia epidemiológica indica lo contrario, ya que las personas que consumen gran cantidad de productos de soja no tienen mayor riesgo de padecer cáncer de páncreas; de hecho sus tasas son menores (111).

Además de los compuestos mencionados hasta ahora, las legumbres contienen otras sustancias que están siendo estudiadas en la actualidad por su posible efecto anticancerígeno.

Estas sustancias son los fitoestrógenos que incluyen las isoflavonas, como la genisteína y la daidzeína y los lignanos, como la enterolactona y enterodiol. Las isoflavonas se encuentran casi exclusivamente en las legumbres, los lignanos están más ampliamente distribuidos en las plantas pero se han estudiado menos. Los fitoestrógenos tienen una estructura similar al estradiol y por ello son capaces de unirse a los receptres de estrógenos (112).

Las isoflavonas y particularmente la genisteína abundan en la soja y esta es la razón principal por la que se han realizado muchos estudios experimentales con estas sustancias en animales y en líneas celulares cancerígenas así como investigaciones epidemiológicas en humanos.

Las isoflavonas son capaces de producir una respuesta estrogénica tanto en los animales como en el hombre. Esta respuesta es débil si se compara con los estrógenos de los mamíferos, pudiendo por ello ser agonistas o antagonistas de los estrógenos endógenos, dependiendo de la concentración de los mismos (113).

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres de los países desarrollados y su incidencia está aumentando actualmente. Como se sabe es altamente dependiente de las hormonas asociadas con la

función ovárica, y en este sentido hay publicaciones que evidencian que los fitoestrógenos pueden tener un cierto papel protector frente al cáncer de mama (114).

Estudios epidemiológicos en Asia, donde es muy frecuente la ingestión de diversos preparados de soja, han puesto de manifiesto que las poblaciones de estos países, presentan menor incidencia de cáncer de mama que las mujeres de los países occidentales donde el consumo de los derivados de la soja es menor (115, 116).

Estudios en animales, realizados con genisteína, una de las isoflavonas mayoritarias de la soja han puesto de manifiesto que su efecto fundamental se debe a que más que a prevenir su formación, aumentan el período de latencia de los tumores al impedir su crecimiento dado que muchos tumores tienen que descubrirse por necropsia y no por palpación (117).

No se conoce actualmente el mecanismo de acción de la genisteína y si bien sus efectos, en general se han atribuido a la acción antiestrogénica, se sabe que posee otras acciones anticancerígenas no relacionadas con esta actividad. Por ejemplo, la genisteína inhibe las triroxina-kinasas responsables de la regulación de la división celular inhibiendo por ello el crecimientode muchas líneas celulares (118).

También los fitoestrógenos, pueden ser útiles en el cáncer de próstata, que es el cáncer hormona-dependiente más frecuente en varones y cuya incidencia como la del cáncer de mama, está aumentando últimamente (119).

Existe un efecto terapéutico bien conocido de los estrógenos en el cáncer de próstata pero hay muy pocos estudios con derivados de soja y los resultados obtenidos no son concluyentes (120).

Se ha sugerido también, cierta acción de las isoflavonas en el cáncer de colon, a pesar de que dicho cáncer no tiene una fuerte asociación con el estado hormonal (121).

Consecuencia de los efectos fisiológicos de los fitoestrógenos, las industrias norteamericana y australiana han lanzado ya al mercado, suplementos dietéticos que contienen genisteína, o tabletas de extractos naturales de isoflavonas.

Otras sustancias presentes en las legumbres con propiedades anticancerígenas, son las saponinas. No se conoce su mecanismo de acción, aunque Rao y colaboradores, han observado una citotoxicidad directa frente al desarrollo de tumores en estudios tanto *in vitro* como *in vivo* (122). Por otra parte las saponinas pueden actuar retrasando la iniciación y el desarrollo del cáncer de colon. En estudios epidemiológicos, se ha observado una fuerte asociación entre la concentración de ácidos biliares de las heces y la incidencia del cáncer de colon. La unión de las saponinas a los ácidos biliares reduce su concentración en el intestino retrasando por tanto el inicio del cáncer (123).

Hace años a los taninos se les consideraba como cancerígenos en el hombre (124, 125). Dentro de esa línea, los taninos y el ácido tánico habían sido incluidos, desde 1978 entre los agentes cancerígenos por la *Occupational Safety and Health Administration* (126).

Investigaciones posteriores hicieron que se les asignara un papel antimutagénico y anticanceroso (127, 128, 129). En la actualidad se piensa que su papel depende de la cantidad ingerida. A pequeñas concentraciones sus efectos son positivos, a mayores negativos.

7.3. Diabetes

Las dietas ricas en legumbres, presentan junto a sus acciones sobre el metabolismo lipídico, efectos beneficiosos, respecto al metabolismo de los hidratos de carbono, principalmente en pacientes diabéticos, ya que de todos los alimentos amiláceos más frecuentes, los ingeridos con las legumbres, suelen provocar una menor respuesta postprandial de glucosa e insulina.

Después de una comida con legumbres o con ciertos derivados, de las mismas, la absorción postprandial de glucosa se reduce, así como la secreción de insulina. El retardo en la absorción de glucosa parece deberse a la naturaleza del almidón de las legumbres y a su típica localización en las paredes celulares de las leguminosas. Como la absorción de la glucosa se retrasa, la secreción de insulina se reduce, lo que lleva consigo una disminución de la actividad de la HMG-Co a reductasa y por consiguiente de la formación de colesterol.

Es bien conocido el hecho de que en el tratamiento de los enfermos diabéticos, una buena pauta es la administración de carbohidratos complejos, de absorción lenta, que impiden la rápida subida de la glucemia, que se presenta al tomar azúcares sencillos. La presencia en la leguminosas del primer tipo de carbohidratos permite obtener un índice glucémico beneficioso tanto en los diabéticos dependientes o no de la administración de insulina, como incluso en sujetos sanos (130, 131). También Fruhbeck y col., pudieron comprobar estos efectos (81).

7.4. Osteoporosis

La osteoporosis en las mujeres suele ir asociada con la menopausia, ya que la pérdida de estrógenos, acelera la pérdida ósea. La osteoporosis favorece las fracturas óseas, que están aumentando en los países occidentales, en los que crece la proporción de ancianos. La incidencia de osteoporosis y fracturas de cadera, es menor en Asia que en la mayoría de las comunidades occidentales (132). Una terapia sustitutiva adecuada puede prevenir la pérdida ósea, aproximadamente, hasta los 75 años (133).

Dentro de la terapia hormonal sustitutiva, desde hace unos años viene usándose para prevenir la osteoporosis, el fármaco sintético priflavone, muy parecido en su estructura química, a la daidzeína y genisteína (134). Los efectos hormonales de los fitoestrógenos, junto con los datos anteriores, han impulsado las investigaciones sobre el papel de las legumbres, especialmente de la soja, frente a la osteoporosis. Por ahora, se ha comprobado que ratas adultas ovarietomizadas, alimentadas con proteína de soja —que contenía isoflavonas— previenen mucho la pérdida ósea al aumentar su formación respecto a su reabsorción, que las alimentadas con caseína como fuente proteica (135).

También se ha demostrado recientemente en mujeres postmenopáusicas que la ingestión con la dieta de soja —con isoflavonas— aumentaba la densidad ósea (136).

En resumen los fitoestrógenos, pueden tener un efecto beneficioso en la menopausia y en la osteoporosis como se ha comprobado, en algunos estudios con modelos animales y humanos (137, 138).

7.5. Litiasis

Además de las múltiples acciones beneficiosas de las legumbres en la reducción del colesterol, el cáncer y la diabetes y en el caso de las que son ricas en fitoestrógenos en la osteoporosis, las legumbres ricas en fitatos, pueden ser eficaces en la prevención de la urolitiasis.

Efectivamente los estudios epidemiológicos de Modlin, realizados en los años 60, con individuos de raza blanca o negra, en Sudádrica, parecen indicar que la litiasis renal está relacionada con el régimen dietético, ya que la incidencia de cálculos renales era mucho mayor en los individuos de raza blanca, que consumían habitualmente menos legumbres, maíz y pan, y por consiguiente menores ingestas de fibra y de fitatos (140).

Años mas tarde el mismo autor sostenía la hipótesis de que el inositol-fosfato es un inhibidor efectivo de la formación de cálculos renales (141). Resultados que fueron confirmados por Ohkawaka y cols. (142).

Por otra parte, estudios recientes sobre la génesis de los cálculos renales sugieren renovar algunas ideas, entre ellas la más generalizada de que la alta ingestión de calcio favorecería la litiasis renal. Para Curhan y colaboradores, esto no es así (143). Sus resultados indican que la ingestión dietética de calcio guarda una relación inversa con el riesgo de cálculos renales. Su tesis se apoya en estudios epidemiológicos, con una población de 45.619 hombres durante cuatro años, y según sus datos la alta ingestión de calcio, provoca la formación de precipitados de oxalato cálcico, con lo que se reduce la absorción intestinal de oxalato y por consiguiente su eliminación por la orina, y se dificulta la formación de cálculos renales.

Por otra parte, en este estudio no se halló ninguna correlación entre ingestión de ácido fítico y litiasis renal.

Finalmente, una última propiedad, en principio interesante de la alimentación con legumbres, es la reciente aportación del grupo de investigadores de la Universidad de Kioto en la que comprueban que los animales alimentados con proteína de soja, retardan su senectud en comparación con los alimentados con caseína.

Desde los trabajos de McCay en 1935, se conoce que la restricción energética aumenta la esperanza de vida, pero no se había estudiado el papel que la calidad proteica de una dieta pudiera tener en este fenómeno. Los resultados de los japoneses muestran que al reemplazar en la dieta, la proteína de la caseína, por la proteína de la soja —en forma de aislados— ese cambio, produce un retraso en la aparición de la senectud, de modo semejante a como lo provoca la restricción energética (véase el capítulo 9 de esta monografía). Todavía no se ha estudiado este fenómeno en humanos, ni se puede descartar por ahora el que este hecho no sea debido parcialmente a los materiales no proteicos de la preparación dietética (144).

BIBLIOGRAFÍA

(1) CUBERO, J.J.; MORENO, M.T. (1983): Leguminosas grano. Ed. Mundi-Prensa.

(2) BRESANI, R.; ELIAS, L.C. (1974): Legume foods. En: *Food Science and Technology*. Academic Press. Pp: 231-287.

(3) GARCÍA, M.; TORRE, M.; MARINA, M.L.; LABORDA, F. (1997): Composition and characterization of soybean and related products. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 37: 361-391.

(4) SHEFF, D. (1982): Want to have pasta and eat it too? *People Weekly* 28: 30.

(5) CARLSON, G. L.; LI, B.U.K.; BASS, P.; OLSEN W.A. (1983): A bean alpha amylase inhibitor formulation (starch bloquer) is ineffective in man. *Science* 219: 393.

(6) GARROW, J.S.; SCOTT, P.; HEELS, S.; NAIR, K.S; HALLIDAY, D. (1983): Starch blockers are ineffective in man. *Lancet* 60.

(7) PUSZTAI, A. (1993): Dietary lectins are metabolic signals for the gut and modulate immune and hormone funtions. *Eur. J. Clin. Nutr.* 47: 691-699.

(8) NYMAN, M.E.; BJORK, I.M. (1989): In vivo effects of phytic acid and pholiphenols on the bioavailability of polysaccarides and other nutrients. *J. Food Sci.* 54: 332-335.

(9) MOTILVA, M.J.; MARTÍNEZ, J.A.; ILUNDAIN, A.; LARRALDE, J. (1983): Effect of extracts from bean (*Phaseolus vulgaris*) and field bean (*Vicia faba*) varieties on intestinal d-glucose transport in rat in vitro. *J. Sci. Food Agric.* 34: 239.

(10) BARCINA, Y.; ALCALDE, A.I.; ILUNDAIN, A.; LARRALDE, J. (1984): Kinetic study of the effects of extracts from *Vicia Faba* war. Equina on intestinal sugar absorption *J. Sci. Food Agric.* 35: 996

(11) BUTLER, L.G.; ROGHLER, J.C. (1992): Biochemical mechanisms of the antinutritional effects of tannins. In: Phenolic compounds in Food and their effects on health. I. Capter 23 *Acs Syposium series 506*. Ho, C.T.; Lee, C.Y., Huang, M.T. Eds. American Chemical Sociaty. Washington D.C. Pp. 298.

(12) Lasztity, R.; Hidvegi, M.; Bata, A. (1998): Saponines in food *Food Reviews* 14: 112.

(13) Hallberg, I.; Brune, M.; Rossander, I. (1989): Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate *Am. J. Clin. Nutr.* 49: 140.

(14) Hurrel, R.F.; Juillerat, M.A.; Reddy, M.B.; Lynch, S.R.; Dassenko, S.A.; Cook, J.D. (1992): Soy protein phytate and iron absorption in humans *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 573.

(15) Sandberg, A.S.; Andersson, H. (1988): Effect of dietary phytase on the digestion of phytate in the stomach and small intestina of humans *J. Nutr.* 118: 469.

(16) Kuhnau, J. (1979): The flavonoids: a class of semiessential food components: their role in human nutrition. *World Rev. Nutr. Diet.* 24: 117-120.

(17) Flavonoids in health and dieseae. (1998): Ed. C.A. Rice Evans; L. Packer. Marcel Decker, Inc. Pp. 463.

(18) Larralde, J. (1982): Estudio de algunos trastornos que se presentan en los animales tras la ingestión de semillas de *Vicia faba. Rev. Esp. Fisiol.* 38: 345-349.

(19) Larralde, J.; Martínez, J.A. (1989): A Reappraisal of the nutritional utilization of legumes. *Rev. Esp. Fisiol.* 45, *Supl.* 225-232.

(20) Lasheras, B.; Bolufer, J.; Cenarruzabeitia, E.; Lluch, M.; Larralde, J.: Effect of raw legume diets on disacaridase activity in the small intestine of chick. *Rev. Esp. Fisiol.* 36: 89-92.

(21) Santidrian, S.; Lasheras, B.; Cenarruzabeitia, E. Bolufer, F.; Larrande, J. (1981): Intestinal absortion of D-galactose and L-leucineand intestinal disaccharidase activities in growing chckens fed different raw legume diets. *Poultry Science* 6: 887-891.

(22) Lasheras, B.; Fernández, N.; Cenarruzabeitia E.; Fotan, E.; Larralde, J. (1980): *Comp. Rend. Bull. Liayson* 9: 279-286.

(23) Motilva, M.J.; Martínez, J.A.; Ilundain, A.; Larralde, J. (1983): Effect of extracts from bean (Phaseolus vulgaris) and field bean (*Vicia faba*) varieties on intestinal D-glucose transport in rat in vivo *J. Sci. Food Agric.* 33: 231-235.

(24) Sobrini, F.J.; Martínez, J.A.; Ilundain, A.; Larralde, J. (1983): The effects of *Vicia faba* L. polyphenols on absorption growth and metabolism in the rat. *Food Hum. Nitr.* 33: 231-235..

(25) Cenarruzabeitia, E.; Lasheras, B.; Fontan, J.; Lluch, M.; Larralde, J. (1980): Effect of raw legume diets on diseccharidase activity in the small intestine of chicks. *Rev. Esp. fisiol.* 36: 331-336.

(26) Cenarruzabeitia, E.; Bello, J.; Larralde, J. (1977): Value of *Vicia faba* for promoting the recovery of protein depleted rats. *Planta Foods Hum. Nutr.* 27: 349-358.

(27) Martínez, J.A.; Larralde, J. (1984): Influence of diets containing different levels of *Vicia faba* L. as source of protein on body protein composition and nitrogen balance of growing rats. *Ann. Nut. Met.* 28: 174-180.

(28) BARCINA, Y.; MARTÍNEZ, J.A.; CENARRUZABEITIA, E.; LARRALDE, J. (1986): Muscle and liver cellular growth and protein systhesis capacity as affected by dietary protein ageing *Fabis* 14: 38-40.

(29) SOBRINI, J.; SANTIDRIAN, D.; LARRALDE, J. (1982): Effect of tannin content of *Vicia faba* L. Seeds (varieties equina and minor value in growing male rats. *Fabis* 5: 32-35.

(30) VILLANUEVA, M.R.; MARTÍNEZ, A.J.; LARRALDE, J. (1987): Intestinal disaccharidase and dipeptidase activities in growing rats a raw field bean (*Vicia faba* L.) diet *J. Sci. Food. Agric.* 163-169.

(31) MACARULLA, M.T.; MARTÍNEZ, J.A.; LARRALDE, J. (1986): In *Workshop on Antinutritional Factors in Legumes* (J. Huisman, Ed.). Pudor, Wageningen. Pp. 368-371.

(32) MARTÍNEZ, J.A.; LARRALDE, J. (1983): Correlation among growth rate and weightsof rats fed on diets contaning *Vici faba* or casein as sources of protein at different levels. *Growth* 47: 26-34..

(33) MARTÍNEZ, J.A.; BARCINA, Y.; LARRALDE, J. (1986): Zinc bioavailability from a fabe diet to rats. *Rev. Esp. Fisiol.* 42: 23-28.

(34) MARTÍNEZ, J.A.; BARCINA, Y.; LARRALDE, J. (1985): Interrelationships between zinc supply and protein source in yung and adult rats. *Nutr. Rep. Int.* 32: 1037-1046.

(35) SANTIDRIAN, S.; SOBRINI, F.J.; BELLO, J.; LARRALDE, J. (1981): Guanidinoacetate methyltransferase activity in growing male rats fed on a raw field bean. *Enzyme* 26: 103-109.

(36) MARTÍNEZ, J.A.; GOENA, M.; SANTIDRIÁN, S.; LARRALDE, J. (1987): Response of muscle liber and whole body portein turnover to two different sources of protein in growing rats. *Ann. Nutr. Metabol.* 32: 146-153.

(37) SANTIDRIÁN, D.; MARZO, F.; LASHERAS, B.; CENARRUZABEITIA, E.; LARRALDE, J. (1980): Growth rate and composition of skeletal muscle of chickens fed different raw legume diets. *Growth* 44: 336-342.

(38) BELLO, J.; CENARRUZABEITIA, E.; LARRALDE, J. (1972): Factores antinutritivos contenidos en las semillas de *Vicia faba* III. Cambios en las afracciones sarcoplásmicas y miofibrilares del tejido muscular de ratas en crecimiento. *Rev. Nutr. Animal X* 225-236.

(39) BELLO, J.; CENARRUZABEITIA, E.; LARRALDE, J. (1972): Factores antinutritivos contenidos en las semillas de *Vicia faba*. IV Influencia de la composición proteica del tejido muscular de Broilers. *Rev. Nutr. Animal X* 237-246.

(40) SANTIDRIÁN, S.; RODRÍGUEZ, M.L.; LARRALDE, J. (1984): Developmental changes on prtein turnover in growing rats fed on fiel bean (*Vicia faba*) as source of protein *Arch. Latinoamer. Nutr.* 34-3: 466-476.

(41) GOENA, M.; SANTIDRIÁN, S.; CUEVILLAS, F.; LARRALDE, J. (1984): Rate of muscle protein synthesis in field bean (*Vicia faba* L.) fed growing rats. *Rev. Esp. Fisiol.* 40 (1): 123-124.

(42) MARTÍNEZ, J.A.; GOENA, M.; SANTIDRIÁN, S.; LARRALDE, J. (1987): Response of muscle liver and whole body peotein turnover to two different sources of protein in growing rats. *Nutrition and Metabolism* 32: 146-153.

(43) SANTIDRIÁN, S.; SOBRINI, F.J.; BELLO, J.; LARRALDE, J. (1981): Guanidinoacetate methyltransferase activity in growing male rats fed on a raw field bean. *Enzyme, 26: 103. 106.*

(44) CENARRUZABEITIA, E.; SANTIDRIÁN, S.; BELO, J.; LARRALDE, J. (1979): Effect of raw field bean *Vicia faba* on amino acid degrading enzymes in rats and chickes. *Nutrition and Metabolism* 23: 203-210.

(45) MARTÍNEZ, J.A.; LARRALDE, J. (1983): Myofibrillar protein breakdown in growing rats fed on diets containing fiels bean (*Vicia faba* L.) as the source of protein. *Nutrition Reports International* 27 (6): 1113-1124.

(46) MACARULLA, M.T.; MARTÍNEZ, J.A.; LARRALDE, J. (1988): *Proc. I. Internat. Conf. Antinutr. Factors.* Wageningen, 5, 6.

(47) FAO (1982): Las leguminosas en la nutrición humana.

(48) SILVA, H.C.; LUH, B.S. (1979): Changes in oligosaccharides and starch granules in germinating beans. *Can. Inst. Food. Sci. Technol. J.* 12: 103.

(49) IYER, V.; SALUNKHE, D.K.; SATHE, K.; ROCKLAND, L.B.. (1980): Quick cookind beans (Phaseolus vulgaris phytates, oligosaccharides, and antienzymes. *Qual. Plant. Foods Human. Nutr.* 30: 45.

(50) REDDY, N.R.; BALAKRISHNAN, C.; SALUNKE, D.K. (1978): Phytate phosphorus and mineral changes during germination and cooking of black gram (*Phaseolus mungo*) seeds *J. Food. Sci.* 43: 540.

(51) SATHE, S.K.; SALUNKHE, D.K. (1981): Investigations on winged bean proteins and antinutritional factors, *2cnd Int. Wingead Bean Semin* Colombo, Sri Lanka.

(52) BRESSANI, R.; ELIAS, L.G. (1980): The nutritional role of polyphenols in beans, in *Polyphenols in Cereals and legumes*. Hulse, J.H. Ed. International Development Research Centre, Ottawa, Canadá.

(53) IYENGAR, A.K.; KULKARNI, P.R. (1977): Oligossacharide levels of processed legumes. *J. Food Sci. Technol.* 14: 222.

(54) TABEKHIA, M.M.; LUH, B.S. (1980): Effect of germination cooking and cannig on phosphorus and phytate retention in dry beans. *J. Food Sci.* 45: 406.

(55) CHEN. L.H.; THCKER, R.R.; PAN, S.H. (1977): Effect of germination on hemaglutinating activity of pea and bean seeds. *J. Food Sci.* 1666.

(56) SATHE, S.J.; DESHPANDE, S.S.; REDDY, N.R.; GOLL, D.E.; SALUNKHE, D.K. (1983): Effects of germination on proteins, raffinosa oligosecharides, and antinutritional factors in the Great Northern veas (*Phaseolus vulgaris*) *J. Food Sci.* 48: 1796

(57) ZAMORA, A.F.; FILEDS, M.L. (1979): Nutritive quality of fermented cowpeas (Vigna sinensis) and chickpeas (*Cicer arietinum*) *J. Food Sci.* 44: 234.

(58) FARDIAZ, D.; MARKAKIS, F. (1981): Degradation of phitic acidin Oncom (Fermended Peanut press cake) *J. food Sci.* 46: 523.

(59) REDDY, N.R.; SALUNKE, D.K. Effects of fermentation on phytate phosphorus and mineral content in black gram, rice, and black gram and rice blend *J. Food Sci.* 45: 1708.
(60) DE LUMEN, B.O.; SALAMT, L.A. (1980): Trypsin inhibitor activity in winged bean and the possible role of tannin *J. Agric. Food. Chem.* 28: 533.
(61) FERNÁNDEZ QUINTELA, A.; LARRALDE, J.; MACARULLA, M.A.; MARCOS, R.; MARTÍNEZ, J.A. (1993): Leguminosas y concentrados de proteína: Nuevas perspectivas y aplicaciones. *Alimentaria* 239: 59-63.
(62) M.F. OLIVER (1981): *British Medical Bulletin* 37: 49-58.
(63) GONZALVO, B. (1988): Legumbres: larga marcha hacia la reconquista. *Merca Consumo* 4: 6-11.
(64) SMITH, G.D.; PEKKANEN, J. (1992): Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Br. Med. J.* 304: 431-434.
(65) GOLDBER, A.C. (1995): Perspectives on soy protein as a nonpharmacological approach for lowering cholesterol. *J. Nutr.* 125: 675S-678S.
(66) GRANDE, F.; ANDERSON, J.K.; KEYS, A. (1965): Effect of carbohudrates of leguminous seeds, wheat and potatoes on serum cholesterol concentration in man. *J. Nutr.* 86: 313-317.
(67) SACKS, F.M.; BRESLOW, J.L.; WOOD, P.G.; KASSE, H. (1983): Lack of an effect of dairy protein (casein) and soy protein on plasma cholesterol of strict vegetarians. An experimental and critical review. *J. Lipid Res.* 24: 1012-1020.
(68) SWAIN J.F.; ROUSE, I.L.; CURLEY, C.B.; SACKS, F.M. (1990): Comparison of effects of oat bran and low-fiber wheat on serum lipoprotein levels and blood pressure. *N. engl. J. Med.* 322: 147-152.
(69) FERNÁNDEZ, A.L.; MARZO, F.; ROMÁN, J.; DÍAZ, M.; SANTIDRIÁN, S. (1995): Efecto hipocolesterolemiante de las leguminosas. *Rev. Med. Univ. Navarra* 39: 205-213.
(70) VAHOUNY, G.V.; CHALCARZ, W.; SATCHITHANANDAM, S.; ADAMSON, I.; KLUFERLD, D.M.; KRITCHVESKY, D. (1984): Effect of soy protein an casein intake on intestinal absorption and lymphatic transport of cholesterol and oleic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 1156-1161.
(71) HO, H.T.; KIM, D.N.; LEE, K.T. (1989): Intestinal apolipoprotein B48 synthesis and lymphatic cholesterol transport are lower in swine fed high fat, high cholesterol diet with soy protein than caseiun. *Atherosclerosis* 77, 15-23.
(72) RAMESHA, C.S.; PAUL, R.; GANGULY, J. (1980): Effect of dietary unsaturated oils on the biosynthesis of cholestero and biliary cholesterl and bile acids in rats. *J. Nutr.* 110: 2149-2158.
(73) RIGOTTI, A.; MARZOLO, M.P.; ULLOA, N.; GONZÁLEZ, O.; NERVI, F. (1989): Effect of bean intake on bibliary lipid scretion and on hepatic cholesterol metabolism in rat. *J. Lipid Res.* 30: 1041-1048.
(74) MCCLELLAND, J.V.; SHIH, C.H. (1988): Prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in japanese quail by high intake of soy protein *Atherosclerosis* 74: 1127-1138.

(75) CHEN, W.; J.L.; ANDERSON, J.W.; JENNINGS, D. (1984): Propionate may mediate the huypocholesterolemic effects of certain sluble plant fibres in cholesterol-fed rats. *Proc. Soc. Es. Biol. Med.* 175: 215-218.

(76) IDEKA, AIMAIZUMI, K.; SUGANO, M. (1993): Interaction of dietary protein and fat onplasma cholesterol and amino acid levels, fatty acid desaturation and prostacyclin production in exogenous hupercholesterolemic rats. *Biosci. Biotech. Biochem.* 57: 1867-1872.

(77) TASKER, T.E.; POTTER, S.M. (1993): Effects of dietary protein source on plasma lipids HMGCoA reductase activity and hepatic glutathione levels in gerbils. *J. Nutr. Biochem.* 4: 458-462.

(78) SÁNCHEZ, A.; HUBBARD, R.W. (1991): Plasma amino acids and the insulin/glucagon ratio as and exlanation for the dietary protein modulation of atherosclerosis. *Med. Hypotheses* 35: 324-329.

(79) SHUTLER, S.M. (1988): Investigations into the hypocelesterolemic effect of legumes. Reading. Pensilvania, USA. Universidad de Reading, Tesis Doctoral.

(80) SHTLER, S.M.; BIRCHER, G.M.; TREDGER, J.A; MORGA, L.M.; WALKER, A.F.; LOW, AG. (1989): The effect of dayly baked bean *Phaseolus vulgaris* consumption on the plasma lipid levels of young, normocholesterolemis men. *Br. J. Nut.* 257-265.

(81) FRUBECK, G.; MONREAL, L.; SANTIDRIÁN, S. (1997): Hormonal implicatins of the hypocholesterolemic effect of intake of field bean (*Vicia faba* L.) by young men with hypercholesterolemia. *Am. J.Clin. Nutr.* 66: 1452-1460.

(82) WYNDER, E.L.; HIRAYAMA, T. (1977): comparative epidemiology of cancers of the United States and Japan. *Prev. Med.* 6: 567-594.

(83) BURKITT, D.P.; WALKER, A.R.P.; PAINTER, N.S. (1974): *JAMA* 229: 1068.

(84) POTTER, J.D. (1990): the epidemiology of fiber and colerectal cancer: Why don't the epidemiologic data make better sense? EnKritchvsky, D.; Bonfield, C.; Anderson, J.W. Eds. *Dietary Fiber.* Nueva York EEUU. Plenum Press. 431-446.

(85) TROCK, B.; LANZA, E.; GREEWALD, P. (1990): Dietary fiber, vegetables and colon cancer: critical review and meta-analisis of the epidemiologic evidence. *J. Nat. Cancer Inst.* 82: 650-661.

(86) ENGLYST, H.N.; BINGHAM, S.A.; WIGGINS, H.S. (1982): Nonstarch polysaccharide consumption in four Scandinavian populations *Nut. Cancer* 4: 50-60.

(87) GRAF, E. (1983): Applications of phytic acid. *J. Am. Oil. Chem.* 60: 1861-1867.

(88) JACOBS, L.K. (1987): Effect of dietary fiber on colonic cell proliferation and ist relatinship to colon carcinogenesis. *Prev. Med.* 16: 566-571.

(89) GRAF, E.; EATON, J.W. (1983): Antioxidant functions of phytic acid. *Free Radicals Biol. Med.* 8: 61-69.

(90) SHAMSUDDIN, A.M. (1995): Inositol phosphates have novel anticancer function. *J. Nutr.* 125: 725S-732S.

(91) THOMPSON, L.U. (1995): Phytic acid and other nutrients: are they partly responsible for health benefits of high fiber foods? En: Kirtchvsky, D.; Bonfield,

C. Eds. Dietary fiber in healht and disease. St. Minnesota, EEUU: Eagan Press. 305-317.

(92) BATEN, A.; ULLAG, A.; TOMAZIC, Vs; SHAMSUDDIN, AM. (1989): Inositol-phoshate induced enhacement of natural killer ceel activity correlates with tumor suppresion. *Carcinogenesis* 10: 1595-1598.

(93) SHAMSUDDIN, AM.; ULLAH, A. (1989): Inositol hexaphosphate inhibits large intestinal cancer in F344 rats 5 months after induction by azoxymathane. *Carcinogenesis* 10: 625-626.

(94) SHAMSUDDIN, A.M.; ELSAYED, A.M.; ULLAH, A. (1988): Suppresion of large intestinal cancer in F344 rats by inositol hexaphosphate. *Carcinogenesis* 9: 577.

(95) PRETLOW, TP. O.; RIORDAN, MA., SOMICH, GA., AMINI, SB.; PRETLOW, TG. (1992): Aberrant crypts correlate with tumor incidence in F344 Pretlow 1 rats treated with azoximethane and phytate. *Carcinogenesis* 13: 1509-1512.

(96) SHAMSUDDIN, A.M. (1992): Phytate and colon-cancer risk. *Am. J. Nutr.* 55: 478.

(97) SAKAMOTO, J.; VICENIK, I.; SHAMSUDDIN, AM. H. (1993): Phytic acid (inositol hexaphosphate) is absorbed and distributed to various tissues in rats. *J. Nutr.* 123: 713-720.

(98) THOMPSON, LU.; ZHANG, L: (1991): Phytic acid and mineral: effect on early markes of tisk for mammary and colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 12: 2041-2045.

(99) LEE, HP.; GOURLEY, L.; DUFFY, SW.; ESTEVE, J.; LEE, J.; DAY, NE. (1991): Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 337: 1197-1200.

(100) VUCENIK, I.; TOMAZIC, VJ.; FABIAN, D.; SHAMSUDDIN, AM. (1992): Antitumor activity of phytic acid (inositol hexaphosphate) in murine transplanted and metastatic fibrosarcoma, a pilot study. *Cancer Let.* 65: 9-13.

(101) SAKAMOTO, K.; VENKATRAMAN, G.; SHAMSUDDIN, A.M. (1993b): Grow inhibition and differentiation of HT-29 cells in vitro by inositol hexaphosphate (phytic acid). *Carcinogenesis* 14: 1815-1819.

(102) VINCENIK, I.; SHAMSUDDIN, A.M. (1994): Insitol hexaphosphate (phytic acid) is rapidly absorbed and metabolized by murine and malignant cells in vitro *J. Nutr.* 124: 861-868.

(103) VINCENIK, I.; TOMAZIK, V.J.; FABIAN, D.; SHAMSUDDIN, A.M. (1990): Inositol hexaphosphate enhances natural killer activity of mouse and human cells. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 31: 247.

(104) KO, M.; GODIN, DV. (1991): Effects of phytic acid on the myoglobin-t-butil-hydroperoxide catalysed oxidation of uric acid and peroxidation of erythrocyte membrane lipids *Mol. Cell. Biochem.* 101: 23.

(105) THOMSON, LU.; ZHANG, L. (1991): Phytic acid and minerals: effect on early arkes of risk for mmamary and colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 12: 2041-2045.

(106) KENNEDY, A.R. (1995): The evidence for soybean products as cancer preventive agents. *J. Nutr.* 125: 733S-743S.

(107) ST. CLAIR, W.; BILLINGS, P.; CAREW, J.; KELLER-MACGANDY, C.; NEWBERNE, P.: KENNEDY, A.R. (1990): Suppression of DMH-induced carcinogenesis in mice by dietary addition of the Browman-Birk protease inhibitor. *Cancer Res.* 50: 580-586.

(108) HWANG, D.L.R.; DAVIS-LIN, K.T.; YANG, W.K.; FOARD, D.D.T. (1977): Purification, particial characterization and inmunological relationships of multiple low molecula weight proteinase inhibitors of soyean *Biochim. Biophys. Acta* 495: 1772-1778.

(109) LIENER, I.E. (1995): Possible adverse effects of soybean anticarcinogens. *J. Nutr.* 125: 744-750.

(110) ROEBUCK, B.D.; KALITA, P.V.; EDWARDS, B.R.; PRAISSMAN, M. (1987): Effects of dietary fats and soybean protein on azaserine induced pancreatic carcinogenesis and plasma cholecystokinin in the rat. *Cancer Res.* 47: 1333-1338.

(111) KENNEDY ANN. (1993): Overview; anticarcinogenic activity of protease inhibitors. In: Protease inhibitors as cancer hemopreventive agents (Troll, W. & Kennedy, A.R., eds.) pp. 9-64.

(112) BINGHAMAM, S.A.; ATKINSON, C.; LIGGINS, J.; BLUCK, I.; COWARD, A. (1998): Phytoestrogens: Where are we now? *Br. J. Nutr.* 79: 393-406.

(113) FOTSIS, T.; PEPPER, M.; ADLERCREUTZ, H.; FLEISCHMANN, G.; HASE, T.; MONTESANO, R.; SCHWEIGERE, L. (1993): Genistein, a dietary derived inhibitor of in viro angiogenesis. Proceedings of the National Academy of Science. USA. 90: 2690-2694.

(114) SETCHELL, K.D.R.; CASSIDY, A. (1999): Dietary isoflavones: Biological effects and relevance to human health. *J. Nutr.* 129: 758S-767S.

(115) ADLERCREUTZ, H.; JONJO, H.; HAGSHI, A.; FOTSIS, HAMELAINEN, E.; HASEGAWA, T.; OKADA, H. (1991): Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in japanese men and women consuming a traditional japanese diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 1093-1100.

(116) ADLERCREUTZ, H. (1995): Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ. Health Perspect.* 103: 103-111.

(117) BARNES, S.; PETERSON, T.G.; GRUBBS, C.; SETCHELL, K.D.R. (1994): Potential role of dietary isoflavones in the prevention of cancer. In: *Diet and cancer*: Markes, Prevention and treatement. Eds. Jacobs, MM. Plenum Press, N.Y. Pp: 135-148.

(118) PETERSON G. (1995): Evaluation of the biochemical targets of genistein in tumour cells *J. Nutr.* 125: 784S-789S.

(119) COLEMAN, MP.; ESTEVE, J.; DAMIEKI, P.; ARSLAN, A.; RENARD, S.: Trends in cancer incidence and mortality. *Inter. Agency for research on cancer scientific publications.* Nº 121. Lyon. France. IARC Scientific Publications.

(120) CASSIDY; A. (1996): Physiological effects of phyto-oetrogens in relation to cancer and other human risks. *Proc. Nut. Soc.* 55: 399-417.

(121) BIGHMAN, S.A. (1996): Epidemiology and mechanisms relating dietto risk of colorectar cancer. *Nutrition Research Reviews* 9: 197-239.

(122) RAO, A.V.; SUNG, M.K. (1995): Saponins as acticarcinogens. *J. Nutr.* 125: 717-724.

(123) MOWER, H.F.; RAY, R.M.; STEMMERMANN, GBN; NOMURA, A.; GLOBER, G.A.; KAMIYAMA, S.; SHIMADA, A. (1975): Fecal bile acids in two japanese populations with different colon cancer risks. *Cancer Res.* 39: 328-331.

(124) KIRBY, K.S. (1960): Inducction of tumors by tannin extracts. *Br. J. Cancer* 16: 147.

(125) KORPASY, B. (1961): Tannis a hepatic carcigen. *Pro. Exp. Tumor Res.* 2: 245.

(126) ANON (1978): Occupation Safety and Health administration issues tentative carcinogen list.. C & EB 56: 20.

(127) STICH, H.F.; ROSIN, M.P. (1984): Naturally occurring phenolics as antimutagenic and anticarcinogenic agents. In: Nutritional and toxicological aspects of food safety. Friedman, W. Ed. *Ad. Exp. Med. Biol.* 177: 1.

(128) TANAKA, T.; YOSHIMI, N.; SUGIE, S.; MORI, H. (1992): Protective effects against liver, colon, and tongue carcinogenesis by plant phenols. In: Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health. II Antioxidants and Cancer prevention, Chapter, 26, ACS Symposium Series 507, Huang, M.-T., Ho, C.-T., lee, C.-Y. Eds. Washington D.C. 326 (136).

(129) LEE, K.H. (1992): Plants phenolics compounds as citotoxic antitumor agents. In: *Phenolic Compounds in Food and their effects on health. II Antioxidants ans Cancer Prevenction,* Chapter, 26, ACS Symposium Series 507, Huang, M.-T.; Ho, C.-T. y Lee, C.-Y. Eds. Washington, D.C., 367 (137).

(130) JENKINS, D.J.A.; WOLEVER, T.M.S.; TAYLOR, H.; BARKER, H.M. FIELDEN, H. (1980). Exceptionally low blood glucose response to dried beans: comparison with other carbohydrate foods. *British medical Journal* 281: 578-580.

(131) TROUT, DL.; BEHALL, KM.; OSILESI, O. (1993): Prediction of glycemic index for starehy foods. *Am.. J. Clin. Nutr.* 58: 873-878.

(132) HO, S.C. (1996): Body measurements, bone mass and factures does the East differ from the West? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 323: 75-80.

(133) FELSON, DT; ZHANG, Y.; HANNAN, MT.; KEII, DP.; WILSON, PW.; ANDERSON, JJ. (1993): The efect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New England Journal of Medicine.* 329: 1141-1146. (1993).

(134) CHENG, S.L.; ZHANG, S.F.; NELSON, T.L.; WARLOW, P.M.; CIVITELLI, R. (1994): Stimulation of human osteoblas differentiation and function by Ipriflavone and its metabolites. *Cacif. Tissu Int.* 55: 356-362.

(135) ARJMANDI, B.H.; ALEKEL, L.; HOLLIS, B.W.; AMIN, D. STACEWICASAPUNTZAKIS, M.; GUO, P.; KUKREJA, S.C. (1996): Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovarectomised rat model of osteoporosis. *J. Nutr.* 126: 161-167.

(136) ERDMAN, JW.; STILLMAN, RJ.; LEE, KF.; POTTER, S.M. (1996): Short term effects of soybean isoflavones on bone in postmenopausal women. *Proceedings of 2nd Internaciona Symposium on the role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease.* St. Louis, Mo: Protein Tecnologies International. Pp 21.

(137) ARJMANDI, B.H.; ALEKEL, I.; HOLLIS, B.W.; AMIN, D.; SAPUNTZAKIS, M.A.; GUO, M.; KUKREJA, S.C. (1996): Dietary soybean protein prevents bone loss in ovariectomised rat model of osteoporosis. *J. Nutr.* 126: 161-167.

(138) ERMANN, J. W.; STILLMAN, R.J.; LEE, K.F.; POTTER, S.M. (1996): Short term effects of soybean isoflavones on bone in postmenopausal women. *Proceeding of 2nd international Symposium on the role of soy in Protein Technologies International.*

(139) LEMANN, J. JR. (1993): Composition of the diet and calcium kidney stones. *N. England. J. Med.* 328: 280-282.

(140) MODLIN, M. (1967): The aetiology of renal stones: a new concept arising from studies on a stone free population. *Ann. R. Coll. Surg. Engalnd.* 40: 155.

(141) MODLIN, M. (1980): Urinary phosphorylated inositols and renal stone, *Lancet* 2: 1113.

(142) OHKAWA, T.; EVISUNO, S.; KITAGAWA, M.; MORIMOT, S.; MIYAZAKI Y YASUKAWA, S. (1984): Rice bran treatment for patiens with hypercalciuric stones; experimental and clinical study. *J. Uro.* 132: 1140-1145.

(143) CURHAN, G.C.; WILLET, W.C.; RIMM, E.B.; STAMPFER, M.JA. (1993): Prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.* 328: 880.

(144) UMEZAWA, M.; HOSOKAWA, M.; KOHNO, A.; ISHAKAWA, S.; KITAGAWA, K.; TAKEDA, T. (1993): Dietary soybean protein compared with casein retards senescence in the accelerated mouse. *J. Nutr.* 123: 1905-1912.

IV. Componentes no nutritivos de los alimentos

PROF. DR. LEÓN VILLANÚA FUNGAIRIÑO

Académico de Número

PROF. DRA. M.ª ESPERANZA TORIJA ISASA

Catedrática de Nutrición y Bromatología.—Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

El hombre, como ser heterótrofo, cubre sus necesidades nutritivas consumiendo alimentos de origen animal o vegetal. Elegir las especies útiles, a partir de las distintas ofertas que le ofrece el medio ecológico, es algo de gran importancia en el comportamiento alimentario del ser humano, y constituye un hecho cultural que diferencia a los distintos pueblos (1).

Desde los tiempos más remotos, el hombre, a la hora de alimentarse, eligió sus alimentos entre aquellos que tenía a su alrededor. Los criterios de esta elección son actualmente difíciles de definir, pero parece evidente que aparte de las características organolépticas y las posibilidades de adquisición y de conservación, la ausencia de caracteres tóxicos aparentes, constituyeron un elemento decisivo. El hombre, aprendió a someter los productos alimenticios a tratamientos que favorecían su digestibilidad. Algunos de estos tratamientos servían para eliminar o neutralizar los tóxicos naturales de los alimentos. No obstante, en ocasiones dichos tratamientos han dado lugar a la aparición de componentes indeseables.

Los alimentos son productos complejos que contienen sustancias nutritivas, compuestos responsables del color, olor, sabor, aroma y textura (2) (3) (4) (5), y otra serie de componentes, que no poseen valor nutritivo conocido y tampoco le proporcionan características que influ-

yan en el hombre para su aceptación y/o elección. Se desconoce el número de componentes que están presentes de forma natural en los alimentos, pero seguramente varía entre docenas y cientos de miles; de ellos, sólo se ha identificado un número relativamente pequeño y es conocido que se trata de componentes con una gran diversidad de estructuras químicas, lo que nos permitirá agruparlos e incluso predecir su función y/o propiedades.

En principio, podríamos clasificarlos en propios o inherentes del alimento y ajenos o extraños al mismo; la presencia de componentes extraños puede ser accidental, involuntaria o no intencionada (tanto directa como indirectamente), o por el contrario, deberse a una incorporación consciente o voluntaria.

Para el desarrollo de este capítulo, hacemos una clasificación más amplia, incluyendo los componentes que se pueden encontrar en los alimentos, en dos grandes grupos: Componentes del propio alimento y componentes ajenos al mismo; ambos, se subdividen a su vez en diferentes apartados, según se indica a continuación.

A. Componentes del propio alimento

A.1. Responsables de los caracteres organolépticos.

A.2. Responsables del valor nutritivo (nutrientes).

A.3. Indeseables y/o tóxicos:

a) Indeseables por originar trastornos gástricos.

b) Tóxicos naturales componentes del propio alimento.

b.1. Tóxicos «per se».

b.2. Antinutrientes.

B. Componentes ajenos al alimento

(Productos ocasionales, indeseables).

B.1. Adición no directamente intencionada:

a) Residuos de tratamientos anteriores.

a.1. Plaguicidas y fertilizantes, en alimentos vegetales.

a.2. Drogas para piensos, en alimentos animales.

a.3. Productos tóxicos producidos en el tratamiento o cocinado.

b) Contaminantes.

b.1. Microbianos (bacterias, mohos, etc.).

b.2. Químicos procedentes de tratamientos, envases e instalaciones industriales (metálicos, plastificantes, etc.).

b.3. Impurezas que denotan un deficiente estado sanitario del alimento (parásitos, heces y otros resi-- duos).

B.2. Adición intencionada:

a) Marcadores o desnaturalizantes. (Productos añadidos para inutilizar los alimentos para el consumo humano).

b) Aditivos alimentarios y Auxiliares tecnológicos de fabricación.

b.1. Con fines nutritivos (*).

b.2. Para la conservación.

b.3. Para mejorar propiedades sensoriales.

Algunos de los posibles problemas que pueden crear en los alimentos vegetales, los citados componentes indeseables. A continuación se estudiaron con más detalle los compuestos tóxicos.

Lo mismo ocurre en el Codex Alimentarius y en Francia. Los países anglosajones los consideran aditivos.

(*) Según la definición de aditivo del Código Alimentario Español, estos productos no se consideran aditivos cuando se emplean con fines nutritivos.

Cuadro I

Compuestos indeseables en alimentos vegetales

Tipos de compuestos	*Cereales. (Semillas)*	*Legumbres y frutas (frutos)*	*Hortalizas*	*Tubérculos*
Tóxicos «per se»	Glucósidos Cianogenéticos Sustancias cancerígenas		Aminoácidos latirógenos Glucósidos Ácido oxálico	Alcaloides Agentes bociógenos
Antinutrientes	Ácido fítico Inhibidores enzimáticos	Polifenoles Fibra	Agentes bociógenos	Inhibidores enzimáticos
Compuestos «molestos»	Oligosacáridos Flatulentos	Antivitaminas	Fibra Oligosacáridos flatulentos	Oligosacáridos flatulentos
Intolerancias	Proteínas (gluten)	Fructosa Glucosa		

Entre las diversas causas responsables de los trastornos ocasionados por los alimentos, Zapzalis y Beck (6) indican las siguientes:

— Consumo excesivo de algunos alimentos.

— Reacciones anormales que producen algunos de ellos en determinadas personas, por una sensibilidad especial.

— Que no se haya llevado a cabo un proceso correcto de «destoxificación» del alimento.

Vettorazzi (7) divide a las sustancias de posible importancia toxicológica de los alimentos en dos grupos: a) las de origen natural, donde se incluyen los componentes naturales de los alimentos (glucósidos) y b) los contaminantes naturales, entre los que se encuentran los bióticos (toxinas) y los abióticos (Hg, Cd). El segundo grupo recoge las sustancias derivadas de la actividad del hombre, que incluyen, a su vez, resi-

duos de plaguicidas y fertilizantes, aditivos químicos, sustancias producidas durante el procesado.

Entre los componentes mencionados, hemos seleccionado, un grupo relativamente amplio de componentes no deseables del propio alimento (tóxicos y antinutrientes) y otro de ajenos o extraños (adición intencionada: aditivos alimentarios, auxiliares tecnológicos de fabricación y marcadores o desnaturalizantes).

2. COMPONENTES DEL PROPIO ALIMENTO

2.1. Tóxicos de los alimentos

A lo largo de la Historia se han descrito distintos tipos de intoxicaciones tal es el caso descrito en la Biblia (8) de la intoxicación producida por el consumo de codornices que se habían alimentado con cicuta y que causaron la muerte a un gran número de hebreos en su marcha por el desierto, camino de la Tierra Prometida. Aunque en España, es poco frecuente esta intoxicación, se produce casi todos los años, al levantarse la veda de la caza de dichas aves. De esta intoxicación se han ocupado los doctores Aparicio y Oñate, y sus colaboradores del Hospital Río Carrión de Palencia. Las semillas de *Galeopsis ladanum*, inocuas para las codornices son las responsables de esta intoxicación humana que también puede originarse al ingerir las aves, semillas de cicuta, heléboro o acónito (9).

Todavía queda mucho por investigar, y hoy en día se sabe que algunos compuestos considerados hace algunos años como tóxicos, son en realidad beneficiosos para el organismo humano (más adelante volveremos a referirnos a ello). Este es el caso del licopeno del tomate, citado por Boyd (10), en 1977, como tóxico natural, y del que en la actualidad se conoce su papel preventivo de ciertos cánceres.

El concepto de **tóxico natural** es algo diferente según el autor que nos lo describa. Así, Mitjavila (11), indica que son productos derivados del normal metabolismo de animales, plantas o microorganismos, que se mantienen en ellos sin causarles ningún trastorno. Nosotros añadimos: Pero en el hombre provocan intoxicaciones, que pueden llegar a ser mortales.

Según la *Food and Drug Administration* (F.D.A.), los tóxicos naturales ocupan el cuarto lugar entre los eventuales peligros para la salud, derivados de los alimentos. La clasificación al respecto es la siguiente:

— Infecciones e intoxicaciones.

— Malnutrición.

— Contaminantes.

— Tóxicos naturales.

— Residuos de plaguicidas.

— Aditivos alimentarios.

Para que consideremos una sustancia o compuesto químico como tóxico natural (Mitjavilla) (11) deberá cumplir las siguientes condiciones:

* Estar presente en los alimentos consumidos por el hombre, o ser susceptible de estarlo en algunas circunstancias: Error de identificación del alimento, periodos de penuria alimentaria, etc.

* El análisis químico debe permitir identificar la especie molecular responsable de los efectos indeseables. Esto excluye todo proceso tóxico que tenga su origen en una deficiencia nutritiva en el sentido estricto del término.

* Los elementos nutritivos presentes en los alimentos bajo forma no utilizable, en razón a su combinación química, se consideran dentro del grupo de sustancias tóxicas naturales.

* Las sustancias implicadas no deben intervenir en el metabolismo primario del organismo (papel plástico, energético o catalítico). Esto excluye toda toxicidad que provenga de la ingestión excesiva de un nutriente.

* Los componentes tóxicos pueden elaborarse por las vías normales de síntesis del organismo animal o vegetal utilizado como alimento. Esto incluye tóxicos que proceden de una bioacumulación de contaminantes de origen microbiano o fúngico.

Quienes primero describieron los **tóxicos naturales** y los clasificaron de algún modo fueron Gontzea y Sutzescu (12), en 1968, agrupán-

doles por su modo de acción y considerando dos grupos bien diferenciados: Tóxicos «*per se*» y antinutrientes.

2.1.1. Tóxicos «per se»

En los alimentos que consumimos habitualmente, podemos encontrar un elevado número de compuestos tóxicos. Para comentarlos, hemos agrupado los productos alimenticios en base a su origen vegetal, animal o fúngico, y, en cada caso, haremos las subdivisiones pertinentes.

2.1.1.1. Alimentos de origen vegetal

Hortalizas y verduras.—Las hortalizas y verduras pueden tener diversos componentes tóxicos, tanto naturales como debidos a su contaminación con productos químicos. Entre los primeros, citaremos a modo de ejemplo, podemos citar las verduras del género *Brassica* y otras Crucíferas (coles, repollos, nabos, coliflor y colza) que contienen sustancias como tioglucósidos y bociógenos, que comentaremos más adelante.

Entre los contaminantes, destacan los nitratos, que se utilizan como fertilizantes, algunas veces en exceso, si bien, según indican Derache y Derache (13) los nitratos pueden sintetizarse de forma endógena en el propio organismo. Los nitratos pueden sufrir por una reducción biológica, o por acción de las bacterias intestinales se transforman en nitritos, provocando trastornos metahemoglobinizantes y cianóticos (14). Por ello, hay que tener las siguientes precauciones: Evitar una fertilización excesiva con nitratos; no mantener las verduras a la temperatura ordinaria después de su preparación culinaria, y suprimir las verduras en la alimentación de los lactantes menores de tres meses, porque la alta acidez de su jugo gástrico facilita la reducción de los nitratos a nitritos.

Legumbres.—Las legumbres como las judías (*Phaseolus vulgaris*), la soja *(Glycine max*), y las habas (*Vicia faba*), contienen antinutrientes pero también provocan trastornos de otro tipo. Jaffé (15), aisló de las judías negras un mucoproteido, la faseolotoxina (fasina), que es una fitohemoaglutinina hidrosoluble que se desnaturaliza por ebullición pro-

longada. Los graves trastornos digestivos que producen las harinas de judías insuficientemente cocidas, se debe según este autor a la reacción de la faseolotoxina con receptores de la superficie de las membranas celulares, tanto de los hematíes como de la pared intestinal; de esta manera se produce una inhibición de la absorción intestinal de protídos y lípidos. Las judías también contienen inhibidores de tripsina y de amilasa (16) (17).

Las almortas (*Lathyrus sativus*) si se consumen a diario provocan el **latirismo** (18). El efecto tóxico de las legumbres se estudia con más detalle en el capítulo 3 de este libro.

Tubérculos.—La patata contiene un glucoalcaloide tóxico, la solanina, que es en realidad un conjunto de compuestos de los que más del 95% corresponden a α-solanina y α-chaconina; su presencia se asoció a malformaciones congénitas; su acción se debe a que los alcaloides inhiben la enzima colinesterasa, a la que volveremos a referirnos al hablar de antinutrientes. En la mandioca o yuca, hay variedades amargas que contienen un glucósido cianogenético linamarina, sobre cuyas características tóxicas, haremos un comentario al hablar de compuestos bociógenos.

Lípidos de los alimentos

El tratar inadecuadamente de los lípidos de los alimentos, pueden dar origen a compuestos tóxicos. Hace tiempo que se conocen las modificaciones de los caracteres organolépticos de los lípidos sometidos a la acción prolongada del aire (autooxidación o rancidez) y a las temperaturas excesivas (oxidación y polimerización térmica). Las transformaciones químicas que sufren los lípidos dependen de diversos factores: de su composición, de la posición del ácido graso en el triglicérido, de la temperatura, tiempo de calentamiento, presencia o ausencia de oxígeno atmosférico, de humedad y de la presencia de sustancias pro o antioxidantes. (Véase el capítulo 5 del Dr. Ortega Mata).

Independientemente de la toxicidad de algunos alimentos grasos al tratarlos indebidamente por métodos culinarios o industriales, podemos

citar la existencia de lípidos naturales que son tóxicos «*per se*» como el aceite de chaulmogra (*Taraktogenos kurzii*), que contiene los ácidos chaulmugrico e hidnocárpico, de estructura cíclica, que se utilizan en el tratamiento de la lepra.

Mead y Alfin-Slater (19) han estudiado un ácido fluorado, el fluor-cis-9- octadecenoico, contenido en las semillas de un arbusto africano (*Dichapetalum toxicarium*) que produce trastornos en el ganado al inhibir la combustión de los ácidos grasos del ciclo de Krebs.

Quizás, el más importante de todos los ácidos grasos de carácter tóxico, sea el ácido erúcico del aceite de colza «no comestible « o industrial, cuya toxicidad se debe a sus propiedades cancerígenas (20) (21). Al ácido erúcico del aceite de colza también lo hacen responsable de esteatosis cardiacas y lesiones de miocardio. Otros aceites de crucíferes, pobres en ácido erúcico, como el aceite de cambra (*Canadian brassica*) también origina en la rata lesiones de miocardio, pero las infiltraciones lipídicas son mucho menos evidentes e incluos faltan algunas veces (22).

2.1.1.2. Alimentos de origen animal

Leche y productos lácteos.—Las tirotoxicosis son las intoxicaciones producidas por quesos, que pueden tener su origen en el propio queso o en las leches que han servido para su elaboración. En el año 1963, se observó en Inglaterra, una cierta acción tóxica en personas que tomaron tranquilizantes del tipo de las fenotiazinas y sulfoureas después de la ingestión de queso Camembert y Gouda. Esta intoxicación se explica por que el tranquilizante inhibe a la monoamino-oxidasa ya sea en el queso mismo o en el organismo después de su ingestión (23). Entre las aminas de los quesos citados se encuentran la triptamina y sus metabolitos, como serotonina, 5-hidroxitriptamina, feniletilamina y especialmente tiramina; al ester inhibida la MAO se libera en el torrente circulatorio adrenalina, que da lugar a un aumento de la presión sanguínea y consecuentemente a cefalea, taquicardia y vómitos. Esto indica, según Schmidt Hebbel (24) la necesidad de investigar los procesos metabólicos por los cuales los medicamentos ejercen su acción y cono-

cer a la vez la relación entre éstos y la composición de los alimentos que se ingieren simultáneamente.

La leche, puede ser vehículo de residuos de antibióticos (25) (26) (27), asimismo de algunos metabolitos de micotoxinas presentes en los piensos del ganado (28).

Pescados y mariscos.—Russel expuso, en 1968, el peligro de la ingestión de algunos de estos animales marinos, cuyos tejidos son total o parcialmente tóxicos y por tanto dan lugar a ciertas intoxicaciones alimentarias a diferencia de aquellos «pescados ponzoñosos» cuya mordedura transmite el tóxico procedente de ciertos órganos secretores. El problema es muy complejo, pues a veces no se conoce con exactitud la causa de su toxicidad. Otras veces no es posible predecir el área y el periodo en el que la toxicidad se manifiesta.

Sinell (25), indica que las intoxicaciones producidas por el consumo de pescado, pueden deberse a:

— Bacterias causantes de infecciones e intoxicaciones.

— Toxinas, y entre ellas:

  — Sustancias tóxicas fisiológicamente presentes en animales marinos.

  — Sustancias venenosas generadas por comensales y parásitos.

  — Productos de desdoblamiento microbiano.

  — Venenos ambientales.

Repasando la bibliografía se aprecia que se pueden presentar los siguientes casos de intoxicaciones:

a) Ictiotoxicosis producidas por sustancias tóxicas propias.

b) Ictiotoxismos debidos a la «Ciguatera».

c) Problemas debidos a pescados de por sí sanos, que actúan como vehículos de parásitos que viven en las aguas y que posteriormente se transmiten al hombre; este es el caso de la tenia del pescado *Dibothriocephalus latus*.

d) Intoxicaciones producidas por moluscos que acumulan toxinas que se encuentran de forma natural en dinoflagelados y algas contenidos en el plancton que dichos moluscos ingieren.

e) Ictiotoxicosis debidas a intolerancias o alergias de ciertas personas o en ciertas regiones, sobre todo tropicales.

Ariño y Herrera (30) han estudiado los distintos ictiotoxismos, y en especial el ictiotoxismo intrínseco producido por el consumo de peces de la familia *Tetraodontidae*, utilizados como alimento en Japón. Su principio tóxico es la tetraodontoxina o (tetrodotoxina); se trata de un compuesto termorresistente, de poderosa acción neurotóxica y enterotóxica, que produce la muerte en pocas horas por parálisis respiratoria, que actúa bloqueando los canales de sodio en las membranas de las terminaciones nerviosas. No obstante, aunque se cita como ictiotoxismo intrínseco, en la actualidad se pone en duda y se cree podría ser debido a microorganismos existentes en el sedimento y en la microflora marinos que serían acumulados por los pescados (31).

Entre los ictiotoxismos extrínsecos, debemos citar la «Ciguatera». Este término se utilizó por primera vez en 1787, en la Habana (32). La causan más de 400 especies de peces marinos tropicales. La toxina más importante es la ciguatoxina, liposoluble y termorresistente, con poderosa acción sobre el sistema nervioso central.

Las especies más frecuentes, asociadas a esta intoxicación, pertenecen a los géneros *Seriola*, *Lutjanus*, *Serranus*, *Mullus*, *Trachurus*, entre otros. Estos pescados acumulan las toxinas que existen en dinoflagelados como *Gambierdiscus toxicus*, o *Prorocentrum concavum* (11) (30) (33).

Los mariscos pueden también producir trastornos gastrointestinales, neurológicos o cutáneos (urticaria). Las diferentes intoxicaciones causadas por moluscos bivalvos se agrupan en: Intoxicación paralizante; neurológica, diarreica y amnésica (34) (35). Se deben a dinoflagelados (*Gonyaulus catenella*) consumidos por bivalvos. Así el mejillón (*Mytillus edulis* y *M. californianum)*, alimentado por dicho plancton, acumula la sustancia tóxica, que en este caso se denomina mitilotoxina (36). El *Saxidomonas giganteus* también acumula las sustancias tóxicas del plancton que en este caso se denomina saxitoxina. Las sustancias tóxi-

cas, de carácter alcaloideo, resistentes a la cocción, poseen un inmenso efecto neurotrópico paralítico.

Productos cárnicos.—Los productos cárnicos pueden producir en el hombre trastornos debidos a intoxicaciones alimentarias por microorganismos, que citaremos más adelante y también algunas zoonosis graves, como el antrax (*Bacillus antracis*) y la brucelosis (*Brucella abortus*).

Además, en los productos cárnicos, pueden existir residuos de antibióticos, o de agentes promotores de crecimiento (25) (27) (37), o de derivados nitrogenados, utilizados para evitar el desarrollo de *Clostridium botulinum*.

Intoxicaciones por microorganismos

Los alimentos son un excelente medio de cultivo para el desarrollo de numerosos microorganismos, que pueden generar sustancias, tanto o más tóxicas que las citadas en los productos vegetales. Las toxinas constituyen la manifestación de la actividad de los microorganismos, bien por haber sido previamente generadas en el alimento, o bien porque las generen en el organismo humano los microorganismos introducidos con el alimento. Las exotoxinas actúan fuera de la célula bacteriana difundiéndose rápidamente en el medio. Son termolábiles y generan en el organismo poderosas antitoxinas específicas. Por el contrario las endotoxinas permanecen en las células bacterianas y actúan cuando se liberan por autolisis bacteriana. Son más resistentes al frío y al calor, y menos específicas. Su estructura proteica es mucho más compleja por estar asociada a fosfolípidos y polisacáridos.

Schmidt Hebbel (24) clasifica estas intoxicaciones alimentarias por microorganismos en cuatro grupos:

a) Intoxicaciones propiamente dichas (intoxinaciones).

No necesitan la presencia del microorganismo, pues los efectos tóxicos los produce la exotoxina previamente formada en el alimento. Por ejemplo, *Clostridium botulinum* que origina el botulismo, y *Staphylococcus aureus* que produce enterotoxina.

b) Toxiinfecciones alimentarias causadas por microorganismos infectantes con carácter agresivo, que dejan libres endotoxinas en el interior del organismo humano, como ocurre con las Salmonelas, Shigelas y Arizona.

c) Intoxicaciones microbianas de patogenia no bien definida, como las producidas por *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* y *Vibrio parahaemolyticus*.

d) Infecciones por microorganismos transportados de forma pasiva por los alimentos, sin alterarlos, como son la leche para el *Mycobacterium tuberculosis*, Brucelas y *Coxiella burnetti* (fiebre Q) y las ostras para el virus de la hepatitis infecciosa.

2.1.1.3. Hongos

Las intoxicaciones o envenenamientos por hongos son de dos tipos: 1) las porducidas por ingestión de macromicetos o «setas venenosas» y 2) las debidas a las toxinas originadas por hongos micromicetos o mohos que pueden aparecer en los productos alimenticios por diferentes circunstancias.

Según Schmidt Hebbel (24), se han descrito unas 70 especies de hongos macromicetos que, bajo una apariencia muchas veces atractiva, ocultan una intención agresiva para el hombre, mencionándose el caso de los familiares de Eurípides envenenados por la ingestión de setas tóxicas, o el del Emperador Claudio. Sin embargo, afortunadamente son pocas las especies que encierran un peligro mortal, fuera de los hongos ascomicetos de carácter filamentoso.

Ascomicetos y micotoxicosis.—En 1878, Israel (38), señaló que los ascomicetos formaban micotoxinas perjudiciales para el hombre, y a la vez mostraban acción antibiótica.

En 1931, se produjo en Rusia una intoxicación que afectó a caballos alimentados con paja infectada con el *Stachybrotis atra* (alternans), que también puede intoxicar al hombre. La ingestión masiva de la toxina produce síndromes neurológicos, con salivación excesiva, necrosis, ulceración de la mucosa bucal y leucopenia progresiva.

Durante la segunda Guerra Mundial apareció en Rusia, con carácter epidémico, una micosis, ya citada en 1913 y 1932, la «ATA» (*Alimentary Toxic Aleukia* o Aleucia Tóxica Alimentaria) después de la ingestión de cereales y sus derivados atacados por el *Fusarium sporotrichoides* (Takayuki y Bjeldanes); la micotoxina, una sapogenina fenantrénica, actúa sobre la medula ósea manifestándose por una grave leucopenia progresiva.

Fusarium graminearum, produjo, también en Rusia, otra intoxicación llamada «Borrachera del pan», que produce trastornos gástricos, vértigos y marcha vacilante (39).

Las micotoxinas son metabolitos secundarios elaborados por ciertos mohos al final de la fase exponencial de crecimiento (41). Tienen efecto tóxico a nivel del hígado, tubo digestivo, riñón, sistema nervioso, y en ocasiones, efecto endocrino, sobre todo la zearalenona, producida por distintos *Fusarium* (42). Según Martín y col. (41), pueden actuar causando inhibición de la energía celular, de la síntesis de macromoléculas, o tener efectos mutagénicos y cancerígenos.

El punto de partida de este conocimiento fue el fuerte impacto que produjo en Escocia, en 1960, la muerte repentina de 100.000 pavipollos contaminados con cacahuetes procedentes del Brasil, infectados con *Aspergillus flavus* (24). Este moho puede infectar semillas y tortas oleaginosas de cacahuetes, girasol, algodón, soja, sésamo, avellanas, almendras, cereales y derivados (43).

En 1940 se comprobó que *Aspergillus flavus* genera «aflatoxinas» que se consideran como metabolitos específicos de este hongo, aunque también aparezcan en otros hongos comunes (17) (39). La composición química de las aflatoxinas varía con la cepa, el substrato y las condiciones ambientales del crecimiento del hongo, y se caracterizan por su estructura química y su actividad biológica. Son derivados de la difuranocumarina. Las aflatoxinas B_1 y la G_1 se diferencian porque la fluorescencia de la primera es azul y la de la segunda verde. Las B_2 y G_2 son los dihidro derivados de las anteriores y son menos tóxicas. En cuanto a su actividad biológica, las aflatoxinas son hepatotóxicas, y originan necrosis y tumores cancerosos en el hígado.

La ochratoxina, es una micotoxina aislada en África del maíz infectado con *Aspergillus ochraceus;* además se ha encontrado en un preparado de pescado fermentado (katsoubushi) enmohecido (44) (45).

Bär (39), hizo una revisión muy completa de los numerosos hongos de los géneros *Penicillium*, *Fusarium*, y *Aspergillus*, que pueden generar micotoxinas capaces de contaminar los alimentos.

Una micotoxicosis que tuvo gran importancia en la Edad Media fue el «ergotismo», provocada por otro ascomiceto, *Claviceps purpurea* o «cornezuelo de centeno», que al crecer en las espigas del centeno puede pasar a la harina de este cereal. Ha sido responsable de graves intoxicaciones masivas en Europa Central y otras regiones donde habitualmente se consume pan de centeno. La intoxicación se manifiesta en el hombre de dos formas: la gangrenosa con sensaciones de quemaduras y trastornos circulatorios en las extremidades (vasoconstricción y trombosis) y necrosis, o la forma neurológica, con convulsiones (28).

Los principales componentes del cornezuelo de centeno, que además de sus efectos tóxicos, tienen interés farmacológico, son la ergotamina, la ergotoxina y sus isómeros. Afortunadamente, en la actualidad, gracias al progreso en la Agricultura y la Molinería han desaparecido las intoxicaciones por cornezuelo.

Entre las intoxicaciones masivas de alta mortalidad se mencionan las provocadas en Indonesia por ingestión de productos fermentados a base de torta oleaginosa de coco (bongkrek). Van Veen (46) estudió el desarrollo, del hongo *Rhizopus oligosporus*,durante dicha fermentación; en presencia de otros hongos, bacterias y levaduras, provoca una infección accidental con *Pseudomonas cocovenenans*. Esta bacteria segrega dos toxinas que inhiben todo crecimiento del hongo, la toxiflavina cuya composición química presenta un anillo pirimidínico con otro de triazina, ambos con un grupo de N-metilo. La otra toxina es un ácido graso tricarboxílico muy insaturado con siete dobles enlaces. Ambas toxinas interfieren el metabolismo de los glúcidos por intervenir en el Ciclo de Krebs y en la reserva del glucógeno hepático.

Basidiomicetos.—Calabrese y Astolfi hicieron desde el punto de vista clínico-toxicológico, una interesante clasificación de los hongos

tóxicos: los de acción tardía y los de acción rápida, con aparición precoz de los síntomas.

Los tóxicos contenidos en las setas nocivas, son muy diferentes; algunos son potentes venenos; otros son irritantes digestivos, y otros descontrolan el sistema nervioso o producen alteraciones pasajeras.

Hay muchas y excelentes publicaciones sobre este tema cuya sola mención requeriría mucho más espacio del que disponemos. A las personas interesadas les recomendamos la lectura de los trabajos de García Rullán (48), Calonge (49), Schmidt Hebbel (24) y Behn y Jerardino (50).

2.1.2. Antinutrientes

El término de **sustancias antinutritivas o antinutrientes** fue definido por Gontzea y Sutzescu (12) en 1968; se trata de compuestos que están presentes de forma natural en los alimentos y actúan provocando una pérdida de nutrientes esenciales o interfiriendo en su utilización y función metabólica. La discordancia entre el valor biológico de los alimentos, definido a partir de su composición química, o con la ayuda de modelos animales, ha conducido al descubrimiento de las **sustancias antinutritivas**. La composición química de un alimento es importante para definir sus cualidades nutritivas, pero no aporta más que un aspecto parcial. Los efectos nocivos de los antinutrientes pueden pasar desapercibidos en el caso de una alimentación pletórica. En el caso contrario, la compensación de los nutrientes deficitarios puede llevar a una mejora rápida del estado general. Cuando la carencia conduce a estados en los que el desequilibrio del organismo es importante, el restablecimiento de la actividad normal, por simple administración del elemento que falta, es imposible.

Según su naturaleza (11) y sus propiedades biológicas, los antinutrientes pueden manifestar su actividad en distintos momentos:

— En el curso de la **ingestión**; por ejemplo, cuando se trata de enzimas liberados por la masticación que destruyen ciertos nutrientes.

— Durante la **digestión**, cuando estas sustancias inhiben las hidrolasas digestivas.

— En el curso del **metabolismo**, cuando la destoxificación entraña una pérdida de nutrientes.

Desde el punto de vista nutricional, las **sustancias antinutritivas**, de origen natural, se clasifican en función del tipo de nutriente con el que interfieren. Se distinguen:

— Sustancias que **afectan a la utilización digestiva o metabólica de las proteínas** (inhibidores enzimáticos). Interfieren con la digestión de proteínas o la absorción y utilización de aminoácidos.

— Sustancias que **interfieren con la asimilación de elementos minerales**. Interfieren con la absorción o utilización metabólica de estos microelementos.

— Sustancias que **inactivan o aumentan la necesidad de vitaminas**; esto es, incrementan los requerimientos metabólicos del organismo para ellas.

Existe un cuarto grupo, el de las denominadas sustancias de acción polivalente, que se caracterizan porque afectan a varios nutrientes a la vez.

Bender (51) clasificó los antinutrientes en: Inhibidores enzimáticos (de proteasas, de amilasas y polifenoles); antivitaminas y antiminerales (bociógenos, fitato, oxalato).

Partearroyo y col. (52) englobaron las sustancias antinutritivas naturales de los vegetales, en cuatro grupos similares a los citados, pero el primero de ellos, el de los inhibidores enzimáticos, lo subdividen en inespecíficos, que incluyen los taninos, y específicos, que engloban a los inhibidores de carbohidrasas y los de proteasas.

Ali y Muzquiz (53), realizaron un estudio de los diferentes antinutrientes de las legumbres, e indicaron que dado su elevado número, pueden encontrarse los más variados compuestos con carácter antinutritivo; así, pueden contener compuestos fenólicos (taninos, flavonoides, quinonas), inhibidores enzimáticos, lectinas, antivitaminas, fitatos, sapo-

ninas, cianógenos, etc. No obstante, Shahidi (54) indica que algunos antinutrientes pueden ejercer efectos beneficiosos para la salud a bajas concentraciones.

2.1.2.1. Inhibidores enzimáticos

Son compuestos muy difundios por los alimentos que interfieren con la actividad de **proteasas** y **carbohidrasas**, y de otros inhibidores, que en los vegetales tienen un papel protector, inhibiendo los sistemas enzimáticos de microorganismos e insectos, o con un papel regulador en los procesos de almacenamiento.

Inhibidores de proteasas.—Los principales son los inhibidores de tripsina o antitripsinas, aunque como veremos más adelante, hay inhibidores de otras enzimas como elastasas, y carboxipeptidasas (21). Se trata de un grupo amplio, que se encuentra principalmente en alimentos de origen vegetal (21) (55), y entre éstos, de manera generalizada en las leguminosas (véase capítulo 3), siendo en la soja en la que más se han estudiado.

En 1938 se obtuvo por primera vez un inhibidor de proteasas en un extracto acuoso de soja. La fracción responsable fue parcialmente purificada por Bowman y otros investigadores, y aislada en forma cristalina por Kunitz. Esta sustancia permitia explicar la observación hecha en 1917 por Osborne y Mendel, de que el tratamiento térmico aumentaba el valor nutritivo de la proteína de soja.

Los **inhibidores de tripsina**, se encuentran principalmente, en: soja y leguminosas en general (judías, garbanzos, lentejas); cereales (cebada, centeno, trigo, maíz, sorgo); leche y calostros; suero; huevos; batatas, mandioca, algunas frutas y hortalizas (espinaca, cebolla, ajo, coliflor, ...) (20) (21) (56) (57).

Los inihibidores enzimáticos no afectan exclusivamente a tripsina y quimotripsina, sino que actúan también en otras enzimas (21).

Aunque en comparación con otras proteínas, los inhibidores de tripsina son bastante resistentes a la desnaturalización por el calor, también

se inactivan termicamente, lo que generalmente produce un aumento del valor nutritivo de la proteína. Hernández-Infante y col. (58) indican que el tratamiento con microondas ejerce un efecto similar al obtenido con la cocción tradicional, en cuanto al aumento del aprovechamiento de la proteína de semillas de legumbres, debido a la destrucción de inhibidores de tripsina.

Otros inhibidores.—La patata y otros vegetales como el brécol, espárrago, apio, zanahoria etc. (59), contienen inhibidores de la colinesterasa. La patata (*Solanum tuberosum* L.), contiene un glucoalcaloide, la solanina, cuyo nivel, aumenta de forma considerable en determinadas circunstancias (mala conservación); en realidad, como dijimos antes, se trata de una mezcla de varios alcaloides, de los cuales los mayoritarios son la α-solanina y α-chaconina, que en conjunto, constituyen el 95% del total de glucoalcaloides. En ambos, el aglucón es la solanidina; la a-solanina, contiene un trisacárido formado por glucosa, galactosa y ramnosa, y la a-chaconina, glucosa y dos moléculas de ramnosa (32). Tanto la solanina como la solanidina tienen una acción hemolítica como las saponinas, pero además, poseen una importante actividad como inhibidoras de la colinesterasa, lo que se relaciona con el control de la conducción de los impulsos nerviosos. Los síntomas que producen estos alcaloides son: trastornos gastrointestinales y neurológicos, con producción a veces de hemorragias a nivel del tracto digestivo. Se sabe que estos compuestos no se destruyen por el calor, y que la patata cocida con altos niveles de glucoalcaloides, tiene sabor amargo (60).

En un estudio realizado por Friedman y Dao (61) encontraron en la patata 0,7 mg de α-solanina/100 gramos y 1,0 mg de α-chaconina/100 gramos; en la frita 1,7 y 1,6 mg de estos mismos compuestos y de 0,5 a 1,6 del primero y entre 0,6 y 3,8 del segundo, en patatas chips. Por su parte, Saito y col. (62), determinaron estos alcaloides en la planta de patata (5,35 mg de α-chaconina y 9,27 mg de α-solanina en los tubérculos y alrededor de 500 mg en los brotes).

En la actualidad existen distintos estudios orientados a determinar el papel de los inhibidores de colinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (63) (64).

2.1.2.2. Antiminerales

Entre los componentes que interfieren la normal asimilación de minerales de la dieta vamos a resaltar la importancia de tres grupos:

a) Agentes bociógenos.

b) Acido oxálico.

c) Acido fítico.

Agentes bociógenos.—El bocio es una enfermedad producida por déficit de yodo, ampliamente distribuida y de carácter endémico, en determinadas zonas del mundo. Los factores bociógenos, se encuentran principalmente en hortalizas del género *Brassica* y otras Crucíferas como coles, coliflor, repollo, etc. También en mostaza, colza, soja; cebollas, ajos, berros, cacahuetes y mandioca. Generalmente la mayor concentración se encuentra en las semillas (20) (65) (66) (67). Vanetten (68), indica que se pueden encontrar estos compuestos en leche de vaca alimentada con vegetales del género *Brassica*.

Tioglucósidos

Su modo de acción no es el mismo en todos ellos. Entre los tioglucósidos, se encuentran: Tiocianatos N=C-S-R. Isotiocianatos R-N=C=S.Tioxazolidinas.

El tiocianato y los isotiocianatos, son iones de tamaño muy próximo al del yodo y puede inhibir competitivamente su transporte a nivel del tiroides y de otros tejidos, aumentando la perdida renal de este elemento. En estas condiciones, la combinación de yodo inorgánico con la tirosina está disminuida, por lo que un aumento del aporte no compensa la deficiencia.

Los isotiocianatos, se producen por hidrólisis de los tioglucósidos, mediante una glucosidasa denominada mirosinasa constituida al menos por 3 ó 4 enzimas, pueden dar goitrina (5-vinil-2-tio-oxaxazolidona). La mirosinasa se inhibe por el calor a 90º C durante 15 minutos, pero este tratamiento no es suficiente desde el punto de vista preventivo, porque

las bacterias del tracto digestivo son capaces de liberar los principios activos a partir de los tioglucósidos.

Glucosidós cianogenéticos

Estos glucósidos liberan ácido cianhídrico y los aglicones son cianhidrinas de aldehidos y cetonas. Se encuentran en los frutos y semillas de numerosas especies de plantas reagrupadas en una centena de familias diferentes (67) (69).

Los principales glucósidos cianogenéticos son:

— Amigdalina, glucósido del disacarido genciobiosa, que se encuentra principalmente en almendras amargas.

— Durrina, en sorgos. Por hidrólisis da glucosa, p-hidroxibenzaldehido y ácido cianhídrico.

— Linamarina que se encuentra en diversas plantas utilizadas por el hombre como fuente de alimentos básicos por algunos pueblos de América y Africa.

Muchas especies del género *Phaseolus* contienen Faseolunatia. Por su parte, la planta *Manihot utilissima* (mandioca o yuca) contiene este glucósido, cuyo aglicón es el α-hidroxi-butironitrilo, el cual, bajo la acción de una oxinitrilasa libera ácido cianhídrico. Normalmente 1 Kg de mandioca fresca puede liberar aproximadamente 400 mg de ácido cianhídrico y en algunas regiones donde el consumo de mandioca es elevado los casos de bocio son numerosos (11).

La actividad antitiroidea no es debida al ion CN^-, sino más bien al tiocianato que constituye su metabolito. El ácido cianhídrico se libera enzimáticamente durante la preparación culinaria y durante la masticación, pero también pueden liberarlo las bacterias intestinales.

Ácido oxálico.—La intoxicación producida por la presencia de ácido oxálico en los alimentos (11) se debe, principalmente, al consumo de hojas y tallos de ruibarbo, acedera, e incluso de espinacas. Los efectos nocivos del ácido oxálico se deben a que: interfiere en la asimilación normal del calcio y a que puede dar lugar a la formación de cálculos renales.

Desde un punto de vista estrictamente nutricional, su mayor problema es el pronunciado efecto que ejerce en la disponibilidad del calcio que se manifiesta por un descenso de sus niveles sanguíneos. Según Mitjavila (11), 2,25 gramos de ácido oxálico precipitan 1 gramo de calcio y todos los alimentos cuya relación de ácido oxálico: calcio supere 2,25 no solo son responsables de una malabsorción de calcio, sino que deben ser considerados descalcificantes.

Algunos estudios sólo persiguen conocer únicamente el contenido total de ácido oxálico de las hortalizas (70) (71), pero otros, se dirigen a determinar la relación entre este ácido y el calcio, con el fin de valorar su posible acción desmineralizante. Así, los trabajos de Guil y col. (72) (73), demuestran que las hojas de diferentes especies vegetales silvestres, utilizadas como alimento, pueden llegar a plantear problemas de descalcificación; éste es el caso de la alaveza crespa (*Rumex crispus* L.), en la que la relación ácido oxálico/calcio dio un valor medio de 32; en el extremo opuesto se encuentra el hinojo marino (*Crithmum maritimum* L.), cuyo valor medio fue de 0,6; un caso intermedio sería el del bledo (*Amaranthus viridis* L.), para el que se encontraron valores entre 5,0 y 12,8. Otros investigadores han determinado *in vivo* la influencia del ácido oxálico de la dieta en el aprovechamiento del calcio (74) (75) (76), llegando a conclusiones similares a las citadas.

Martínez y Torija (77), estudiaron la influencia de la cocción de la ortiga (*Urtica dioica* L.), en el contenido total de ácido oxálico y en la relación oxálico/calcio. encontraron que en este vegetal (utilizado habitualmente como alimento en los países nórdicos), el contenido de calcio es elevado, que la relación ácido oxálico/calcio es inferior a 2, y que tras la coción se produce una disminución de esta relación del orden del 20%.

Mosha y col. (78) estudiaron la influencia del escaldado en el contenido de ácido oxálico de distintos vegetales y observaron que este tratamiento no le influye significativamente. González-Castro y col. (79), determinaron la incidencia de la congelación de judías verdes y pimientos de Padrón, en la cantidad de este antinutriente, deduciendo que el almacenamiento al estado congelado disminuyese considerablemente el contenido de ácido oxálico al cabo de un mes de almacenamiento. Labib

y col. (80) que estudiaron la influencia del almacenamiento en congelación en las espinacas, no encontrando diferencias en el contenido de ácido oxálico al cabo de tres meses.

Ácido fítico.—El ácido fítico (hexafosfato de mioinositol), se caracteriza porque da compuestos insolubles con numerosos elementos minerales (fundamentalmente con Ca, Fe, Mg, Zn), que se eliminan por heces. Tiene gran importancia porque impide la normal asimilación de los elementos citados, pero además porque influye indirectamente en la normal absorción de proteínas y vitamina D.

El ácido fítico se encuentra principalmente en pericarpio y en la capa de aleurona de los cereales, sobre todo en la avena y el maíz. También lo contienen las legumbres secas, nueces, aceitunas y cacao (20) (21) (28).

El fosfato de la dieta que se encuentra en forma de ácido fítico o fitato, no se puede hidrolizar en el tracto gastrointestinal, y por tanto, no puede utilizarse en el organismo. De hecho, sus sales de Ca^{++}, Mg^{++} y Fe^{++} son insolubles, por lo que, bajo esta forma química, no pueden absorberse ni utilizarse (65) (81). Kotsaki-Kovatsi y col. (82) estudian el efecto del ácido fítico en la distribución del calcio y del zinc en ratas y concluyen que dicho ácido puede producir traslocación y/o eliminación de ambos minerales de los tejidos. Un gramo de ácido fítico forma un complejo irreversible con 1 gramo de calcio. En el hombre, el ácido fítico es además, mala fuente de fósforo, sea porque no esté libre o porque se encuentre en forma de sales insolubles.

Rickard y Thompson (83) estudiaron las interacciones y efectos biológicos del ácido fítico, al que se consideran antinutriente porque disminuye la biodisponibilidad de elementos minerales, proteínas y almidón a pH fisiológico. Sin embargo, añaden que existen evidencias recientes de que el ácido fítico tiene efectos beneficiosos para la salud, ya que reduce la respuesta glicémica al almidón, disminuye el colesterol y el nivel de triglicéridos plasmáticos además de poseer efectos anticancerígenos, frente al cáncer de colon y de mama de los animales.

Gibson y col. (84), determinaron la cantidad de ácido fítico de veintitrés vegetales utilizados en la alimentación infantil en África y Asia;

y vieron (85), que ciertos procesos, como la fermentación y el remojo, disminuían su contenido de ácido fítico. Trugo y col. (86) observan que el malteado, durante 24-48 horas, de distintas legumbres mejora su valor nutritivo. Joods (87) comprobó que la cocción de *Vigna radiata* L. disminuye su contenido de ácido fítico, y aumenta la digestibilidad de sus proteínas y del almidón.

Otros procesos como la germinación (88) disminuyen el contenido de fitato de las lentejas, especialmente a partir de los nueve días; en el caso de diferentes semillas utilizadas en la India la germinación disminuyó el contenido de ácido fítico de los garbanzos en un 60% y en un 40% en la soja; la fermentación, por su parte, produjo una disminución entre el 26 y el 39 % (89). Sin embargo, la extrusión de salvado de cereales parece no afectar al contenido de fitato (90).

2.1.2.3. Antivitaminas

Las antivitaminas, también llamadas antagonistas vitamínicos, por Somogyi (91) las definió como compuestos que disminuyen o anulan el efecto de una vitamina en una vía específica, e indicó que pueden ser análogos estructurales o bien sustancias que modifiquen la estructura de la vitamina, dando origen a la disminución o anulación de su efecto. Se trata de un grupo poco estudiado, pero del que sí se conocen sus posibles formas de actuación (51), que son las siguientes:

— Un proceso enzimático que altere la vitamina, hidrolizándola y dando lugar a la aparición de partes inactivas. Este es el caso de antivitaminas como las **Tiaminasas** o la **Ascorbasa** o **ácido-ascórbico-oxidasa**.

— Que exista en el alimento algún complejo inactivo en el que se vea vinculada la vitamina. El ejemplo más característico es el **Niacinógeno**, compuesto que se encuentra en el maíz y que impide la normal absorción de la niacina, o la **Avidina** del huevo que influye en la biotina.

— Que exista competencia a nivel metabólico, debida a una analogía estructural; tal es el caso del dicumarol de los forrajes.

— Por último se puede producir también un problema de interferencia entre las distintas vitaminas cuando alguna de ellas se ingiere en exceso; en este caso, no se trata de antinutrientes.

De todas ellas, las más estudiadas son las antitiaminas, ácido —ascórbico— oxidasa, antibiotina, niacinógeno y antipiridoxina.

Antagonistas de la Tiamina.—Constituyen un grupo de sustancias bastante amplio, muy estudiado, en el cual se incluyen análogos estructurales, con o sin acción competitiva con la tiamina, y compuestos de distinto origen, de acción no competitiva (21) (20).

Entre los factores que modifican la estructura de la tiamina, se encuentran algunos de origen animal, como la Tiaminasa I, del intestino de peces (2) (por ejemplo, la carpa); las ferroporfirinas, hemina, hemoglobina y mioglobina y otras de origen vegetal, como los polihidroxifenoles de algunas frutas (por ejemplo, del mirtilo o las frambuesas), y de hortalizas (como las coles de Bruselas, remolacha).

La Tiaminasa I es una enzima muy activa, que cataliza la descomposición de la vitamina B_1 favoreciendo la sustitución en el anillo tiazólico con una base o un sulfhidrilo. El producto que resulta es inactivo biológicamente.

La Tiaminasa II, de ciertos microorganismos de origen fecal, especialmente de *Bacillus aneurinolyticus*, de determinados peces, cataliza la hidrólisis de la vitamina B_1 en los dos anillos tiamínico y pirimidínico, inactivándola completamente.

El significado biológico de los factores antitiamina (sobre todo Tiaminasa I), está en el hecho de que su presencia en los alimentos puede dar origen a un grave estado de avitaminosis B_1 con sintomatología nerviosa, e incluso muerte.

Las hojas de té, bien como infusión o masticadas tal cual, por su alto contenido de taninos, producen efectos claramente negativos sobre el estado de la vitamina B_1 del organismo; también el café, por el ácido cafeico, ya citado.

Antibiotina.—Muchos análogos estructurales de la biotina, inhiben su acción estimulante sobre el crecimiento de microorganismos como *Lactobacillus casei* y *Saccharomyces cerevisiae*.

En ratas y pollos alimentados con raciones que contienen como única fuente proteica la albúmina de huevo cruda, se produce una serie de modificaciones (pérdida de pelo, dermatitis, descoordinación muscular), conocidas como «lesiones por clara de huevo». Se deben a la propiedad que tiene la avidina, constituyente de la clara de huevo crudo (cocido la pierde) de combinarse con la biotina bloqueando su actividad e induciendo así, en el animal, los síntomas de su deficiencia.

Antipiridoxina.—En algunos géneros de hongos superiores existen compuestos con actividad antipiridoxina, como la agaritina, de algunas especies del género *Agaricus* y la giromitrina de *Gyromitra esculenta* (20).

Antivitamina A.—Hay pocos compuestos que actúen como antivitamina A a nivel molecular. Liener (59) cita el citral y la lipoxidasa como compuestos con actividad antivitamina A.

Entre los productos de oxidación de la vitamina A con pentóxido de vanadio, se obtiene el, denominado «sustancia Z» que, suministrado a ratas *per os*, acelera la aparición de avitaminosis A e interfiere con el depósito de la vitamina en el hígado normal. La «sustancia Z» es un producto de sustitución del retinol y se considera una verdadera vitamina A.

Antivitamina D.—En la avena verde, en el heno y en el centeno, hay un factor soluble en disolventes orgánicos, insaponificable, y por tanto estable, que inhibe la actividad anti – raquítica de la vitamina D. Es muy probable que se trate de ß - caroteno o por lo menos que el ß - caroteno sea uno de los factores, quizás el más importante, responsable de la actividad antivitamina D de las hierbas y hojas verdes (20).

Antivitamina E.—De la alfalfa, se ha aislado una sustancia soluble en etanol, que es antagonista del tocoferol; en la soja existe anti vitamina E (18), y también las cenizas de la levadura *Torula*, contienen un factor, no identificado, que acelera la aparición de avitaminosis E en pollos.

Antivitamina K.—Los antagonistas de la vitamina K son sustancias naturales o de síntesis, que suministradas a los animales superiores inhiben la producción de protrombina y de otros factores de la coagulación (VII, IX y X), de manera reversible por administración de vitamina K. El único de tales antagonistas presente en la naturaleza es el dicumarol, que se ha aislado del trébol dulce (20).

2.1.2.4. Sustancias de acción polivalente

Los **taninos** aumentan la necesidad de proteínas, pero su capacidad de formar complejos con iones di y trivalentes disminuye la disponibilidad de Ca, Cu, Fe; se ha demostrado que la ingestión de té disminuye la disponibilidad de hierro de los alimentos. Además, los taninos contribuyen a aumentar la necesidad de vitaminas, disminuyendo las reservas hepáticas de vitamina A y la disponibilidad digestiva de la vitamina B_{12} (11).

Los taninos tienen la facultad de combinarse con las proteínas, rebajando el valor biológico de los alimentos al interferir con la utilización digestiva de las proteínas.

Diversos estudios, como el de Miyamoto y col., comentan las propiedades anticancerígenas de los polifenoles. Bravo, también se refiere su capacidad antioxidante, y a sus implicaciones beneficiosas en la salud.

La actividad polivalente se ha encontrado en lo que se denomina **fibra alimentaria**.

Algunos autores incluyen entre las sustancias de **acción polivalente,** además, de a las citadas, en este grupo, a las **hemaglutininas** (o lectinas). Las hemaglutininas se encuentran en semillas del género *Phaseolus*, *Vicia*, soja, lentejas, cacahuetes, patatas y hortalizas, hojas, raíces y tubérculos (18) (20) (21) (93). Producen inflamación de la mucosa intestinal y posterior destrucción de epitelios, y algunas de ellas se destruyen por cocción. Liener (94) cita los estudios sobre la incidencia de los tratamientos térmicos sobre las hemaglutininas.

3. SUSTANCIAS AJENAS AL ALIMENTO

Dada la amplitud del capítulo, en esta última parte, únicamente haremos mención de los marcadores o desnaturalizantes, los aditivos, y los auxiliares tecnológicos de fabricación, o coadyuvantes.

3.1. Marcadores o desnaturalizantes

Hay una serie de productos que, además de utilizarse como alimentos, tienen aplicaciones industriales. Para diferenciar entre el producto de calidad comestible y el industrial, se añade a éste un **marcador** o desnaturalizante que lo diferencia claramente del primero. Como marcadores o desnaturalizantes se utilizan ciertas aminas aromáticas, materias colorantes, etc., que se incorporan al producto alimentario. Desde el punto de vista nutricional el producto desnaturalizado ha adquirido las propiedades tóxicas del «marcador» y por tanto es **no es apto** para el consumo humano. La utilización del producto desnaturalizado como alimento provoca graves intoxicaciones.

En España, en 1981, se produjo una intoxicación masiva con 600 muertos y más de 25.000 enfermos graves, muchos de los cuales padecen aun graves secuelas, como consecuencia de un fraude consistente en comercializar como aceite de oliva comestible, un aceite de colza **desnaturalizado.** Los distintos efectos tóxicos produjeron lo que desde entonces se conoce como **«Síndrome Tóxico»** por aceite de colza desnaturalizado.

Los responsables del fraude y de la citada intoxicación masiva fueron unos comerciantes desaprensivos que importaron aceite de colza industrial desnaturalizado, para pagar menos derechos arancelarios que el aceite de colza comestible; posteriormente cuando estaba en España la mercancía, quisieron en su ignorancia transformar el aceite desnaturalizado en comestible, quitándole la anilina, pero no se dieron cuenta de que, durante el tratamiento que hicieron, la anilina se transformaba en oleoanilidas tóxicas al reaccionar con los ácidos grasos del aceite, y además se alteró por completo la composición química natural del aceite. Además, los afectados se intoxicaban con los nuevos productos tóxicos originados en el aceite durante su tratamiento o refinación.

El citado «Síndrome tóxico», como se llamó, dio lugar a un proceso Judicial, en el que intervinieron como Peritos de parte, los autores de este capítulo, junto a otros farmacéuticos (Técnicos Bromatólogos) que estudiaron detalladamente los trabajos realizados por diversos Organismos Oficiales, sobre un significativo número de muestras obtenidas en distintos establecimientos comerciales y otras facilitados por los propios afectados (95).

3.2. Aditivos alimentarios (96)

El Código Alimentario Español (97), en su capítulo XXXI, Sección 1ª, artículo 4.31.01, dice: «Se consideran aditivos todas las sustancias que puedan ser añadidas intencionadamente a los alimentos y bebidas, sin propósito de cambiar su valor nutritivo, a fin de modificar sus caracteres, técnicas de elaboración o conservación o para mejorar su adaptación al uso a que son destinados».

En la Reglamentación Técnico - Sanitaria se añade además: «Dichas sustancias, posean o no valor nutritivo, no se consumen normalmente como alimentos, ni se usan como ingredientes característicos de los mismos» (Real Decreto 3177/1983 de 16 de noviembre. B.O.E. del 28 de diciembre 1983, pág. 34.692).

Para que una sustancia pueda considerarse como aditivo debe estar permitida por el Código Alimentario Español y las Reglamentaciones complementarias del mismo, y así mismo estar incluida en las listas positivas correspondientes a los distintos alimentos.

En la definición se indica que se añaden «sin propósito de cambiar su valor nutritivo», ya que si así fuera habría que considerarlo como una «sustancia enriquecedora del valor nutritivo». Sirva como ejemplo el ácido ascórbico (Vitamina C) que si se añade como antiescorbútico hay que considerarlo como sustancia enriquecedora del valor nutritivo, pero si por el contrario se añade como antioxidante o como mejorador de la panificación, entonces se considera un aditivo, pues aunque tenga valor nutritivo, ni es el propósito de su adición, ni posteriormente persiste en el alimento después de la panificación, por ejemplo.

Los aditivos alimentarios pueden agruparse en 24 grupos (Directiva de la C.E.E. 89/107 de 21.12.1988).

3.3. Auxiliares tecnológicos de fabricación (coadyuvantes)

En 1978, el Comité del Codex sobre aditivos alimentarios (FAO/OMS) definió los Coadyuvantes tecnológicos como: «Compuestos empleados durante el tratamiento de los alimentos, que desaparecen seguidamente en una fase ulterior y por lo tanto no forman parte del producto terminado».

La Reglamentación Técnico - Sanitaria (española) los define como: «Aquellas sustancias o materias, excluidos aparatos y utensilios, que no se consumen como ingredientes alimenticios por sí mismos y que se emplean intencionadamente en la elaboración de materias primas, alimentos o sus ingredientes, para lograr alguna finalidad tecnológica durante el tratamiento o la elaboración, pudiendo dar lugar a la presencia no intencionada, pero inevitable, de residuos o derivados en el producto final. A efectos de esta Reglamentación no se consideran aditivos (B.O.E. 28.12.1983).

Tomando en cuenta la opinión del Comité FAO/OMS del *Codex Alimentarius*, podríamos hacer una lista de los distintos grupos de productos utilizados como auxiliares, que no han sido incluidos en la lista de los aditivos:

1. Catalizadores. 2. Clarificantes y coadyuvantes de la filtración. 3. Estabilizadores de la coloración. 4. Agentes de congelación. 5. Inmobilizadores y soportes de enzimas. 6. Disolventes. 7. Modificadores de cristalización de las grasas. 8. Floculantes. 9. Resinas cambiadoras de iones, membranas 10. Desmoldeadores. 11. Agentes de control de los microorganismos. 12. Agentes de lavado y de pelado. 13. Agentes nutritivos de levaduras. 14. Otros auxiliares diversos.

BIBLIOGRAFÍA

(1) CRUZ CRUZ, J. (1991): Alimentación y cultura. Antropología de la conducta alimentaria. EUNSA Ed. Universidad de Navarra. Pamplona.

(2) BADUI, S. (1986): Química de los alimentos. Alhambra Mexicana. S.A. México.

(3) BELITZ, H.D. y GROSCH, W. (1997): Química de los Alimentos. 2.ª ed. Ed. Acribia. Zaragoza.

(4) BRAVERMAN, J.B.S. (1980): Introducción a la Bioquímica de los Alimentos. Ed. El Manual Moderno. México.

(5) VILLANÚA, L. (1990): «El maravilloso mundo de los aromas». Instituto de España. Real Academia de Farmacia.

(6) ZAPSALIS, Ch. y BECK, R.A. (1986): Food Chemistry and Nutritional Biochemistry. John Wiley & Sons Inc. New York.

(7) VETTORAZZI, G. (1989): «Contaminación biótica y abiótica de los alimentos». *Alimentación. Equipos y Tecnología*. Marzo-abril. 193 - 201.

(8) BIBLIA (Libro de los números 11, 31, 34).

(9) MARTÍNEZ FORNÉS, A. (1999): *ABC*. Suplemento-Salud (27 - 03 - 1999, pág. 6).

(10) BOYD, E.M. (1977): Toxicity of Pure Foods. 4.ª ed. C.E. Boyd, M.D. Editor. CRC Press. Inc. Cleveland. Ohio.

(11) MITJAVILA, S. (1990): Sustancias naturales nocivas en los alimentos. En DERACHE, J. Coordinador. Toxicología y Seguridad de los alimentos. Ed. Omega. Barcelona.

(12) GONTZEA, I. y SUTZESCU, P. (1968): «Natural Antinutritive Substances in Foodstuffs and Forages». S. Kager Ed. Basilea.

(13) DERACHE, R. y DERACHE, P. (1997): «Ion nitrate et oxyde nitrique *NO en Nutrition et en Toxicologie». *Cahiers Nutrition Diététique* 32, 5, 283 - 293.

(14) L'HIRONDEL, J. (1993): «Les méthémoglobinémies du nourrison». *Cahiers Nutrition Diététique*. XXVIII 35-40.

(15) JAFFÉ, W.G. (1959): «Nuevas observaciones sobre Faseolotoxina». Boletín Sociedad Química. Perú 2, 144 - 155.

(16) JAFFÉ, W.G. (1968): «Factores tóxicos en leguminosas». *Archivos Latinoamericanos Nutrición*. XVII 3, 205.

(17) GRAHAM, H.D. y col.: The safety of Foods. Avi Publishing Co. Westport. Connecticut.

(18) ARORA, S.K. (Editor. (1983): Chemistry and Biochemistry of Legumes. Edward Arnold. Londres.

(19) MEAD y ALFIN-SLATER (1966): En: National Academy of Sciences. (1966). National Research Council: Toxicants ocurring naturally in foods. Publication 1354. Washington D.C.

(20) CONCON, J.M. (1988): Food Toxicology. Part A y B. Marcel Dekker, Inc. New York.

(21) Lindner, E. (1995): Toxicología de los alimentos. 4.ª ed. Ed. Acribia. Zaragoza.
(22) Cheftel, J-C., Cheftel, H.; Besaçcon, P. (1983): Introducción a la bioquímica y tecnología de los alimentos. Volumen II. Pág. 105. Editorial Acrivia. Zaragoza.
(23) Anónimo (1963): Wath's new in Food and Drug Research 36, 1.
(24) Schmidt Hebbel, H. (1969): Intoxicaciones por alimentos, su incidencia en la Higiene y Tecnología de los alimentos. Ed. Salesiana. Chile.
(25) Sinell, H.J. (1981): Introducción a la Higiene de los Alimentos. Ed. Acribia. Zaragoza.
(26) Dudrikova, E.; Sokol, J.; Burdova, O.; Turek, P. y CabadaJ, R. (1996): «Excretion of oxytetracycline residues by milk of cows with clinical mastitis during lactation period». *Veterinari Medicina* 41 (11): 329-333.
(27) McEwen, S.A. y McNab, W.B. (1997): «Contaminants of non-biological origin in foods from animals». *Revue Scientifique Technique L'Office International Epizooties*. 16 (2): 684-693.
(28) Takayuki, S. y Bjeldanes, L.F. (1996): Introducción a la Toxicología de los alimentos. Ed. Acribia. Zaragoza.
(29) Rusell (1968): En Graham, H.D. y otros (ver 23).
(30) Ariño, A. y Herrera, A. (1993): «Biotoxinas en los productos de la pesca. I. Ictiotoxismos». *Alimentaria*. Diciembre 35-41.
(31) Do, H.K.; Kogure, K.; Imada, C.; Noguchi, T.; Ohwada, K. y Simidu, U. (1991): «Tetrodotoxin production of actinomycetes isolated from marine sediments». *Journal Applied Bacteriology* 70: 464-468.
(32) Rodricks, J.V. y Pohland, A.E. (1986): Toxicidad natural de los alimentos. En Roberts, H.R. Sanidad Alimentaria. Ed. Acribia. Zaragoza.
(33) Rodríguez, J.D. (1957): «Alimentos y enfermedades parasitarias». *Revista Ecuatoriana de Higiene y Medicina Tropical* 14, 4.
(34) Ariño, A. y Herrera, A. (1993): «Biotoxinas en los productos de la pesca. II. Intoxicaciones por moluscos bivalvos». *Alimentaria*. Diciembre 43 - 47.
(35) Martín, R.; García, T.; Sanz, B. y Hernández, P.E. (1996): «Biotoxinas marinas: Intoxicaciones por el consumo de moluscos bivalvos». *Food Science Technology International* 2: 13 - 22.
(36) Salkowski, E. (1885): «Zur Kenntniss des Giftes der Miesmuschel (*Mytilus edulis*). *Archis. Pathology Anatomy Physiology* 102, 578.
(37) Boison, J.O. y Keng, L.J.Y. (1998): «Multiresidue liquid chromatographic method for determining residues of mono- and dibasic penicillins in bovine muscle tissues». *Journal AOAC International* 81 (6): 1113-1120.
(38) Israel, J. (1878): «Neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Mykosen des Menschen». *Archiv. Pathologische Anatomie Physiologie Klinische Medizin* 74, 16.
(39) Bär, F. (1966). «Spezielle toxische Stoffe in Lebensmitteln und Futtermitteln». *Medizin Ernährung* 7, 180 - 183 u. 202-206.

(40) FORGACS, J. (1966): «Types of mycotoxicity, ocurring in feeds and foods». *Food Technology*. 20, 750.
(41) MARTÍN, R.; HERNÁNDEZ, P.E. y SANZ, B. (1990): «Intoxicaciones alimentarias de origen fúngico». *Revista Agroquímica Tecnología Alimentos*. 30/3 315-333.
(42) DERACHE, R. (1989): «Les mycotoxines dans les aliments: Doses journalières admissibles (D.J.A.) et limites résiduelles minimales (L.M.R.). *Cahiers Nutrition Diététique*. XXIV, 463-472.
(43) NEAL, G.E. (1987): «Influences of metabolism: aflatoxin metabolism and its possible relationships with disease». En WATSON, D.H., Editor. Natural Toxicants in Foods. VCH Publishers. New York.
(44) SCHANTZ (1967): En: MATELES, R.I. y WOGAN, G.N. (1967): Biochemistry of some foodborne microbial toxins. M.I.T. Press. Cambridge.
(45) RAYMOND, W.D. (1966): «Mycotoxin problems in the United Kingdom and the tropics». *Food Technology*. 20, 904.
(46) VAN VEEN (1967): En: MATELES, R.I. y WOGAN, G.N. Biochemistry of some foodborne microbial toxins. M.I.T. Press. Cambridge.
(47) CALABRESE, A.I. y ASTOLFI, E.A. (1969): Toxicologia. Ed. Kapelusz. Buenos Aires.
(48) GARCÍA ROLLÁN, M. (1990): Setas venenosas. Intoxicaciones y prevención. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
(49) CALONGE, F.D. (1990): Setas (Hongos). Guía Ilustrada. 2.ª ed. Ed. Mundi-Prensa Madrid.
(50) BEHN, F. y JERARDINO, M. (1967): «Intoxicación con *Amanita gemmata* (Fr.) Gillet». *Nutrición, Bromatología, Toxicología*. Santiago de Chile.
(51) BENDER, A.E. (1987): «Effects on nutritional balance: Antinutrients». En WATSON, D.H. Editor. Natural Toxicants in Food. Progress and Prospects. VCH. Chichester.
(52) PARTEARROYO, M.A.; FERNÁNDEZ-QUINTANELA, A. y CID, C. (1995): «Sustancias antinutritivas en alimentos de origen vegetal. Su significado en la alimentación humana». *Alimentaria*. Noviembre, 115-120.
(53) ALI, R. y MUZQUIZ, M. (1998): «ANFs in tropical legume seeds for human nutrition». Recent Advances of Research in Antinutritional Factors in Legume Seeds and Rapeseed.
(54) SHAHIDI, F. (1997): «Beneficial effects and drawbacks of antinutrients and phytochemical in foods - An overview». *Antinutrients Phytochemicals in Food* 662: 1-9.
(55) LIENER, I.E. y KAKADE, M.L. (1969): «Protease Inhibitors». En: LIENER, I.E. Editor. Toxics Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press. New York.
(56) AKPAPUNAM, M.A. y SEFA DEDEH, S. (1997): «Jack bean (*Canavalia ensiformis*): Nutrition related aspects and needed nutrition research». *Plant Food Human Nutrition* 50 (2): 93-99.

(57) Weder, J.K.P.; Telek, L.; Vozari Hampe, M. y Saini, H.S. (1997): «Antinutritional factors in anasazi and other pinto beans (*Phaseolus* L.). *Plant Food Human Nutrition* 51 (2): 85-98.

(58) Hernández-Infante, M.; Sousa, V.; Montalvo, I. y Tena, E. (1998): «Impact of microwave heating on hemagglutinins, trypsin inhibitors and protein quality of selected legume seeds». *Plant Food Human Nutrition* 52 (3): 199-208.

(59) Liener, I.E. (1969): En: Watson, D.H. (Ed.) (1987): Natural Toxicants in Foods. VCH Publishers. New York.

(60) Morgan, M.R.A. y Coxon, D.T., en Graham (ver 17).

(61) Friedman, M. y Dao, L. (1992): *Journal Agricultural Food Chemistry*.

(62) Saito, K. y col. (1990): *Journal Chromatography*.

(63) Scheneider, L.S. (1996): «New therapeutic approaches to Alzheimer's disease» *Journal Clinical Psychiatry* 57 Suppl. 14 30-36.

(64) Whitehouse, P.J. (1999): «Cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Are they worth the cost? CNS - *Drugs* 11 (3): 167-173.

(65) Linder, M.C. (Ed.) (1988): Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. EUNSA. Ed. Universidad de Navarra. Pamplona.

(66) Shahidi, F.; Daun, J.K. y De Clercq, D.R. (1997): «Glucosinolates in Brassica oilseeds: Processing effects and extraction». *Antinutrients Phytochemicals in Food* 662: 152-170.

(67) Shahidi, F. y Wanasundara, P.K.J.P.D. 81997): «Cyanogenic glycosides of flaxseeds». *Antinutrients Phytochemicals in Food* 662: 171-185.

(68) Vanetten, C.H. (1969): «Goitrogens». En: Liener, I.E. Editor. Toxics Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press. New York.

(69) Montgomery, R.D. (1969): «Cyanogens». En: Liener, I.E. Editor. Toxics Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press. New York.

(70) Guil, J.L.; Rodríguez-García, I. y Torija, E. (1997): «Nutritional an toxic factors in selected wild edible plantas». *Plant Foods Human Nutrition*. 51 (2): 99-107.

(71) Guil-Guerrero, J.L.; Giménez-Giménez, A.; Rodríguez-García, I. y Torija-Isasa, M.ª E. (1998): «Nutritional Composition of *Sonchus* Species (*S. asper* L., *S. oleraceus* L. and *S. tenerrimus* L.). *Journal Science Food Agriculture* 76: 628-632.

(72) Guil, J.L.; Torija, M.ª E.; Giménez, J.J.; Rodríguez-García, I. y Giménez, A. (1996): «Oxalic Acid and Calcium Determination in Wild Edible Plants». *Journal Agricultural Food Chemistry* 44 (7): 1821-1823.

(73) Guil Guerrero, J.L.; Torija-Isasa, M.ª E. y Rodríguez-García, I. (1996): «Nutritional Composition of Leaves of Amaranth *(Amaranthus viridis* L.)» *Indian Journal Nutrition Dietetic*. 33: 106-114.

(74) Hanes, D.A.; Weaver, C.M.; Heaney, R.P.; Wastney, M. (1999): «Absorption of calcium oxalate does not require dissociation in rats». *Journal Nutrition* 129 (1): 170-173.

(75) PANKAJA, N. y PRAKASH, J. (1994): «Availability of calcium from kilkeerai (*Amaranthus tricolor*) and drumstick (*Moringa oleifera*) greens in weanling rats». *Die Nahrung.* 38 (2): 190-203.

(76) WEAVER, C.M.; HENAY, R.P.; NICKEL, K.P. y PACKARD, P.I. (1997): «Calcium Bioavailability from Oxalate Vegetables: Chinese Vegetables, Sweet Potatoes and Rhubarb». *Journal Food Science* 62 (3): 524-525.

(77) MARTÍNEZ, M.ª C. y TORIJA, M.ª E. (1979): «La ortiga en la alimentación. II. Contenido de calcio y ácido oxálico. Sus variaciones durante la cocción». *Anales de Bromatologia* XXXI, 3-4: 332-338.

(78) MOSHA y col. (1995): *Plan Foods Human Nutrition.*

(79) GONZÁLEZ-CASTRO, M.J.; ORUÑA-CONCHA, M.J.; LÒPEZ-HERNÁNDEZ, J. y SIMAL-LOZANO, J. (1997): «Effects of freezing on the organic acid content of frozen green beans and Padrón peppers». *Z. Lebensmittel. Untresuchun Forschung* A 204: 365-368.

(80) LABIB, A.A.S.; ABDELLATIFE, S.A. y OMRAN, H. (1997): *Plant Foods Human Nutrition* 50 (4): 333 - 347.

(81) MAHAN, L.K. y ESCOTT-STUMP, S. (1998): Nutrición y Dietoterapia, de Krause. 9.ª ed. McGraw-Hill Interamericana Ed. México.

(82) KOTSAKI-KOVATSI, V.P.; KOVATSI, L.; KOEHLER-SAMOUILIDOU, G. y BACOYANNI, E. (1998): «Effect of inositolhexaphosphoric acid (phytic acid) on the distribution of calcium and zinc in rat tissues». *Metal Ions Biology Medicine* 5: 233-237.

(83) RICKARD, S.E. y THOMPSON, L.V. (1997): «Interactions and biological effects of phytic acid». *Antinutrients Phytochemicals Food* 662: 294-312.

(84) GIBSON, R.S.; FERGUSON, E.L. y LEHRFELD, J. (1998): «Complementary foods for infant feeding in developing countries: their nutrient adequacy and improvement». *European Journal Clinical Nutrition* 52 (10): 764-770.

(85) GIBSON, R.S.; YEUDALL, F.; DROST, N.; MTITIMUNI, B. y CULLINAN, T. (1998): «Dietary interventions to prevent zinc deficiency». *American Journal Clinical Nutrition* 68 (2) Suppl. S: S484-S487.

(86) TRUGO, L.C.; MUZQUIZ, M., PEDROSA, M.M.; AYET, G.; BURBANO, C.; CUADRADO, C. y CAVIERES, E. (1999): «Influence of malting on selected componentes of soya bean, black bean, chikpea and barley». *Food Chemistry* 65 (1): 85-90.

(87) JOODS, S. (1998): «Effect of processing on nutritional and antinutritional factors of moongbean cultivars». *Journal Food Biochemistry*, 22 (3): 245-257.

(88) AYET, G.; BURBANO, C.; CUADRADO, C.; PEDROSA, M.M.; ROBREDO, L.M.; MUZQUIZ, M.; DE LA CUADRA, C.; CASTAÑO, A. y OSAGE, A. (1997): «Effect of germination, under different environmental conditions, on saponins, phytic acid and tannins in lentils (*Lens culinaris*)». *Journal Science Food Agriculture* 74 (2): 273-279.

(89) CHITRA, V.; SINGH, V. y RAO, P.V. (1996): «Phytic acid, in vitro protein digestibility, dietary fiber, and minerals of pulses as influenced by processing methods». *Plant Foods human Nutrition* 49 (4): 307-316.

(90) Gualberto, D.G.; Bergman, C.J.; Kazemzadeh, M. y Weber, C.W. (1997): «Effecte of extrusion processing on the soluble and insoluble fiber, and phytic acid contents of cereal brans». *Plant Foods Human Nutrition* 51 (83): 187-198.

(91) Somogyi, J.C. (1973): Antivitamins. En: Toxicants Occurring Naturally Foods, Commitee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council. National Academy of Sciences. Washington, D.C.

(92) Miyamoto, K.; Murayama, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. y Okuda, T. (1997): «Anticarcinogenic activities of polyphenols in foods and herbs». *Antinutrients Phytochemicals in Food* 662: 245-259.

(93) Jaffé, W.G. (1969): «Hemagglutinins». En: Liener, I.E. Editor. Toxics Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press. New York.

(94) Liener, I.E. (1974): «Phytohemagglutinins: Their Nutritional Significance». *Journal Agricultural Food Chemistry*. 22 (1): 17-22.

(95) Departamento de Bromatología, Toxicología y Análisis Químico Aplicado (Universidad Complutense de Madrid, 1981): Informe solicitado por el Juzgado Central de Instrucción n.º 3 de Madrid (José Bautista de la Torre, Rosario Garcia Olmedo y León Villanúa Fungairiño).

(96) Villanúa, L. (1985): Aditivos alimentarios. Ed. Fundación Española de la Nutrición. Serie Divulgación nº 4. Madrid.

(97) Código Alimentario Español (1968): Boletín Oficial del Estado (Colección Textos Legales, 1.ª ed. Madrid).

V. Los antioxidantes de los alimentos

MANUEL ORTEGA MATA

Académico de Número

1. INTRODUCCIÓN

La relación evidente entre el estrés oxidativo y numerosas patologías en el organismo humano, justifica el que se preste la máxima atención a los antioxidantes que, de forma natural, se pueden encontrar en los alimentos, con objeto de poder establecer las normas de consumo adecuadas, orientadas en su aspecto preventivo.

El trabajo se ha centrado de manera preferente en los antioxidantes derivados de compuestos fenólicos, cuyas actividades pueden ser cuantificadas haciendo uso de variados sistemas, tanto *in vitro* como *in vivo*, entre los que se destaca el que nos mide la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL).

Los polifenoles presentes en el aceite de oliva se estudian en primer lugar, por la implicación que tiene en la denominada **dieta mediterránea** siguiendo a continuación el grupo de verduras y legumbres. Otro capítulo está dedicado a las frutas con una especial atención a los pomelos, por presentar compuestos con actividades inhibitorias para enzimas de la familia de los citocromos p450, involucrados en el metabolismo de los medicamentos, así como frente a las glicoproteínas responsables de la resistencia de las células tumorales a los medicamentos quimioterápicos.

El siguiente capítulo lo ocupa las bebidas alcohólicas, en especial los vinos, cuyo contenido en polifenoles antioxidantes son los responsables al parecer, de lo que ha venido en denominarse **paradoja francesa**.

A las infusiones de té en sus distintas variedades se dedica otro capítulo, en el que se trata de establecer las posibles relaciones entre los compuestos antioxidantes que contienen y las demostradas actividades antimutagénicas.

El capítulo final es una breve descripción de la importancia para la industria alimentaria de la utilización de antioxidantes naturales en los procesos de manipulación y conservación de los alimentos.

* * *

En el momento actual, nadie duda que procesos incluidos en el área de la toxicología están afectando a nuestra vida diaria. Por citar sólo tres, nos fijaríamos en la calidad del agua, del aire y los componentes de los alimentos, en este último caso actuando positiva o negativamente en la salud humana. Una cuestión crítica al estudiar dichos procesos, es la de establecer con toda claridad los mecanismos que los regulan, lo que nos permitirá actuar positivamente en su control.

Procesos metabólicos en nuestro organismo humano pueden conducir a la formación de los denominados **radicales libres**, de los cuales pueden derivarse consecuencias de índole toxicológico potencialmente negativas, que podrían resumirse en las siguientes: a) uniones covalentes a macromoléculas celulares, b) escisión de las cadenas de ADN, c) generación de radicales oxígeno, y d) procesos de peroxidación lipídica.

Nuestro interés quedará circunscrito a los dos últimos aspectos que representaremos esquemáticamente.

Los radicales oxígeno se van a producir a partir del oxígeno molecular por sucesivos procesos de reducción monoelectrónica, con formación de radical anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo.

$$O_2 \xrightarrow{e^-} \overline{O}_2 \xrightarrow{e^- + 2H^+} H_2O_2 \xrightarrow[H_2O]{e^- + H^+} OH^* \xrightarrow{e^- + H^+} H_2O$$

El radical hidroxilo (OH*) es una especie química extremadamente reactiva que protagoniza procesos tanto de adición como de sustracción

con las moléculas constituyentes de los sistemas biológicos, lo que puede llevar consigo la alteración del equilibrio prooxidante/antioxidante que se desplaza hacia estados más oxidados. Ello puede afectar a cofactores enzimáticos, a proteínas y a los ácidos nucleicos, lo que tendrá su reflejo en alteraciones fisiológicas de índole diversa.

Está demostrado que numerosos productos químicos ejercen su acción tóxica en nuestro organismo por esta vía de producción de radicales oxígeno, y por citar algunos nos fijaremos en medicamentos del tipo de la nitrofurantoína, doxorubicina, dietil-estilbestrol, metronidazol, bleomicina, etc.

La peroxidación lipídica tiene también su explicación precisamente en la intervención de los radicales libres quienes, en presencia de oxígeno, pueden sustraer un átomo de hidrógeno de una molécula lipídica lo que conduce a la formación de hidroperóxidos lipídicos, de especial significación en la alteración de las membranas celulares, además de producir otros productos de degradación potencialmente tóxicos del tipo del dialdehido malónico.

De la producción de los radicales libres en los sistemas biológicos no sólo hay que responsabilizar a determinados xenobióticos, a los que antes hemos hecho referencia, sino que también son el resultado de procesos endógenos y como consecuencia de la reactividad de estos radicales libres son numerosas las patologías asociadas a los mismos, como por ejemplo determinados procesos cancerosos, inflamatorios, cardiopatías isquémicas, enfermedades neurodegenerativas, etc. También se postula, con el apoyo de datos experimentales, que la continuada producción endógena de los radicales, tiene un papel relevante en los procesos de envejecimiento (1).

Para contrarrestar los efectos nocivos de esta producción de radicales durante las funciones fisiológicas normales de nuestro organismo, se establecen en el mismo los correspondientes sistemas de defensa constituidos por los enzimas superóxido dismutasa, catalasas, glutation peroxidasas, glutation reductasas y el complejo de enzimas reparadoras de ADN.

A este sistema enzimático hay que añadir otra serie de moléculas antioxidantes entre las que se incluyen muy especialmente las proceden-

tes de nuestra alimentación como son: el α-tocoferol (vitamina E) el ácido ascórbico (vitamina C) el ß-caroteno y ese complejo mundo de los flavonoides. El estudio de estos últimos junto a otros componentes fenólicos de las plantas constituye en la actualidad uno de los temas de investigación más candentes por los prometedores resultados, no sólo en lo relativo a sus actividades antioxidantes, sino también por sus otros efectos biológicos como la inhibición de la agregación plaquetaria, su acción antimicrobiana, su efecto antiinflamatorio y sus, ya más conocidos, efectos protectores en las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad cancerosa.

No es de extrañar pues que Harbone (2) en una publicación de 1988, manifieste que en las plantas vasculares han sido identificados más de 4.000 flavonoides, y que el interés por su estudio se ponga de manifiesto con sólo consultar las bases de datos y comprobar que en el Chemical Abstracts y bajo el epígrafe de flavonoides y polifenoles había ya en 1994 cerca del millar de citas bibliográficas.

Químicamente los citados flavonoides son unos derivados hidroxilados, metoxilados y glicosilados del 2 fenil benzo [α] pirano, constituyendo las seis clases de compuestos en que se subdividen: flavonas, flavanonas, isoflavonas, flavonoles, flavanos y antocianinas.

También se encuentran en los alimentos otros compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes, y que en muchos casos aparecerán esterificando a los flavonoides, pero que no tienen la estructura del anillo del 2 fenil benzo [α] pirano.

2. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Tres ensayos clínicos usando suplementos nutritivos tenían como objetivo final el estudio de la prevención del cáncer de pulmón.

En 1994 se publicaron los resultados de α-tocoferol y ß-caroteno con la intervención de unos 29.000 hombres fumadores en Finlandia. Consistía en un suplemento diario de 20 mg de ß-caroteno, o de 50 mg de Vitamina E o ambos, durante 6 años. A otro grupo se le suministraba un placebo. En este período de tiempo ocurrirán 876 nuevos casos de

cáncer de pulmón, con el inesperado resultado que la incidencia era un 18% más alta entre los que tomaban el suplemento de ß-caroteno, e igualmente en lo referente a la mortalidad, que era un 8% superior en este último grupo. Para los otros grupos no había diferencias (3).

Otro estudio el PHS (Physicians'Health Study) (4) con 22.000 médicos de USA que recibieron al azar o 50 mg de ß-caroteno en días alternos o placebo, durante unos 12 años, con una incidencia de 170 nuevos casos de cáncer de pulmón, 82 en el grupo suplementado con ß-caroteno y 88 con placebo, diferencia que no es significativa. Tampoco se encontraba diferencia cuando se distinguía fumadores y no fumadores.

Un nuevo estudio el CARET (Carotene and Retino Efficacy Trial) (5) con 18.000 hombres y mujeres de alto riesgo, por ser fumadores o trabajadores con asbesto. Después de una media de 4 años con un suplemento diario de 30 mg de ß-caroteno y 25.000 UI de retinol, el ensayo fue suspendido 21 meses antes de lo programado a causa de los resultados observados, al producirse 338 nuevos casos de cáncer, con un riesgo relativo para los individuos que recibían suplemento de 1,28. Al darse el suplemento en combinación, no se pudo establecer la influencia en los resultados achacables al ß-caroteno o al retinol.

En otro estudio que comenzó en 1992 con 40.000 mujeres (Rower, 1996) se suprimió el suplemento de ß-caroteno al conocerse los resultados con CARET y PHS.

Vistos en conjunto los resultados de los ensayos, parece evidente que los suplementos de ß-caroteno, α-tocoferol y retinol no constituyen ningún beneficio preventivo, al menos para la incidencia del cáncer de pulmón, sino más bien lo contrario, especialmente en el ß-caroteno cuando se trata de fumadores.

No resulta fácil explicar estos efectos adversos, sobre todo si se tiene en cuenta que la ingestión diaria de 150 a 300 mg de ß-caroteno han sido perfectamente tolerados por más de quince años, para controlar los síntomas que caracterizan a la enfermedad de origen genético la protoporfiria eritropoyética.

Sin embargo, en el estudio ATBCCPS (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group) se pudo constatar que tras los

varios años de la ingestión suplementaria de ß-caroteno, su concentración media en suero pasó de 0,18 mg a 3 mg por litro. Si además tenemos en cuenta lo ya conocido sobre la transformación en el organismo humano del ß-caroteno a vitamina A (retinol) ello nos llevaría a que la concentración en el suero de los retinoides se vería incrementada, de manera muy especial en los grandes fumadores, lo que podría enlazar con los resultados de las experiencias en animales, que ponen de manifiesto que altas concentraciones de retinoides pueden promover más que prevenir el desarrollo del cáncer de pulmón (6).

El problema se complica todavía más pues en una revisión de los resultados, los autores del estudio llegan a la conclusión de que el aumento en la incidencia del cáncer de pulmón se produce únicamente en aquellos individuos de la cohorte que eran a la vez, grandes fumadores y grandes consumidores de alcohol. En otras palabras, que en los fumadores que no eran bebedores el suplemento de ß-caroteno no incrementaba la incidencia del cancer de pulmón, aunque tampoco tenía efectos preventivos.

Pese a lo poco alentador de los resultados anteriores y tomando como antecedente el trabajo realizado en China por Blot (7) según el cual **se demostraba la eficacia de una suplementación nutricional con ß-caroteno, vitamina E y selenio sobre la mortalidad total y por cáncer (especialmente carcinoma de esófago) en una población deficitaria**, Vázquez (8) nos presenta el programa SUVIMAX (Suplementación con Vitaminas y Minerales Antioxidantes), para evaluar la efectividad frente al placebo, de una combinación de vitamina C, α-tocoferol, ß-caroteno y minerales antioxidantes (selenio y zinc) sobre la morbimortalidad por cáncer y cardiopatía isquémica en la población general.

Como objetivos secundarios, no menos importantes que los anteriores, buscan conocer de qué manera influyen dichos suplementos en la incidencia de infecciones, cataratas, bienestar subjetivo y la utilización que hacen los participantes de los recursos sanitarios.

El trabajo tiene su origen en Francia, habiéndose adherido al mismo dentro de España, Cataluña en noviembre de 1997

La cohorte definitiva está constituida por 12.749 personas, de las cuales 7.679 son mujeres (de 35 a 60 años) y 5.056 hombres (de 45 a

60 años). De ellos, el 50% reciben una cápsula que contiene 6 mg de ß-caroteno, 30 mg de vitamina E, 120 mg de vitamina C, 20 mg de zinc en forma de gluconato y 100 µg de selenio. El otro 50% por el contrario, recibe un placebo.

Al no aportarse datos experimentales no es posible hacer ningún comentario, y nos limitamos a reflejar la conclusión que figura en el trabajo: *la envergadura del tamaño muestral, la estructura general del estudio y la magnitud de datos clínicos, biológicos, psicológicos, sociológicos y alimentarios que un seguimiento tan completo proporcionará contribuirán a aumentar los conocimientos científicos en muy diversas áreas y permitirán, con toda probabilidad, dar una respuesta sólida a los interrogantes actuales sobre los antioxidantes.*

3. MÉTODOS ANALÍTICOS RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD OXIDANTE Y LA ANTIOXIDANTE

A la hora de interpretar las conclusiones de cualquier trabajo de investigación, es evidente que en lo primero que debe uno fijarse es en las pruebas analíticas realizadas, lo que nos permitirá enjuiciar con criterio científico la aceptabilidad de tales conclusiones.

En el caso del tema que nos ocupa, se dispone en la actualidad de toda una serie de métodos analíticos que correctamente realizados, nos permiten conocer con toda precisión los dos aspectos fundamentales, la actividad oxidante de un determinado compuesto o, por el contrario, las actividades antioxidantes.

Ya conocemos a lo que conduce el daño oxidativo, por lo tanto los métodos analíticos nos tienen que permitir con precisión y exactitud, no sólo identificar la presencia de los compuestos resultantes sino también su valoración cuantitativa.

Es decir que si queremos conocer la existencia de un proceso de peroxidación en los lípidos de las membranas celulares, deberemos disponer de técnicas analíticas que nos permitan identificar los hidroperóxidos de fosfatidilcolina y de fosfatidiletanolamina. Y lo mismo si se trata de determinar los compuestos aldehídicos resultantes igualmente de dicha oxidación lipídica.

Para la valoración de las actividades antioxidantes se dispondrá de un sistema en el que se provoca la oxidación, en presencia o en ausencia de los compuestos a los que se les supone una acción protectora frente a la oxidación.

Resumiremos brevemente algunas de las técnicas más usadas en la actualidad.

Para el caso de la identificación y valoración cuantitativa de los hidroperóxidos de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, Suzuki y col. (9) hacen uso de un equipo de HPLC, que incorpora un detector de quimioluminiscencia. El paso previo de la extracción de los lípidos en las muestras problemas (por ejemplo membranas celulares), es de la máxima importancia, lo que puede efectuarse utilizando como solvente una mezcla de cloroformo y metanol, en la proporción de 2:1 v/v.

Los aldehidos, igualmente resultantes de los procesos oxidativos en los compuestos lipídicos, se valoran por técnicas espectrofotométricas usando como reactivo el ácido tiobarbitúrico, y expresando el resultado como un número que representa al conjunto de sustancias capaces de reaccionar con el ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), o como nanomoles de dialdehido malónico.

Para la determinación de la actividad antioxidante, como la que puede corresponder a los componentes de los alimentos, uno de los sistemas que se utiliza, es el que nos permite seguir paso a paso el proceso de oxidación de la lipoproteína sérica de baja densidad (LDL). Para ello (10) 0,1 mM de LDL se incuba a 37° C en una solución salina de fosfatos, añadiendo para iniciar la oxidación 1,6 mM de SO_4Cu. La formación de los dienos conjugados, producto de la oxidación lipídica, es seguida a intervalos de 4 minutos, midiendo la absorbancia en un espectrofotómetro equipado con un termostato donde van alojadas las cubetas.

Cuando el proceso se verifica en presencia de los productos problemas, zumos, extractos de verduras, bebidas alcohólicas, etc., la actividad antioxidante puede conducir a la anulación del proceso de oxidación, a la amortiguación del mismo y también al alargamiento del periodo de tiempo transcurrido hasta que se inicia la oxidación.

Una variante de esta técnica es la que utiliza cloruro cúprico (5 μM) y tras la incubación a 37° C por 1 a 4 horas, se valoran los aldehidos formados en la oxidación de la LDL con el reactivo de ácido tiobarbitúrico, y tras los pasos sucesivos de incubación en bañó maría por 30 minutos, y posterior centrifugación a 1.500 g durante 15 minutos, se mide la absorbancia de los sobrenadantes en un espectrofotómetro a 532 nm. Estos valores de absorbancia representan a los que hemos denominados TBA-RS.

Cuando los ensayos se verifican en presencia de los supuestos antioxidantes, es evidente que al menor número de TBA-RS, mayor será la actividad antioxidante del problema. También es frecuente representar dicha actividad por la IC_{50}, que no es más que la concentración del producto problema que es necesaria para inhibir en un 50% la oxidación de la LDL.

Otro sistema muy empleado, es aquel que hace un seguimiento de la oxidación de fosfolípidos, incorporados en liposomas multilamelares (11) que fueron preparados con los extractos problemas, o simplemente agua destilada para el ensayo control. A los liposomas así preparados, se le añaden 5 μM de SO_4Fe y se incuban a 25° C. A intervalos de tiempo convenientes, entre 0 y 36 horas, se determina la concentración de aldehidos formados, con el reactivo del ácido tiobarbitúrico. Los valores de la absorbancia representarían los número de TBA-RS, como muestra la figura 1

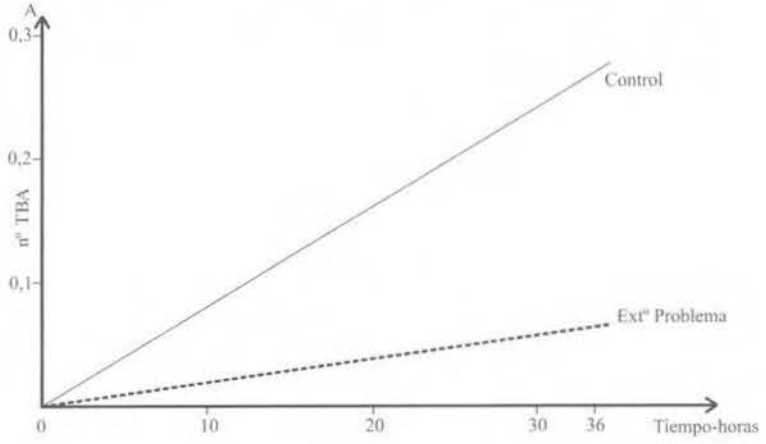


Figura 1.

Otro método ya clásico, es el que hace uso de la autooxidación térmica del ß-caroteno (0,2 mg/litro en cloroformo) en un matraz de fondo redondo que contiene 0,02 ml de ácido linoleico, 0,2 ml de Tween 20 y 0,2 ml de metanol al 80%, todo lo cual constituirá el sistema control.

Idéntica preparación llevan los sistemas problemas con la única variante que los 0,2 ml de metanol se sustituyen por los extractos de los alimentos, cuya actividad antioxidante se pretende valorar.

Tras la evaporación a sequedad del contenido de los matraces, bajo vacío, se añade a cada uno 50 ml de agua destilada convenientemente oxigenada, agitando la mezcla para formar una suspensión tipo liposoma, las cuales se someten a una autooxidación térmica a 50° C por 2 horas. Durante este tiempo se hace un registro de la absorbancia de las suspensiones con un espectrofotómetro, a 470 nm, a intervalos de 10 minutos.

La representación gráfica de dichos valores nos permitirá conocer la velocidad de degradación del ß-caroteno en ausencia [Vd(c)] y en presencia de los antioxidantes [Vd(p)]. Numéricamente se expresa la actividad antioxidante como el % de inhibición de la autooxidación en relación con el control.

$$AA\% = \frac{V_{d(c)} - V_{d(p)}}{V_{d(c)}} x100$$

En ocasiones (12) suele también representarse como un coeficiente de actividad antioxidante (CAA) por la fórmula:

$$CAA = \frac{A_{p(120)} - A_{c(120)}}{A_{c(0)} - A_{c(120)}} x1000$$

Donde:

$A_{p\ (120)}$ = absorbancia del sistema con antioxidantes a los 120 minutos

$A_{c(120)}$ = absorbancia del sistema control a los 120 minutos

$A_{c(0)}$ = absorbancia del sistema control a los 0 minutos

4. ACEITE DE OLIVA

La bien fundada hipótesis sobre los efectos beneficiosos que la denominada **dieta mediterránea** tiene en la salud humana, son atribuidos a que en la misma encontramos como uno de sus principales componentes el aceite de oliva. Ello significa la ingestión de grasas insaturadas en virtud de la alta proporción de monoinsaturados presentes en el aceite de oliva.

Con ser importante este hecho, no podemos en el momento actual dejar de significar el papel que otros componentes de la dieta pueden estar jugando en dicho efecto beneficioso, avalado todo ello por datos experimentales. Citemos entre ellos, la fibra alimentaria, las vitaminas y muy especialmente los flavonoides y demás componentes fenólicos.

Dado que estos últimos compuestos están presentes en el aceite de oliva, la elección de uno determinado rico en fenoles, contribuirá como preventivo en aquellas personas con riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

La concentración de compuestos fenólicos en un aceite de oliva es el resultado de la interacción de varios factores, destacando principalmente la variedad de la aceituna, su grado de maduración y las características climáticas de su cultivo. Los valores que se ven citados en la bibliografía sitúan su concentración alrededor de 1 g/kg, con gran variabilidad en dichos datos, debido especialmente a que para dicha valoración de compuestos fenólicos totales se recurre al empleo del reactivo de Folin-Ciocalteu que, como es sabido, no es específico de fenoles.

Sin embargo, si se recurre al análisis instrumental con el empleo del HPLC, el cromatograma nos permite identificar no menos de once compuestos distintos (13): ácido gálico, hidroxitirosol, tirosol, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido siríngico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, un isómero de la oleuropeína, un dialdehido del ácido elenólico unido al hidroxitirosol, un dialdehido del ácido elenólico unido al tirosol y el ácido cinámico.

La arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial y está reconocida como la primordial causa de muerte en el mundo. Un factor de

riesgo, como se sabe, es la existencia en la sangre circulante de un nivel elevado de la lipoproteína de baja densidad (LDL), pues la evidencia clínica parece coincidir en que la forma oxidada de esta lipoproteína (LDL_{ox}) es un componente esencial de las placas arterosclerótica. Todo aquello que evite dicha oxidación contribuirá, como ya hemos indicado, a la prevención de una enfermedad coronaria.

La capacidad antioxidante de los compuestos fenólicos del aceite de oliva está demostrada experimentalmente (14) en especial para el caso del hidroxitirosol y la oleuropeína, quienes inhiben la oxidación inducida por sulfato de cobre de la LDL, a concentraciones tan bajas como 10^{-6} M, conclusión a la que se llega por la valoración en el sistema experimental de las TBARS y de los correspondientes hidroperóxidos lipídicos.

Ensayos *in vivo* parecen confirmar el papel de los antioxidantes del aceite de oliva por la mayor resistencia a la oxidación de las LDL de conejos alimentados con aceite de oliva, en comparación con otro grupo alimentado con una preparación de triglicéridos que contiene una cantidad equivalente de ácido oleico (15).

Las concentraciones de estos compuestos antioxidantes en el aceite de oliva van a depender del proceso de elaboración, y se sabe, por ejemplo, que aquellos aceites obtenidos por centrifugación tiene contenidos más bajos de compuestos fenólicos al haber sido extraídos por las aguas calientes usadas en el proceso (16) de donde se deberían recuperar por el gran interés de dichos productos.

Es fácil de entender que los citados compuestos fenólicos contribuirán en la estabilidad frente a la oxidación de los propios aceites, hecho comprobado en la mayor estabilidad a la autoxidación del aceite de oliva virgen, rico en compuestos fenólicos. Resulta pues de interés, dada la complejidad de los compuestos fenólicos presentes en el aceite, el tratar de determinar la contribución de cada uno de aquellos en el citado proceso.

Gennaro y colaboradores (17) plantean la experiencia mediante el uso de un análisis termogravimétrico de las muestras de aceites, a los cuales se le adicionan los diferentes compuestos fenólicos en cantidades conocidas.

El fundamento de la técnica está en que en una termobalanza puede seguirse la variación en el peso de la muestra al aumentar la temperatura, de acuerdo con el programa de calentamiento. Lo que observaremos en un termograma tipo, será una ligera pérdida de peso por evaporación del solvente, y posteriormente, en el momento que se inicie la oxidación, un aumento de peso debido, precisamente, a la reacción de la muestra con el oxígeno durante dicho proceso.

Los datos numéricos que nos van a permitir valorar la resistencia a la oxidación serán: la temperatura en que se inicia el aumento de peso (T_i) y la temperatura en que la ganancia en peso es máxima (T_f). Con estos datos se calcula el % de ganancia en peso así:

$$\Delta\% = \frac{T_f - T_i}{T_i} x100$$

A título de ejemplo, reseñaremos los datos que figuran en dicho trabajo (17) para dos muestras de aceite:

Aceite de oliva pobre en fenoles (47,2 mg/kg):

T_i = 152,1°C T_f = 169,4°C $\Delta\%$ = 0,22

Aceite de oliva extra virgen (139.5 mg/Kg):

T_i = 161,2° C T_f = 173,0° C $\Delta\%$ = 0,12

En ellos puede observarse, como era de esperar, una mayor T_i para el aceite de oliva virgen, representativo de su mayor resistencia a la oxidación y un menor $\Delta\%$ igualmente demostrativo de la mayor resistencia a la autooxidación.

Los ensayos con la adición de los compuestos fenólicos permitieron comprobar el efecto protector de la oleuropeína, y del hidroxitirosol, caracterizados químicamente por ser compuestos difenólicos en posición orto, y la nula actividad de, por ejemplo, el tirosol y el ácido cafeico. Todo ello demostrativo de la estrecha relación entre estructura química y actividad antioxidante de los polifenoles.

A la vista de estos resultados es necesario insistir en el interés que puede tener la recuperación de estos polifenoles de las aguas residuales

de la elaboración de los aceites de oliva, precisamente ante la gran demanda de antioxidantes naturales por la industria alimentaria.

5. VERDURAS Y LEGUMBRES

Hay unos datos que se remontan a 1971, según los cuales la ingestión diaria de flavonoides en la dieta de los habitantes de los Estados Unidos era de 1 g, expresados en quercetina.

Sin embargo, estudios posteriores con técnicas analíticas más refinadas reducían esta cifra a 12,9 mg (18) y en otro estudio sobre la dieta en Holanda, en la que analizaban el contenido de cinco flavonoides concretos (quercetina, kaempferol, miricetina, luteolina y apigenina) la cifra media diaria del conjunto de ellos era de 23 mg (19).

Es evidente el papel importante que en la cantidad y calidad antioxidante de los compuestos fenólicos totales de nuestra dieta tendrán las verduras y legumbres, por su participación mayoritaria en la misma.

Hay un trabajo que puede servirnos de referencia para nuestra dieta, en el que se estudia el contenido en compuestos fenólicos totales de una serie de verduras y legumbres, y teniendo en cuenta el consumo medio en la dieta de estos componentes en Estados Unidos, llegan a la conclusión de que los compuestos fenólicos ingeridos diariamente a través de ellos era de 218 mg, expresados en este caso en equivalentes a catequina (20).

Las muestras obtenidas de los supermercados convenientemente tratadas, les permite determinar los compuestos fenólicos totales en las muestras en su estado natural, y tras la desecación de las mismas. Igualmente la técnica de extracción les permite conocer los compuestos fenólicos libres, y conocido el total de ellos establecer el % de dichos compuestos conjugados.

A título de ejemplo, y ordenados en función de su contenido en compuestos fenólicos totales para el producto en su estado natural, tenemos los siguientes valores:

	Compuestos fenólicos totales µmol/g
Acelgas	53,4 ± 7,6
Cebolla (roja)	41,0 ± 9,9
Broccoli	40,6 ± 22,3
Espárragos	40,2 ± 13,3
Judías (arriñonadas)	35,9 ± 8,2
Ajos	34,3 ± 11,0
Judías (pintas)	31,9 ± 5,7
Espinacas	27,6 ± 13,4
Pimienta	26,1 ± 6,0
Cebolla (amarilla)	22,9 ± 1,4
Setas	22,5 ± 3,7
Coliflor	20,9 ± 8,8

Con valores inferiores le siguen los cereales, las coles, el tomate, la lechuga, el pepino, la zanahoria, la batata, el apio y la patata.

Una forma de establecer la calidad del poder antioxidante de estos productos, es a través de la determinación del valor de IC_{50}, que representa como sabemos la concentración de fenoles en los correspondientes extractos que son capaces de inhibir el 50% de la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL + VLDL). Un valor bajo de IC_{50} nos estará indicando un mayor poder antioxidante y así han encontrado que la cebolla (amarilla) con IC_{50} de 0,20 µM se situaría en primer lugar, y la patata con 0,25 µM en segundo lugar en cuanto a calidad, aunque el contenido en compuestos fenólicos era muy bajo. Valores mayores del IC_{50} tienen ya los espárragos (0,28 µM), la cebolla roja (0,38 µM), el tomate (0,39 µM), el ajo (0,41 µM), judías (0,58 µM)., zanahoria (0,69 µM), etc.

Es interesante señalar que estos valores del IC_{50} son comparables con los que tienen flavonoides puros del tipo de la quercetina (0,224 µM) o la rutina (0,512 µM), y mejores que los de la vitamina C (1,45 µM), la vitamina E (2,40 µM) o el ß-caroteno (4,30 µM).

Para profundizar más en la calidad de los antioxidantes los autores recurren a los ensayos efectuados en un trabajo anterior (27) en el que

utilizan lo que denominan un modelo *in vitro* de oxidación para las enfermedades cardiacas.

En esquema, el plasma humano al que se le añade los flavonoides en solución acuosa o metanólica, a concentraciones de 50, 100 y 200 µM, se incuba a 37° C durante una hora. Una muestra de plasma sólo con el solvente servirá de control.

Finalizada la incubación se procede a la extracción de las lipoproteínas LDL y VLDL, que se someten a oxidación por SO_4Cu, siguiendo el curso de la misma a 37° C mediante la medida de la absorbancia a 234 nm que nos registra la formación de dienos conjugados productos de la oxidación. Con estos datos, se puede determinar gráficamente el tiempo de latencia antes del inicio de la oxidación. Con ello se busca conocer la capacidad de enlace de los flavonoides a las LDL y VLDL, lo que puede ser indicativo de la posible acción protectora que pueden tener *in vivo* los citados flavonoides, representándolo por su índice, el CLT_{50} en µM. A título informativo citaremos que dicho índice para el galato de epigalocatequina (flavonol) es 41,7 µM; el del resveratrol es de 59,1 µM, el de la quercetina (flavonol) es de 59,3 µM, y el de la vitamina E es de 54,4 µM.

La gran dificultad con la que nos vamos a encontrar a la hora de interpretar y comparar trabajos similares al anterior, es la gran variabilidad en los resultados, debido preferentemente a que se están utilizando variedades distintas de la misma especie botánica, recolectadas en diferentes épocas del año, en distintas fases de maduración, etc. Todo lo cual podrá influir en el contenido total de los compuestos fenólicos.

Confirmación de los anterior lo encontramos en el trabajo de Crozier y colaboradores (22) quienes al determinar los flavonoides contenidos en el tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill), en particular la quercetina en su forma conjugada, encontraron para los de procedencia holandesa (variedad Trust) unos valores que oscilaban entre 2,2 y 6,8 µg g^{-1}, con los más altos para los adquiridos en el mes de agosto y el más bajo en el mes de junio.

En el caso de los tomates de procedencia española (variedades Assun y Daniella) los valores oscilaron entre 2 y 8,7 µg g^{-1}, mientras que los

encontrados en la variedad Paloma oscilaron entre 23 $\mu g\ g^{-1}$ para unos adquiridos en el mes de agosto de 1995 y los 203 $\mu g\ g^{-1}$ de los adquiridos en el mes de enero. Altos valores encontraron también en unos de procedencia inglesa, la variedad Favorita, con un contenido en quercetina entre 17 y 77 $\mu g\ g^{-1}$.

Otra especie estudiada ha sido la cebolla (*Allium cepa* L.) en la que comprueban que la variedad roja tiene un contenido en quercetina de 205 $\mu g\ g^{-1}$ en el producto fresco, mientras que la variedad blanca presentaba variaciones estacionales muy manifiestas con valores entre 185 y 634 $\mu g\ g^{-1}$.

La lechuga (*Lactuca sativa* L) por su parte, al igual que el tomate y la cebolla, sus extractos no contienen flavonoides libres, pero sí quercetina tras la correspondiente hidrólisis. Aquí también se pone de manifiesto las grandes variaciones en el contenido de quercetina, según la variedad de que se trata. Así por ejemplo, cuando se considera la lechuga entera, y siempre referida a su estado fresco, la variedad Cortina tiene tan sólo $11 \pm 0{,}5\ \mu g\ g^{-1}$, mientras que la denominada «Green Salad Bowl», su contenido en quercetina es de $147 \pm 5{,}2\ \mu g\ g^{-1}$.

Otro dato interesante a señalar es que cuando se analizan separadamente las hojas exteriores de las interiores se encuentran variaciones muy significativas, como ocurre con la variedad que denominan «Marvel of Four Seasons», con un contenido de $228 \pm 29\ \mu g\ g^{-1}$ en las hojas exteriores frente a $22 \pm 2{,}3$ para las interiores. Y lo mismo que para la denominada «Lollo Rosso» variedad Malibu, con hojas como la anterior variedad de color rojo, que sus concentraciones son respectivamente 911 ± 27 y 450 ± 17.

Si bien es interesante el conocer el contenido en los alimentos frescos de determinados compuestos, la norma aceptada internacionalmente en el momento actual para establecer la verdadera ingestión por la dieta, es que la determinación de los contenidos debe hacerse en los alimentos cocinados listos para ser ingeridos. Con ese objeto los autores determinan el contenido en quercetina que permanece en el producto después de someter a 10 gramos de la muestra que se fríen en 10 ml de aceite de girasol durante 2,5 a 3 minutos para el tomate o 5 minutos para la cebolla. Igualmente otras muestras semejantes se mantienen en 250 ml

de agua en ebullición durante 15 minutos, y finalmente las mismas cantidades de los productos frescos se colocan en recipiente de vidrio con 10 ml de agua, que se introducen cerrados, en un horno de microondas con una potencia de 800 W, durante 1,3 minutos para el tomate y 2,5 minutos para la cebolla.

El comportamiento es similar tanto para el tomate como para la cebolla, al comprobarse que al ser hervidos el tomate pierde el 82% del contenido inicial en quercetina y la cebolla el 75%. En el horno de microondas las pérdidas respectivas fueron 65% y 64%, y finalmente, tras la fritura las pérdidas se reducían a sólo el 35% y al 21% respectivamente.

* * *

No debemos olvidar que el interés por estos compuestos fenólicos está centrado en sus actividades antioxidantes, de ahí la necesidad de conocer el comportamiento de los mismos frente a los radicales oxígeno y los radicales hidroxilos independientemente. A estas determinaciones dedican su trabajo Cao y colaboradores (23) mediante el uso de un sistema con el compuesto 2.2'-azobis(2-amidinopropano)dihidrocloruro (AAPH) como generador del radical peroxilo; de otro sistema con Cu^{2+} +H_2O_2, como generador del radical hidroxilo y finalmente otro que utiliza sólo el Cu^{2+}. Este último se justifica por el hecho de que la formación en nuestro organismo de los radicales hidroxilos está catalizada por el hierro, de manera preferente y por el cobre en menor extensión. De ahí el interés por conocer la capacidad secuestrante de los compuestos fenólicos por estos cationes, inhibiendo por tanto la actividad oxidativa.

Lo destacable del trabajo es que no sólo podemos conocer la actividad antioxidante de las diferentes especies vegetales, por la inhibición que producen en los sistemas indicados, sino que también por la suma de las actividades se puede establecer un escalafón de mayor a menor actividad antioxidante.

La lista se inicia con el ajo y le siguen, espinacas, coles de Bruselas, bróccoli, acelgas, pimienta, cebolla, cereales, berenjenas, coliflor, patatas, coles, lechugas, zanahoria, apio y pepino.

Un aporte más en el estudio de este complejo campo de los antioxidantes en los productos alimenticios, lo tenemos en el trabajo de Gazzani y colaboradores (24) en el que se plantea conocer las variaciones de las actividades antioxidantes cuando el producto se mantiene a temperaturas diferentes durante tiempos programados.

En el trabajo, para evitar las alteraciones que puedan tener su origen en los procesos de extracción, opera simplemente con los jugos de las distintas especies vegetales obtenidos tras la homogeneización del producto, centrifugación para la separación de los jugos y posterior filtración. Se controlan tanto el volumen del jugo obtenido como el pH de los mismos. Todo el proceso se ha verificado a la temperatura de 2° C.

De los jugos obtenidos se hacen tres porciones, una de ellas se almacena a 2° C, la otra a temperatura ambiente (25° C) y la tercera en baño maría (102 ± 0,5° C) y a los tiempos de 10, 20 y 30 minutos se determinan las actividades antioxidantes con el sistema de ß-caroteno-ácido linoleico.

Reseñaremos por su interés algunos de los resultados obtenidos en la tabla siguiente:

Muestra vegetal	*Tratamiento térmico* °C	*% actividad antioxidante a los tiempos*		
		10 min	*20 min*	*30 min*
Setas *(Psalliota campestris)*	2	87	92	96
	25	78	92	94
	102	93	94	95
Zanahoria (*Daucus carota* L)	2	—57	11	64
	25	24	37	75
	102	37	50	77
Ajos *(Allium sativum* L)	2	—90	—6	42
	25	—89	11	56
	102	26	54	76
Tomates *(Lycopersicon esculentum Mill.)*	2	—621	—341	—175
	25	—648	—319	—106
	102	—261	—101	—53

Además de las especies vegetales incluidas en la tabla, también figuran en el trabajo los resultados de otras especies como: coliflor (*Brassica oleracea* L) apio (*Apium graveolens* L.) berenjenas (*Solanum melongena* L.) cebolla (*Allium cepa* L.) col (*Brassica oleracea* L. var. alba) patata (*Solanum tuberosum* L.) pimiento (*Capsicum annuum* L.) y calabaza (*Cucurbita pepo* L.).

El análisis de los datos encontrados para la actividad antioxidante de los jugos, pone de manifiesto que, de manera general, dicha actividad se incrementa con el tiempo de incubación, al pasar de los 10 min a los 30 min, y también que la temperatura puede tener un marcado efecto en el valor final. Efectivamente, cuando el % de actividad aparece con signo negativo ello significa que la actividad del jugo vegetal es pro-oxidante, y en los ejemplos que hemos incluido en la tabla podemos ver que la zanahoria es pro-oxidante en los primeros 10 minutos a 2° C (–57%) para pasar a comportarse como antioxidante a los 20 minutos (11%) y más aún a los 30 minutos (64%). El mismo efecto puede verse en los ajos.

Sin embargo, en los tomates la actividad pro-oxidante de su jugo, se mantiene hasta el máximo tiempo estudiado y a todas las temperaturas, pues aunque disminuye sustancialmente no llega a desaparecer. Ello puede significar que mientras los compuestos oxidantes de las otras especies vegetales, del tipo de las peroxidasas, son termolabiles no lo son en el caso del tomate.

Es evidente que la gran incógnita que se plantea a la vista de estos resultados, es poder conocer si las actividades antioxidantes de los flavonoides *in vitro* frente a las LDL y VLDL, no se verán afectadas *in vivo* por los compuestos pro-oxidantes presentes en los vegetales utilizados en nuestra alimentación, con tan alta estabilidad de algunos, como la demostrada en el tomate.

Un ejemplo más de la dificultad que nos vamos a encontrar a la hora de establecer criterios válidos para el mejor aprovechamiento de las actividades antioxidativas de los productos vegetales que venimos estudiando, lo tenemos en un trabajo (25) con varias especies del género *Allium* (*A. sativum* L., *A. bakeri* L., *A. odorum* L. *A. tuberosum* Rottler, *A. fistulosum, A. cepa* L. y *A. ascalonicum* L.) en cuyos extractos acuo-

sos comprueban que el tratamiento de los mismos a 25, 65 o 100° C, reduce sus respectivas actividades antioxidantes. Lo mismo ocurre si los productos convenientemente troceados son suspendidos en agua destilada acidificada hasta pH = 2 durante 15 minutos. Por el contrario si el pH se ajusta a valores de 4, 6 u 8, no hay variación de las actividades antioxidantes, y lo mismo ocurre si se sustituye el agua destilada por soluciones de ClNa de concentraciones 0,2 M o 0,4 M.

Si se hace el tratamiento combinado del calor y pH = 2, la disminución de la actividad antioxidante es bien manifiesta, y según los autores cabe la posibilidad de que con ello se esté aumentando la actividad prooxidante de estos productos vegetales, lo que volvemos a insistir, deberá tenerse en cuenta a la hora de la preparación de estos alimentos, como integrantes de posibles dietas protectoras.

6. FRUTAS

En las frutas, por lo general, vamos a encontrar una buena fuente de sustancias antioxidantes habiéndose fijado la atención preferente en el contenido de las mismas en vitamina C, vitamina E y ß-caroteno.

Sin embargo, cuando se determina la actividad antioxidante de una serie de ellas (26) resulta evidente que no puede ser atribuida a los compuestos vitamínicos citados, sino que la mayor actividad debe ser responsabilidad de los compuestos fenólicos presentes en las mismas.

A título orientativo, según citan los autores del trabajo, la actividad antioxidante que puede ser atribuida a la vitamina C, es por lo general inferior al 15% de la actividad antioxidante total hallada para las distintas especies de frutas. De ahí el interés por identificar los flavonoides contenidos en las mismas, incluyendo flavonas, isoflavonas, flavononas, antocianinas, catequinas e isocatequinas, para así poder valorar el papel que están representando en nuestra dieta.

Para la preparación de las muestras para su análisis, se utilizaba la parte comestible de la fruta, es decir que se prescindía de la piel en las naranjas, pomelos, manzana, pera, kiwi, banana y melón, mientras que se usaban enteras en las uvas, fresas y ciruelas. Una porción de la fruta,

se homogeneizaba en una batidora con agua destilada en la proporción 1:2 p/v, y se centrifugaba a 4500 g durante 15 minutos a 4° C. El sobrenadante se utilizaba directamente para la determinación de la actividad antioxidante, y la pulpa sedimentada se sometía a una extracción con acetona a temperatura ambiente durante 30 minutos. El extracto acetónico se recogía centrifugando a 4.500 g por 15 minutos y 4° C. El sobrenadante se utilizaba para la determinación de la actividad antioxidante. La suma de ambos valores constituirá la actividad antioxidante total de la fruta en cuestión.

Los resultados obtenidos les permiten ordenar las frutas analizadas de mayor a menor capacidad antioxidante, de la siguiente forma: fresa, ciruela, naranja, uvas rojas, kiwi, pomelo rosado, uvas blancas, banana, manzana, pera y melón.

Los valores vienen a demostrar que sobre la base de frutas frescas, las fresas tienen una capacidad antioxidante total que es dos veces superior a la que corresponden a las naranjas y uvas rojas, siete veces superior a las de manzanas y bananas, once veces las de las peras y dieciséis veces la del melón, referido todo ello por gramo de material.

También es interesante señalar que en la mayoría de las frutas analizadas, el extracto acetónico de la pulpa insoluble apenas contribuye con el 10% de la capacidad antioxidante total.

No faltan trabajos destinados al estudio de compuestos pertenecientes a la gran familia de los flavonoides, que forman un grupo homogéneo. Tal es el caso de las antocianinas, colorantes naturales ampliamente distribuidos entre las frutas, constituidos químicamente por un aglicón (antocianidina) glicosilado, bien por glucosa o por ramnosa, xilosa, galactosa, arabinosa o fructosa. La mayor distribución de las antocianidinas, son las conocidas por delfinidina, cianidina, pelargonidina, malvidina y peonidina, quienes proporcionan a las frutas y otros vegetales colores y tonalidades diferentes.

Wang y colaboradores (27) estudian las actividades antioxidantes de un conjunto de 14 antocianinas, tratando de establecer relaciones entre la estructura química y las citadas actividades. Efectivamente, han podido demostrar que la pelargonidina, malvidina y peonidina, con un sólo

sustituyente OH, tienen menor actividad antioxidante que la cianidina con dos sustituciones OH en su anillo.

Del mismo modo, el tipo de glicosidación influye en la citada actividad antioxidante, pues por ejemplo para el caso de la cianidina, se aumenta su capacidad antioxidante por la unión con la glucosa o la ramnosa, mientras que la disminuye la galactosa.

Grandes cantidades de antocianinas se encuentran en la piel de las uvas rojas, siendo la principal la malvidina-3-glucósido, que luego encontraremos en los vinos tintos.

* * *

Una propiedad de la mayor importancia desde el punto de vista fisiológico, no citada hasta ahora en lo aquí tratado sobre los compuestos fenólicos, es el papel de inhibidores enzimáticos que, en ciertos casos con una gran selectividad, vamos a encontrar en las especies cítricas.

Nos vamos a referir concretamente a los enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas. La primera de ellas es la responsable de la formación en las plaquetas de los tres mayores metabolitos del ácido araquidónico, el tromboxano ß$_2$ (TXB$_2$), el ácido 12-hidroxi 5,8,10,14-eicosatetraenoico (12HETE) y el ácido 12-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico. El paso posterior del TXB$_2$ a su forma activa tromboxano A$_2$ induce al proceso de agregación plaquetaria; de ahí que todo inhibidor de la ciclooxigenasa se comportará teóricamente como un antiagregante plaquetario.

Igualmente, metabolitos de la lipooxigenasa están involucrados al parecer en la formación de los ateromas y finalmente, metabolitos de ambas enzimas juegan el papel de inductores en determinados procesos cancerosos en la piel.

Es evidente a la vista de lo anterior, el importantísimo papel que pueden jugar los inhibidores enzimáticos presentes en las frutas incorporadas a nuestra dieta alimenticia, en la prevención de procesos trombóticos, arterioescleróticos y en la propia carcinogénesis.

Nogata y colaboradores (28) han realizado un estudio con 42 especies del género *Citrus* en los que determinan las actividades inhibitorias

frente a las ciclooxigenasas y lipooxigenasas en plaquetas procedentes de sangre de ratas Wister-King.

Para ello, diseccionan los frutos en cuatro partes, *albedo, flavedo,* pulpa y zumo, y tras el conveniente proceso extractivo, valoran la actividad inhibitoria utilizando un sustrato de (1-^{14}C) ácido araquidónico, por la formación de sus metabolitos TXB_2 y 12-HETE.

A título informativo y para que pueda apreciarse la selectividad de las especies de citrus en su poder inhibitorio, representamos en la tabla siguiente, los valores de las capacidades inhibitorias (IC_{50}), para el extracto de *albedo*

Especie	IC_{50} *(µg/ml)*	
	Ciclooxigenasa	*Lipooxigenasa*
C. lumia	24	275
C. suhuiensis	50	592
C. limetta	66	302
C. medica	67	>1000
C. aurantium	360	56
C. tachibana	810	80
C. leiocarpa	>1000	89

El trabajo también aporta datos sobre la influencia del grado de maduración de la fruta en sus capacidades inhibitorias.

Dentro de estas actividades inhibitorias de enzimas, es obligado referirse a una muy particular, por su aparente especificidad, que presenta el pomelo al interferir en la actividad terapéutica de diferentes medicamentos.

La primera referencia bibliográfica pone de manifiesto la interacción con los bloqueadores de los canales de calcio, concretamente el felodipino y el nifedipino (Adalat) (29).

El mecanismo de esta interacción está en el hecho de que determinados flavonoides presentes en el pomelo, inactivan o inhiben a deter-

minadas isoenzimas del citocromo p450, concretamente la CYP1A2, CYP3A3 y la CYP3A4. Esta última en concreto la vamos a encontrar en las células de la pared del intestino delgado, siendo la responsable del proceso metabólico del primer paso de aquellos medicamentos que sean sustrato de dicha isoenzima.

En principio se ha supuesto que el principal flavonoide del pomelo la naringina, pudiese ser el responsable, aunque luego se comprobó que la actividad inhibidora corresponde a un metabolito del mismo producido por las bacterias intestinales, la naringenina. Sin embargo, al comprobar que dichos compuestos independientemente no manifiestan la misma actividad que cuando forman parte del zumo de pomelo, se siguieron nuevas investigaciones, que pusieron de manifiesto el papel que están jugando también en el proceso las furanocumarinas, potentes inhibidores específicos de la CYP3A4 en ensayos *in vitro*.

Para que se pueda tener una idea concreta de las consecuencias de la interacción, bastaría con fijarse en los datos farmacocinéticos que se han encontrado en grupos de pacientes y en voluntarios sanos, a los que se le administran los bloqueadores de canales de calcio, conjuntamente con zumo de pomelo. Se pudo comprobar que el dato del área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) y la concentración máxima ($C_{máx}$), variaban significativamente al compararlos con los que ingerían el medicamento simplemente con agua.

Concretamente, para el felodipino el valor medio de incremento del AUC era del 240%, con un valor máximo de un 600%, mientras que el C_{max} se incrementaba entre 179% y 245%, sobre el valor de referencia. Para el nifedipino (Adalat) también derivado de la dihidropiridina, el incremento en AUC se situaba entre el 108% y 169%. Otros derivados presentaron los valores siguientes: amlodipino, entre el 80 y 155%, nitrendipino entre 64 y 158% y nisoldipino entre 81 y 682%. Datos que nos ponen de manifiesto las marcadas variaciones interindividuales para este proceso de interacción (29, 30, 31, 32, 33, 34) y que nos hablan de su importancia por las repercusiones clínicas que de ellas pueden derivarse.

En el grupo de medicamentos antihistamínicos encontramos otro ejemplo de interacción, que puede resultar muy peligrosa.

Se trata de la terfenadina (Seldane) muy usado por sus características de no producir somnolencia y actuar como sedante. Él es bien absorbido tras la ingestión y sufre una casi completa eliminación presistémica por el CYP3A4, con formación de dos principales metabolitos, el carboxilato de terfenadina y el azaciclonol. Por esta circunstancia, lo normal es que la terfenadina no pueda ser detectada en el plasma, y es precisamente el carboxilato el que confiere la actividad antihistamínica *in vivo*.

Con estas características era previsible que el zumo de pomelo aumentara sustancialmente la biodisponibilidad de la terfenadina. Efectivamente, hay una cita (35) referida a un paciente de 29 años con una rinitis alérgica tratada con terfenadina quien, con ocasión de haber ingerido dos vasos de zumo de pomelo, sufrió un colapso y falleció. Analizada la concentración de terfenadina en el plasma su valor se elevaba a 35 ng/ml y el de su metabolito carboxilado a 130 ng/ml, niveles que se encuentran dentro de los valores que se conocían para casos previos de arritmias mortales causadas por este medicamento.

Para evitar estos efectos negativos, como ya se hace con el Adalat, el laboratorio preparador alerta en la literatura que acompaña al medicamento de que no debe ingerirse con el zumo de pomelo.

Siguiendo con el estudio de los medicamentos metabolizados por el CYP3A4, nos referiremos ahora a uno que se encuentra en la primera línea de la terapéutica de la hipercolesterolemia, la lovastatina, que se comporta como un pre-medicamento y que requiere de un proceso hidrolítico para transformarse en el lovastatin ácido, responsable de la acción medicamentosa. Efecto secundario de este medicamento es su toxicidad para el músculo esquelético.

Pues bien, en un trabajo realizado con voluntarios sanos (36) puede comprobarse que al ingerirse con zumo de pomelo el C_{max} del lovastatin en el suero se incrementaba 12 veces, en relación a la toma del medicamento con agua, y lo mismo el AUC que se incrementaba 15 veces.

Dado pues el peligro de toxicidad para el músculo esquelético, los autores recomiendan no usar zumo de pomelo, o en caso contrario reducir la dosis del medicamento en la cuantía necesaria para que su concentración en suero sea la óptima.

Se dispone también de datos concretos para ciertos medicamentos del grupo de las benzodiacepinas, que también son metabolizados por la CYP3A4. Concretamente en el caso del midazolam la biodisponibilidad oral se aumentó al ser ingerido con el zumo de pomelo, con un incremento del C_{max} del 56% y del 52% en el caso de AUC. Para el triazolam los incrementos fueron del 30% y del 48% respectivamente. Esta mayor biodisponibilidad tenía su reflejo en los efectos farmacodinámicos, al aumentar significativamente el tiempo de sueño de los individuos (37, 38).

Otro medicamento de la importancia de la ciclosporina también ve afectada su biodisponibilidad por la ingestión del zumo de pomelo, lo que puede ser muy útil cuando en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos, se desea conseguir mayores niveles en sangre de este inmunosupresor. Con ese mismo fin está citado su uso en el tratamiento del psoriasis con la ciclosporina (39).

Por su evidente interés y como último ejemplo de medicamentos que ven aumentada su biodisponibilidad por la ingestión de zumo de pomelo, citaremos el caso del saquinavir, un medicamento antiviral, potente inhibidor de la proteasa del VIH, utilizado en el tratamiento del SIDA por su gran efectividad, demostrada por el incremento del número de células CD4+. Sin embargo, su alto coste y la muy baja biodisponibilidad del saquinavir, que se sitúa entre el 1% y el 4% según el estado de ayuno del paciente, hace muy urgente la necesidad de encontrar métodos que permitan incrementar sustancialmente la biodisponibilidad del mismo.

Con este fin se ha realizado un ensayo con individuos sanos (40), comparando la biodisponibilidad del medicamento administrado por vía intravenosa o por vía oral, con ingestión de agua o zumo de pomelo.

De acuerdo con los resultados obtenidos para el *Cmax* y el AUC, se demuestra el papel de los componentes del zumo de pomelo en la biodisponibilidad, que en el caso de la vía intravenosa no se ve modificada mientras que por la vía oral el valor medio del incremento es del 100%, gracias al efecto inhibidor del citocromo CYP3A4. La importancia en terapéutica de estos hallazgos deberá ser comprobada por trabajos posteriores con enfermos de SIDA.

Al papel de inhibidor enzimático que hasta ahora hemos venido reseñando para los componentes del pomelo, se une otro de no menor trascendencia en relación con la actividad farmacológica de ciertos medicamentos. Se trata de la interacción con la glicoproteína P (P-gp), una proteína tansmembranaria, de 170 a 180 kDa, que se asocia con la resistencia a los medicamentos de las células tumorales, en los tratamientos quimioterápicos. Las P-gp forman parte del sistema de transporte activo, ATP dependiente, cuya función es la de transferir al espacio extracelular los medicamentos, anulando el efecto terapéutico buscado.

Dado que se ha podido comprobar que ciertos medicamentos que son sustratos para el citocromo CYP3A4 lo son también de la P-gp, se planteó la hipótesis de que si el zumo de pomelo pudiese inhibir el efecto de dicha P-gp, se anularía la resistencia celular al medicamento anticancerígeno, con el consiguiente beneficio terapéutico.

Tratando de demostrar lo anterior, Takanaga y colaboradores (41) investigan el efecto que tienen los componentes del zumo de pomelo, en el transporte de vinblastina a través de la membrana de células Caco-2. Estas células utilizadas como modelo de células epiteliales intestinales, proceden de adenocarcinoma de colon, y se caracterizan por expresar bajos niveles de CYP3A4, en comparación con las células epiteliales intestinales normales, mientras que por el contrario la expresión de la P-gp es muy elevada, resultando por ello muy útiles para el análisis propuesto.

En cultivos de las células Caco-2, se adicionan cantidades crecientes de los extractos de pomelo y [^{3}H]vinblastina, sirviendo como control el mismo sistema sin los extractos. A tiempos diferentes se separan las células y previa lisis de las mismas, se determina por medidas de radiactividad la [^{3}H]vinblastina que ha pasado la membrana celular. Simultáneamente se determina la radiactividad del medio en los que estaban suspendidas las células, con cuyos datos se puede calcular el coeficiente de permeabilidad.

Los resultados obtenidos muestran un coeficiente de permeabilidad, en ausencia de los extractos de pomelo, de 0,019 ± 0,001 (µl/min/mg proteína) frente a un valor de 0,070 ± 0,004 en presencia del extracto.

Estos datos están poniendo en evidencia que en ausencia del extracto de pomelo, el sistema de la P-gp, transporta de nuevo hacia el medio la vinblastina que pasa a través de la membrana, y por eso la permeabilidad es muy baja, mientras que en presencia del extracto, el sistema de transporte de la P-gp se ve inactivado y el flujo de vinblastina desde el interior de la célula hacia el medio está disminuido.

Utilizando extractos de concentraciones diferentes, se puede observar que el coeficiente de permeabilidad depende de dichas concentraciones. Preparando extractos de las distintas partes del pomelo como son: la piel, el *albedo* (parte blanca interna del fruto) y el zumo, en todos ellos encuentran el componente o los componentes que interaccionan con la P-gp.

Un paso obligado en estos estudios es el de tratar de identificar en el pomelo el componente o los componentes, responsables de las actividades que se han reseñado, fijándose la atención preferentemente en los flavonoides, y concretamente en la naringina. Las experiencias realizadas no sólo con la naringina, sino también con la naringenina, un producto de su hidrólisis por naringinasa a pH ácido, vienen a demostrar que ambos reproducen en las células Caco-2 la incorporación de la vinblastina, aunque no en la misma proporción que lo hacen en el zumo de pomelo a idéntica concentración, lo que apunta a que otros flavonoides también presentes en el zumo participan en el proceso de inhibición de la glicoproteína P-gp.

Edwards (42) ha puesto de manifiesto que una furocumarina presente en el pomelo, la 6',7'-dihidroxibergamotina, era un potente inhibidor de la familia de citocromos CYP3A en los microsomas hepáticos de ratas.

En trabajo posterior (43) se profundiza en el tema estudiando la intervención, no sólo de la 6'7'-dihidroxibergamotina, sino también de un dímero estrechamente relacionado con ella y otro compuesto que denominan FC726, identificado espectroscópicamente como un psoraleno. Además también se identifican la bergamotina y la 6'-epoxibergamotina.

En el trabajo experimental se recurre a la endoscopia duodenal para obtener biopsias en voluntarios sanos, cuatro horas antes de la ingestión

del zumo de pomelo, repitiéndose la toma cuatro horas después. Estudiadas las actividades catalíticas de estas células para su enzima CYP3A4 encuentran que la concentración de la enzima decrece en un 47%, lo que es indicativo de la rapidez del efecto.

Utilizando también cultivos de células Caco-2 se observa que los efectos de los componentes del pomelo sobre la actividad catalítica de la CYP3A4, se reproducen al utilizar la 6',7' dihidroxibergamotina y el componente FC726. Sin embargo, y debido a la pequeña concentración del componente FC726, los efectos inhibitorios del pomelo tanto sobre la CYP3A4 como sobre la glicoproteína P-gp se deberían asignar, en el momento presente, a la 6',7'-dihidroxibergamotina.

No cabe duda que el interés del tema merece un atento seguimiento de las investigaciones en curso, para lo que puede ser muy útil la consulta a la página Web del Dr. Dean Elbe (Internet Homepage «Grapefruit-Juice-Drug Interactions»: http://powernetdesign.com/grapefruit).

7. BEBIDAS ALCOHÓLICAS

Como ya hemos venido comentando, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) presentes en nuestra sangre, constituyen el factor fundamental que permite poner de manifiesto los efectos perniciosos de los procesos de oxidación *in vivo*, al dar origen a la acumulación de lipoproteínas aterogénicas.

Se suele denominar como **paradoja francesa**, al hecho de que en ciertas regiones de Francia, la incidencia entre sus habitantes de enfermedades coronarias es inferior a la que se registra en los Estados Unidos, y eso a pesar de que el consumo de grasas saturadas en sus respectivas dietas son muy similares, y ya sabemos que dicho consumo de grasas está considerado como un factor de riesgo en la incidencia de procesos coronarios.

Una de las posibles explicaciones a dicha paradoja, es la de atribuir un factor de prevención al consumo rutinario de vinos, y no precisamente por su contenido alcohólico, sino por los compuestos fenólicos antioxidantes, muy abundantes en los vinos tintos, los cuales contribuyen

a evitar las enfermedades coronarias a través de la prevención de los procesos oxidativos sobre las LDL, y la inhibición de la agregación plaquetaria (44). De ahí el interés por el estudio más profundo y detallado de dichos compuestos fenólicos que aparecen en un trabajo sobre el contenido de antioxidantes naturales en las uvas y en los vinos (45). Encuentran cifras del contenido total en compuestos fenólicos para tres variedades de uvas (Thomnson, Flame y Black) de 260-850 y 920 mg/kg respectivamente, frente a 1800 mg/l y 3.200 mg/l para dos tipos de vino, el Cabernet Sauvignon y el Petite Sirah. Comprueban las capacidades antioxidantes en los sistemas ya conocidos, inhibición de la oxidación del ß-caroteno y de la peroxidación lipídica del ácido linoleico. Pero quizás el dato de mayor interés podría ser el que al estudiar la inhibición de la oxidación de la LDL por los compuestos fenólicos del vino, lo compara con el efecto del α-tocoferol, encontrándose que el IC_{50} para los primeros era menor de 1 μM, frente a 2 μM para el α-tocoferol.

Los autores apuntan la posibilidad de que un valor tan alto en el poder antioxidante de los compuestos fenólicos del vino, podría ser consecuencia de un efecto sinérgico entre ellos.

Evidentemente, tanto a las uvas de las que proceden los vinos, como al mosto no fermentado, le deben ser atribuidos las mismas propiedades antioxidantes comprobadas analíticamente en vinos.

Lo anterior viene confirmado por los resultados de un trabajo (46) con el zumo de unas uvas de la variedad Concord que contiene varias antocianinas junto a la quercetina y miricetina. La concentración de productos fenólicos totales en el zumo era de 3,4 mg por mililitro, expresados en ácido gálico.

El poder antioxidante del zumo se pone de manifiesto con el sistema de LDL y cobre, midiendo la capacidad inhibidora del mismo. En primer lugar se valora la inhibición de la formación de compuestos que reaccionan con el reactivo del ácido tiobarbitúrico, lo que se denominan TBARS. Los resultados demuestran que el zumo diluido 2.000 veces, inhibe la formación de TBARS en un 44%, que se hace muy próxima al 100% de inhibición cuando la dilución es de 1000 veces, y siendo indetectable los TABRS con una dilución de 500 veces.

En segundo lugar, el dato que nos mide la actividad inhibidora de la oxidación del LDL por el cobre, es el tiempo que transcurre entre el inicio de la incubación y la formación de los hidroperóxidos lipídicos. Pues bien, los resultados son bien demostrativos, ya que para el sistema de LDL-cobre, en ausencia de zumos el tiempo es de 130 minutos, que pasa sucesivamente a 185 minutos, con zumo diluido 8.000 veces, a 250 minutos si es diluido 4.000 veces, a 465 minutos si es diluido 2.000 veces y hasta 10 horas si la dilución es de sólo 1.000 veces.

En tercer lugar, utiliza la técnica de electroforesis sobre gel de agarosa, para medir los cambios en velocidad de migración de la LDL durante el proceso de oxidación, comprobándose como en los casos anteriores, la capacidad inhibidora del zumo a distintas diluciones por las distancias de migración de la LDL.

Finalmente y en cuarto lugar, recurren a una técnica inmunoquímica basándose en que la estructura de un antígeno, la apolipoproteína B-100 de la LDL, debe permanecer intacta para que pueda reaccionar con un anticuerpo monoclonal específico de la apolipoproteína B-100 humana. Por tanto, al oxidarse la LDL pierde su inmunoreactividad, comprobándose que en presencia de los zumos diluidos, se previene significativamente la pérdida de la inmunoreactividad, lo que puede ser seguido cuantitativamente.

No cabe duda, a la vista de los resultados anteriores, que el pretendido efecto beneficioso del vino en la prevención de procesos cardíacos coronarios, nos lo puede también proporcionar el mosto, con la ventaja de la ausencia del alcohol.

Insistiendo más en los vinos, es evidente que nos resulta difícil establecer su calidad como agente preventivo, a la vista de la variabilidad en cuanto a sus contenidos en compuestos fenólicos y las respectivas capacidades antioxidativas de los mismos. Vinson y Hortz (47) dan un paso adelante al establecer un nuevo índice, el que denominan fenol-antioxidante-índice (PAOXI), con el cual se pueden establecer comparaciones entre distintas clases de vinos, tanto blancos como tintos.

Para ello determina en cada muestra su contenido en compuestos fenólicos totales por el método colorimétrico de Folin-Ciocalteu, usando

catequina como patrón. Independientemente calculan las respectivas concentraciones inhibitorias 50 (IC_{50}) de estos compuestos fenólicos frente a la oxidación del sistema LDL.

Con estos datos el PAOXI se calcula así:

$$PAOXI = \frac{concentración\ \ fenoles\ \ totales(micromolar)}{IC_{50}(micromolar)}$$

Por su evidente interés, podemos reproducir en una tabla algunos de los resultados que figuran en el trabajo y que son los siguientes:

	Contenido en fenoles (μM)	*IC_{50} (μM)*	*PAOXI*
Vinos tintos			
Petite Sirah	9.635	2.6	3.706
Bordeaux	10.323	3.6	2.868
Pinot noir	4.761	2.9	1.642
Cabernet Sauvignon	3.581	2.0	1.791
Vinos blancos			
Chardonnay	690	1.2	575
Sauvignon	366	2.0	183
Zinfaudel	612	1.7	360

De los datos anteriores se puede deducir en primer lugar, que el contenido en fenoles de los vinos tintos es muy superior al de los vinos blancos, atribuible al diferente proceso de elaboración de los mismos, que se puede concretar en un mayor tiempo de contacto con la piel de la uva y diferente temperatura para la fermentación, en el caso de los vinos tintos.

Otro dato relevante que se desprende de lo anterior lo tenemos en los valores del IC_{50}, que nos pone de manifiesto que los compuestos fenólicos de los vinos blancos son más efectivos antioxidantes que los de los vinos tintos, pues no olvidemos el significado del IC_{50} que cuanto

menor sea su valor, será menor la cantidad de producto que está inhibiendo en un 50% la oxidación en el sistema de la LDL.

Pero claro, al reflejar el PAOXI la relación del contenido a la actividad, nos encontraríamos que según este dato, necesitaríamos ingerir tres veces más cantidad del vino blanco Chardonnay con un PAOXI de 575, que de vino tinto Cabernet Sauvignon que tiene un PAOXI de 1791, si quisiéramos obtener el mismo efecto protector antioxidante de la LDL.

Aunque es fácil entender que los valores de PAOXI para una determinada marca de vino variará según las cosechas y su elaboración, sería deseable poder disponer de estos datos relativos a los excelentes vinos que se elaboran en toda España.

De cualquier forma, no debemos dejar de entender el verdadero valor que debemos darle a este índice, ya que su determinación se realiza previo ensayos *in vitro*, que no siempre van a tener su equivalencia *in vivo*. Queremos decir con ello, que al tratarse de antioxidantes en la alimentación, no se trata de buscar aquel compuesto donador de electrones con alta eficacia, sino aquel otro que presente una alta biodisponibilidad al ser ingerido, al objeto de que pueda alcanzar el órgano diana dentro del organismo a la concentración adecuada para prevenir el proceso oxidativo.

Con esta orientación, Lapidot y colaboradores (48) estudian las antocianinas contenidas en los vinos tintos, tratando de conocer los procesos de biotransformación que teóricamente, se verificarán en el tubo digestivo. Los cambios de pH originarán compuestos diferentes: a pH de 1 a 3 las antocianinas se encontrarán en forma de catión de color rojo, que pasará a una forma de carbinol pseudo base incolora, si el pH es de 4 a 5 y a una base quinoidal de color azul-púrpura si el pH se eleva a 7 u 8. Este último compuesto puede pasar a una estructura de chalcona amarilla.

Como todas estas circunstancias de cambios de pH se van a producir teóricamente en el tubo digestivo, lo previsible es que estas estructuras derivadas de las antocianinas serán las absorbidas para pasar al torrente circulatorio. Es por tanto necesario conocer las actividades antioxidantes de las mismas, comparándolas con otras moléculas antioxidantes conocidas, catequina y resveratrol.

Para los ensayos aíslan la malvidina-3-glucósido del vino tinto por HPLC; la pseudo base la generan a pH 4, que ya permanece estable aunque se lleve a pH 7 en las condiciones de medida de la actividad antioxidante; la base quinoidal por su parte se genera a pH 7.

Por las técnicas de inhibición de la oxidación del ácido linoleico, y de la formación de sustancias que reaccionan con el reactivo del ácido tiobarbitúrico, ya conocidas, pueden demostrar que todas las formas transformadas por el pH, se comportan como efectivos antioxidantes con valores de IC_{50} entre 0,5 y 6,2 μM. Estos resultados nos permiten pensar que, al menos teóricamente, el comportamiento *in vivo* de estos compuestos debe ser una reproducción de los hallados *in vitro*.

No se puede terminar este apartado de los antioxidantes en los vinos, sin tratar de los subproductos de su elaboración. Al igual que ya citamos en el aceite de oliva la pérdida de antioxidantes en las aguas usadas en su preparación, aquí también en la preparación de los vinos quedan grandes cantidades de residuos, formados preferentemente por la piel de la uva, con un alto contenido de antocianinas. Comercialmente se vienen utilizando para preparar unos pigmentos con el nombre de Enocianina, utilizados como colorantes de los alimentos (49).

Es evidente que el aprovechamiento de las actividades antioxidantes de estos compuestos aumentaría el valor añadido de estos residuos. Y eso es lo que propone Saura-Calixto, del Instituto del Frío del CSIC (Departamento de Metabolismo y Nutrición) presentando un nuevo tipo de producto natural: la fibra dietética rica en compuestos fenólicos. Considera que en este producto se unen los efectos fisiológicos beneficiosos de ambos, la fibra dietética y los antioxidantes (50). El producto con la denominación de Vitis Fibra se prepara de acuerdo con la patente de producción (CSIC-El Granero Integral, S.L. 1997) y para dicho trabajo utilizaron una uva de la variedad Cencíbel y un vino tinto de la Bodega de Los Llanos, de Valdepeñas.

En la fibra valoran los polifenoles que puede ser extraídos por una técnica secuencial, con metanol-agua (50:50 v/v) y acetona-agua (70:30 v/v) usando el método de Folin-Ciocalteu, con ácido gálico como patrón. El valor resultante lo denominan productos fenólicos extraibles.

El producto que resta de la extracción anterior, se trata ahora con ClH en butanol (100°C por 3 horas) y en el sobrenadante valoran su contenido en polifenoles, que constituirá la denominada fracción de polifenoles no-extraibles, formado preferentemente por taninos condensados.

Igualmente, y para simular las condiciones en que se encontrará la fibra en el tubo digestivo, se hace otro ensayo de extracción con jugo gástrico artificial (pepsina pH 1.5) y jugo intestinal (α-amilasa pH 6.9), valorando sus contenidos en polifenoles.

Con cada uno de los respectivos extractos se realizan los ensayos correspondientes para determinar las capacidades antioxidantes, por los métodos de inhibición de la oxidación lipídica del ácido linoleico, y el de la capacidad para secuestrar radicales libres.

Los valores que han encontrado en preparados distintos han sido: para la fibra dietaria un contenido entre el 50 y el 75% de su peso seco; los productos fenólicos extraibles entre el 1 y el 9%, y los no-extraibles entre el 15 y el 30%.

Lo importante para nuestro estudio, su capacidad antioxidante, queda reflejada en el hecho de que 1 gramo de Vitis fibra presenta una actividad inhibidora de la oxidación lipídica que es semejante a la que presentan 400 mg de α-tocoferol. Lo mismo ocurre para la capacidad secuestradora de radicales libres, aunque en este caso la relación se sitúa entre 1 gramo de la fibra y 100 mg de α-tocoferol.

A falta de ensayos *in vivo* rigurosos, que puedan demostrar la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos de la fibra, se puede suponer por los datos de solubilidad obtenidos en los jugos gástrico e intestinal, que al menos el 68% de la cifra de productos fenólicos extraibles, se podrá encontrar en condiciones de ser asimilado por nuestro organismo.

8. INFUSIONES DE TÉ

Existe una abundante bibliografía sobre los flavonoides que se pueden encontrar en las infusiones de té, orientados gran parte de los tra-

bajos en las supuestas actividades anticarcinogénicas de estos antioxidantes.

Nos referiremos en primer lugar al trabajo de Hertog y colaboradores (51) quienes utilizando una técnica de HPLC en fase inversa cuantifican el contenido en quercetina, kaempferol y miricetina en las infusiones de doce diferentes marcas comerciales de té.

Estos contenidos pueden variar según la técnica de preparación y el tamaño del polvo de la hoja. Por lo general toman una bolsa tal como vienen preparadas, sobre la que se añaden 500 ml de agua hirviente y se mantienen durante 5 minutos. Las bolsas contenían 4 ó 5 gramos de té, oscilando los valores de quercetina para las distintas marcas entre 17 y 25 mg/litro; entre 13 y 17 mg/litro para kaempferol y entre 1,7 y 5,2 mg/litro para la miricetina.

Como era previsible el contenido en polifenoles de la infusión se incrementaba ligeramente, si la preparación de la infusión se alarga a 10 minutos. Mayor significación encuentran si la hoja de té se pulveriza y se utiliza solamente el polvo de 0,4 a 0,8 milímetros. En este caso, el contenido en quercetina de la infusión preparada con este polvo, se incrementa en un 40% al pasar de 11 mg por litro a 16 mg/l.

Como resumen se puede concluir a la vista de los resultados, que el contenido en flavonoides de las infusiones con té verde es comparable a la media del contenido encontrado en la de té negro, excepto para la miricetina que era más alto en el té verde (5-17 mg/l) que en el té negro (2-5 mg/l).

La presencia de polifenoles en los extractos de té, como se ha podido ver, ha quedado demostrada y por tanto se hacía necesario conocer si la pretendida acción antimutágena y anticancerígena está relacionada con la actividad antioxidante de los polifenoles. Con esta finalidad se efectuó el trabajo (52) del que comentamos sus resultados.

El extracto de té con el que se efectúan los ensayos lo prepararon con 20 gramos de la variedad de té y 400 ml de agua hirviente por 5 minutos; se filtra la infusión, que posteriormente se liofiliza. El peso del extracto seco osciló ente 3,89 y 5,11 gramos.

Para medir las actividades antioxidantes utilizan sistemas diferentes: a) inhibición de la oxidación del ácido linoleico, b) poder reductor con ferricianuro potásico, c) secuestración de superóxido con el reactivo de nitro azul de tetrazolio, d) capacidad secuestradora para el peróxido de hidrógeno, e) capacidad secuestradora del radical hidroxilo, por resonancia paramagnética electrónica y f) capacidad secuestradora sobre el radical DPPH (α, α-difenil-ß-picrilhidrazilo).

Las pruebas de antimutagenidad se realizaron por el «test» de Ames usando *Salmonella typhimurium* de las cepas TA98 y TA100; y frente a los mutágenos conocidos como: benzo-a-pireno, aflatoxina $ß_1$, Trp-P-1 (3 amino-1,4-dimetil-5H-piridol[4,3-b]indol), Glu-P-1 (2 amino-6-metilpiridol[1,2-a:3',2'-d]imidazol), y IQ (2-amino-3-metilimidazol[4,5-f]quinolina).

Los resultados obtenidos han venido a demostrar que los cuatro extractos de té con el que han venido trabajando (verde, «pouchong», «oolong» y negro) tienen un marcado poder inhibidor de la oxidación del ácido oleico, especialmente el oolong que alcanza hasta el 73,6% de inhibición. Esta misma variedad mostró el mayor poder reductor, en relación con las otras tres, lo que quiere significar la presencia en los extractos de moléculas donadoras de electrones, capaces de reaccionar con radicales libres y convertirlos en moléculas más estables, rompiendo así la cadena de reacción de los mismos.

La variedad de té «oolong» se mostró igualmente superior a las otras tres variedades, en su capacidad secuestradora del peróxido de hidrógeno y en lo que respecta al comportamiento frente al radical hidroxilo, operando con 4 mg del extracto de té, la inhibición es del 100% para las variedades verde, «pouchong» y «oolong», y sólo del 86,4% para el té negro.

Finalmente, en lo que se refiere a la capacidad secuestradora sobre el radical DPPH, el más efectivo es el té de la variedad «pouchong» y ordenados de mayor a menor efectividad le siguen el verde, el «oolong» y el negro.

En la actividad antimutagénica también encuentran una cierta selectividad de comportamiento de las cuatro variedades de té, frente a los

diferentes mutágenos citados anteriormente, aunque de manera general se puede establecer que la actividad antimutagénica es superior en los extractos de las variedades de té que sufrieron un proceso de semifermentación en su elaboración («oolong» y «pouchong»), que en el no-fermentado (verde) o el fermentado (negro).

En definitiva, la conclusión de los autores es la de que las propiedades antioxidativas de los extractos de té pueden explicar la acción antimutagénica de los mismos.

Sin entrar en el estudio en profundidad del proceso, no se puede dejar de reseñar que las actividades antioxidantes de los extractos de té tienen su contrapunto, ya que dependiendo de su concentración estos mismos extractos se convierten en pro-oxidantes. Acción ésta que puede conducir al daño oxidativo del ADN, de sus propias bases y de la deoxiribosa, moléculas claves desde el punto de vista fisiológico.

El trabajo de Yen y colaboradores (53) trata de demostrar cuales deben ser las condiciones para que dicha actividad pro-oxidante se ponga de manifiesto, apuntando que el mecanismo puede estar en la capacidad de los polifenoles para reducir metales, concretamente el Fe^{3+} a Fe^{2+}, el cual puede reaccionar con O_2 o H_2O_2 para dar origen a la formación de radicales hidroxilos responsables del daño oxidativo.

Los datos experimentales demuestran que la oxidación de la deoxiribosa se produce con los extractos de té de las variedades verde, «pouchong» y «oolong», a concentraciones entre 0,025 mg y 0,5 mg, en el que adquiere su valor máximo para decrecer al aumentar la concentración hasta 1,75 mg. A la citada concentración de 0,5 mg el daño oxidativo de la deoxiribosa era 3,1-3,1 y 3,5 veces mayor que el control en ausencia del extracto para las tres variedades citadas.

La variedad de té negro se comportaba más débilmente, con un valor de 2,6 veces, a la concentración de 0,75 mg en la que se alcanza su máximo poder oxidante.

El daño oxidativo sobre el ADN lo demuestran viendo el efecto estimulante que producen los extractos de té en la degradación del ADN por la bleomicina en presencia de O_2 y Fe^{3+}.

En este caso, la presencia del extracto de té a concentración de 0,125 mg, incrementa el proceso de degradación entre 62 y 65 veces respecto al del control; valores que se sitúan entre 2 y 8,4 veces si la concentración del extracto se eleva a 0,75 mg. También aquí para este ensayo, el té negro presenta una acción estimuladora de la oxidación del ADN más débil que la de las otras variedades.

Datos como vemos del mayor interés por el papel que está jugando la concentración del extracto en revertir las actividades antioxidantes-prooxidantes. No olvidemos sin embargo, que se están comentando resultados de ensayos *in vitro*, cuyo reflejo *in vivo* tiene que ser demostrado por los ensayos correspondientes.

* * *

Otro mecanismo que puede originar daño oxidativo en nuestro organismo, es a través del óxido nítrico (NO) una molécula con un electrón no apareado que se caracteriza por una reactividad relativamente baja. Sin embargo, en las células endoteliales vasculares y en los macrófagos, al producirse el NO simultáneamente con el ión radical superóxido O_2^-, se origina el peroxinitrito ($ONOO^-$), que al protonarse se forma el ácido peroxinitroso (ONOOH). De estos compuestos, el $ONOO^-$ es un oxidante muy potente de los grupos –SH, y el ONOOH por su parte induce la peroxidación lipídica a través de un estado excitado, caracterizado por una reactividad equivalente a la del radical hidroxilo (OH*).

Por otra parte, el $ONOO^-$ en presencia de metales de transición, como puede ocurrir por el contacto con la enzima superóxido dismutasa, da origen a la formación del ión nitronium (NO_2^+) caracterizado por su actividad nitrante frente a los aminoácidos aromáticos, lo que afecta a los residuos de tirosina.

Interesaba pues conocer si los polifenoles antioxidantes de los extractos de té son capaces de secuestrar al $ONOO^-$, y actuar como preventivo del posible daño oxidativo *in vivo*.

Con este fin hay un trabajo (54) que estudia el efecto inhibidor de los componentes fenólicos del té verde frente al $ONOO^-$. Para ello prepara el extracto con 50 gramos de hojas de té verde y 1 litro de agua

destilada a la temperatura de 70°C, con agitación durante 5 minutos. El extracto sobrenadante lo liofiliza y en el residuo seco extrae los taninos, de los que por HPLC separa los siguientes: epigallocatequina 3-0-galato; galocatequina 3-0 galato, epicatequina 3-0-galato, epigalocatequina, epicatequina y catequina.

La actividad inhibitoria de estos compuestos la comparan con la que presenta la penicilamina, un conocido secuestrador del $ONOO^-$ in *vitro*.

Los resultados experimentales vienen a demostrar que los secuestradores más activos fueron: epigalocatequina-3-0- galato y la galocatequina 3-0 galato. Estos compuestos han presentado un IC_{50} de 20 μM frente a los 60 μM de la penicilamina.

Si este comportamiento puede tener su confirmación por ensayos *in vivo* no cabe duda que nos encontraríamos ante un prometedor antioxidante natural, con un amplio espectro de actividad frente a los sistemas oxidativos. La mayor dificultad para este tipo de ensayos *in vivo* en los humanos es la presencia en su dieta de otros tipos de polifenoles, muy variable dependiendo de los componentes de la misma.

Por eso Zeyman y colaboradores (55) plantean su trabajo utilizando ratas adultas (12 meses) Sprague-Dawley, razonando que los resultados en ellas serían comparables a los que se obtendrían con los humanos de edades entre 50 y 60 años, dado que la vida media de estas ratas está alrededor de los 18 meses.

Durante 75 días incorporan a la dieta polvo de hojas de té verde y negro, y en el agua de bebida extractos de los mismos. A continuación, y después de 15 horas de ayuno, se anestesian los animales para extraerles la sangre y el hígado, al objeto de poder determinar los siguientes parámetros: glucosa y triglicéricos en la sangre, actividad de la superóxido dismutasa en hematíes e hígado, y el contenido en dialdehido malónico en el hígado.

De los resultados analíticos se desprende que la glucosa en sangre desciende en un 23,9% en los animales suplementados con las hojas o el extracto del té verde, y en un 22,8% en los suplementados con té negro.

Los triglicéridos por su parte, se reducen igualmente en unos porcentajes del 33,3% y 25%.

La actividad de la enzima superóxido dismutasa se incrementa en un 117% con el té negro, y en un 90,8% en el té verde, lo que es indicativo de un aumento de la actividad antioxidante endógena, inducida por los componentes del té.

Por su parte el contenido de dialdehido malónico en el hígado disminuye significativamente en un 34,6% en los grupos suplementados con té negro, y en un 25,4% en los de té verde; todo ello en relación con el grupo control.

Si recordamos que el contenido en dialdehido malónico es un indicativo del daño oxidativo, se puede concluir que la actividad antioxidante del té negro es aparentemente superior a la del té verde.

A la hora de establecer los mecanismos que conducen a los efectos reseñados, se considera que la disminución de la tasa de glucosa puede ser debida a la difenilamina y a los polisacáridos del té. La primera de ellas propiciaría un aumento del metabolismo de la glucosa, mientras que los segundos actuarían a nivel intestinal inhibiendo su absorción.

El mecanismo de reducción de los triglicéridos está menos claro, aunque se apunta a que los polifenoles por su capacidad de enlace a las proteínas podrían estar inhibiendo la actividad de las enzimas digestivas, reduciendo así la digestibilidad y absorción de los lípidos de la dieta.

En definitiva que nos encontramos con nuevos datos experimentales relativos a las actividades antioxidantes del té en las ratas, que están demandando su confirmación en los humanos.

9. TRATAMIENTO CONSERVADORES DE ALIMENTOS

El poder suprimir las reacciones que conducen a la oxidación lipídica en los alimentos, es de una importancia crítica en la industria alimentaria, ya que de lo contrario no sólo nos vamos a encontrar con una pérdida del valor nutricional del alimento, sino que también pueden generarse los típicos olores del enranciamiento y en algunos casos, moléculas con acción tóxica sobre el organismo humano.

En evitación de ello, se ha venido utilizando unas moléculas antioxidantes sintéticas del tipo del hidroxianisol butilado (BHA) o el hidroxitolueno butilado (BHT). Pero debido al hecho de que ambos productos, en experiencias con animales, han resultado responsables de alteraciones hepáticas y sospechosas de promover carcinogénesis, la investigación en este campo está centrada en tratar de identificar antioxidantes naturales que puedan suplir y mejorar si ello es posible, las capacidades antioxidantes de las citadas moléculas sintéticas.

Como ejemplo de este tipo de investigaciones nos referiremos a los estudios realizados con la ovoalbúmina (56) de la que ya se conocía con anterioridad su efecto protector frente a la oxidación lipídica, aunque muy inferior en cuanto a capacidad antioxidante a la que presentan el BHA y el BHT.

Por ello, teniendo en cuenta los trabajos de Lingnert y Eriksson (57) que demuestran la formación de antioxidantes cuando reaccionan azúcares y aminoácidos en la conocida reacción de Maillard, los autores se plantean mejorar las características antioxidantes de la ovoalbúmina al conjugarla con dextrano en condiciones controladas de calor seco, con objeto de que se den las circunstancias favorables para la reacción de Maillard entre los grupos aminos de la proteína y los carbonilos del polisacárido.

El producto así formado demuestra una muy significativa supresión de la oxidación lipídica, en comparación a la mezcla simple en iguales proporciones de ovoalbúmina y dextrano.

Lo mismo ocurre en el ensayo de enranciamiento, al suprimir el olor típico en un modelo de alimento, durante su almacenamiento por 7 días, mientras que el olor aparece a los 4 días al utilizar la mezcla, y a los sólo 2 días en el control.

En el ensayo de inhibición en la generación de superóxidos, los resultados a igualdad de concentración en todos los casos, fueron: ovoalbúmina 15%, mezcla ovoalbúmina-dextrano, 17,7% y el del conjugado ovoalbúmina-dextrano 25,4%.

A efectos comparativos se puede concluir que las actividades antioxidantes del producto obtenido por una reacción de Maillard contro-

lada entre la ovoalbúmina y el dextrano, a la concentración del 0,1%, es equivalente a la de los antioxidantes BHT y BHA al 0,001%.

El producto cumple con todas las exigencias de carencia de toxicidad por ingestión oral en animales y el ser negativo en la prueba de acción mutágena de Ames.

Con posterioridad a estos estudios, los mismos investigadores orientan sus trabajos basándose en la doble propiedad de los antioxidantes que o bien actúan como secuestradores de radicales libres, o como agentes quelantes capaces de inhibir la oxidación lipídica catalizada por metales, como puede ser el hierro.

Fijan su atención en la fosvitina, una glicoproteína con un peso molecular de 35.000 y con una estructura que se caracteriza por presentar numerosos residuos de fosfoserina alineados en secuencias de ocho elementos, sin otros aminoácidos intercalados.

La fosvitina fue identificada en la yema de huevo, como una proteína transportadora de hierro, con tan alta actividad que el 95% del hierro contenido en la yema del huevo se encuentra unido a la fosvitina.

Con estas características de la fosvitina, los autores del trabajo (58) se plantean incrementar su propio poder antioxidante, conjugándola con un galactomanano en las condiciones apropiadas para una reacción de Maillard.

El producto formado presenta unas actividades antioxidantes semejantes a las que se han visto en la ovoalbúmina-dextrano. Así por ejemplo, retarda el olor de enranciamiento por 7 días, e inhibe la generación de superóxido en un 28,3%.

La principal ventaja de este conjugado fosvitina-galactomanano es que no pierde su actividad si se somete en autoclave a 121°C y 2 atmósferas durante 15 minutos, cosa que no ocurre con la mezcla simple de los dos compuestos. Ello quiere decir que por efecto de la conjugación del galactomanano se protege a la fosvitina de su desnaturalización por el calor, manteniendo su capacidad de quelación con el hierro.

Este hecho puede ser de gran utilidad en aquellos casos en los que la elaboración de los alimentos requieran de un determinado proceso térmico.

Otro ejemplo lo podemos encontrar en el trabajo de Richards y colaboradores (59) quienes realizan un estudio sobre el efecto en la calidad final de filetes de pescado refrigerados o congelados, cuando en su preparación se someten a lavados con antioxidantes o sin ellos. Contemplan también los resultados finales si el propio proceso de preparar los filetes se realiza dentro del agua con antioxidantes.

El antioxidante usado en las experiencias es en este caso, el ascorbato sódico a una concentración del 0,2%, junto al tripolifosfato sódico también al 0,2%.

En las conclusiones finales del trabajo consideran el alto coste que este tipo de tratamientos puede tener, por la continua renovación de las aguas con el antioxidante, al quedar contaminadas por la propia sangre de los pescados, además del reto que representa el diseño del equipo industrial para desarrollar estos trabajos.

10. CONSIDERACIONES FINALES

En condiciones normales podemos considerar que en nuestro organismo debe existir un perfecto equilibrio entre la producción de los radicales libres, y los procesos que conllevan a la eliminación de las formas reactivas del oxígeno. Sin embargo, cuando las fuentes de producción de los radicales libres supera a los sistemas de defensa antioxidante de nuestro organismo, se dice que nos encontramos en un proceso de estrés oxidativo.

Dicho proceso juega un papel muy importante en la génesis del daño celular, lo que lleva como consecuencia que se le atribuya su participación en diferentes estados patológicos, tales como la inflamación, infección y procesos isquémicos, a los cuales ya nos hemos referido con anterioridad. No se ha hecho sin embargo mención al ojo, una estructura muy especializada y de una gran sensibilidad para los radicales libres.

En el caso del cristalino hay estudios que sugieren que antioxidantes del tipo de las vitaminas C, E y A pueden retrasar la aparición de las cataratas, y es de suponer que la carencia de las mismas podría tener el efecto contrario.

En la retinopatía diabética se habla también de la producción de radicales libres por la autooxidación del exceso de glucosa y de las proteínas glicosiladas, que no se ven contrarrestadas por las enzimas antioxidantes ya conocidas, catalasa, glutation peroxidasa y superóxido dismutasa. El resultado para el paciente es que este desequilibrio oxidativo se manifestará por una progresiva degeneración retiniana.

Otra patología ocular, la degeneración macular asociada a la edad, de relativa frecuencia en la población mayor de 65 años, que en casos graves puede ser la causa de una ceguera irreversible, también parece que los procesos de estrés oxidativo juegan un papel importante, ya que hay datos epidemiológicos que asocian un menor riesgo de maculopatías en aquellos individuos con consumo elevado de verduras, hortalizas y frutas.

Queda bien patente las graves consecuencias de índole patológica que acompañan al estrés oxidativo, de ahí el interés de poder disponer en la analítica clínica de algún parámetro que nos permita diagnosticar precozmente la existencia de dicho estrés.

El parámetro con el que se está operando es el de la concentración de hidroperóxidos lipídicos en el plasma, que se verá incrementada en todos aquellos procesos patológicos asociados con la destrucción de las membranas celulares lipídicas (infarto agudo de miocardio, procesos reumáticos, diabetes mellitus, quemaduras y hepatopatías). En el trabajo de Díaz Fernández y colaboradores (60) se pueden encontrar datos referidos a individuos sanos, obtenidos con el equipo de reactivos LPO-586 *Bioxytech®, Oxis International* S.A.

Traemos estos datos a colación para dejar patente que ya se puede disponer de métodos analíticos con los que realizar ensayos epidemiológicos en gran escala, que permitan dilucidar *in vivo* el efecto protector de los distintos antioxidantes naturales presentes en nuestra alimentación, que han mostrado su eficacia por ensayos *in vitro*, como hemos tenido la ocasión de comprobar.

Hay que reconocer la dificultad para abordar con el rigor debido semejante tema, debido a su complejidad.

Son muy numerosos los trabajos publicados sobre antioxidantes polifenólicos, por lo general en mezclas muy complejas en las que cabe esperar efectos sinérgicos y antagónicos, y todo ello asociado a que la actividad viene relacionada con su estructura química. Sin embargo, los beneficios que para la salud humana pudieran conseguirse, compensarían con creces el esfuerzo investigador.

Se hace pues necesario en primer lugar, que por una Comisión de expertos se haga un estudio riguroso de cuanto se ha publicado comparando las técnicas analíticas empleadas, seleccionando aquellos resultados que hayan sido obtenidos con el rigor científico obligado. Igualmente es del mayor interés que se identifiquen las especies botánicas con las que se debe trabajar, así como su técnica de cultivo, estado de maduración en el momento de su recolección, las condiciones de almacenamiento y conservación. Todas estas circunstancias pueden condicionar los contenidos cualitativos y cuantitativos, de los polifenoles antioxidantes.

El futuro camina en el sentido de que una vez seleccionada la especie botánica que contenga el producto antioxidante que haya demostrado la mayor selectividad de acción protectora, y con una conveniente biodisponibilidad al ser ingerida, se proceda a mejorar dicha especie botánica para que aumente su rendimiento en el antioxidante deseado.

Las modificaciones genéticas de las plantas ya han comenzado su andadura en este campo, y sirva como último ejemplo el que citemos el trabajo de Shintani y Della Penna (61) para conseguir elevar el contenido en vitamina E.

El tocoferol en las plantas se encuentra bajo cuatro formas diferentes, α-, ß-, γ-, y δ-, que se diferencian únicamente en el número y posición de sus grupos metilos en el anillo aromático de la molécula.

Se considera que el más importante de ellos es el α-tocoferol, en virtud de sus características de absorción y distribución en el cuerpo humano tras su ingestión. Por ello se considera, que la dosis diaria recomendada que debe ser ingerida con nuestros alimentos es la de 7 a 9 mg, lo que equivale a 10-13 unidades internacionales (UI) de vitamina E.

Sin embargo, cuando se desea disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, algún tipo de proceso canceroso, mejorar la respuesta

del sistema inmunitario y hacer más lenta la progresión de enfermedades degenerativas (Alzheimer), la dosis diaria recomendada debe elevarse hasta las 100 o 1000 UI.

Otra observación muy importante es que las semillas oleaginosas contienen altos niveles de γ-tocoferol, que precisamente es el precursor de la síntesis del α-tocoferol, a través de la acción catalítica de la enzima γ-tocoferol metil transferasa. Por tanto será posible una mayor conversión del γ-tocoferol, si por transferencias genéticas se consigue una sobreexpresión del gen que codifica la citada enzima.

Para estos estudios han utilizado la conocida especie botánica *Arabidopsis thaliana* de la que consiguen una planta transgénica cuyas semillas contienen 80 veces el nivel de α-tocoferol, del que normalmente se encuentra en la planta salvaje, comprobándose además que más del 95% del tocoferol presente en la semilla se encuentra en forma de α-tocoferol.

Un simple cálculo pone de manifiesto que 50 gramos de un aceite obtenido con las semillas de la especie salvaje proporcionaría 9 UI de vitamina E, mientras que los mismos 50 gramos del aceite de las semillas transgénicas proporcionarían 84 UI.

Es previsible que a la vista del éxito obtenido en la sobreexpresión del gen de la γ-tocoferol metil transferasa en las semillas de *Arabidopsis*, se puedan reproducir dichos logros en las semillas de aquellas especies botánicas de las que se obtienen los aceites comestibles usados en nuestra alimentación, como puede ser el caso de las semillas de soja, que se convertirían así en la mejor fuente de vitamina E de nuestra dieta.

El interés por los antioxidantes en los alimentos es evidente, y se espera mucho de las investigaciones futuras en este campo tan prometedor.

11. BIBLIOGRAFÍA

(1) CASCALES, M. (Coordinadora) (1997): Bioquímica y Fisiopatología del estrés oxidativo. Real Academia de Farmacia.

(2) HARBONE, J.B. (1988): The Flavonoids: Advances in Research since 1980. Chapman and Hall. New York.

(3) ATBCCPS (1994): «Alpha-tocopherol, Beta carotene Cancer Prevention Study Group» *N. Engl. J. Med.* 330, 1029-1035.

(4) HENNEKENS, CH.; BURING, JE.; MANSON, JE.; STAMPFER, M.; ROSNER B.; COOK, NR.; BELANGER, C.; LA MOTTE, F.; GAZIANO, JM.; RIDKER, PM.; WILLETT, W.; PETO, R. (1996): «Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease» *N. Engl. J. Med.* 334, 1145-1149.

(5) OMENA, GS.; GOODMAN, GE.; THORNQUIST, MD.; BALMES, J.; CULLEN, MR.; GLASS, A.; KEOGH, J.P.; MEYSKENS, FL.; VALANIS, B.; WILLIAMS, JH.; BARNHART, S.; HAMMA, S. (1996): «Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease» *N. Engl. J. Med.* 334, 1150-1155.

(6) SMITH, D.M. (1975): *Cancer Res.* 35, 11.

(7) BLOT ,WJ.; LI, JY.; TAYLOR, PHR. (1993): «Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population» *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 1483-1492.

(8) VÁZQUEZ, C.; GALÁN, P.; PREZIOSI, P.; RIBAS, L.; SERRA, LL.; HERCBERG, S. (1998): «Estudio Suvimax (Francia): El Papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer y la enfermedad cardiovascular» *Rev. Esp. Salud Pública* 72, 173-183.

(9) SUZUKI, T.; KOMATSU, M.; ISONO, H. (1997): «Cytotoxicity of chlorinated Hydrocarbons and Lipid Peroxidation in Isolated Rat Hepatocytes» *Biol. Pharm. Bull.* 20 (3), 271-274.

(10) PUHL, H.; WAEG, G.; ESTERBAUER H. (1994): «Methods to determine oxidation of low-density lipoproteins» *Methods Enzymol.* 233, 425-444.

(11) YIN, M.C.; FAUSTMAN, C. (1993): «The influence of temperature, pH and phospho-lipid composition on the stability of myoglobin and phospholipid: A liposome model».*J. Agric. Food Chem.* 41, 853-857.

(12) MALLET, J.F.; CERRATI, C.; UCCIANI, E.; GAMISANA, J.; GRUBER M. (1994): «Antioxidant activity of plant leaves in relation to their a-tocopherol content» *Food Chem.* 49, 61-65.

(13) VISIOLI, F.; GALLI, C. (1998): «Olive oil phenols and their potential effects on human health» *J. Agric. Food Chem.* 46, 4292-4296.

(14) VISIOLI, F.; BELLOMO, G.; MONTEDORO, G.F.; GALLI, C. (1995): «Low-density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents» *Atherosclerosis* 117, 25-32.

(15) WISEMAN. S.A.; MATHOT. J.N. DE FOUW, N.J.; TIJBURG, L.B. (1996): «Dietary nontocopherol antioxidants present in extra virgin olive oil increase the resistance of low-density lipoprotein to oxidation in rabbits» *Atherosclerosis* 120, 15-23.

(16) DI GIOVACCHINO, L.; SALINAS, M.; MICCOLI, M. (1994): «Effect of extration systems on the quality of virgin olive oil» *J. Am. Oil Chem. Soc.* 71, 1189-1194.

(17) GENNARO, L.; PICCIOLI BOCCA, A.; MODISTI, D.; MASELLA, R.; CONI, E. (1998): «Effect of biophenols on olive oil stability evaluated by thermogravimetric analysis» *J. Agric. Food Chem.* 46: 4465-4469.

(18) HERTOG, M.G.L.; KROMHOUT, D.; ARAVANIS, C.; BLACKBURN, H.; BUZINA, R.; FIDANZA, F.; GIAMPAOLI, S.; JANSEN, A.; MENOTTI, A.; NEDELJKOVIC, S.; PEKKARINEN M.; SIMIC, B.S.; TOSHIMA, H:; FESKENS, E.J.M.; HOLLMAN, P.C.; KATAN, M.B. (1995): «Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in seven countries study» *Arch. Inter. Med.* 155, 381-386.

(19) HERTOG, M.G.L.; HOLMAN, P.C.H.; KATAN, M.B.; KROMHOUT D. (1993): «Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands» *Nutr. Cancer* 20, 21-29.

(20) VINSON, J.A.; HAO, Y.; SU X.; ZUBIK, L. (1998): «Phenol antioxidant quantity an quality in foods: vegetables» *J. Agric. Food Chem.* 46, 3630-3634.

(21) VINSON, J.A.; JANG, J.; BABBAGH, Y.A.; SERRY, M.; CAI, S. (1995): «Plant poliphenols exhibit lipoprotein-bound antioxidant activity using an in vitro oxidation model for heart disease» *J. Agric. Food Chem.* 43, 2798-2799.

(22) CROZIER, A.; LEAN, M.E.J.; MCDONALD, M.S.; BLACK, CH. (1997): «Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce, and celery» *J. Agric. Food Chem.* 45, 590-595.

(23) CAO, G.; SOFIC, E.; PRIOR, R.L. (1996): «Antioxidant capacity of tea and common vegetables» *J. Agric. Food Chem.* 44, 3426-3431.

(24) GAZZANI, G.; PAPETTI, A.; MASSOLINI, G.; DAGLIA, M. (1998): «Anti and prooxidant activity of water soluble components of some common diet vegetables and the effect of thermal treatment» *J. Agric. Food Chem.* 46, 4118-4122.

(25) YIN, M.; CHENG, W. (1998): «Antioxidant activity of several Allium members» *J. Agric. Food Chem.* 46, 4097-4101.

(26) WANG, H.; CAO, G.; PRIOR, R.L. (1996): «Total antioxidant capacity of fruits» *J. Agric. Food Chem.* 44: 701-705.

(27) WANG, H.; CAO, G.; PRIOR, R.L. (1997): «Oxygen radical absorbing capacity of anthocyanins» *J. Agric. Food Chem.* 45, 304-309.

(28) NOGATA, Y.; YOZA, K.; KUSUMOTO, K:I:; KOHYAMA, N.; SEKIYA, K.; OHTA, H. (1996): «Screening for inhibitory activity of citrus fruit extracts against platelet cyclooxygenase and lipoxygenase» *J. Agric. Food Chem.* 44, 725-729.

(29) BAILEY, D.G.; SPENCE, J.D.; MUÑOZ, C. (1991): «Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine» *Lancet* 337, 268-269.

(30) BAILEY, D.G.; ARNOLD, JMO.; MUÑOZ, C.; SPENCE, J.D. (1993): «Grapefruit juice felodipine interaction: mechanism predictability and effect of naringin» *Clin. Pharmacol. Ther.* 53, 637-642.

(31) JOSEFSSON, M.; ZACKRISSON, A.; AHLNER, J. (1996): «Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers» *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 51, 189-193.

(32) BAILEY, DG.; ARNOLD, JMO.; STRONG, HA.; MUÑOZ, C.; SPENCE, J.D. (1993): «Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics» *Clin. Pharmacol. Ther.* 54, 589-594.

(33) LUNDAHL, J. (1995): «Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects» *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49, 61-67.

(34) BAILEY, DG.; ARNOLD, JMO.; BEND, JR.; TRAN, LT.; SPENCE, JD. (1995): «Grapefruit juice felodipine interaction, reproducibility and characterization with the extended release drug formulation» *Br. J. Clin. Pharmacol.* 40, 135-140.

(35) SPENCE, JD. (1997): «Drug interactions with grapefruit. Whose responsibility is it to warn the public?» *Clin. Pharmacol. Ther.* 61, 395-400.

(36) KANTOLA, T.; KIVISTÖ, K.T.; NEUVONEN, P.J. (1998): Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid» *Clin. Pharmacol. Ther.* 63, 397-402.

(37) HUKKINEN, SK.; VARHE, A.; OLKKOLA, K.T. (1995): «Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice»*Clin. Pharmacol. Ther.* 58, 127-131.

(38) KUPFERSCHMIDT, HUT.; HA, HR.; ZIEGLER, WH. (1995): «Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans» *Clin. Pharmacol. Ther.* 58, 20-28.

(39) TANIGUCHI, S.; KOBAYASHI, H.; ISII, M. (1996): *Arch. Dermatol.* 132, 1249.

(40) KUPFERSCHMIDT, HHT, FATTINGER, K.E.; HA, HR.; FOLLATH, F.; KRÄHENBÜHL S. (1998): «Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man» *Br. J. Clin. Pharmacol.* 45, 355-359.

(41) TAKANAGA, H.; OHNISHI, A.; MATSUO, H.; SAWADA, Y. (1998): «Inhibition of vinblastine efflux mediated by P-glycoprotein by grapefruit juice components in Caco-2 cells»*Biol. Pharm. Bull.* 21 (10), 1062-1066.

(42) EDWARDS, D.J.; BELLEVUE, F.H.; WOSTER, P.M. (1996): «Identification of 6',7' dihydroxybergamottin a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice» *Drug Metab. Dispos.* 24, 1287-1290.

(43) SCHMIEDLIN-REN, P.; EDWARDS, D.J.; FITZSIMMONS, M.E.; HE, K.; LOWN, K.; WOSTER, P.M.; RAHMAN, A.; THUMMEL, K.E.; FISHER, J.M.; HOLLENBERG, P.F.; WATKINS, P.B. (1997): «Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins» *Drug Metab. Dispos.* 25, 1228-1233.

(44) FRANKEL, E.N.; KANNER, J.; GERMAN, J.B.; PARKS, E.; KINSELLA, J.E. (1993): «Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol» *Lancet* 341, 454.

(45) KAUNER, J.; FRANKEL, E.; GRANIT, R.; GERMAN, B.; KINSELLA, J.E. (1994): «Natural antioxidants in grapes and wines» *J. Agric. Food Chem.* 42, 64-69.

(46) LANNINGHAM-FOSTER, L.; CHEN, CH.; CHANCE, D.S.; LOO, G. (1995): «Grape extract inhibits peroxidation of human low density lipoprotein» *Biol. Pharm. Bull.* 18, 1347-1351.

(47) VINSON, J.A.; HONTZ, B.A. (1995): «Phenol antioxidant index: comparative antioxidant effectiveness of red and white wines» *J. Agric. Food Chem.* 43, 401-403.

(48) LAPIDOT, T.; STELA, H.; BEZALEL, A.; GRANIT, R.; KANNER J. (1999): «pH-dependent forms of red wine anthocyanins as antioxidant» *J. Agric. Food Chem.* 47, 67-70.

(49) FRANCIS, F.J. (1992): «A new group of food colorants» *Trends Food Sci. Technol.* 3, 27-31.

(50) SAURA-CALIXTO, F. (1998): «Antioxidant dietary fiber product: a new concept and a potencial food ingredient» *J. Agric. Food Chem.* 46, 4303-4306.

(51) HERTOG, M.G.L.; HOLLMAN, P.C.H.; VAN DE PUTTE, B. (1993): «Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices» *J. Agric. Food Chem.* 41, 1242-1246.

(52) YEN, G.C.; CHEN, H.Y. (1995): «Antioxidant activity of various tea extracts in relation to their antimutagenicity» *J. Agric. Food Chem.* 43, 27-32.

(53) YEN, G.C.; CHEN, H-Y.; PENG H-H. (1997): «Antioxidant and pro-oxidant effects of various tea extracts» *J. Agric. Food Chem.* 45. 30-34.

(54) CHUNG, H.Y.; YOKOZAWA, T.; SOUNG, D.Y.; KYE, I.S.; NO, J.K.; BAEK, B.S. (1998): «Peroxynitrite-scavenging activity of green tea tannin» *J. Agric. Food Chem.* 46, 4484-4486

(55) ZEYNAN, D.; BIUGYIN, T.; XIAOLIN, L.; JUNMING, H.; YIFENG, C. (1998): «Effect of green tea and black tea on the blood glucose, the blood tryglicerides and antioxidation *J. Agric. Food Chem.* 46, 3875-3878.

(56) NAKAMURA, S.; KATO, A.; KOBAYASHI K. (1992): «Enhanced antioxidative effect of ovoalbumin due to covalent binding of polysaccharides in aged rats» *J. Agric. Food Chem.* 40, 2033-2037.

(57) LINGNERT, H.; ERIKSSON, C.E. (1980): «Antioxidative Maillard reaction products. I. Products rom sugars and free amino acids». *J. Food Process. Preserv.* 4, 161-172.

(58) NAKAMURA, D.; OGAWA, M.; NAKAI, S.; KATO, A.; KITTS, D.D. (1998): «Antioxidant activity of a Maillard-type phosvitin-galactomannan conjugate with emulsifying properties and heat stability» *J. Agric. Food Chem.* 46, 3958-3963.

(59) RICHARDS, M.P.; KELLEHER, S.D.; HULTIN, H.O. (1998): «Effect of washing with or whithout antioxidant on quality retention of Mackerel fillets during refrigerated and frozen storage» *J. Agric. Food Chem.* 46, 4363-4371.

(60) DIAZ-FERNÁNDEZ, J.; SERRANO, E.; COLOMINA, J.; HERNÁNDEZ, M-D.; ALCAREZ, V.; CARBONELL, L.F. (1999): «Evaluación de un equipo para la cuantificación de lipoperóxidos e intervalos de referencia en individuos adultos» *L'Eurobiologiste* 239, 41-45.

(61) SHINTANI, D.; DELLAPENNA, D. (1998): «Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering» *Science* 282, 2098-2100.

VI. Importancia del hierro en la alimentación

BARTOLOMÉ RIBAS OZONAS

Académico de Número

1. INTRODUCCIÓN

El hierro tiene un significado esencial en alimentación por transportar oxígeno a las células aerobias, es cofactor de innumerables moléculas para la producción de energía (ATP) en la fosforilación oxidativa y para mantener la termoregulación. En la dieta una de las vías metabólicas más importantes del hierro es la síntesis de la hemoglobina, proteína que transporta el oxígeno (0_2) y el dióxido de carbono (CO_2) (Hb-O_2 <-> Hb-CO_2) desde los pulmones hasta las células más remotas del cuerpo humano. Es uno de los elementos, que junto con el calcio y el fósforo, más variedad de funciones fisiológicas e implicaciones bioquímicas desempeña.

Un tercio de la población del mundo padece anemia, es decir, tienen deficiencia de hierro por motivos puramente dietéticos (1). Otro tipo de anemia con deficiencia de hierro es la debida a enfermedades crónicas. El hierro se utiliza en terapéutica como antianémico. Numerosos medicamentos antianémicos contienen hierro ferroso (bivalente), desde el clásico sulfato ferroso hasta los numerosos medicamentos polivitamínicos con sales ferrosas. Solamente la sal férrica antianémica tiene hierro trivalente, es el citrato férrico amónico. Los compuestos antianémicos son administrados por vía oral, pues la vía parenteral está reservada a casos poco frecuentes, en los que su ingestión oral está contraindicada o bien es ineficaz. Sin embargo, la vía parenteral debe utilizarse, bajo estricto control médico porque puede inducir efectos secundarios mas o menos graves.

2. HIERRO DEL ORGANISMO

La cantidad de hierro total del organismo humano se sitúa entre 4 y 5 gramos. Las 3/4 partes de ese hierro están unidas a la hemoglobina, cuya concentración aproximada en sangre es del orden de 14 gramos por 100 mL. Tiene 4 átomos de Fe por molécula y representa el 73% del contenido total de hierro del cuerpo humano. En el músculo hay mioglobina en una concentración aproximada de 1 g/Kg; tiene un átomo de Fe por molécula y un peso molecular de 17.000 Daltones. Esta proteína representa entre el 3,3 y el 5% del contenido total de hierro del organismo. El resto, entre el 15 y el 17%, se almacena principalmente como ferritina, ubicada en todas las células para la protección de las funciones celulares frente a los radicales libres no solo del oxígeno, sino también de otros compuestos distintos como lípidos y carbohidratos.

En los vegetales el hierro se asocia a las enzimas de los cloroplastos, mitocondrias y peroxisomas, dado que las plantas carecen de pigmentos transportadores de oxígeno, sin embargo, una parte del hierro no hemo se almacena en las hojas en forma de fosfoproteína-Fe^{3+} (fitoferrina) y se transporta como un quelato de citrato-Fe^{3+}.

En los huevos se encuentra formando un complejo con los grupos fosfato de la fosfovitina. En pocas palabras, el hierro de los alimentos se halla tanto formando parte del grupo hemo (animales superiores) como en forma no hemínica y ambos se comportan de manera distinta durante la digestión. La mayoría del hierro almacenado se encuentra en los animales en el bazo, hígado y huesos en forma de ferritina (véase mas adelante).

3. QUÍMICA DEL HIERRO

El hierro tiene notables aplicaciones industriales, y también ha sido utilizado en forma de polvo finísimo además de como antianémico para fuegos artificiales. Es uno de los metales mas abundantes de la Naturaleza, y constituye el 4,7% de la corteza terrestre conocida. Se halla en estado nativo en algunas pizarras y basaltos, y combinado con otros elementos forma minerales oxidados de hierro, siendo los más comunes:

oligisto, magnetita, limonita, y siderita. También son muy abundantes otras combinaciones de este elemento como pirita de hierro, pirrotina y calcopirita, entre otras.

A pesar de que en la Naturaleza se halla en forma de Fe^{3+}, en el ser humano se hallan las dos formas, en la hemoglobina de la sangre hay cuatro átomos por molécula, a diferencia de la mioglobina con un átomo por molécula, y como eslabón estructural de numerosas moléculas importantes del metabolismo. La hemoglobina contiene cuatro mioglobinas por tanto cuatro átomos de hierro. Actúa como un par redox Fe^{2+} <-> Fe^{3+} en los grupos prostéticos de los citocromos, y en forma de hidróxido férrico $(OH)_3Fe$ en la ferritina. Sin embargo, la forma Fe^{3+} de los alimentos debe pasar a Fe^{2+} para absorberse en la luz intestinal y pasar al torrente circulatorio desde donde se distribuye por todos los tejidos y órganos sistémicos. La homeostasis del hierro es un proceso altamente regulado y depende en parte de las reservas corporales del mismo (2,3)

Los iones Fe son eslabones estructurales de numerosas proteínas de hierro como: hemoglobina, transferrina, ferritina, hemosiderina, lactoferrina y otras. Algunas enzimas importantes como la aconitasa, la hidroxiperoxidasa, la ribonucleótido-reductasa, la lisina- y la prolino- hidroxilasas contienen también hierro como componente estructural. La deficiencia de hierro en las últimas dos enzimas pueden afectar a la síntesis del colágeno por hidroxilación incompleta del mismo e inducir síntomas con signos patológicos determinados. El hierro forma parte de numerosos citocromos y flavoproteínas de los complejos enzimáticos de la fosforilación oxidativa y transporte de electrones desde el NADH hasta el 0_2 en la mitocondria. Es decir, en ausencia de hierro las mitocondrias no tienen posibilidad de producir energía ATP. Por una parte el hierro es esencial como cofactor, para facilitar la neutralización de radicales libres, y por otra el exceso del mismo los induce a través de la Reacción Fenton, con ello volvemos al principio de Paracelso, de que todo compuesto es esencial o venenoso dependiendo de la dosis.

En la oxihemoglobina el hierro tiene una geometría octahédrica y tiene conectados seis ligandos, y en la deoxihemoglobina la posición que liga el oxígeno queda vacía. Las moléculas hemo están bien sepa-

radas una de otra en la hemoglobina y los átomos de hierro están a una distancia de 25 Amstrong entre sí, para facilitar la débil y reversible interacción oxígeno-hemo.

4. NECESIDADES DE IONES HIERRO

La cantidad diaria de hierro que se recomienda ingerir es de 10 mg (para necesidades fisiológicas normales), 20 mgFe/día para madres lactantes, y hasta 30 mgFe/día para mujeres embarazadas (4). La regulación homeostática del hierro es crucial para sus funciones orgánicas, que son fundamentales como componente estructural activo de la hemoglobina, transportando oxígeno y dióxido de carbono. El hierro participa en todas las moléculas hemo conectado con el pentágono tetrapirrólico; y en todas las enzimas con un grupo hemo que liguen hierro, como en los numerosos citocromos, hidroxiperoxidasas y ribonucleótido-reductasas. La ingestión de 20 mgFe/día o más no produce un aumento manifiesto de la acumulación de hierro en las células con mecanismos de defensa fisiológica normales, pero podría observarse después de una ingestión crónica.

Requerimientos diarios de hierro

	Hombres	*Mujeres*
Jóvenes	12 mg	15 mg
Adultos	10 mg	15 mg
Tercera edad	10 mg	10 mg
Embarazadas		30 mg
Madres lactantes		20 mg
Durante la menstruación		20 mg

Hay que tener en cuenta que estos valores suelen estar por encima de las concentraciones correspondientes a las necesidades diarias, debido a que el organismo no aprovecha el 100% de la ingesta, o mejor dicho, de los elementos que contiene; ello se debe a numerosos factores que influyen en la ingestión y digestión, como pH, contenido graso del alimento, interacciones entre hierro y otros elementos, contenido en fi-

bra, proteínas, ácido fítico, estado fisiológico y carga actual de hierro y otros compuestos del organismo en cuestión.

5. NUTRICIÓN Y HIERRO

El hierro contenido en frutas, verduras, carne y agua y el ingerido en medicamentos es mejor absorbido con el concurso del ácido ascórbico. La vitamina C también optimiza la absorción del hierro en el músculo. Sin embargo, el ácido fítico contenido en cereales y legumbres, es el principal inhibidor de la absorción de hierro no hemínico. Así se explica la deficiencia en hierro de los habitantes de ciertos países en vías de desarrollo cuya dieta consiste casi exclusivamente en cereales y legumbres (5).

La anemia, que es una de las múltiples deficiencias en hierro, es frecuente en mujeres jóvenes, de modo que muchas empiezan el embarazo con una cierta carencia en hierro. Si se resisten a tomar preparados de hierro, por sus efectos secundarios, es muy difícil soslayar su trastorno restituyendo los niveles fisiológicos normales de este elemento. Recientemente se ha intentado dar una bebida de vinagre con miel para aumentar la absorción de hierro. Esta bebida tiene más efecto en mujeres no gestantes que en embarazadas; en estas últimas ayuda algo, sobre todo al principio del embarazo, pero no es conveniente inducir su absorción y efectos con otros métodos (6).

En el reciente Congreso de elementos minerales en personas y animales, celebrado en Evian, Francia, en 1999, se señaló que en Lima, Perú, se ha conseguido mejorar el bioaprovechamiento del hierro añadiendo ácido ascórbico o Na_2EDTA a un desayuno escolar (7). Siendo el hierro un fuerte oxidante, la combinación de una deficiencia en cobre con un exceso de hierro produce un estrés oxidativo que potencialmente puede inducir hipercolesterolemia y efectos patológicos en las coronarias cardíacas (8).

Para estudiar in vivo el efecto del ácido fítico se suministraron a ratas albinas raciones purificadas a base de caseína, maizena y aceite de maíz carente de vitamina E, que variaban en sus concentraciones de hierro (30 a 300 mg/kg), ácido fítico (0 a 10 g/kg) y dl-alfa-tocoferol

acetato (0 a 50 mg/kg). Al añadir hierro a la dieta (condición in vitro), el suplemento de ácido fítico redujo la absorción aparente del Fe disminuyendo al mismo tiempo la concentración de Fe en el hígado. El hierro y fitato de la dieta no influían en el nivel de α-tocoferol hepático, del glutation reducido, de substancias tiobarbitúricas ácido-reactivas y de carbonilos protéicos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto los efectos antioxidantes del ácido fítico bajo condiciones in vitro. Sin embargo, ni el ácido fítico, ni el hierro, tuvieron efecto significativo alguno sobre el estado oxidante o antioxidante en el hígado in vivo de ratas en vías de crecimiento.

En el distrito de Lindi, Tanzania, se llevó a cabo un estudio-encuesta sobre nutrición básica en junio y julio de 1992. Se examinó la prevalencia de anemia y de la deficiencia en hierro de grupos de todas las edades de ambos sexos de la comunidad, con respecto a la dieta, el status nutricional, infecciones por parásitos y factores socio-económicos. Se estudiaron 2320 individuos entre 6 meses y 65 años pertenecientes a 660 hogares seleccionados al azar. El status de Fe se estableció midiendo la hemoglobina y la protoporfirina eritrocítica en una muestra de sangre obtenida pinchando los pulpejos de los dedos. Se usó un cuestionario estructurado para determinar los alimentos comunes, los asequibles y los hábitos gastronómicos. Se estableció la disponibilidad de hierro de la comida normalmente ingerida midiendo la solubilidad de Fe después de una digestión in vitro. El 55% de los individuos padecían anemia (hemoglobina <110 g/L) y el 68% de la anemia fue asociada con deficiencia de Fe. Donde más prevaleció la anemia fue en los niños <5 años, de los que un 84% era anémico. Como dieta básica prevalecían los cereales. Los alimentos básicos incluían: mandioca, maíz, sorgo y arroz. Como promedio se tomaban tres comidas al día. La comida principal fue la del mediodía e incluía papilla de cereales (ugali) y una salsa preparada con legumbres o verduras. Aunque los alimentos más consumidos tenían un alto contenido total de Fe, los resultados indicaron que la biodisponibilidad del Fe en los alimentos fue baja. Se concluyó que, si bien la anemia proviene de la combinación de varias causas, la deficiencia en hierro es la mayor. Se sugiere que los inhibidores de la absorción de Fe, como ácido fítico, fitatos, polifenoles, Ca^{2+}, $Ca_3(PO_4)$, yema de huevo y productos de la soja, disminuyen las cantidades de Fe biodisponible.

Está ampliamente aceptado que los ancianos disponen de cantidades adecuadas de Fe en su organismo. En un intento para ver si el consumo de Fe puede ser un factor contribuyente, se compararon las ingestiones de hierro total, Fe hemo, Fe no hemo, ácido ascórbico, Ca^{2+}, fibra dietética, té y café de 19 individuos mayores (>60 años) con existencia inadecuada de Fe con las de 108 individuos mayores sanos con un buen status de Fe. Por indicadores hematológicos se detectaron los individuos con existencias inadecuadas de Fe. Los datos de ingestas se recogieron en tres controles dietéticos cada 24 horas. La ingestión diaria de hierro total fue significativamente más elevada (P=0.01) en individuos con reservas buenas de Fe. No había diferencias entre los dos grupos en Fe hemo en la dieta (suministrado por carne, pescado, aves de corral y productos lácteos), pero el grupo con suficiente hierro tuvo una ingestión más elevada de Fe no hemo (procedente de fuentes vegetales y de suplementos). No se observaron diferencias significativas al ingerir inhibidores o potenciadores de la absorción de Fe. La conclusión fue que el Fe de la dieta contribuye significativamente al status de Fe en la tercera edad.

Es conocido que los deportistas absorben más hierro de la dieta corriente que las personas sedentarias. Por consiguiente, la acumulación de Fe no depende exclusivamente de su ingestión, sino también de mecanismos de absorción intestinal y diversas causas de pérdida y disponibilidad orgánica del mismo.

La leche líquida es un alimento consumido masivamente y barato, y es generalmente el único alimento durante los primeros meses de vida. Por tanto se estudió el enriquecimiento de leche líquida con hierro altamente biodisponible y sin alteraciones detectables de sus características sensoriales. Este procedimiento fue posible usando un tipo nuevo de sulfato férrico, estabilizado y microencapsulado con lecitina de soja (SEE-171). La concentración de Fe de la leche reforzada es de 12 mg/L. Esto dio resultado y el producto lácteo usado será el primer intento de solucionar la deficiencia de Fe que es uno de los problemas alimenticios más importantes del mundo (9).

Es evidente que el suplemento intermitente de hierro es mejor que la ingestión diaria en dos aspectos: la absorción de Fe es más eficaz y

tiene efectos secundarios insignificantes comparado con las dosis diarias. Además se evita la sobrecarga de hierro. Por todo ello se aconseja emplear el esquema semanal de suministro de hierro.

6. FISIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DEL HIERRO EN LOS SERES VIVOS

En el organismo humano, el hierro se halla en las células y en sus líquidos biológicos en dos estados de oxidación estable: forma ferrosa reducida (Fe^{2+}) y forma férrica oxidada (Fe^{3+}). Tiene una importante significación fisiológica, en las secuencias de reacciones bioquímicas, desde la degradación oxidativa de los alimentos hasta el flujo electrónico (fosforilación oxidativa) que proporciona la energía (ATP) necesaria a los procesos vitales. El Fe^{2+} va perdiendo electrones como agente reductor, y el Fe^{3+} los va ganando como agente oxidante. Su necesidad se observa como componente activo de las enzimas, por la generación de ATP durante el paso de los electrones desde cofactores redox reducidos (NADH+H: potencial redox desde –320 mV), hasta el oxígeno (O_2 con un potencial redox de +820 mV). Proceso este de descomposición de los alimentos, que se oxidan y consumen para producir energía, como decía Leonardo da Vinci comparándolo con el arder de una bujía que se consume y funde en luz. Sin hierro no trabajan las numerosas enzimas dependientes de este metal y así vemos que la fosforilación oxidativa (más de 20 citocromos) en la mitocondria lo necesitan. Sin hierro el organismo no dispondría de energía para el metabolismo y las actividades vitales, dependientes de los sistemas muscular, nervioso y endocrino.

Para el buen funcionamiento fisiológico y bioquímico del organismo humano se necesitan varias especies químicas importantes: especies con átomos de azufre (grupos tiólicos: –SH), grupos que ligan átomos de hierro en las proteínas (proteínas semejantes a la ferrodoxina) y grupos prostéticos de porfirina-hierro análogos a los citocromos, de la ya mencionada cadena respiratoria. Todos ellos son grupos activos o moléculas con gran afinidad por el hierro, al que lo fijan en el organismo. Estos grupos son eslabones de pequeñas proteínas, distribuídos en los comple-

jos I a IV de la cadena de transporte electrónico ubicada en la mitocondria, y que funcionan en ella para obtener o generar la energía para el mantenimiento de la vida humana (10).

En la tabla siguiente, Robinson (39) ha resumido algunas de las principales funciones del hierro en el organismo.

Tipo de hierro	*Función orgánica*
Formando complejo con las porfirinas (hemo):	
hemoglobina	Transporte de oxígeno
Mioglobina	Transporte de oxígeno
Citocromos	Reacciones redox catalizadas por enzimas
Peroxidasas	idem
Catalasas	idem
No hemo:	
Lipoxigenasas	Activación del oxígeno diatómico
Cicloxigenasas	idem
Grupos hierro-azufre	Reacciones redox

7. METABOLISMO DEL HIERRO

7.1. Proteínas con hierro del cuerpo humano

Después del calcio y el fósforo, el hierro es el elemento mineral más abundante en el organismo humano (50 mg/kg en el hombre, 37 mg/kg en la mujer), esencial para todas las células vivas. Aproximadamente 2/3 del hierro corporal está en la hemoglobina de los eritrocitos (4 átomos por molécula); también la mioglobina contiene hierro y varias enzimas. Una proteína, la ferritina, y su agregado la hemosiderina, constituyen las sedes de la acumulación y del depósito del hierro respecto a los que es esencial para los procesos vitales: se encuentran en el sistema reticuloendotelial, en los hepatocitos y, en menor medida, en los músculos. La transferrina, una proteína plasmática, provee al transporte y a los cambios del hierro entre los depósitos y las sedes activas.

La ferritina puede ligar 4.500 átomos de Fe/molécula en forma de hidróxido ($Fe(OH)_3$). La hemosiderina, localizada especialmente en los lisosomas del hígado, es una proteína de almacenamiento de hierro, cuyo átomo se halla oxidado y amorfo.

7.2. Dinámica del hierro en el organismo

El hierro se absorbe de los compuestos férricos a través de la mucosa del tubo digestivo, sobre todo del intestino delgado. Una vez absorbido se transforma en hierro férrico y se deposita en cantidad relevante en las células de la mucosa bajo la forma de ferritina. Con dosis muy elevadas de hierro parte de la ferritina pasa a la circulación general, donde se transforma en transferrina y otra parte se deposita en el hígado y en el bazo. Dos tercios de la fracción absorbida se excreta en dos tercios por las heces y un tercio por la orina y las células cutáneas descamadas. En el caso de sobrecarga aumenta la fracción eliminada por la orina. Algunas fuentes señalan que el nivel plasmático normal está comprendido entre O,4 y 1,8 mcg/ml (con límites de 0,27 hasta 2,93 y una media de 1,23 mcg/ml) (11, 12,).

La transferrina, proteína transportadora del hierro, traslada al día 35 mg de Fe. La médula eritropoyética utiliza 24 mg, de los cuales 15 mg llegan por la vía de la hemoglobina intraeritrocitaria, al sistema mononuclear fagocitario (SMF). Otros 7 mg llegan al mencionado sistema como Fe-transferrina procedente de la eritropoyesis ineficaz. Otros 2 mg de Fe se liberan en la médula en la extrusión del núcleo de los eritroblastos ortocromáticos, constituyendo la hemoglobina que, unida a la haptoglobina y a la hemopexina llega al hígado. En el SMF se procesan 22 mg de Fe formando ferritina pero liberándolos unidos a transferrina. El hígado libera 5 mg de hierro, 3 mg proceden del total de transferrina y 2 mg de la médula eritropoyética. Al músculo y otros órganos se transportan 2 mg, que cada 24 horas se devuelven al total de transferrina. Por último la transferrina transporta 1 mg de hierro procedente de la absorción intestinal (14).

7.3. Absorcion del hierro

No sólo el contenido de Fe de los alimentos, sino también sus diferentes especies químicas, su disponibilidad y la naturaleza de sus uniones en los diferentes compuestos son de gran importancia en Nutrición. El metabolismo varía mucho de unos individuos a otros, lo mismo que la absorción del hierro. Este elemento mineral es liberado de los cereales y verduras en el lumen intestinal en donde es absorbido como hierro inorgánico soluble, o como hierro hemo de la carne. El hierro del hemo es absorbido más eficazmente que el hierro inorgánico. El pH ácido aumenta la absorción de Fe, facilitando su quelación con la vitamina C (ácido ascórbico), con aminoácidos, azúcares y bilis, ya que la mucosa duodenal es el tejido o zona donde mejor se absorbe el Fe en el organismo, transfiriéndose a la sangre. Hoy no están todavía totalmente aclarados, los mecanismos en los que participan la transferrina, la ferritina y un nuevo péptido, la llamada pequeña proteína metalotioneína, de 7000 Daltones y con 20 aminoácidos cisteína de un total de 62 (13).

Metaloproteínas y su contenido de hierro

Molécula	*Peso molecular*	*Contenido Fe mg (organismo)*	*% del contenido total de Fe en el cuerpo*
Hemoglobina	64.450	3.100	69 a 75
Mioglobina	17.000	140	5 a 10
Citocromos	50.000	3,4	0,2 a 0,3
Catalasa	240.000	4,5	— —
Transferrina	80.000	3,0	0,2
Ferritina + Hemosiderina	460.000	690	15 a 20
Otras moléculas de Hierro	— —	300	1 a 5
Peroxidasa			
Monoxigenasa			
Metalotioneínas			4 a 7
Aconitasa			4

7.4. Transporte del hierro

El hierro es transportado por la transferrina, y posiblemente también por la metalotioneína, y almacenándose en la ferritina y la hemosiderina. Como en los casos de otros metales, la absorción de hierro se incrementa especialmente en la anemia ferropénica, embarazo, hemocromatosis idiopática, condiciones fisiológicas con eritropoiesis activa; y disminuye en infecciones crónicas, después de ingerir una dosis alta o suplemento, y en diversas condiciones patológicas.

7.4.1. Transferrina

La transferrina es una glicoproteína de 79.570 Daltones, constituida por una sola cadena polipeptídica con dos puntos de unión para el hierro, a los que se fija con gran avidez. Se sintetiza en el hígado y probablemente en los linfocitos, y tiene una vida media de ocho días. El gen que codifica a esta proteína se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 3, en la posición 3q21-qter (14). Aunque cada molécula es capaz de fijar un máximo de dos átomos de hierro, no todas las moléculas que circulan se encuentran siempre saturadas. En condiciones normales, la sideremia oscila en el hombre entre 50 y 160 7g/dL en hombres, y entre 40 y 150 7g/dL en mujeres, en tanto que la capacidad de saturación de la transferrina, es decir, la transferrinemia funcional es de 220 a 400 mg/dL, en personas superiores a 60 años es de 180 a 380 mg/dL, lo que significa que sólo un tercio de la transferrina se halla normalmente saturada con hierro. Células eritroides que sintetizan hemoglobina requieren un alto nivel de hierro, y su ingestión es directamente proporcional al número de receptores de transferrina de la superficie de las células. Los reticulocitos humanos tienen más de 300.000 receptores por célula. Hay unas veinte especies moleculares de transferrina, pero que no difieren en su avidez por el hierro.

El gen que codifica al receptor de la transferrina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3 (q26.2.). Se trata de una glicoproteína transmembranaria formada por dos subunidades homólogas unidas por un puente disulfuro. Se expresa en todas las células del cuerpo pero

especialmente en los hepatocitos, en las células eritropoyéticas y en las del Sistema Mononuclear Fagocítico. No existen receptores de transferrina en la parte distal del enterocito, pero sí en le parte basolateral (15, 16). El número de receptores se encuentra aumentado en estados de ferropenia. Esta glicoproteína fija dos moléculas de transferrina, teniendo mayor acidez la forma deférrica que la monoférrica (15).

El hierro, en su forma férrica y de manera reversible, se une a la transferrina. La liberación del hierro depende de los receptores celulares específicos de la transferrina existente en varios tejidos que controlan el recambio plasmático, y de la regulación de la absorción del metal por la mucosa intestinal (17). El reparto de hierro por los tejidos como el hígado, generalmente se lleva a cabo por receptores de endocitosis, y la transferrina y el complejo receptor se disocian en un compartimento acidificado endosomial (18); por último el hierro se almacena en forma de ferritina.

La cantidad de hierro que penetra en la célula depende del número de receptores activos de transferrina de la superficie celular. Solamente los hepatocitos y las células del Sistema Mononuclear Fagocítico, pueden captar hierro por vías alternativas. Esto permite afirmar que la cuantía de hierro que penetra en la célula depende del número de receptores de transferrina de su superficie, y éstos a su vez dependen de la cantidad de quelatos de hierro del interior de la célula. Sólo las células que se encuentran en actividad expresan receptores de transferrina, mientras que las que están en reposo no tienen esos receptores, con la excepción de los reticulocitos, las células placentarias, y las células endoteliales del encéfalo, que necesitan que continuamente se realice la síntesis de hemoglobina o el paso del hierro a la circulación fetal o al sistema nervioso central.

El paso del hierro al interior del precursor eritrocítico tiene lugar por rofeocitosis, forma especial de pinocitosis. El complejo transferrina-receptor se incorpora al interior de la célula constituyendo una vacuola y liberándose posteriormente el hierro. La transferrina es expulsada al exterior incorporándose al pool circulante. En el interior, el hierro se une a la apoferritina que lo transporta a la mitocondria, donde se une a la protoporfirina IX por la acción de la ferroquelatasa formándose el

grupo hemo (15). La molécula de hemo sale al citoplasma donde se asocia a las cadenas de globina para constituir la hemoglobina. Existe una pequeña cantidad de hierro que no se une a la proteína y va al citoplasma, o en caso de anemias sideroblásticas queda almacenado en la mitocondria en forma de ferritina o hemosiderina, originándose el sideroblasto, que una vez diferenciado a eritrocito circulante (siderocito) al pasar por el bazo pierde el pequeño depósito de hierro gracias a la acción de macrófagos allí existentes.

En células eucarióticas, la ferroquelatasa, es una enzima mitocondrial asociada a la membrana interna de la mitocondria. Los valores de ferroquelatasa disminuyen en todos los tejidos en pacientes con protoporfiria. Recientemente se ha identificado un grupo (2Fe-2S) que es común a todas las ferroquelatasas de mamíferos (18).

7.4.2. Proteína reguladora del hierro

El receptor celular para la transferrina, así como la ferritina, son moléculas importantes y primordiales en la regulación del hierro intracelular. Están a su vez reguladas por los niveles de hierro del organismo. Cuando los niveles de éste aumentan, la síntesis de ferritina aumenta también. En contraposición, la expresión del receptor de la transferrina disminuye. El hierro debe regular en algún punto o nivel la expresión del receptor de la transferrina. Los estudios encaminados a esclarecer este punto permiten afirmar que esta regulación se debe a la interacción de ciertas proteínas con el mRNA de la ferritina y del receptor de la transferrina.

La IRP (Proteína Reguladora de Hierro) abunda en los hepatocitos, enterocitos y en las células del riñón, así como también el mRNA responsable de su formación. Cuando los niveles de hierro intracelular son bajos, la actividad de la IRP es alta. Es el propio hierro el que regula la cantidad de IRP, modulando la fase postranslacional. Se considera que el número de moléculas reguladoras de hierro es de unas 50.000 por célula.

La Proteína Reguladora de Hierro consta de 886 aminoácidos, con un peso molecular de 98 KDa (19). Para ejercer su acción necesita mantener en su molécula una zona compacta de Fe y S (4Fe-4S). Se

presenta en forma de apo-IRP y de holo-IRP. La Apo se presenta cuando hay carencia de hierro, mientras que la Holo lo hace cuando hay exceso de hierro. En la forma apo los receptores para el hierro se encuentran libres, mientras que los de la segunda forma están cubiertos. El paso de un estado a otro se acompaña de un cambio en la estructura espacial. Los dos núcleos moleculares de la IRP tienen flexibilidad y se aproximan o se separan, lo que dificulta o favorece la exposición del punto de unión con el mRNA. La región próxima a la cisteína 437 tiene un importante papel en la unión con el mRNA, y se encuentra situada en el interior de la proteína, oculta en presencia de sustratos; cuando éstos no existen se produce una separación de los dos núcleos de la molécula, quedando la zona de fijación del mRNA libre y sobre todo expuesta.

A nivel molecular, en la forma apo-IRP, el aminoácido de la posición 437, que es una cisteína, está en forma reducida y en estado libre, no unido a las cisteínas próximas, la 503 o la 506. Esto favorece la formación del espacio entre los núcleos de la molécula lo que permite la entrada y fijación a la zona específica del mRNA denominada IRE (elementos que responden al hierro). En presencia de hierro, la molécula se encoge, se une la Cys 473 con la Cys 503 y 506, el espacio interior se empequeñece e impide la entrada de IRE. Esta forma oxidada hace que el lugar para la fijación el mRNA esté cerrado, cubierto y de difícil acceso. Cuando el hierro está bajo, la unión de la Proteína Reguladora de Hierro a la zona específica del mRNA del receptor de la transferrina prolonga la vida media del mismo. Por contra, cuando hay mucho hierro, la fijación IRP-IRE está inactiva, con lo que el mRNA del receptor de la transferrina se degrada rápidamente.

7.4.3. Lactoferrina

La lactoferrina (20) fue aislada de la leche por Johansson en el año 1960. Es una proteína de color salmón fijadora de hierro que se encuentra no sólo en la leche, sino en otros fluidos biológicos como lágrimas, saliva, plasma, jugo pancreático en el que la lactoferrina es resistente a la proteolisis provocada por la tripsina y quimotripsina. Se encuentra en

la especie humana, primates, cerdos y ratón. La rata no tiene lactoferrina, pero curiosamente tiene en la leche niveles elevados de transferrina.

La estructura molecular de la lactoferrina es una cadena polipeptídica de 692 aminoácidos, con dos dominios globulares de similar secuencia (21). Cada dominio contiene o puede contener un átomo de hierro en su forma férrica, La unión se realiza por cargas electronegativas de la lactoferrina. La forma Apo de esta proteína tiene un mayor volumen porque sus dominios están más abiertos, La lactoferrina fija además otros metales, como cobre, aluminio y manganeso.

Se han encontrado, receptores para le lactoferrina, primero en los eritrocitos de conejo y después en los de otros animales y en el hombre, lo que permite afirmar que esta proteína puede tener un papel importante en la absorción del hierro. También se ha descrito la presencia de receptores de lactoferrina en los monocitos-macrófagos, células que juegan un papel muy importante en el secuestro de hierro en la anemia de los procesos crónicos.

Entre las posibles funciones de la lactoferrina y debido a su poder de fijación del hierro, destaca su papel antibacteriano al impedir la captación de Fe por las bacterias, con la consiguiente inhibición de su multiplicación y crecimiento.

7.4.4. Almacenamiento del hierro: ferritina

El 15% del hierro corporal se encuentra almacenado como ferritina. La ferritina se sintetiza en todas las células del organismo, siendo su cuantía mayor en los hepatocitos. La apoferritina sintetizada en el hepatocito es una proteína formada por 24 subunidades de dos tipos de polipéptidos, el L (ligero) de 19.700 D, y el H (pesado) de 21.000 D (15).

La apoferritina se encuentra en todas las células, siendo diferente la proporción de cadenas L y H en los distintos tejidos. Esto demuestra la existencia de diversas isoferritinas, habiendo mayor cantidad de subunidades L en los tejidos donde se deposita el hierro. Las cadenas L tienen su gen localizado en el cromosoma 11; las H en el 19. Las subunidades H se agrupan formando una esfera con una cavidad central de 12 nm de

diámetro y 1nm de pared. En dicha cavidad se almacena el hierro, pudiendo hacinar 4.500 átomos en forma de microcristales de hidroxifosfato férrico. El hierro entra y sale por canales, ocho de entrada y seis de salida, constituidos por las subunidades (15, 22, 23). En la utilización del hierro que constituye la mencionada molécula, por ejemplo, para la síntesis de citocromos y otras hemoproteínas, puede ser requerida la reducción enzimática del hierro del núcleo (24).

La ferritina además de permitir que se deposite hierro en estado amorfo, ejerce una acción protectora frente a su capacidad oxidante al generarse «radicales libres». Por ejemplo, en condiciones fisiológicas, y en disolución acuosa neutra, con una significativa presión parcial de oxígeno, la especie férrica (Fe^{3+}) es la que predomina, y solamente existe la ferrosa (Fe^{2+}) si está protegida de la oxidación (25). La reducción enzimática del Fe^{3+} sirve como punto de control para el intercambio del metal, por ejemplo, en la movilización de hierro procedente de la ferritina y en el transporte a través de las membranas lipídicas. Esto es importante porque la mayoría de los agentes quelantes en uso o fase de investigación, muestran especificidad basada en la química del Fe^{3+}, pudiendo reducir la movilización del hierro y convirtiéndolo en una forma accesible (26). Reductores como el anión superóxido (27) y flavinas en forma reducida, reducen y liberan el hierro de la ferritina, y el Fe^{3+} es movilizado desde las vesículas endocíticas (28).

Otra forma de depósito del hierro es la hemosiderina, que aparece cuando hay abundante ferritina. Es un derivado de la ferritina por desnaturalización. Puede detectarse tanto en los tejidos como en el Sistema Mononuclear Fagocitario, empleando la tinción de azul de Prusia. El hierro de la hemosiderina está disponible cuando aumentan las demandas del metal para formar hemo y hemoglobina, previa movilización y transporte, unido a la transferrina, hacia las células eritropoyéticas.

8. DEFICIENCIA DE HIERRO

Los primeros parámetros que utilizan los laboratorios clínicos, para establecer rápidamente la deficiencia en hierro son: hemoglobinemia y hematocrito, y se podrían añadir: proteinemia, capacidad total de ligar

hierro y concentración de hierro en el plasma. Otros parámetros podrían emplearse para establecer correcta y claramente el status del hierro, y serían las concentraciones de transferrina y ferritina.

La deficiencia de hierro es muy corriente en mujeres (menstruación) y en niños (crecimiento) cuando la absorción es inadecuada para las necesidades de la eritropoiesis normal. El 5% de las mujeres tienen una pérdida de hierro de 1,4 mg/día. La excreción de hierro es de 1 mg/día. En casos de deficiencia o de sobrecarga de hierro, la absorción oscila entre 0,4 y 2,0 mg/día. La mujer con menstruación tendría que recibir un suplemento de 0,5 mg/día. Mujeres embarazadas necesitan un suplemento de hierro de 2 a 4 mg/día. Durante la lactancia se necesita hierro adicional de 0,5 a 1,0 mg/día. Los niños tendrían que recibir un suplemento de hierro entre 0,2 y 1,0 mg/día. En hombres en buen estado fisiológico el contenido de hierro por kg de peso es de 50 a 55 mg y en mujeres aproximadamente de 35 a 40 mg/kg, lo cual refleja la incidencia de condición anémica en mujeres (4).

El primer paso de la degradación del hemo es la oxidación del hierro del estado ferroso al estado férrico dando metahemoglobina. Cuando el hierro que procede de las células de la mucosa intestinal y de la degradación de la globina se encuentra en el plasma pasa a las células eritroides precursoras de la médula ósea, donde se sintetiza la hemoglobina. Al final de 120 días se completa su ciclo vital y vuelve a reiniciarse. Bajo condiciones fisiológicas normales, 30 mg Fe completan diariamente el ciclo del hierro. El proceso del transporte intracelular no ha sido aclarado con precisión. Factores desconocidos deben de tener un papel importante en las células de la mucosa intestinal en cuanto a la cantidad de hierro que puede ser absorbido. Es conocido que la transferrina tiene una posición central en la absorción del hierro, pero se tendrían que identificar otros mecanismos, como es la participación de la metalotioneína (13, 29, 30), porque se ha visto en individuos con atransferrinemia congénita que no muestran evidencia de absorción deficiente. Durante la condición anémica aumentan simultáneamente las concentraciones de ambas: de la transferrina de la mucosa intestinal y de la metalotioneína y vuelven a sus valores normales (30) después de la suplementación de hierro.

El Fe^{2+} de los líquidos biológicos se oxida muy rápidamente a Fe^{3+}. A una concentración de $1x10^{-11}M$ el Fe^{3+} precipita inmediatamente y el

hierro precipitado no es apto para las reacciones bioquímicas (31). Para mantener el hierro en forma biológicamente activa el cuerpo humano necesita ciertas proteínas como la transferrina, la ferritina y otras, de las que una podría ser la metalotioneína con 20 cisteínas y con una capacidad de asociar a unos 4 a 7 átomos de Fe. La metalotioneína con un peso molecular de 7.000 D, puede pasar por la membrana mitocondrial exterior, muy porosa, hacia el espacio intermembranario. En caso de necesidad, esos átomos pueden ser liberados inmediatamente para reacciones enzimáticas.

9. TOXICIDAD DEL HIERRO

9.1. Mecanismos de defensa del organismo humano

La acumulación excesiva de hierro por inhalación, ingestión o en algunos casos en individuos aparentemente normales por predisposición genética, induce efectos tóxicos en la función celular. El hierro elemental, como el oxígeno molecular es altamente tóxico para el cuerpo humano, sin embargo ambos son esenciales para la vida. El hierro cataliza la reacción de Fenton generando radicales hidroxilo que inducen la peroxidación lipídica causando daños en las membranas celulares, mitocondriales y lisosomales. En caso de intoxicación por hierro Templeton recomienda un tratamiento con desferrioxamina (DFO) y otros compuestos quelantes (25).

Uno de los más interesantes mecanismos tóxicos por exceso de metales, es la inducción de la liberación de especies reactivas de oxígeno en el metabolismo normal del hierro y del cobre. A pesar de ser el oxígeno esencial para la vida por su significado en los procesos oxidativos nutritivos, su forma pura en más de 48 horas llevará al distrés respiratorio y a la muerte (26).

El cuerpo humano neutraliza las epecies reactivas de oxígeno principalmente con a) *Enzimas,* b) *Antioxidantes* y c) *Quelantes nativos de metales* (31, 32).

a) *Enzimas*: las más relevantes son la *superóxido dismutasa* del citosol eucariótico, esto es, enzimas que contienen Cu y Zn, frente a las

enzimas mitocondriales que contienen Mn; la *catalasa,* una peroxidasa con un elevado recambio metabólico de 44.000 moléculas de H_2O_2 por molécula de catalasa por segundo; *glutation peroxidasa,* una enzima de selenio y razón por la que este elemento es dietéticamente esencial; y *glucosa-6-fosfato hidrogenasa,* enzima que controla el paso de la hexosa monofosfato al correspondiente fosfogluconato (ciclo pentosa fosfato) generando NADPH+H. El aumento de NADPH+H inhibe a la enzima y mantiene controlados los niveles de G-SH (glutation) que a su vez, se requiere para conservar la integridad de los eritrocitos y de las membranas celulares, y al reducir grupos –SH de enzimas, reduce también muchas moléculas e importantes proteínas, como la insulina.

b) *Antioxidantes:* los antioxidantes con capacidad de reacción con radicales libres son: ácido ascórbico, ácido úrico, glutation, homocisteína, diversos compuestos de cisteína, metalotioneína, glutamiltaurina, la coenzima-Q (ubiquinona, cadena respiratoria); compuestos que facilitan el paso de los electrones de FDH a citocromos, vitamina A y compuestos afines y vitamina E.

c) *Quelantes nativos de metales:* los quelantes que protegen de las concentraciones excesivas de metales (principalmente de Fe) del cuerpo humano son: ferritina, transferrina, lactoferrina, hemoglobina, mioglobina, ferrodoxinas, metalotioneínas y ceruloplasmina para el cobre.

9.2. Intoxicación por hierro

En el adulto se considera peligrosa la ingestión de una cantidad de Fe elemental de 200 mg/kg y potencialmente letal la de 300 mg/kg. En el niño son ya peligrosas y potencialmente letales dosis de 20 a 30 mg/kg; por lo tanto 2 g de sulfato ferroso o 3,2 de gluconato ferroso ya serían letales.

La dosis letal de hierro se alcanza cuando la cantidad absorbida excede la TIBC, es decir cuando la transferrina alcanza su capacidad total de ligar hierro; normalmente esto ocurre en el plasma a una concentración aproximada del 30%. En tales condiciones no se puede unir el hierro y queda libre en el plasma, entonces su acción se hace tóxica.

Niveles plasmáticos superiores a 5 mcg/mL han producido efectos tóxicos graves. En niños que han superado envenenamientos por la ingestión de dosis de hasta 10g de sulfato ferroso, se han encontrado en el plasma concentraciones iniciales comprendidas entre 2,76 y 25,5 mcg/mL. En casos análogos acaecidos a los 3-5 días después de ingerir de 6 a 15 g del mismo compuesto, los niveles plasmáticos medidos el primer y segundo día oscilaban entre 18,8 y 50 mcg/mL (12).

Las dosis tóxicas y potencialmente letales de los compuestos de hierro se expresan siempre en términos de Fe elemental. En la siguiente tabla se indican los principales compuestos de este metal para uso terapéutico y al lado sus correspondientes contenidos de Fe.

Compuesto	*% de Fe elemental*
Sulfato ferroso hidrato	20
Sulfato ferroso anhidro	30
Aspartato	14,2
Fumarato	32,5
Gluconato ferroso anhidro	12,25
Gluconato ferroso bihidrato	11,7
Citrato ferroamónico	21,5

Para evaluar la gravedad de una intoxicación es indispensable medir la tasa del hierro sérico. Cada vez que se ha ingerido un preparado de cesión lenta, los valores de los niveles séricos del hierro, han sido menos significativos.

El mecanismo por el que se explica la acción tóxica del hierro no es del todo claro. Uno de los efectos más graves, con consecuencias hasta letales, es el shock secundario del daño local en el tubo gastrointestinal; pero tal daño seguramente se agrava por la interferencia del hierro con numerosas enzimas del parénquima hepático cuya actividad en los procesos oxidativos es exaltada. Además el organismo no dispone de vías eficaces de eliminación del hierro, los productos de su metabolismo no se eliminan, sino que entran de nuevo en el ciclo siguiendo la vía anabólica. En las heces se encuentra el hierro que no ha sido absorbido, junto con el arrastrado por descamación de las mucosas intestinales o debido a lesiones por hemorragias; la pre-

sencia de hierro en la orina incluso en las intoxicaciones graves no es significativa. La ingestión e hidrólisis de dosis tóxicas de sales de hierro causa una intensa irritación de la mucosa del tubo digestivo con posible formación de lesiones hemorrágicas; estas últimas, especialmente cuando se hayan ingerido preparados de cesión lenta y por vía oral, pueden degenerar en una necrosis parcial que facilita el paso del hierro (32).

Experimentos de laboratorio han demostrado que el hierro a niveles tóxicos altera el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, probablemente por desplazamiento de oligometales de algunas enzimas. El daño hepático conlleva la liberación de ferritina a la que se atribuye un efecto vasodilatador, hipoprotrombinémico e hipoglicémico. Además puede haber necrosis con hemorragias intestinales por lesiones vasculares incluso a nivel portal que pueden ser causa de infartos intestinales (33). En esta fase se manifiesta también el daño neurotóxico con una sintomatología más grave, y pueden aparecer signos de insuficiencia renal. Una excesiva ingestión de hierro con cobre en la dieta aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca (8).

9.3. Otros aspectos de interés de la intoxicación por hierro

El exceso de hierro deteriora la función inmune. Los macrófagos cargados de hierro son menos eficaces frente a un estímulo patológico, como una infección, habiéndose comprobado que liberan especies de oxígeno reactivas (incluso óxido nítrico (NO*) cuya vida media aproximada es de 6 segundos, y actúa como vasodilatador estando involucrado en la respuesta inmune (34). Los radicales reactivos de oxígeno actúan a través de la oxidación de proteínas, lípidos y DNA induciendo una variedad de padecimientos (estrés oxidativo) con implicaciones varias, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y hasta la muerte. Estos aspectos se estudian en el capítulo 14.

En la enfermedad de Parkinson y en conexión con la pérdida del neurotransmisor dopamina, se detectó un incremento de hierro en algunas zonas del cerebro como por ejemplo en la *substantia nigra* y una disminución de los niveles de glutation reducido (35).

La enfermedad de Alzheimer también se ha relacionado con unas cantidades de hierro aumentadas localizadas específicamente en las células astrocíticas y de la microglía, que rodean las placas seniles lo cual podría estimular la peroxidación lipídica por la presencia de hierro.

En la hemocromatosis idiopática se altera la homeostasis del hierro y el metal se acumula en varios órganos sistémicos como el hígado, el bazo, el páncreas, el corazón, y en las glándulas endocrinas, como la hipófisis, el tiroides y las gónadas originando toxicidad, pérdida de líbido e impotencia (36). La carga de hierro daña la célula, bloquea la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, hincha los lisosomas, aumenta la expresión procolagenosa de los genes, e induce la peroxidación lipídica produciendo finalmente la muerte. La incidencia de cáncer aumenta en pacientes con hemocromatosis genética.

Como síntomas del envenenamiento por hierro se han señalado los siguientes: irritación de la mucosa gástrica, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea manchada de sangre, malabsorción, infección y ulceración gastrointestinal y necrosis. El hombre puede ingerir con la dieta de 10 a 20 mgFe/día o más, sin ningún síntoma patológico; esto no sucede con el Zn, Cu, Mn, Co y Ni ni con los metales pesados Cd, Hg y Pb, que se acumulan produciendo sobrecarga y síntomas patológicos. El plomo potencia la formación de especies de oxígeno reactivas inducidas por el hierro (37).

La solubilidad del hierro en el sistema gastrointestinal aumenta en presencia de azúcares, aminoácidos, aminas, pero disminuye en presencia de carbonatos, oxalatos, fosfatos, citratos y tanatos formando quelatos insolubles. Otros quelatos se forman con haptoglobina, ceruloplasmina, lactoferrina, ferritina y ácidos nucléicos. Algunos compuestos, como varias vitaminas, ácido ascórbico, pueden igualmente ligar Fe, y cuando la capacidad total de ligar hierro de estos compuestos se satura, el hierro es ligado inespecíficamente por la albúmina y otras proteínas séricas induciendo a intoxicación. Se ha visto que el hierro y su exceso, puede originar radicales libres confiriéndole un papel tóxico.

Cuando el Fe^{3+} no forma parte de moléculas como la transferrina y la ferritina, puede captar electrones de donantes, como el ascorbato o el anión superóxido, y participar en la formación de radicales hidroxilo nocivos a través de la reacción de Fenton:

$$Fe^{3+} + O^{2-}* \rightarrow Fe^{2+} + O_2$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH\cdot + OH^-$$

$$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH\cdot + OH^-$$

Hay ciertos datos que indican que los daños oxidativos juegan un papel significativo en la enfermedad de Alzheimer y la toxicidad de la proteína beta-amiloide (38). El hierro facilita mucho la formación de radicales libres, debido a que media en la producción de radicales hidroxilo a partir del H_2O_2, vía la reacción de Fenton (39). Los depósitos de hierro reducen los niveles de glutation. La oxidación y peroxidación de los fosfolípidos de las membranas de los lisosomas y mitocondrias, alteran la fluidez de las mismas y originan cambios en los potenciales de membrana incrementándose la permeabilidad.

10. DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN LOS ALIMENTOS

Como ha quedado claro en lo expuesto anteriormente, el hierro está ampliamente distribuido en los alimentos, lo que a primera vista podría hacer pensar que su deficiencia en el hombre y en los animales sería rara y esporádica, algo que hemos visto que no es así, debido principalmente a que en forma iónica se asimila muy poco. Véase en la siguiente tabla *el contenido de hierro de algunos alimentos**.

ALIMENTOS VEGETALES	HIERRO (mg/100g)
Garbanzos	9,00
Lentejas	7,00
Judías verdes	6,00
Semillas de soja	7,00
Espinacas	4,00

ALIMENTOS VEGETALES	HIERRO (mg/100g)
Acelgas	0,02
Judías verdes	0,83
Salvado de trigo	12,00
Harina de trigo	1,50
Harina integral de trigo	4,00
Cacao en polvo	14,00
ALIMENTOS O. ANIMAL	
Carne de vaca	1,30
Carne de oveja	2,20
Hígado de vaca	8,90
Riñones de ternera	12,00
Yema de huevo	6,10
Leche de vaca (3,5% grasa)	0,40
Queso Emmental	3,10
Queso Manchego	3,60
Sardinas	3,00
Atún	1,00
Merluza	0,50
Calamar	0,80
Mejillón	5,10
Langostino	1,70

* Datos recogidos de diversas fuentes bibliográficas.

La Asociación Dietética Americana (ADA) señala que se deben fomentar los buenos hábitos alimentarios, no solo en general sino para que los adquieran los adolescentes (40), y proteger con ello una buena regulación homeostática con un eficaz sistema inmune y termoregulación (41), que son inhibidas por la pérdida o deficiencia de hierro, o por el padecimiento de una anemia ferropénica. En el Tercer Congreso Internacional de Nutrición Vegetariana se compararon los resultados obtenidos entre diversas dietas con la omnívora humana, y se señaló (42), que se debe prestar atención, cuando se apliquen dietas a grupos vulnerables, como la adolescencia y la ancianidad, y tener en cuenta los diferentes estados fisiológicos y patologías subyacentes.

11. BIBLIOGRAFÍA

(1) CRICHTON, R. and WARD, R. (1996): Iron metabolism in health and disease. The Biochemist, Aug/Sept 96: p.12-17.

(2) FLANAGAN, P.R. (1990): Intestinal iron absorption and metabolism. In: Ponka P.; Schulman H.M.; Woodworth R.C. (eds.): Iron transport and storage. CRC, Boca Raton.: p.247-261.

(3) MCLAREN, G.D.; MUIR, W.A.; KELLERMEYER, R.W. (1981): Iron overload disorders: natural history, pathogenesis, diagnosis, and therapy. CRC. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*; 19: p.205-266.

(4) NEGRETTI DE BRÄTTER, V.; BRÄTTER, P.; MOHN, L. and SITZER, G. (1995): Mineralien und Spurenelemente. Bertelsmann-Stiftung, Gütersloh.

(5) HURELL, R. (1999): Factors influencing iron absorption. Zürich (Zwitzerland), in: Abstracts of 10th International Symposium on Trace Elements in Man and Animal.: p.11, TEMA 10, May, 1999.

(6) HEINS, U.; KOEBNICK, C.; LEITZMANN, C. (1998): Vinegar to improve iron status during pregnancy, Institute of Nutritional Science, Wilhelm Strasse 20, 35392 Giessen, Germany.

(7) DAVIDSSON, L.; WALCZYK, T.; ZAVALETA, N.; HURRELL, R.F. (1999): Improving iron bioavailability from a peruvian school breakfast meal with ascorbic acid or Na_2EDTA. In: Book of Abstracts of 10th International Symposium on Trace Elements in Man and Animal,: p.15, TEMA 10, May, 1999.

(8) FIELDS, M. and LEWIS, C.G. (1999): The interaction between dietary copper and excess in iron increases risk of heart disease.; USDA, In Abstracts Book of 10th International Symposium on Trace Element in Man and Animal: p.17, TEMA 10, May, 1999.

(9) GOTELLI, C.A.; GOTELLI, M.J.; BOCCIO, J.R.; ZUBILLAGA, M.B.; CARO, R.A.; GARCÍA DEL RÍO, H.; WEILL, R. (1996): Bioavailability of microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk studies in human beings. *Acta-Physiol-Pharmacol-Ther-Latinoam*; vol 46, ISS 4: p.239-245.

(10) BEZKOROVAINY, A. and RAFELSON (JR), M. E. (1996): Concise Biochemistry, Marcel Dekker, Inc., New York.

(11) WIRTH, W.; HACHT, G.; GLOXUBER, C. (1971): Toxikologie Fibel, 2.ª ed. Thieme, Stuttgart.

(12) BASELT, R.C. (1982): Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomedical Publ., Davis, California, USA, 2nd ed.

(13) RIBAS, B.; BRENES, M.A.; DE PASCUAL, F.J.; DEL RÍO, J. and SÁNCHEZ REUS, M.I. (1987): Participation of metallothionein and cerebral structures in iron homeostasis of anaemic rats. *Trace Element Anal. Chem. Med. Biol.,* Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, vol 4: p.317-324.

(14) DIAZ-RUBIO, M.; ESPINÓS, D. (1992): Tratado de Medicina Interna. Editorial Panamericana; 1: p.880-887.

(15) PETERS, T.J.; RAJA, B.K.; SIMPSON R.J. (1989): Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 189: p.41.
(16) JACOBS, A. The metabolism of iron absoption, *Clin. Haematol.*, 2: p323, 1973.
(17) AISEN P. (1992): Entry of iron into cells: a new role for the transferrin receptor in modulating iron release from transferrin., *Ann. Neurol.*, 32: p.62-68.
(18) FERREIRA, G.C.; FRANCO, R.; LLOYD, S.G.; MOURA, J.J.; HUYNH, B.H. (1995): Structure and function of ferrochelatase., *J. Bioenerg. Biomembr.*, 27: p.221-229.
(19) PATINO, M.M.; WALDEN, W.E. (1992): Cloning of a functional cDNA for the rabbit ferritin mRNA repressor protein. Damonstration of a tissue-specific pattern of expression., *J. Biol. Chem.*, 267: p.9011.
(20) LÖNNERDAL, B.; IYER, S. (1995): Lactoferrin: molecular structure and biological function., *Ann. Rev. Nutr.*, 15: p.93.
(21) ANDERSON, B.F.; BAKER, H.M.; DODSON, E.J.; NORRIS, G.E.; RUMBALL S.V. (1987): Structure of human lactoferrin at 3.2 A resolution., *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA.; 84: p.1796.
(22) THEIL, E.C. (1987): Ferritin: structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants and microorganisms., *Ann. Rev. Biochem.*, 56: p.289-315.
(23) THEIL, E.C.; AISEN, P. (1987): «The storage and transport of iron in animal cells». In: Winkelmann G., van der Helm G., Neilands J.B. (eds.). Iron transport in microbes, plants and animals. VCH, Weinheim.: p.491-520.
(24) SCHNEIDER, W. (1988). Iron hydrolysis and the biochemistry of iron: the interplay of hydroxide and biogenic ligands., *Chimia*. 42: p.9-20.
(25) TEMPLETON, D.M. (1995): Therapeutic use of chelating agents in iron overload., Toxicology of Metals (R.A. Goyer and M.G. Cherian, eds.) p.305-331.
(26) BIEMOND, P.; VAN EIJK, H.G.; SWAAK, A.J.K.; KOSTER, J.F. (1984): Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes., *J. Clin. Invest.*, 73: p.1576-1579.
(27) FUNK, F.; LENDERS, J.P.; CRICHTON, R.R.; SCHNEIDER W. (1985): Reductive mobilization of ferritin iron., *Eur. J. Biochem.*, 152: p.167-172.
(28) NÚÑEZ, M.T.; GAETE, V.; WATKINS, J.A.; GLASS, J. (1990), Mobilization of iron from endocytic vesicles. The effects of acidification and reduction., *J. Biol. Chem.*, 265: p.6688-6692.
(29) RIBAS, B.; PELAYO, J.F. and RODRIGUES, N.L. (1998): New data on the hypothesis of the brain participation in iron homeostasis. *Trace Element Anal. Chem. Med. Biol.*, Walter de Gruyter Co., Berlin-New York, vol 5: p.562-569.
(30) INIESTA, M.P.; RUBIO, M.C. and RIBAS, B. (1985): Comparación entre la metalotioneína y transferrina en mucosa intestinal de ratas anémicas. *An. Real Acad. Farm.*, 51: p.357-364.
(31) ACWORTH, I.N. and BAILY, B.B. (1995): The Handbook of oxidative metabolism, ESA Inc.

(32) CASSARET, L.J. and DOULL'S TOXICOLOGY (1982): The basic Science of poisoning. Doull J.; Klaassen C.D.; Amdur M.O. (eds) MacMillan, New York, N.Y. USA, 2.ª edit.
(33) PROUDFOOT, A. (1982) «Diagnosis and management of acute poisoning». Blackwell, Oxford.
(34) OWEN, A.D.; SCHAPIRA, A.H.; JENNER, P. and MRSDEN, C.D. (1996): Oxidative stress and Parkinson's disease., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 786: p.217-223.
(35) FISHER, N.C. and DAGGETT, P.R. (1996): Haemochromatosis presenting with loss of libido and impotence. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 8: p.705-707.
(36) COUSSEMENT, W. (1996): In: Toxicology, Principles and applications. Niesink R.J.M.; De Vries J. and Hollinger M.A. (eds.), CRC Inc. and Open University of the Netherlands, Boca Raton, USA.
(37) BONDY, S.C. and GUO, S.X. (1996): Lead potentiates iron induced formation of reactive oxygen species. *Toxicol. Lett.*, 87: p.109-112.
(38) SCHUBERT, D.; CHEVION, M. (1995): The role of iron in beta amyloid toxicity., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 216 (2): p.702-707.
(39) ROBINSON, D.S. (1991): Bioquímica y valor nutritivo de los alimentos., Editorial Acribia, Zaragoza, p.299.
(40) Position of the American Dietetic Association: nutrition standards for child care programs. *J. Am. Diet. Assoc.*, 99: p.981-988, 1999.
(41) ROSENZWEIG, P.H. and VOLPE, S.L. (1999): Iron thermoregulation and metabolic rate. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 39: p.131-148.
(42) DWYER, J. (1999): Convergence of plant-rich and plant-only diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, Suppl. 3: p620S-622S.

VII. Alimentos funcionales (nutracéuticos)

DAVID MARTÍN-HERNÁNDEZ
Académico de Número

M.ª MONTAÑA CÁMARA HURTADO
Profesora titular de la Facultad de Farmacia U.C.M.

1. INTRODUCCIÓN

Las mejoras en salud pública

Las mejoras en Salud pública han conducido a la prolongación de la expectativa de vida de las poblaciones. Las estadísticas demuestran que ha habido cambios importantes en las causas de muerte. Así, ha disminuido la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiocirculatorias, aunque las tasas de morbilidad son aún altas; las muertes por infecciones y trastornos genito-urinarias y otras más (1), han disminuido en gran parte del mundo. Estos cambios han ejercido influencia en las políticas de los gobiernos, en los comportamientos sociales, en las profesiones sanitarias, y en la industria alimentaria.

Se ha reconocido que la alimentación deficiente en principios nutritivos y las dietas restrictivas, afectan a la salud de las personas. Por otra parte, se considera que *la nutrición, adaptada a cada caso o a cada situación fisiológica individual, contribuye a mejorar la salud y el bienestar, ayuda a prevenir y a curar muchos padecimientos o, por lo menos, a hacerlos más tolerables.*

Se ha demostrado además, que la alimentación desempeña un papel importante en la lucha contra las enfermedades crónicas: circulatorias, diabetes, obesidad, osteoporosis, cáncer, artritis. Por estas razones, se considera que algunos alimentos funcionales, ayudan a combatir las

enfermedades mencionadas, pero también, que colaborarían en otros procesos tales como los siguientes: a vencer el estrés, el insomnio, la esterilidad y los niveles bajos de energía. Pero todas estas hipótesis, necesitan demostraciones científicas.

La idea de que la naturaleza reparte entre los alimentos algunos factores que contribuyen a la salud de los humanos y a la curación de ciertas enfermedades, no es ninguna novedad de estos siglos. Hace ya unos 2.500 años, desde que Hipócrates consideraba que «los alimentos deberían considerarse como medicamentos, y los medicamentos como alimentos». Como decía el profesor M. Spiro, en la conferencia sobre Alimentos Funcionales, celebrada en Wye College (Inglaterra) del 2-4 de abril de 1997, «si nos fijamos un poco en la historia, aunque no ha faltado interés por los alimentos como factor que influye de una manera importante en nuestras vidas, es curioso observar que la década de los años 90 viene estando enfocada hacia los alimentos relacionados con la salud».

Ahora, se reconocen las relaciones que existen entre la medicina y los alimentos, debido a la presencia de moléculas con actuaciones bioquímicas, que ejercen impactos positivos en la salud individual, en el bienestar físico, y en el estado mental.

2. LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

Se sabe que, dentro de los hidratos de carbono, la fibra alimentaria ejerce funciones beneficiosas asociadas a la reducción de los niveles de colesterol, regulación de la función gastrointestinal, reducción de la absorción de las grasas, disminución de la incidencia del cáncer de colon; que los azúcares-alcoholes o polioles como el eritritol, por su bajo valor calórico, substituyen al azúcar-sacrosa y ayudan en la prevención de las caries dentales; que los ácidos grasos ω-3, retrasan o previenen la formación de trombos, y los de cadena larga, como el ácido eicosapentaenoico (APE), y el ácido docosahexaenoico (DHA o ADH, 22:6 n-3) (2) son probablemente ácidos grasos esenciales por intervenir en las fases preliminares de las síntesis de substancias hormonales de los tejidos humanos, y deben ser aportados por los aceites de pescados grasos de aguas frías (3,4,5); que el ácido elágico una molécula natural

con función fenol, relacionada con las cumarinas, que se encuentra principalmente en uvas y nueces y en otras frutas: manzanas, fresas, frambuesas y otras bayas, inhibe la producción y el desarrollo de células cancerosas, al atrapar metabolitos cancerígenos, tales como nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y aminas aromáticas, actuando en tumores de esófago, pulmón e hígado (6,7).



Figura 1. *Diferencias entre alimento «saludable» y alimento «funcional»*

En la figura 1, se especifican de una forma muy general las diferencias entre alimento saludable y alimento funcional.

El carácter funcional saludable de un alimento viene definido por los siguientes aspectos:

— Responder a las características propiamente dichas de alimento: Sistema físico-químico formado por ingredientes naturales.

— Consumo dentro de la dieta alimenticia.

— Ejercer una función específica en el organismo, que permita la mejora de algún proceso biológico concreto, o que evita el riesgo o agravamiento, de cierta enfermedad.

El concepto de alimento funcional, como alimento normal para personas sanas que, a la acción nutritiva, añade algo que supone un beneficio para la salud, en general es muy interesante.

2.1. La terminología en los alimentos funcionales

Bloch y Thompson establecen las siguientes denominaciones y características diferenciales (8), para los alimentos funcionales y para la terminología relacionada con ellos:

TABLA 1

Terminología de Alimentos Funcionales

TÉRMINO	*Definiciones y elementos característicos*
QUIMIOPREVENTIVO	Componente alimenticio, con función nutritiva o no, que se ha comprobado científicamente que posee potencia inhibitoria, preventiva frente al cáncer primario y secundario.
ALIMENTO DE DISEÑO	Alimentos procesados a los que se les ha añadido ingredientes naturales ricos en substancias preventivas de enfermedades. El proyecto podría comprende Ingeniería genética.
ALIMENTO FUNCIONAL	Cualquier alimento modificado, o ingrediente, que proporcione un beneficio para la salud superior al de los nutrientes tradicionales que contenga.
NUTRACÉUTICO	Cualquier substancia que pudiera considerarse alimento, o parte de él, que proporcione beneficios médicos o para la salud. Se incluye la prevención y el tratamiento de enfermedades.
FARMALIMENTO	Alimento o nutriente que pretende poseer beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades.
FITOQUÍMICO	Substancias que se encuentran en frutas y verduras comestibles, que se ingieren diariamente en cantidades importantes por los humanos, y que poseen potencial de modular el metabolismo de forma favorecedora en la prevención del cáncer

Los componentes de los alimentos funcionales pertenecen a uno de los siguientes grupos: a) Macronutriente: carbohidratos, lípidos, proteínas y b) Micronutrientes: vitaminas carotenoides etc. y minerales.

Los alimentos son y actúan como almacenamientos de nutrientes.

2.2. Componentes

Las materias primas fisiológicamente activas utilizadas para la fabricación y elaboración de los alimentos funcionales son muy diversas. Comprende a todos las que se usan como alimentos: productos lácteos, cultivos de bacterias *(Lactobacillus casei, Bifidobacterium longum)*, fibras comestibles, oligosacáridos, glucosa, enzimas diversos, ácidos grasos w-3, distintos antioxidantes, distintos cereales y legumbres; harina de soja y derivados; flavonoides, varias vitaminas, y minerales, hasta los nuevos descubrimientos proporcionados por las investigaciones más recientes.

2.3. La investigación de los Alimentos Funcionales

La Industria Alimentaria ha creado procesos muy eficaces para ofrecer alimentos seguros y eficientes, así como sistemas de comercialización en todo el mundo. Estas empresas están deseosas de encontrar nuevos productos que ofrezcan beneficios para la salud y para la prevención de enfermedades, así como de capitalizar sus tecnologías innovadoras.

Según Richardson (9), el desarrollo de los Alimentos Funcionales depende fundamentalmente de sus bases científicas, de las cuales la seguridad y la eficacia son sus principales componentes:

TABLA 2

Credibilidad de los Alimentos Funcionales

NECESIDADES DE LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES
1. Seguridad en su utilización. Conocer con exactitud el valor de la Dosis / Respuesta. Poseer datos del comportamiento de sus alimentos funcionales a largo plazo. Averiguar el impacto en Salud Pública.
2. Consolidación científica del potencial de beneficio que supone para la salud.
3. Que el prospecto y el material de promoción no exageren el beneficio demostrado en los experimentos en animales y, especialmente, en los ensayos clínicos.
4. Que el fabricante sea considerado pionero en avances de la innovación tecnológica de la industria alimentaria.
5. Poseer organización segura para comprometer sus recursos en investigación de alimentos.

2.4. La producción y la elaboración de los alimentos funcionales

De una forma general, según Robertfroid se considera que un alimento elaborado es funcional, si con credibilidad científica, cumple con algunos de los siguientes criterios (10):

a) Alimento normal al que se le ha podido extraer o neutralizar la acción de un componente sanitariamente indeseado, por ejemplo; una molécula alergénica, un agente mutagénico o tóxico, etc.

b) Si al alimento se le ha reemplazado parcialmente un componente negativo, por una entidad positiva o benigna, que no disminuya de forma notable su valor nutritivo; por ejemplo, la sustitución de una grasa, especialmente las de origen animal, que en determinadas circunstancias podría constituir una contraindicación para un grupo de individuos, por un hidrato de carbono de cadena larga.

c) Al alimento se le ha aumentado el contenido de un componente que podría ser beneficioso para la salud; por ejemplo, la adición de fibra.

d) Cuando se ha añadido un ingrediente que el alimento previamente no contenía y que supone una ventaja para el consumidor, por ejemplo, la adición de vitaminas o de oligoelementos, escasos o ausentes en determinados alimentos y zonas geográficas.

La práctica moderna de elaboración de alimentos ha evolucionado mucho en el último decenio, hasta llegar a constituirse en un sistema completo de gestión por personal muy especializado. Además, necesita disponer de instalaciones y de utillajes adecuados para cumplir con los controles rigurosos de los procesos y de la calidad final. La tecnología empleada en la fabricación de los alimentos funcionales varía mucho, dependiendo de las características de ellos. Cada caso, requerirá de unas técnicas específicas.

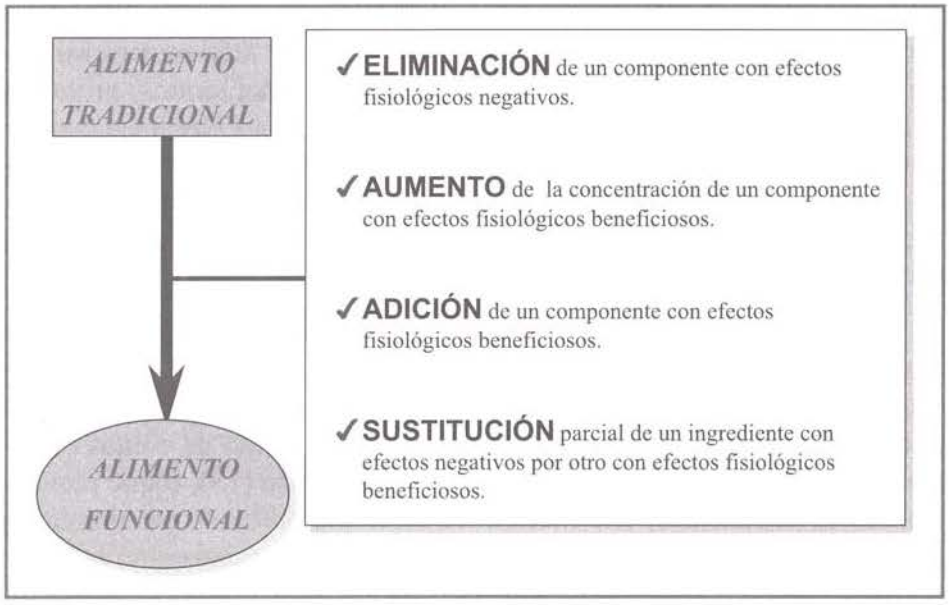


Figura 2.

2.5. La credibilidad científica

Más arriba se ha mencionado «credibilidad científica» y se ha querido expresar que para la consideración de alimento funcional, no basta con guiarse por cualquier criterio razonable, como podría ser la observación, la tradición u otros datos, sino que es preciso que las ventajas, la propiedad o el beneficio fisiológico atribuible al ingrediente, o al alimento funcional, esté consistentemente comprobado por el seguimiento de protocolos adecuados en cada caso, y ensayos clínicos controlados, que lo evidencien rigurosamente.

Duxbury y Swientek (11) incluyen en la lista de los alimentos funcionales a los siguientes nutrientes: betacaroteno, reemplazadores de las grasas, ácidos grasos omega-3, fibra, oligosacáridos, lactoferrina, ajo, vitaminas, minerales, proteínas y péptidos, glucósidos, alcoholes y fenoles, isoprenoides, colina y derivados, y bacterias lácticas, especialmente las denominadas probióticas: *Lactobacillus, Streptococcus y Bifidobacterium*.

Después de que se completaran los estudios clásicos para determinar los contenidos calóricos de los alimentos (12) y se diferenciara los correspondientes a los distintos macronutrientes: carbohidratos, proteínas y lípidos, la investigación en Bioquímica y en Química Orgánica demostraron que los principios alimenticios están constituidos por moléculas de esta última naturaleza. Se descubrieron las vitaminas como micronutrientes que podían tratar y curar enfermedades deficitarias debidas a las insuficiencias en esos constituyentes.

Los alimentos funcionales deben proporcionar los ingredientes fisiológicamente funcionales, de eficacia comprobada, que ejerzan una acción específica en el organismo, que permita la mejora de algún proceso bioquímico concreto, o que evite el riesgo o agravamiento de ciertas enfermedades; que beneficien y mejoren la salud humana (13), o que prevengan las enfermedades, que incorporen tales ingredientes en cantidades relevantes para suplir las necesidades adecuadas para cada circunstancia orgánica (14). Recientemente Salji estudió los nuevos productos funcionales y sus ingredientes y estableció distintos grupos, tales como las bebidas sanas, bebidas para los deportistas, la fibra adecuada para dietas, los oligosacáridos, la colina y los ácidos grasos poliinsaturados. Dentro del grupo de alimentos probióticos incluyó a numerosos productos derivados de leches fermentadas, desarrollados comercialmente, que contienen cepas seleccionadas de lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos (15).

2.6. El Control de la Calidad de los Alimentos Funcionales

La garantía de la calidad de los productos alimenticios supone, en primer lugar, establecer unas especificaciones científico-técnicas de datos que sean consistentemente comprobados por el laboratorio de control de calidad del fabricante, en todos y en cada uno de los lotes producidos. De esta forma se confirma la estabilidad de la formulación, y la seguridad y la uniformidad del elaborado.

En el caso especial de Alimentos Funcionales, existe una exigencia adicional importante. El control de calidad tiene que analizar que el elaborado contiene y libera el nutriente que proporciona el beneficio fisiológico que se promociona.

Como los alimentos funcionales contienen ingredientes farmacológicamente activos, la seguridad de su utilización implica la realización de estudios toxicológicos, incluyendo las posibilidades de desencadenar reacciones alérgicas, síndromes de intolerancia, en niños y en adultos sanos; ancianos y mujeres embarazadas en el caso de que se recomiende su uso. Cuando el alimento funcional se indique en algún caso de persona enferma, requerirá ensayos clínicos especiales.

Para cumplir con estos fines, la industria utiliza las especificaciones desarrolladas durante el proceso de investigación de la formula y varias guías de utilización general (16).

2.7. La evidencia del beneficio para la salud

El alimento funcional contribuye a mejorar la salud y el bienestar. Ayuda a prevenir y a curar ciertos padecimientos o, por lo menos, a hacerlos más tolerables.

La alimentación es un área de la Bromatología, y existen razones de seguridad sanitaria para exigir que las etiquetas del envase, así como cualquier material de promoción de todo alimento funcional, cumplan crítica y sistemáticamente con las especificaciones que sobre sus efectos fisiológicos se han evidenciado durante la investigación y el desarrollo. El fabricante tiene obligación de informar al consumidor, de las investigaciones que le han permitido relacionar el alimento, con el beneficio para la salud que promociona (17). Cuando los argumentos que se proporcionan son débiles, las autoridades sanitarias pueden impedir su distribución en el mercado, pero además, la competencia, indudablemente, también se ocupará de substituir el producto.

Las revisiones sistemáticas de la evidencia del efecto fisiológico beneficioso de un alimento funcional tienen dos objetivos principales:

1.º Que se han considerado todos los datos de la investigación que se refieren al efecto beneficioso.

2.º Cerciorarse de que los datos y las conclusiones que se obtuvieron durante la investigación, son válidos para la promoción actual del producto.

El Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (18) ha propuesto un ejemplo de lista de revisión jerarquizada de la evidencia. En el se demuestra que existe mucha más calidad de evidencia en los ensayos experimentales que en los estudios de observaciones, que se realizan sin una metódica que siga un protocolo, científicamente estudiado, para comprobar el significado de los resultados. Generalmente se considera que el método más digno de crédito es el que elige las «muestras» al azar:

Los estudios experimentales son de más calidad que los de observaciones y los descriptivos. También es evidente que se tienen que utilizar protocolos adaptados al caso que se quiere estudiar. La asignación de «muestras» debe hacerse siempre al azar, con el fin de que los resultados puedan ser analizados sin condicionamientos, y conduzcan a la evidencia de lo que demuestren.

3. LOS ALIMENTOS FUNCIONALES Y LA PREVENCIÓN Y MEJORA DE LA SALUD

En general, no se conocen actualmente, los mecanismos científicos por los cuales los componentes de un alimento afectan a las funciones fisiológicas del individuo. Todavía se trabaja mucho sobre observaciones e hipótesis, y se necesita disponer de datos evidentes que se obtengan a través de ensayos clínicos con protocolos adecuados para cada caso (19).

Uno de los objetivos claves de la investigación de las Ciencias de la Nutrición se centra, en establecer relaciones evidentes (20) entre los componentes de la dieta y las enfermedades crónicas, considerando que determinados nutrientes podrían proporcionar resultados beneficiosos para la salud como propone Dansby (21).

Una nutrición correcta posee un efecto positivo en el sistema inmune, además de en otros sistemas y órganos. Existen muchos nutrientes que ejercen influencia en la vida celular y, en determinadas ocasiones, las dietas en muchos individuos, son deficitarias en vitamina C, riboflavina, piridoxina, ácido fólico, zinc, iodo, etc., en los países occidentales, incluyendo a España.

Es clara la importancia que ejerce el tipo de nutrición, así como la microflora gastrointestinal en la salud humana. En el hombre, el colon es el órgano de mayor actividad metabólica, debido a la flora bacteriana residente, cuyo factor principal de crecimiento lo constituye el substrato alimenticio. De ahí también el interés de los alimentos funcionales.

El intestino delgado está involucrado en la etiología y en el mantenimiento del equilibrio estático de varias enfermedades, así como del estado de bienestar saludable.

Los distintos tipos de alimentos promocionan la formación de determinadas colonias bacterianas. Unas categorías de esas colonias ejercen potencialmente el comportamiento patogénico, y otras el estado de bienestar o de salud. Es evidente que interesa estimular el desarrollo de las colonias que contribuyan positivamente al mantenimiento de la salud, y en esto, juegan un papel primordial los alimentos funcionales.

Los alimentos deficitarios y las dietas restrictivas, pueden afectar al estado nutricional y a la salud de los individuos en cualquier circunstancia de la vida individual, especialmente a largo plazo. Por eso, los educadores tienen la responsabilidad importante de informar, advertir y recomendar alimentos que posean valores añadidos y que contribuyen al bienestar del presente y a la prevención de enfermedades que se pueden evitar en el futuro.

La industria debe aprovechar las oportunidades que los conocimientos científicos aportan, para fabricar y ofrecer al consumidor productos especialmente formulados. Lo importante es, que estos alimentos posean un potencial beneficioso, garantizado por la experiencia científica y por los estudios experimentales realizados. Luego, es preciso que se informe con veracidad para que el consumidor elija con conocimiento de causa.

3.1. Los Compuestos Cerebro-Activos

Desde el año de 1982, Rosenman cree haber demostrado que, algunos análogos de la encefalina (22) en los alimentos, modifican las respuestas de catecolaminas e influyen sobre el impacto emocional, en el comportamiento social y en los procesos de aprendizaje. Asimismo, que

los alimentos de alto contenido en serotonina, mejoran la capacidad de entendimiento y que la concentración de endomorfina en el cerebro, modifica el humor.

La industria alimentaria, mediante la repetición de ensayos y de estudios estadísticos de los resultados que se obtengan, tiene que investigar mucho más para encontrar evidencia de las relaciones mencionadas.

3.2. Los Alimentos funcionales y los factores Cardiovasculares

Según el último informe «Monica» de la OMS, publicado en *Lancet* el dia 7 de mayo de 1999 la mortalidad por infarto ha descendido en, más del 20% durante los diez años precedentes.

De acuerdo con distintos estudios de la OMS tres factores constituyen la mayoría de las causas de los problemas de la circulación sanguínea: tabaco, hipertensión arterial y cifras altas de colesterol en sangre, debidas a las dietas ricas en grasas saturadas.

Muchos estudios han vinculado el excesivo consumo de grasas animales, con los problemas cardíacos (23) y otros problemas de la circulación sanguínea del adulto (24). Se conoce que las grasas no saturadas (en los aceites de pescado y en determinadas semillas), son menos perjudiciales que las saturadas (grasas animales, generalmente). Las arterias en las personas mayores, podrían endurecerse y originar ateroscleroSis (depósitos de grasa) (25) y pérdida de la flexibilidad vascular, causantes principales de los problemas cardiovasculares (26).

Los radicales libres que se producen normalmente como consecuencia de la actividad aeróbica celular, poseen un electrón impar muy reactivo, con potencialidad de dañar a un gran número de moléculas biológicas. La presencia de un sistema complejo de antioxidantes, evitaría las acciones destructivas de los mencionados radicales, beneficiando así la vida de la célula.

Las vitaminas C, E y el ß-caroteno, que previenen la oxidación de la fracción LDL del colesterol, reducen el riesgo de alteraciones coro-

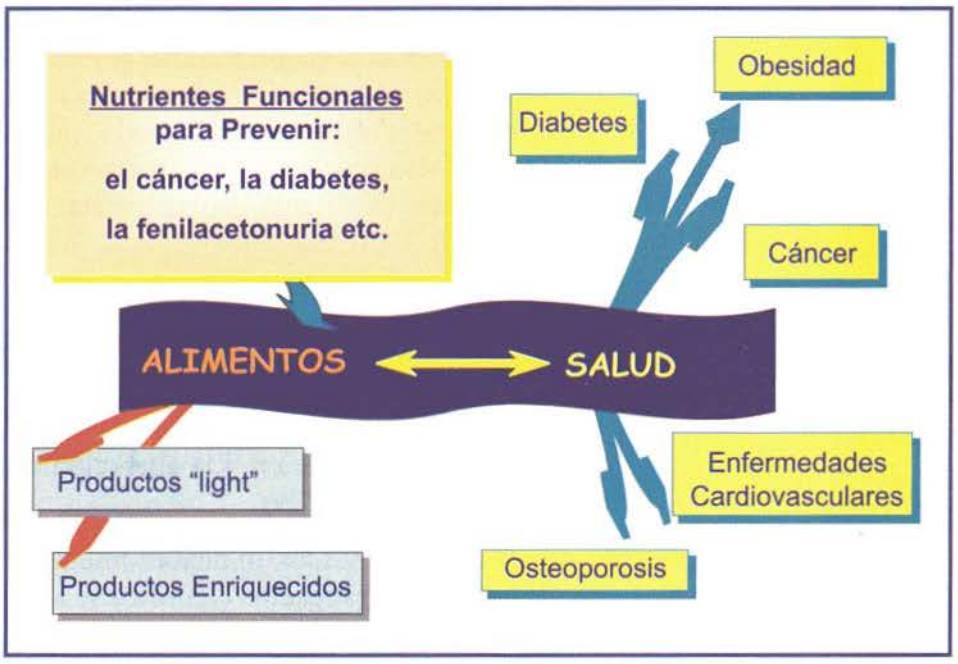


Figura 3.

narias, además de poseer propiedades anticancerígenas. La medida de protección principal consiste en el aumento de la ingestión de frutas y verduras, así como de alimentos funcionales que contengan nutrientes antioxidantes para proteger de la oxidación al LDL mencionado, y evitar así su modificación oxidativa y la formación aterogénica, como comenta Bello (1997) citado anteriormente.

3.3. Los Alimentos Funcionales y los Riesgos de Cáncer

Blot estudió de forma aleatoria, un grupo de unos 30.000 individuos de Lixian, China, con suplementos de «megadosis» de un preparado de 7 combinaciones de vitaminas y minerales para disminuir la cifra de cáncer esofágico / gástricos. Después de 5 años, el grupo que recibió betacaroteno, vitamina E y selenio, mostró una disminución significativa del riesgo, en comparación con los individuos que recibieron placebo (27). El cáncer es una causa importante de morbilidad y de mortali-

dad. Aproximadamente el 90% de todos los casos, independientemente de los factores hereditarios, se relacionan con los parámetros ambientales, incluyendo los hábitos alimenticios. Algunos tipos de cánceres son curables, y los expertos saben que una alimentación adecuada, puede prevenir muchas formas de este peligroso trastorno. La eliminación de los agentes cancerígenos del ambiente, representa probablemente un deseo poco realista de la sociedad (28). En el capítulo 5 de esta monografía se estudian *in extenso* estos aspectos

3.4. Los Alimentos Funcionales y el Sistema Inmune.

El estudio de las relaciónes entre la alimentación y la alteración del sistema inmune es un tema de gran actualidad (29).

Moreau y col. han estudiado las propiedades inmunoestimulantes del *Bifidobacterium* DN-173010 (30). La investigación científica se acerca, cada día más, a la posibilidad de recomendar dietas y alimentos funcionales, que logren las respuestas inmunes óptimas en las personas sanas, y lleve a la normalidad a los pacientes inmunodeprimidos.

La dieta ejerce influencia en la calidad y en la potencia inmunológica, actuando sobre el componente linfoide y sobre la función de la célula inmunitaria, o sobre los factores relacionados con ellos. Los parámetros nutricionales pueden afectar al desarrollo (31) y al mantenimiento de la inmunocompetencia, a través de múltiples vías metabólicas. Se sabe que las vitaminas en general, pero específicamente las del complejo B y vitamina C, ejercen unas acciones muy positivas en las respuestas inmunes, pues son esenciales en muchos aspectos del metabolismo celular.

3.5. Los Alimentos Funcionales y los Riesgos de Obesidad, Anorexia y Bulimia

Frecuentemente, la Organización Mundial de la Salud se ha manifestado preocupada porque el índice de masa corporal media en el mundo, especialmente en el occidental, aumentaba cada año. Errónea-

mente, la sociedad del pasado consideraba que el exceso de peso constituía una característica típica de la buena salud y del bienestar.

En la actualidad, se considera que la obesidad es un factor de riesgo para determinadas enfermedades metabólicas y enfermedades cardiovasculares y circulatorias en general; complicaciones del aparato locomotor: (articulares, artrosis); posible cáncer de endometrio y de mama, por hiperestrogenia; aumento de los riesgos quirúrgicos; dificultades para fijar las dosis eficaces de los medicamentos, porque una cantidad apreciable de los principios activos se acumulan en el tejido graso, y algunos trastornos psíquicos.

La experiencia demuestra que la obesidad tiene difíciles tratamientos. Es conveniente que se conceda más importancia a su prevención mediante una nutrición funcional adecuada que encuadre dentro de los buenos hábitos alimentarios y de ejercicios físicos, desde las primeras edades del individuo.



Figura 4.

La anorexia y la bulimia son trastornos complejos del comportamiento alimentario que pueden estar relacionados. A veces se presentan con alternancia de los dos procesos. La resolución de este problema complejo de salud, requiere generalmente el tratamiento del paciente por un equipo multidisciplinar constituido por dietista, psicólogo y psiquiatra, completamente coordinado.

3.6. Alimentos Funcionales y el freno al deterioro por la edad

El deterioro por la edad corresponde a la resultante del conjunto de errores genéticos repetitivos, en la replicación del ADN celular en el transcurso de la vida del ser.

Huber y Souja (32) admiten que cualquier intervención que reduzca los procesos degenerativos, retrasará los fenómenos de envejecimiento. Entre estos, se encuentran los siguientes:

a) Reducción de la ingesta calórica.

b) Prevención y/o reparación del daño oxidativo, por tratamiento médico-dietista.

c) Ingestión de ácidos grasos insaturados ω-3.

3.7. Alimentos funcionales para diabéticos

Nigata y cols. piensan que los derivados pirozólicos, especialmente los derivados amidinoheterocíclicos, son eficaces en la prevención de las complicaciones de la diabetes y de otros trastornos metabólicos (33). Existe la posibilidad de formularlos como alimentos funcionales, pero se deben realizar ensayos clínicos que apoyen la credibilidad de los beneficios que se les atribuyen.

3.8. Alimentos Funcionales en el Embarazo y en la Lactancia

Ekblad considera que, las adaptaciones que tiene que experimentar el organismo de la embarazada para permitir el desarrollo del feto en

condiciones fisiológicas óptimas, requiere ajustar sus ingestas a sus necesidades nutricionales a lo largo de la gestación (34), y esto se puede facilitar mediante el empleo de alimentos funcionales.

Es necesario hacer una mención especial relativa a la importancia del ácido fólico ya que se ha demostrado que es efectivo frente a anemias megalobásticas y en la prevención de alteraciones del tubo neural en el recién nacido (espina bífida), dado que el ácido fólico es requerido para la síntesis de DNA durante la división celular, siendo ambas situaciones de riesgo para mujeres embarazadas. De ahí la importancia de ingerir alimentos funcionales con altos niveles de ácido fólico en este periodo tan crítico (35).

La gestación es un periodo anabólico que, teóricamente, requiere un aporte extra de energía. El «*National Reseach Council*» de los Estados Unidos aconsejaba, en 1991, proporcionar un aporte similar al preconcepcional durante el primer trimestre, y un aporte de 300 kcal/día durante el resto del embarazo (aporte extra total de 55.600 kcal durante todo el embarazo). Los requerimientos en proteínas suponen unos 4.7 g/día durante las últimas 28 semanas.

Durante el embarazo, el metabolismo de los hidratos de carbono se caracteriza por una disminución gradual de los niveles plasmáticos. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol y de fosfolípidos, aumentan durante la gestación por los cambios experimentados en el metabolismo del hígado y del tejido adiposo para cubrir las necesidades de la formación de membranas celulares en el feto. Las necesidades extras de vitaminas y minerales durante el embarazo, en general, están suplidas por las dietas recomendadas a la mujer en este estado. Los alimentos funcionales diseñados para estas circunstancias, tienen la importancia de facilitar el cumplimiento de las dietas.

3.9. Alimentos Funcionales, osteoporosis y artritis reumatoide

En 1989, la FDA de los EE.UU. recomendó la utilización del primer alimento funcional para prevenir y evitar la disminución de la densidad ósea, consistente en agregar calcio absorbible y vitamina D a los alimentos lácteos.

Existen dos patentes declaradas de uso público que tratan de los valores terapéuticos de los aminoazúcares glucosamina, condroitina y glucosaminoglucano (36,37). Por un método biotecnológico, se podría preparar un alimento funcional consistente en un producto lácteo que contuviera esos nutrientes funcionales, después de determinar la dosis respuesta y el resto de requerimientos del protocolo adaptable al caso, a través de ensayos clínicos adecuados.

3.10. Relaciones entre los nutrientes y ciertos estados patológicos

En la fig. 5, se representan graficamente estas relaciones:

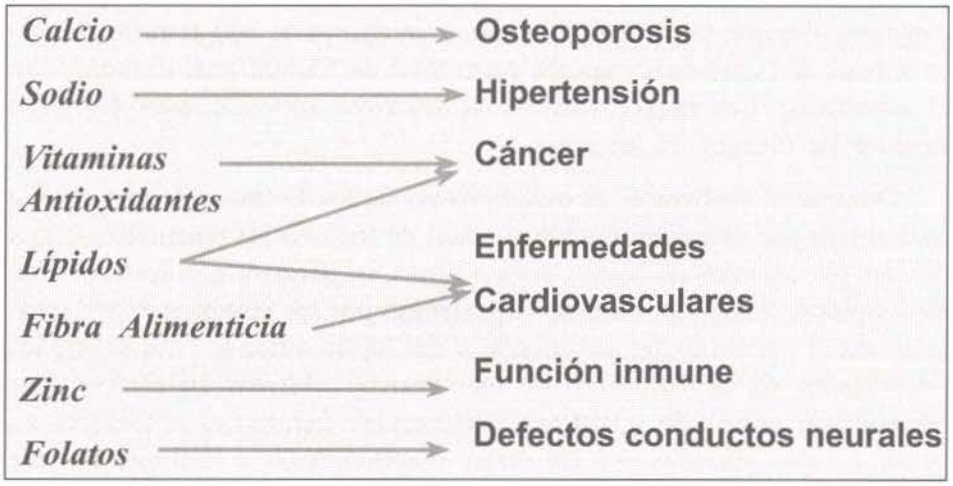


Figura 5.

4. POLISACÁRIDOS NO ENERGÉTICOS CON INTERÉS FUNCIONAL

Los polisacáridos no energéticos con interés funcional son principalmente los siguientes: celulosa, hemicelulosa, pectina, lignina, agar-agar,

gomas y mucílagos, integrados dentro de lo que se denomina fibra alimentaria.

Los efectos fisiológicos beneficiosos asociados a la ingesta de fibra alimentaria son los siguientes:

— Regulación de la motilidad intestinal y otras funciones digestivas de importancia.

— Reducción de los niveles de colesterol.

— Regulación de la función gastrointestinal.

— Modificación de la absorción de grasas.

— Disminución de la incidencia de cáncer de colon.

Sin embargo estos efectos varían, dependiendo de la dieta global, estilo de vida y de la respuesta de cada individuo (38).

De las distintas fracciones de la fibra hay que considerar las propiedades funcionales de la fracción soluble (39), tanto pectina (40) como polímeros de glucosa beta-glucanos, ya que el organismo es incapaz de romper su enlace beta-glucosídico, siendo no digestibles, por ello no tienen valor calórico, pudiendo usarse en el control de la obesidad, además de disminuir la respuesta glucémica y los niveles de LDL y de colesterol total (41).

5. OLIGOSACÁRIDOS

En Francia, se ha reconocido que los fructooligosacáridos estimulan el crecimiento y la actividad de las bífido bacterias intestinales, produciendo efectos beneficiosos para la salud. Basándose en eso, han sido de los primero nutrientes funcionales, que a nivel europeo, han sido aprobados para que en sus etiquetas se establezca que los productos que lo contienen en determinada concentración, producen efectos beneficiosos para la salud (42).

Tomomatsu (43) considera que la ingestión de oligosacáridos aumenta la población de las bifidobacterias en el colon, que en muchos aspectos

contribuye a la salud humana; piensa que la proliferación de las bifidobacterias, por la ingestión de oligosacáridos proporciona muchos beneficios.

Los Oligosacáridos son hidratos de carbono no digestibles, formados por cadenas cortas de monosacáridos unidos por enlaces covalentes. En el intestino humano no existen enzimas que rompan los enlaces glicosídicos. Las características funcionales de los oligosacáridos son las siguientes:

— Bajo valor calórico (pero sabor dulce).

— Prevención de caries dental.

— Efectos similares a la Fibra Alimentaria (44). Por esta propiedad se los puede considerar como sustitutivo de la fibra dietética aunque no aumentan el volumen de las heces. Las ventajas están en que son moléculas estables, no forman complejos con minerales, por lo que sus requerimientos diarios son menores, poseen bajo peso molecular, son solubles en agua, no aumenta la viscosidad del medio y se pueden incorporar a las bebidas de los elaborados alimenticios.

Son también considerados como prebióticos, por favorecer el crecimiento de bacterias probióticas en el colon (45), estimulando (46) la absorción de Ca y Mg en el tracto intestinal (47).

6. AZÚCARES ALCOHOLES

Los siguientes Azúcares-Alcoholes: sorbitol, manitol xilitol y eritritol son edulcorantes que tienen una menor respuesta glucémica que la sacarosa y un bajo valor calórico. Su empleo contribuye a la prevención de caries dental. Algunas personas pueden sufrir molestias gástricas después del consumo de alimentos edulcorados con los azúcares alcoholes.

7. ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRIENTES PROTEICOS

- **Fibra Alimentaria**
- **Oligosacáridos**
- **Azúcares - Alcoholes**
- **Proteínas: Aminoácidos**
- **Ácidos Grasos Poliinsaturados**
- **Ácido Fólico**
- **Compuestos Antioxidantes**
- **Elementos minerales**
- **Microorganismos: Bacterias**

Figura 6. *Ingredientes más utilizados.*

Las proteínas alimentarias son moléculas orgánicas constituidas por carbono, hidrógeno, oxígeno, contienen alrededor de un 16% de nitrógeno, y en determinadas ocasiones, junto con azufre, otros elementos tales como fósforo, hierro y cobalto.

Las proteínas alimentarias aportan especialmente los aminoácidos que capacitan al organismo sintetizar sus propias proteínas.

La conversión de las proteínas alimentarias primero en péptidos y luego en los aminoácidos que la forman se realiza mediante el proceso digestivo. Este fenómeno es importante, para evitar el paso de moléculas de proteínas enteras, extrañas al organismo, que podrían producir reacciones inmunes peligrosas.

Existe un grupo de aminoácidos que son esenciales para el organismo. Está constituido por leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenialanina, treonina, triptofano, valina (e histidina, para los lactantes). Entre los aminoácidos no esenciales, los que pueden ser sintetizados, se en-

cuentran los siguientes: ácido glutámico, ácido aspártico, alanina, arginina, cisteína, glicina, histidina (en el adulto), prolina, serina y tirosina.

Se considerará proteína de *calidad* la que aporta aminoácidos esenciales en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades fisiológicas. Se enmarca en el grupo de las proteínas de calidad, a la proteína del huevo, considerada *patrón* y, en menor grado, a la leche, la carne y el pescado y las procedentes de leguminosas. Las proteínas alimentarias procedentes de cereales entran dentro del grupos de las de calidad inferior.

Durante la gestación y la lactancia, se recomienda que la mujer ingiera mayores cantidades de proteínas (de 60 a 65 g/día).

Los requerimientos del hombre adulto podrían estar entre los 55 y 65 g/día; mientras que en el adolescente chico está entre 45 y 60 g/día y en la adolescente chica entre 44 y 46 g/día; en el niño entre 15 y 30 g/día y en el lactante entre 13 y 14 g/día.

Los péptidos (48), más estudiados son los de la leche de vaca a los que se atribuyen diversas actividades biológicas como:

— Efecto antidiarreico, al reforzar la absorción de agua y electrolitos en el tracto gastrointestinal.

— Estimulación del sistema inmune.

— Potenciación de la solubilidad y utilización de minerales como el Calcio.

— Posible actividad hipertensa.

Algunos aminoácidos, como la tirosina, poseen actividades relacionadas con la hipertensión; la fenilalanina con la depresión, el dolor, cambios de comportamiento; y la glutamina con la integridad del tracto gastrointestinal.

8. ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRIENTES GRASOS

Las grasas son los macronutrientes más abundantes de las biomembranas celulares. Las grasas y los aceites contienen diferentes ácidos grasos que afectan a las funciones orgánicas de varias maneras. Algunas

grasas son esenciales para el crecimiento infantil, para un desarrollo saludable y como factor regulador del metabolismo.

Los ácidos grasos saturados son unos eficaces combustibles biológicos, condicionan una determinada composición de la membrana celular. Por otra parte:

a) Afectan a las propiedades fisico-químicas, tales como permeabilidad, fluidez y oxidación, lo que conduce a modificaciones bioquímicas, algunas de las cuales son fisiológicamente deseables y otras indeseables.

b) Los ácidos grasos de la membrana que se encuentran formando las moléculas de los fosfolípidos, son los precursores de substancias de tanta importancia funcional como las siguientes: prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos. Se considera que ellos son los responsables de la agregación o antiagregación plaquetaria, inflamaciones y vasodilataciones.

Los ácidos grasos saturados están constituidos por moléculas cuyos enlaces entre carbonos se encuentran ocupados o saturados. Los siguientes alimentos contienen altos porcentajes de ácidos graso saturados: lácteos en general, nata, mantequilla, queso curado, los aceites de palma y los de coco; las carnes grasas y sus derivados o elaborados. Varios estudios médicos han dado origen a la teoría de que, un consumo elevado de estas grasas, incrementan los niveles hemáticos de colesterol, y el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria. La mayor parte de los ácidos grasos que constituyen estas grasas son el laúrico, palmítico y esteárico, a los cuales se les atribuye estos efectos fisiopatológicos. Generalmente, se recomienda que la ingestión de grasas saturadas no sobrepase el 10% de las calorías de la dieta diaria.

Los ácidos grasos insaturados son aquellos que poseen uno o más dobles enlaces. Abundan en el aceite de oliva, en el de semillas de colza y en alimentos tales como aguacates y algunos frutos secos. Los ácidos grasos más insaturados son los de aceites de pescado.

Los Ácidos Grasos Poliinsaturados se agrupan en dos familias:

a) Ácidos ω-6 (derivados del ácido linoleico: aceite de oliva y aceite de girasol; la letra ω, o la n, indican a qué altura de la cadena se encuentra la insaturación),

b) Ácido Omega-3 (derivados del ácido linolénico) (49) (extraídos de los brotes de la soja, el aceite de colza, el de las nueces y el de pescados tales como las sardinas, el jurel y el salmón).

Se piensa que al menos algunos de los efectos favorables de los lípidos en el proceso canceroso tisular, podrían estar relacionados con la cantidad de ácido linoleico consumido (50).

Los ácidos grasos de la serie ω-3 retrasan o previenen las formaciones de coágulos sanguíneos al producir un ensanchamiento de los vasos y disminuir el riesgo de agregación plaquetaria, evitando así la formación de trombos y los consiguientes ataques cardíacos. Son efectivos también en el tratamiento de la arteriosclerosis. Los ácidos grasos ω-3, son esenciales ya que nuestro organismo no puede generarlos y, por tanto, deben suministrarse con los alimentos. Sus funciones fisiológicas son muy importantes, al intervenir en la fase preliminar de la síntesis de sustancias hormonales de los tejidos (51).

Mediante enzimas especiales el ácido graso, ω-3, ácido alfa-linolénico C18: 3, puede transformarse en EPA (ácido eicosapentanoico $C_{20:5}$) y DHA (Ácido decosahexaenoico $C_{20:6}$), que se encuentran principalmente en los aceites de peces (52,53).

9. MICRONUTRIENTES Y ALIMENTOS FUNCIONALES

Las moléculas fitoquímicas se encuentran en todas las frutas y verduras. Las frutas son ricas en vitaminas. En los frutos cítricos: naranja, mandarina, limón, pomelo y en el kiwi, abunda el ácido ascórbico o vitamina C, al igual que en el melón y en las fresas. Para cubrir las necesidades diarias de vitamina C, provitamina A y otras vitaminas hidrosolubles, hay que tomar de 2 a 3 piezas de fruta al día.

Excepcionalmente pueden citarse algunas frutas con un alto valor lipídico y energético: el aguacate (16%) rico en ácido oleico y el coco (60%) rico en ácidos grasos saturados.

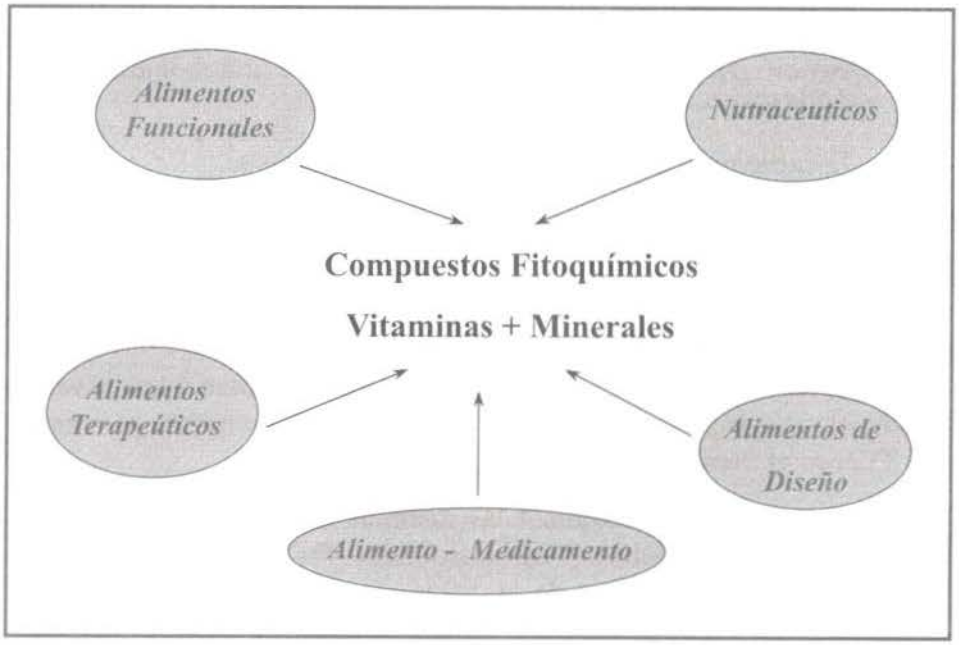


Figura 7.

La fig. 7 muestra la forma de elaboración de Alimento Funcionales a partir de micronutrientes.

En la manzana, fresas, frambuesas y otras frutas en bayas, se puede encontrar ácido elágico que inhibe el desarrollo de ciertas células cancerosas. Actúa acomplejándose con los metabolitos carcinogénicos tales como: nitrosaminas (54), aflatoxinas, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas aromáticas. Ejerce su acción especialmente en tumores de hígado, pulmón y esófago (55). Asimismo, los polifenoles / flavonoides: catequinas, proantocianinas, antocianidinas, flavonas, flavonoles y sus glicósidos; que se encuentran en el té, vino tinto, cebollas, manzana, cítricos, uvas y otros frutos en bayas, previenen procesos cancerosos al inhibir la formación de nitrosaminas, e incluso si se han formado, disminuyen su acción.

Algunas otras substancias fitoquímicas (56,57) con capacidad antihormonal, disminuyen el riesgo de cáncer. Entre ellas se pueden citar las siguientes:

— Sulfuro y disulfuro de alilo, en ajos y aliáceas.

— Bencil isotiocianato, fenetilisotiocianato e indol-3carbinol, en crucíferas.

— D-carvonona en aceite de semilla de alcaravea.

— D-limoneno en aceites de frutos cítricos.

— Quercetina en algunas frutas y en el té.

— Inhibidores de proteasas en la soja.

Las verduras contienen especialmente fibra, carotenoides, diversas vitaminas del grupo B, especialmente ácido fólico y algunas provitaminas (Véase el capítulo 3).

Atendiendo a su solubilidad las distintas vitaminas, se separan en los grupos a) hidrosolubles y b) liposolubles. En la tabla 3 se resumen las propiedades metabólicas de las vitaminas.

Las vitaminas son substancias orgánicas esenciales, cuyas pequeñas cantidades en las células actúan como cofactores enzimáticos, o como coenzimas, imprescindibles para desarrollar la función catalítica correspondiente. Por esta vía, los sistemas enzimáticos desarrollan las reacciones metabólicas específicas, necesarias para el funcionamiento normal. Algunos elementos minerales contenidos también en las frutas y en las verduras tales como el Fe^{++}, Zn^{++}, Cu^{++} etc., funcionan así mismo, como cofactores, y de ellos se tratará brevemente, también en este Capítulo.

Tabla: 3

Las vitaminas y sus funciones en los sistemas enzimáticos

VITAMINAS LIPOSOLUBLES	
Vitamina	*Funciones principales(resumen)*
Vitamina A Retinol	Desarrollo y cuidado de la retina y de la visión ocular; crecimiento y desarrollo óseo; mantenimiento del tejido epitelial.

Tabla: 3 *(cont.)*

Las vitaminas y sus funciones en los sistemas enzimáticos

VITAMINAS LIPOSOLUBLES		
Vitamina		*Funciones principales(resumen)*
Vitamina D 1-25 Dihidroxicolicalciferol o calcitrol, 10 veces más potente que la vitamina D_3		Regulador del metabolismo del Ca^{++}; inmunidad; secreción de la insulina; estimula el transporte activo de los fosfatos; antirraquitismo.
Vitamina E^{72}	Tocoferol	Evita la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de los alimentos a nivel del intestino; protege a la membrana celular frente al oxígeno; favorece la actividad de la vitamina A al evitar su oxidación en el tracto G.I.
Vitamina K	Factor de Coagulación	Funciona en el hígado como cofactor esencial para la carboxilación, facilitando la transformación del ácido glutámico en ácido γ-carboxiglutámico.
VITAMINAS HIDROSOLUBLES		
Tiamina	Pirofosfato de Tiamina.	Descarboxilación de α-oxácidos; necesario para la respiración tisular; para la descarboxilación oxidativa del piruvato a acetil-C_oA, entrando en el ciclo de Krebs.
Riboflavina	mononucleótido Flavina: dinucleótido de Flavina y adenina.	Reacciones de oxi-reducción celular; actúa como transportadores de hidrógeno en el sistema mitocondrial de electrones. En algunos estudios realizados en China se sugiere el empleo en las cataratas nucleares.
Ácido Nicotínico	Dinucleótido de adenina.	Reacciones de oxi-reducción, con liberación de energía, de glúcidos, prótidos y lípidos. Intervención en la síntesis de glucógeno.

Tabla: 3 *(cont.)*

Las vitaminas y sus funciones en los sistemas enzimáticos

VITAMINAS HIDROSOLUBLES	
Vitamina	*Funciones principales(resumen)*
Ácido Coenzima A. Pantoténico. (CoA).	Transferencias de funciones acilo. Como constituyente de C_oA, es esencial para el metabolismo celular. Participa en la liberación de energía de los carbohidratos y en la degradación y metabolismo de los ácidos grasos.
Piridoxina Fosfato piridoxal. Vitamina B_6	Transferencias de funciones amino. El fosfato de piridoxal(FPL) y el fosfato de piridoxamina(FPM), son coenzimas en las reacciones de transamidación, y en otras afines correspondientes al metabolismo proteico.
Biotina Biocitina.	Actúa como coenzima en la transferencia de CO_2. Se requiere en la síntesis y oxidación de los ácidos grasos.
Ácido fólico Ácido Folato, Folacina. tetrahidrofólico.	Transferencia de funciones —carbono—: es un portador de las funciones formil, hidroximetil, y metilo. Interviene en la síntesis de purinas, guanina, adenina y de la pirimidina-tiamina, que se emplea en la formación de nucleoproteínas, DNA y RNA. Los niveles bajos de folato plasmático y de vitamina B_{12} se ha relacionado con cardiopatías.
Vitamina B12: Cobalamina, Desoxi adenosil cobalamina, hidroxocobalamina.	Esencial para el metabolismo celular, especialmente en las del tracto G.I., la médula ósea y el tejido nervioso. Afecta a la formación de mielina.

Tabla: 3 *(cont.)*

Las vitaminas y sus funciones en los sistemas enzimáticos

VITAMINAS HIDROSOLUBLES		
Vitamina		*Funciones principales(resumen)*
Vitamina C	Ácido ascórbico	Cofactor en reacciones de hidroxilación. Favorece la absorción del hierro y bloquea la ferritina a hemosiderina. Participa en la formación de colágeno y en la cicatrización de las heridas. Favorece la resistencia a las infecciones.

Las sustancias incluidas bajo la denominación de carotenoides sólo pueden ser sintetizadas por las plantas, y llegan a los tejidos de los animales a través de los alimentos. En aquellos, pueden ser modificadas o acumuladas. Hay carotenoides, sin actividad provitamina A tales como la luteina (espinaca), zeaxantina (maíz) licopeno (tomate), Cantaxantina (hongos, moluscos y bibalvos).

Entre los carotenoides corrientese encuentran α-caroteno, ß-caroteno (por ejemplo achicoria), γ-caroteno, y criptoxantina, que se consideran provitamina A, y son reponsables del color amarillo-anaranjado de algunas frutas y verduras. El ß-caroteno es una molécula simétrica que contiene dos anillos de beta-ionona conectados por una cadena conjugada. Es la más importante de las provitaminas A, ya que la biopotencia de los α y γ carotenos, es casi la mitad que la del ß caroteno. La actividad biológica de estos carotenoides con actividad de provitamina A es el resultado de su conversión a vitamina A por el organismo. Al oxigenarse los carbonos —C=C— de la mitad de la cadena alifática en el intestino delgado, con la consiguiente división de la molécula en ese punto, se originan dos moléculas de vitamina A. Su transformación en vitamina A se produce en la pared intestinal. Se absorbe y pasa a almacenarse en el hígado, desde donde se va eliminando por hidrólisis hacia el torrente circulatorio. Mantiene un equilibrio fisiológico con la vitamina D y con la E, que puede romperse por la sobredosis de alguna de ellas, desencadenando acciones antagónicas.

La razón principal del extendido interés por el ß-caroteno son las evidencias epidemiológicas y experimentales que relacionan esta vitamina con la prevención y con el tratamiento del cáncer. La mayoría de estos estudios sugieren que, una ingesta de betacaroteno superior a la media tiene un efecto protector.

Existen carotenoides sin actividad provitamínica A, de gran importancia como antioxidantes de los radicales libres. Se puede citar al licopeno, carotenoide mayoritario del tomate y la sandía y responsable de su color rojo.

Según el programa europeo de investigación Euramic sobre enfermedades coronarias, realizado en 10 países europeos y patrocinado por la Comisión Europea, el licopeno, es un antioxidante que se encuentra de forma natural en el tomate, y que reduce el riesgo de infarto de miocardio.

Se tienen resultados epidemiológicos que relacionan la ingesta de este carotenoide con una reducción de los cánceres del aparato digestivo y de la próstata. Así mismo su ingestión regular, posee efectos protectores frente al riesgo de enfermedades coronarias, una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados.

El estudio, coordinado por el profesor Leonore Kohlmeier del Instituto de Epidemiología de Berlín, se realizó analizando el tejido adiposo de pacientes de menos de 70 años que ya habían padecido una primera crisis cardiaca, comparándolo con el de otros hombres sanos de su misma comunidad y características.Los resultados, publicados en el *American Journal of Epidemiology*, fueron sorprendentes, ya que con anterioridad se pensaba que se trataba de otro carotenoide más que no ofrecía grandes novedades con relación a los conocidos. El ß-caroteno es el mejor protector del sistema coronario. En esta investigación se descubrió que ciertos órganos, como el corazón, absorben selectivamente y con mayor eficacia el licopeno que otros antioxidantes, por lo que su efecto beneficioso es superior. Se vió que los consumidores de tomates sufrían menos ataques cardiacos.

El efecto protector es especialmente relevante en los individuos con una mayor reserva de grasas poliinsaturadas en el cuerpo. Se pone así

de manifiesto nuevamente, las bondades de la dieta mediterránea para evitar enfermedades coronarias, aunque como hemos visto, no basta con consumir verduras y frutas en general, que proporcionan ß-caroteno y otros carotenoides necesarios, sino que hay que garantizar la ingesta de una dosis suficiente de licopeno vía el tomate y sus derivados.

9.1. Los Antioxidantes en los Alimentos Funcionales

Las células están sometidas a una amenaza continua por la presencia de moléculas de oxidantes y de radicales libres tales como: alkoxi, hidroxi, hipoclorito, peroxi, peróxido de hidrógeno, oxígeno libre, superóxido, que se generan en el medio celular como consecuencia de las autoxidaciones, radiaciones, o por las actuaciones de algunas oxidasas, dehidrogenasas y peroxidasas. Además de los de otros orígenes, están los que provienen del humo del tabaco, de los disolventes, los pesticidas, el aire hiperoxidado, así como determinados contaminantes, entre los cuales se puede encontrar el ozono. Los radicales libres pueden dañar mucho los sistemas biológicos. Amenazan a una gran variedad de estructuras y de moléculas tales como las funciones sulfhídricas y los puentes de «disulfuro» de las proteínas, los ácidos nucleicos, las enzimas que contienen iones metálicos de transición y/o las membranas lipídicas.

Los antioxidantes previenen los efectos negativos de los radicales libres sobre las células y los tejidos, disminuyendo el riesgo de cáncer y de enfermedades cardiacas. Al evitar la oxidación y citotoxicidad de los LDL «in vitro», disminuyen la aterogenicidad. Parece estar demostrado (Bello 1997), que la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares, resulta inversamente proporcional al denominado «índice antioxidante acumulativo» (IAA), que se define según la ecuación siguiente:

$$IAA = (Vit.E)(Vit.C)(ß\text{-}Carot)(Selenio) / (Colesterol)$$

Las vitaminas C, E y los beta-carotenos, que previenen la oxidación del colesterol LDL reducen el riesgo de alteraciones coronarias.

Tabla 4

Agentes antioxidantes, según Strain y col. (57)

ANTIOXIDANTE	DÓNDE SE ENCUENTRA (fuentes)
Vitamina C (ácido ascorbico)	Grosellas, pimiento verde, guayaba, calabazas, guisantes, fresa, kiwi, frutos citricos, papaya, coles de Bruselas, patatas nuevas.
Vitamina E	Boniatos, espinacas, brécol, legumbres, col rizada, tomates, espárragos, hierbas.
Carotenos	Zanahorias, boniatos, hierbas, calabaza, espinacas, guisantes, col rizada.
Licopeno	Guayaba, uva rosada, tomates.
Luteina y zeaxantina	Col rizada, espinacas, hierbas, guisantes, apio, cebolletas, puerros.
Flavonoides	Cebollas, fresas, piñas, frutos citricos, guisantes.
Isoflavonas	Legumbres, especialmente semillas de soja y productos obtenidos de las semillas de linaza.
Comps. Órgano sulfurados	Vegetales del género *allium*: ajo, cebollas, cebolletas, puerros.
Ubiquinol	Judías, ajos, espinacas.
Cobre	Legumbres, setas, aceitunas, calabazas, aguacates, zarzamora, grosella, kiwi, uvas, mangos, guayaba, plátanos, frambuesas, ciruelas, espárragos, patatas.
Manganeso	Remolacha, zarzamora, piñas, legumbres, espinacas, guisantes, plátanos, frambuesas.

La oxidación supone transferencia de electrones, es decir, pérdidas de cargas negativas. Se produce mediante la participación de enzimas (catalasas y deshidrogenasas) que se encuentran en las mitocondrias y actúan en varias etapas de la cadena respiratoria.

Los antioxidantes son substancias químicas con acciones preventivas frente al estrés oxidativo.

9.2. Funcionalidad alimenticia de algunos elementos minerales

A continuación (Tabla 5) se inserta una lista de sustancias minerales que generalmente se consideran elementos esenciales en la composición de los Alimentos Funcionales. El «Code of Federal Regulation de los EE.UU., recomienda en estos casos, unas «Buenas Prácticas de Fabricación» y exige que las cantidades que se añadan a los alimentos, no excedan los límites de lo saludable para las cantidades de alimentos que se puedan ingerir.

TABLA 5

Los Minerales y sus funciones

Mineral (anión o catión)	*Funciones principales (resumen)*
Calcio	Contracción del músculo; coagulación de la sangre; tensión vascular; masa ósea/dentaria. Fuentes: leche y derivados.
Magnesio	Transmisión del impulso nervioso en la placa motora; Mecanismo de relajación del músculo; activador de enzimas. Fuentes: Verduras, hortalizas, legumbres, carnes.
Fósforo o fosfatos	Estruturas óseo /dentaria; formación de ácidos nucleicos, fosfolípidos, fosfoproteínas y trifosfato de adenosina; forma parte de varias moléculas de enzimas importantes. Fuentes: Carnes, pescados, leche y derivados; legumbre, frutas y verduras.
Azufre	Activador enzimático (coenzima A, glutatión, vitaminas). Fuentes: Carnes, pescado, huevos, guisantes, coliflor.
Hierro	Formación de hemoglobina: oxigenación celular; mioglobina oxigenación de la fibra muscular; Citocromos; ferritina:reserva. Fuente: Carnes; pescado; yema de huevo; vegetales.

TABLA 5 *(Cont.)*

Los Minerales y sus funciones

Mineral (anión o catión)	*Funciones principales (resumen)*
Cinc	Componente de enzimas importantes: anhidrasa carbónica y fosfatasas alcalinas; se sospecha que juega un importante papel en la respuesta inmune. Crecimiento infantil. Fuentes: Carnes, pescados, huevos, cereales.
Selenio (58)	Múltiples funciones dependiendo de las actividades de las proteínas que lo contienen; los enzimas selenio-glutatión-peroxidasas, forma parte del sistema de defensa antioxidante del organismo. Se sabe que existen por lo menos, cuatro, que actúan en diferentes compartimentos celulares. Fuentes: Carnes, pescados, lácteos, nueces de Brasil, lentejas, aguacates y otros alimentos naturales.
Flúor	Evita la desmineralización ósea y las caries dentarias. Fuentes: aguas duras, pescado de mar.
Yodo	Como constituyente de la tiroxina en el tiroides. Fuentes: moluscos, pescado, crustáceos, cefalópodos.
Cobre	Componente de muchos anezimas; energia mito-condrial; síntesis de melanina. Fuentes: Hígado, riñón, chocolate, nueces, cereales.
Cromo, molibdeno, vanadio, manganeso	Metabolismo de la glucosa (Cr), forma parte de algunos enzimas (Mo) y (Mn); interviene en el metabolismo de los lípidos (V), etc. Fuentes: Carnes, pescados, legumbres, cereales.

10. EL FUTURO DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

La base más sólida del éxito de los productos funcionales está en su seguridad y su eficacia demostrada (59). Esta demostración se efectúa

de una manera científica, mediante la realización de ensayos, que al principio se realizan en experimentación animal, si se dispone del modelo adecuado, y finalmente en ensayos clínicos en humanos.

Si hay evidencia científica de que el producto ejerce las acciones beneficiosas que el fabricante le atribuye, debe compararlas, cualitativa y cuantitativamente con la que ejercen los productos de la competencia, para establecer la novedad que ofrece, y demostrarlo ante las autoridades sanitarias (60). Si esto se cumple el consumidor progresivamente lo usara más y recomendará su utilización.

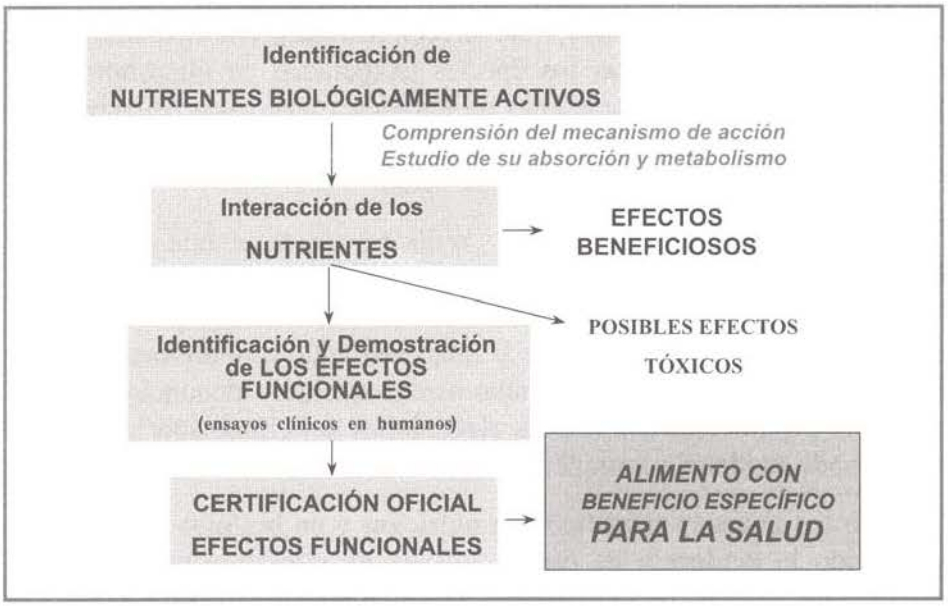


Figura 8. *Desarrollo de Alimentos Funcionales.*

Después de que se completaran los estudios clásicos para determinar los contenidos calóricos de los alimentos y se diferenciarán los correspondientes a los distintos macronutrientes: carbohidratos, proteínas y lípidos, la investigación en química orgánica demostró que los principios alimenticios están constituidos por moléculas de esa naturaleza. Se descubrieron las vitaminas como micronutrientes que podían tratar y curar enfermedades deficitarias debidas a las insuficiencias en esos constituyentes. A partir de 1970, se demostró que, con las dietas em-

pleadas en los países industrializados, difícilmente se podía encontrar algún individúo con deficiencias clínicas debidas a los micronutrientes descubiertos hasta entonces.

Durante los años 1970-1980, se asiste a una revolución en las investigaciones sobre vitaminas y minerales en las dietas humanas. Se llega incluso a considerar que los aportes escasos de algunas vitaminas y minerales, podrían constituir factores de riesgo de numerosas enfermedades. Algunos estudios (61) hicieron pensar que los aportes insuficientes de hierro, podrían acompañarse de una disminución de la capacidad física al esfuerzo, de una reducción de la capacidad intelectual, o de un aumento de la susceptibilidad a las infecciones (62). Por otro lado, se ha visto que es preciso evitar los aportes exagerados de micronutrientes que pueden conducir a situaciones de intoxicaciones. Es preciso realizar los estudios de investigación pertinentes, para determinar los límites entre el beneficio y el riesgo para la salud.

La década de los años 1990 (Winkler) presenta una importante disyuntiva entre retórica y realidad. La mayor parte de los productos propuestos como Alimentos Funcionales eran alimentos «fortificantes», como las tradicionales vitaminas y minerales, que proporcionan un beneficio poco preciso. Por ello hubo varias quejas y denuncias porque tanto a la promoción, como a las alegaciones del etiquetado les faltaba la adecuada evidencia sustancial (63).

Pero los avances científicos en nutrición y en biología celular, han fortalecido la evidencia de que la ingesta de micronutrientes no solo previene los estados de deficiencia, sino que además posee el poder de optimizar el comportamiento físico y mental del individuo, y de reducir los riesgos de sufrir ciertas enfermedades e incapacidades (64, 65). Sin embargo, estos conceptos todavía se sustentan más en observaciones y estudios epidemiológicos que en ensayos clínicos, si se siguen protocolos científicos, relacionados con estos proyectos, se puede esperar que los alimentos funcionales del próximo siglo supongan un impacto importante en la salud individual y en la pública. En los últimos años han surgido nuevos acontecimientos y preguntas sobre la «realidad científica y la posible confusión creada por determinadas campañas de promoción» sobre las virtudes de determinados «Alimentos Funcionales». Hoy

sólo se les reconoce valor si se apoyan en investigaciones epidemiológicas y en los ensayos clínicos. Estos ensayos clínicos exigen el seguimiento estricto del protocolo estudiado y aprobado por las autoridades sanitarias, para permitir obtener datos veraces que respondan con evidencia científica a las necesidades de la situación fisiológica de un individuo, o de un colectivo. Así se sentarán las bases para que los alimentos funcionales del futuro puedan ser más importantes, y más numerosos.

Los estudios que se están realizando en los laboratorios de investigación de la «Gran industria alimentaria», se basan en: 1) Los descubrimientos del «Proyecto de Conocimientos sobre el Genoma Humano, 2) Avances en Ciencias de la Nutrición y 3) En la aplicación de la Biología molecular.

TABLA 6

Algunas de las bases científicas de investigación

1.º Ciencias de la nutrición	2.º Biología molecular y celular
3.º Avance de los estudios genéticos	4.º Vías metabólicas de los alimentos y relaciones con comportamientos

A continuación en la tabla 7, se muestran esquemáticamente se representan algunas de las fases principales necesarias para la investigación y para la obtención de Alimentos Funcionales, capaces de proporcionar beneficios sanitarios específicos.

TABLA 7

Esquema de los principios básicos seguidos en la investigación de los Alimentos Funcionales

1.º Selección y definición clara de los ingredientes biológicamente activos, especialmente de los fitoquímicos	2.º Desarrollo de las técnicas adecuadas para identificar y valorar la actividad en la materia prima y en el producto terminado

TABLA 7 *(Cont.)*

Esquema de los principios básicos seguidos en la investigación de los Alimentos Funcionales

3.º Estudiar experimentalmente sus propiedades físicas, químicas y biológicas	4.º Estudiar los procesos de absorción y de metabolismo del ingrediente; su cinética
5.º Estudiar por procedimientos acelerados, las estabilidades del constituyente activo en la fórmula final, en distintas condiciones	6.º Valorar extensamente los hipotéticos efectos beneficiosos en modelo animal, preparándose para los ensayos clínicos
7.º Estudios de toxicidad aguda y crónica, en modelos adecuados de animales. Establecer las dosis mínimas y máximas en adulto y en niños sanos, así como en enfermos y en geriátricos si en ellos tuviera indicación	8.º Iniciar la experimentación clínica siguiendo el protocolo más científico posible, en adultos sanos. Estudiar las posibilidades de realizarlo con grupos de enfermos, de ancianos y de niños, e los casos en que se vaya a recomendar su uso en estas personas

Una rama de la investigación de los Alimentos Funcionales está concentrando sus esfuerzos en el estudio de los miles de componentes no nutritivos contenidos en los fitoquímicos de las frutas y hortalizas que la práctica ha demostrado que tienen efectos beneficiosos para la salud. Pero también, los herbolarios de oriente y de occidente están buscando cómo demostrar, por los métodos científicos estándar cuales de los componentes de sus «remedios» son responsables de las acciones «curativas» Además, se está mejorando el conocimiento de las bases genéticas de las características nutricionales de los productos procedentes de animales y de plantas.

Gracias a los avances científicos realizados actualmente, se puede modificar las características de las materias primas: se pueden aumentar sus propiedades beneficiosas, como las cantidades de isoflavona de las semillas de soja. No se consideran «sueños tecnológicos»; se trata de investigaciones con cierto grado de seguridad de inversión, puesto que muchos equipos ya están entrenados en manipulaciones genéticas análogas.

Es evidente que la investigación tiene sus riesgos: algunos de los proyectos de investigación fallarán, pero en otros se obtendrán éxitos. Es preciso realizar una programación racional, un estudio profundo con equipos de expertos, de cada plan de investigación y reducir al mínimo los fracasos. Aun cuando el proyecto de investigación dé resultado positivos, las respuestas de los mercados son otras incógnitas.

Consideraciones Comerciales

Los consumidores de alimentos funcionales, aumentarán cuando sean conocedores de las garantías que ofrece el fabricante. Los fabricantes se exigen más calidad cada día. Las exigencias establecidas como requerimientos mínimos para estos productos con frecuencia superan las exigidas por ciertas autoridades sanitarias. El haber realizado una labor completa de experimentación clínica, siguiendo protocolos adecuados para cada caso evita problemas y aumenta el prestigio.

Es responsabilidad de las autoridades sanitarias el conceder las aprobaciones de todo el material promocional (66) de forma análoga a como acontece con los medicamentos. En el pasado no siempre se ha seguido este camino, pero los nuevos descubrimientos y los avances tecnológi-



Figura 9. *Perspectivas de mercado.*

cos, hacen prever que en adelante, no habrá perspectivas de éxito para los alimentos funcionales que no cumplan con los requerimientos mínimos (68), o incluso con los más estrictos, exigidos por la firma que lo comercializa, que es quien sabe más sobre su producto.

Las distintas encuestas disponibles, demuestran que los consumidores continuarán insaciables ante productos que beneficien la salud, y que además, sean fruto de la investigación en laboratorios de alta tecnología y calidad. Que demuestren las evidencias de sus efectos positivos en ensayos clínicos, bajo la vigilancia competente de las inspecciones sanitarias de los gobiernos y que cumplan con las regulaciones legislativas actualizadas (69). Los productos que existen actualmente, no siempre están basados en datos científicos. A veces se efectúan extrapolaciones extrañas basándose solamente en investigaciones puntuales, o a través de trabajos mecanísticos que muy a menudo solo deberían permitir extraer hipótesis.

Por otra parte, si no se dispone de suficiente información, los consumidores no admitirán los alimentos funcionales «preparados en las cocinas» de algunas empresas, que sin cumplir con los principios éticos y científicos adecuados, se atrevieran a lanzarlos al mercado.

BIBLIOGRAFÍA

(1) WORLD HEALYH ORGANIZATION STUDY GROUP (1990) Nutrition and the prevention of chronic diseases, R S 797: 30-39.

(2) DRENOWSKI, A. (1997): Emerging Research on DHA and the Brain US Conference, *Nutraceuticals Intl.* 2: num. 6 (Jun).

(3) MILLER, S.A. (1997a): Developing a new food wholesomeness science to ensure food safety. *Food Technology* 51: 12, 62-65.

(4) CHILDS, N.M. (1997): Foods that enhance health; Time to validate and Persue *J Nutraceuticals, Functional and Medicals Foods* 1: 1-5.

(5) WERKHOFF-P.; ROLOFF, M.; BAHRI, D. y ZUROWIETZ, V. (1997): DHA-Drink. *Fluessiges-Obst*, 65: 120-125.

(6) RAVANI, S.A. (1996): Quality characteristics of rasberries and blackberries *Cereal Food World* 41: 10, 772-775.

(7) BLOCH, A. y THOMPSON, C. (1997): Possition of the American Dietetic Association: Phytochemicals and Functional Foods *J. of Nutraceuticals, Functional and Medical Foods*. 1: 33-45.

(8) RICHARDSON, D.P. (1996): Functional Foods-Shade and Grey; An industry perspective *Nutrition Review* 54: S174-S185.
(9) ROBERTFROID, M. (1996): Chicori fructoolisaccharides: Functitonal Food Ingredients with prebiotic roperties U.C.D. Seminar.
(10) DUXBURY, D.D.; SWIENTEK, RJ. (1992): Food-Processing, EE.UU.A.,53 (3): 22-30.
(11) DAVIDSON, S. y otros (1975): Human Nutrition and Dietetics pg.16. New York: Churchil Livington.
(12) SIGER. A.J.; WERTHER, K. y NESTLE (1998): Improvemens are needed in hosital diets to meet dietary guidelines for health promotion and disease prevention. *J of American Dietec Association.* 98: 639-641.
(13) NATIONAL CONSUMER COUNCIL (1997): Messages on Food, London. Y.
(14) SALJI, J. (1994): Foods for the future *Food-Science & Technology-Today*; 8(3): 139-141.
(15) CAMPDEN AND CHORLEY FOOD RESEARCH ASSOCIATION (1992): HACCP: A practical Guide.Technical Manual nº 38.
(16) BRITISH MINISTRY OF AGRICULTURE FISHERIES AND FOOD (1996): Draft Guidelines on Health laims on Foodstuffs.
(17) NHS CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (1996): Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness.
(18) HASLER, C.M. (1998): Functional Foods: Their role in disease prevention and health promotion *Food Technology* 52: 63-70.
(19) MILLER, S.A. (1997b): Establishing tolerable upper limits for nutrient intake. *Food Tecnology* 51: 8, 164.
(20) DANSBY, A.L. (1997).Media bytes of functional foods and supplements. *Food Technology* 51: 3-22.
(21) ROSENMAN RH (1992): Diet in haste; repent and leisure. *The Biochemist* August-Sept.: 6-10.
(22) BELLO, J. (1997): Principales ámbitos clínicos de aplicación de los alimentos funcionales o nutracéuticos *Alimentación Equipos y Tecnología* 16: 43-48.
(23) CARROLL, K. (1991): Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein Dietetics Association 91: 820-827.
(24) SEELERT, K. (1992). Antioxidants in the prevention of atherosclerosis and coronary heart disease. *Internist Prax* 32: 191-199.
(25) RIMERSMA, R.A. (1995): Dietary antioxidant vitamins and oxidative stress. Cardiovascular Research Unit.University of Edimburg.
(26) BLOT, WJ. (1994): «Prevention of esophageal cancer: The nutrition intervention trials in Lixian, China. *Cancer Res.* 54(Supl.): 2029S.
(27) CARDOCK. V.M. (1990): Meeting Report. Nitrosamines, food and cancer, Assesment in Lyon. *Food Chemistry and Toxicology* 28: 63-65.
(28) DELNESTE, Y.; DONNET-HUGUES y SCHIFFIN, EJ. (1998): Functional Foods: Mechanisms of Action on Immunocompetent Cells. *Nutrition Review* 56: S93-S98.

(29) MOREAU M.C., BISTTI, N. y DUBULQUOY, C (1998): Functional Foods; The Consumer, the Products and the evidance *The Royal Society Chemistry*, pg. 47-51.
(30) WALFORD, R.L. (1992): The calorically restricted, low fat nutrient dense diet in Biosphere 2 signifincantly lowers blood glucose, total white cell count, cholesterol, and blood presure in humans. *Proc Natl Acad Sci* USA 89: 11633-11537.
(31) WARNER. R.; HUBER y KIM, K., SOOJA (1990): Dietary factors modulating the rate of aging, Functional Foods ed.I.Golberg pg.109-124.
(32) NIGATA K. y otros (1995): Pyrazole derivatives and composition and methods of use as Maillard reaction inhibitors U.S. patent 5,453,514.
(33) EKBLAD, U. (1992): «Maternal weight, weight gain during pregnancy and pregnancy outcome. *Int J Gynecology and Obstetrice* 39: 277-283.
(34) HOFFPANER, D.W. y BONNETTE, R.E. (1998): Enrichment update on folic acid. *Cereal Foods World* 43, 5, 365-367.
(35) HENDERSON, R.W. (1994): Aminosugar and glycosaminoglycan composition for the treatment and repair of connective tissue. U.S. patent 5,587,363.
(36) HENDERSON, R.W. (1993): Glucosamine, chondroitin, and manganese composition for the protection and repair of connective tissue. U.S. patent 5,364,845.
(37) EASTWOOD, M.A. y MORRIS, E.R. (1992): Physical properties of diatary fiber that influence physiological function. *American J Clinical Nutrition*. 55:436-442.
(38) CRAIG, SAS. (1998): Polydextrosa as soluble fiber. Physiological and analytical aspects». *Cereal Food World* 43, 5: 370-376.
(39) YAMADA, H. (1996): Contribution of pectin on health care. En Vise J y Voranger GJ Pectins and Pectinases. Elservier Science.
(40) JEZEQUEL, V. (1998): Curdlan:a new Functional beta-glucan *Cereal Foods World* 45, 5: 362-364.
(41) SPIEGEL, J.E.; ROSE R.; KARABELL, P.; FRANKOS, V.H. y SCHMITT, D.F.: Safety and Benefits of Fructooligosaccharides as Food Ingridients *Food Tecnology*. 48: 85-89.
(42) TOMOMATSU, H (1994): Health Effects of Oligosaccharides. *Food Technology*. October, pg.61-65
(43) BEHALL, K.M.; SCHILFIELD, D.J. y HALLFRISCH, J. (1997): Effect of ß-glucannlevel in oat fiber extracts on blood lipids in men and women. *J. American Coll of Nutr*ition, 16: 1.
(44) BRASSART, D.; SCHIFFRIN, E.; ROCHART, F.; OFFORD, E.; MACÉ, C. y NEESER. J.R. (1997): The future of Functional Foods: Scientific basis and future requirements SVIAL / ASIAT-ETH, Zürich Course: Humanernährung-Functional Food.
(45) LERWIS, D.H. (1993): Nomenclature and Diagrammatic Representation of Oligomeric Fructans: A Paper for discussion. *New Phytology* 124: 583-594.
(46) LÓPEZ-ALEGRET, P. (1997b): Alimentos Funcionales: prebiótico. *Alimentos Equipos y Tecnología,* Jun. 49-52.

(47) HOLLINGSWORTH, P. (1997): Mainstreaming in healthy foods. *Food Technology* 51,3: 55-59.
(48) REDDY, B.S. (1988): Effect of different levels of w-3 and w-6 fatty acids on azonymethane-induced colon carconogenesis in F344 rats. *Cancer Research* 48: 6642-6647.
(49) FISHER, S.M. (1992): Differential effects of dietary linoleic acid on mouse skin-tumor promotion and mammary carcinogenesis. *Cancer Research*, 52: 2049s-2054s.
(50) ASHERIO, A.; RIMM, E.B.; STAMPFER, M.J. (1995): Dietary intake of marine n-3 faty acids. *New English J. Medicine.* 332: 977-982.
(51) SIMOPOULUS, A.P. y otros (1991): Health effects of w3 Poliunsatureted Fatty Acids in Seafoods. Vol 66, Basel: Karger.
(52) BECKE, C.C.; KYLE, D.J. (1998): Developing Functional Foods Containing Algal Docosahexaenoic Acid. *Food Technology* 52: 68-71.
(53) WATTENBERG, L.W. y otros (1989): Inhibition of N-nitrosodiethylaminen-carcinogenasis by natural ocurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Research* 49: 2689-2692.
(54) SHUGAR, J. and Kao (1984): Effect of gic and ceffeic acids on covalent binding of benzo (a) pyrene to epidermal DNA of mouse Skin in organ culture *International J. Biochemistry* 16: 571-573.
(55) HALLIWELL, B. (1987): Oxidants and human disease: Some new concepts. *FASEB J*, 1: 358.
(56) ANDLAUDER, W. y FÜRST, P. (1998): Antioxidative power of phytochemicals with special reference to cereals *Cereal Foods World* 43: 356-360.
(57) STRAIN, J.J. y BENZIE, IFF. (1998): Antioxidants Nutrients, Functional Foods: The Consumer, The products and the evidence. Ed. Michèle J. Sadler y Michael Saltmarsh. 75-79.
(58) MEDINA, D.; MUKHOPADHYAY y BANSAL, M.P. (1992): New approaches to study selenium chemoprotective properties In Breast Cancer: Biological and Clinical Progress, Doglioti L, Sapino A, y Bussolati G. Boston: Kluver Academic Publisher. Pgs. 225-232.
(59) MILNER, J.A. (1998): Do Functional Foods Offer opportunities to optimize nutrition and Health? *Food Technology*, 52: 24.
(60) Regulation (EC): Nº 258/97 of the European Parliament and the Council, concerning Novel Foods an Novel Ingredients. (1997) Off.J.of E.C.Nº L 43 / 1.
(61) WINKLER, J.T. (1996): Functional Foods: The Challenges for Consumer Policy, *Consumer Policy Review*, 6: 6.
(62) HERCBERG, S. (1988): La carence en fer en nutrition humaine Technique et Documentation (Lavoisier) 203.
(63) RIGHELATO, R. (1995): Functional Foods and Health Claims of Interest, Feedback, n.18.
(64) BIOTECHNOLOGY AND BIOLOGICAL SCIENCE RESEARCH COUNCIL. (1997): Food Directorate Strateg.

(65) BASU, J. (1996): Genetic Roulette. Stanford Today (Nov / Dec).
(66) NATIONAL FOOD AUTHORITY (1996b): Review of the Food Standards Code: Concept Paper on Health and related Claims, Canerra, Australia.
(67) RICHARDSON, D.P. (1993): Food Fortification. Technology of Vitamins in Food. Ed. Berry Ottaway. Blackie Acade. and Professional 233-245.
(68) ASHWELL, M. (1992): Tomorrow's Nutrition *Nutrition Bulletin* Suppl. *2*: 54-71.

VIII. Alimentación probiótica y bacterias lácticas

BERNABÉ SANZ PÉREZ

Académico de Número

JUAN JOSÉ MURILLO RAMOS

Departamento de Higiene y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

1. INTRODUCCCIÓN

El hombre ha consumido desde la más remota antigüedad alimentos fermentados, cuyo origen hay que situar en Sumeria (5.000-4.000 a.C.). De acuerdo con Fishbein (1988) los sumerios conocían las técnicas de elaboración de vino, cerveza, pan, yogur, queso y mantequilla; sin embargo, hubo que esperar hasta los trabajos de Pasteur, en el último tercio del siglo XIX, para saber el papel fundamental que desempeñaban los microorganismos en las fermentaciones.

La fermentación previene ciertos tipos de deterioro alimentario, imparte nuevos sabores a los alimentos fermentados, aumenta la palatabilidad y favorece la digestibilidad. Las bacterias lácticas (BL) han sido desde tiempo inmemorial los microorganismos más empleados en la fermentación de los alimentos; el primero en describir la acidificación y coagulación de la leche por estas bacterias fue Hueppe en 1884; las denominó *Milchsauerbacillus,* esto es «bacilos de leche ácida».

2. PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

El término de **probiótico** se aplicó originalmente (Tannock, 1997) al fenómeno observado al cultivar juntos dos microorganismos, de los que

uno producía sustancias que favorecían el crecimiento del otro. Más tarde se designaron como probióticos a los cultivos microbianos vivos que se suministraban a los animales, e incluso a las personas, para promover y mejorar su salud. De aquí que apareciesen pronto en el mercado los **alimentos probióticos.** Estos alimentos se han definido (Berg, 1998) como productos alimenticios de los que forman parte microorganismos vivos que, una vez ingeridos, influyen beneficiosamente en la salud del consumidor al mejorar su «equilibrio microbiano intestinal». Entre las bacterias más corrientemente utilizadas con este fin, figuran *Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacillus, Streptococcus, Pediococcus y Enterococcus.* Hasta la fecha el género más empleado ha sido *Lactobacillus,* lo que se justifica en aves y cerdos por lo mucho que abunda en su intestino, algo que no ocurre en el tracto entérico humano, en donde no figura entre los géneros predominantes. Posiblemente su popularidad como probiótico humano deriva de lo fácil que resulta su cultivo a gran escala y de que al haberse empleado desde hace muchísimo tiempo en la fermentación de muchos alimentos se le considera totalmente inócuo.

En la publicidad y etiquetado de los alimentos probióticos no suelen hacerse alegaciones que se refieran específicamente a condiciones o situaciones concretas, sino afirmaciones de tipo general, como por ejemplo, «ayuda a mantener un equilibrio microbiano intestinal saludable», «estabiliza la microflora intestinal y modula su función», «favorece la persistencia de los microorganismos intestinales útiles», «ayuda a mantener la salud por dentro y el buen aspecto por fuera», etc. En las definiciones dadas para la publicidad y el mercadeo (**marketing**) de los probióticos va implícito que los microorganismos ingeridos influyen en la composición de la microflora intestinal normal. La elaboración y venta de yogures probióticos o **bioyogures** ha crecido mucho a nivel mundial en los últimos años y la industria láctea está deseosa de basar sus afirmaciones en resultados científicamente fiables y no en conceptos meramente teóricos como los que llevaron en 1907 a Metchnikoff —premio nobel de medicina por su descubrimiento de la fagocitosis— y a otros médicos de su tiempo a recomendar su consumo para evitar la «autointoxicación» que, según ellos, se producía al envejecer, debido al acúmulo de productos tóxicos originados por la flora intestinal autóctona durante el transcurso de la vida.

Entre los efectos beneficiosos para la salud de las BL se han señalado: una mejor absorción de los nutrientes de los alimentos, la mejoría de los síntomas de intolerancia a la lactosa, la metabolización de algunos fármacos, la caída del colesterol sanguíneo, la disminución de las enzimas implicadas en la cancerogénesis, una mejor motilidad intestinal, la estimulación del sistema inmunitario, una menor incidencia de tumores, la creación de un antagonismo intestinal —debido a la producción de inhibidores— perjudicial para los microorganismos patógenos, un bloqueo de los sitios de adherencia intestinal de las bacterias patógenas, la inactivación de enterotoxinas y la mejoría del estreñimiento y de la vaginitis por *Candida*. Tan enorme listado de posibles beneficios ha llevado a la venta de múltiples productos que solo tienen en común la presencia en ellos de cultivos viables de BL. Desde hace pocos años se encuentran a la venta productos alimenticios fermentados con BL de origen intestinal (Gurr, 1984). Para su empleo tecnológico alimentario estas bacterias han de reunir tres propiedades fundamentales: ser funcionalmente fermentadoras, proporcionar un buen sabor al producto terminado y además mejorar la salud. De hecho parece fácil el desarrollo de un gran número de microorganismos deseables en los productos alimenticios; sin embargo, la sensibilidad a la acidez de algunas bacterias disminuye la población microbiana durante el almacenamiento de los alimentos (Misra y Kuila, 1991).

Gipson y Roberfroid (1995) denominan **prebioticos** a los suplementos alimentarios que siendo indigestibles mejoran la salud al estimular selectivamente el crecimiento de una o más bacterias intestinales beneficiosas. Por tanto los prebióticos son sustancias que ni se hidrolizan, ni se absorben en el intestino, pero sirven de sustrato para ciertas bacterias del intestino grueso. Entre los prebióticos más corrientes figuran los fructooligosacáridos indigestibles pero también se están investigando los galactooligosacáridos y los oligosacáridos de la soja. Se deduce de lo expuesto que los probióticos son microorganismos vivos administrados oralmente para corregir los desequilibrios microbianos intestinales, mientras que los prebióticos son sustratos microbianos que una vez ingeridos estimulan el crecimiento y la actividad de las bacterias intestinales.

Tanto probióticos como prebióticos se han utilizado mucho en producción animal para mejorar la salud del ganado, para que los animales aprovechen más eficientemente el pienso, para estimular el crecimiento y para aumentar la producción de carne y leche.

3. ECOLOGÍA MICROBIANA INTESTINAL Y PROBIÓTICOS

Hasta su nacimiento el neonato vive en un ambiente estéril, pero tan pronto como abandona el claustro materno se enfrenta a los microorganismos de su entorno. Se ha calculado (Savage, 1977) que en las superficies del cuerpo humano y en su tracto gastroentérico hay unas 10^{14}, células procariotas. Las primeras bacterias que colonizan al recién nacido son **Enterobacteriaceae,** enterococos y clostridios**.** En los niños alimentados con lactancia materna las bifidobacterias predominan hasta el séptimo día de vida aproximadamente. Después del destete las más abundantes son los bacterioides (10^{11} por gramo) seguidas de las bifidobacterias (10^{10}/g) y en número mucho menor enterobacterias, lactobacilos y clostridios (Huis In't Veld y col., 1998).

En experimentos con animales libres de microorganismos, se ha visto que la colonización bacteriana no es imprescindible para la supervivencia. Sin embargo, los animales libres de microorganismos sucumben más fácilmente a las infecciones que sus compañeros normales, lo que sugiere que la flora intestinal habitual, es decir, la que no se suplementa con la dieta, juega un papel significativo al interferir en la implantación de la flora patógena (Tannock, 1984).

Una serie de factores, como edad del individuo, estado sanitario, empleo de fármacos antimicrobianos y posiblemente hasta la dieta ingerida (Hentges, 1980), regulan la presencia específica en el intestino de las distintas clases de bacterias que forman su microbiota. La influencia de la dieta en la flora intestinal normal apenas se conoce, lo que ha llevado a Tannock (1983) a decir que es «de naturaleza especulativa». Cuantos han estudiado la flora gastroentérica (Brown, 1977; Savage, 1977; Gorbach, 1986), coinciden en señalar que en las heces de las personas adultas hay un bajo porcentaje de bifidobacterias (6-11%) y otro todavía más bajo de lactobacilos (0-1,3%). Sin embargo, en las de

los niños en lactancia materna abundan las bifidobacterias (Starck y Lee, 1982).

En el diseño de probióticos con BL intestinales debe tenerse en cuenta la influencia que pueden ejercer los microorganismos que constituyen la fracción minoritaria de la población gastroentérica. La importancia de este aspecto resalta más cuando se considera que, como se admite generalmente, los cultivos microbianos probióticos, incluso los dotados de adhesividad **in vitro**, difícilmente desplazarán a ninguna cepa bacteriana que colonice el intestino de las personas en buen estado de salud (Savage, 1977). Freter (1992), que ha estudiado con detalle la ecología microbiana intestinal, indica que la microflora autóctona compite con cualquier microorganismo (por ejemplo las BL) que llegue al intestino. El estudio de la microflora intestinal es muy complicado, tanto que ha llevado a Tannock (1984) a escribir: «Todos los investigadores que intenten estudiar la flora normal del tracto gastrointestinal se horrorizarán, más pronto o más tarde, por la complejidad de un ecosistema que contiene unas 400 especies de bacterias, la mayoría de las cuales son técnicamente difíciles de manejar en condiciones de laboratorio».

La técnica corrientemente utilizada para evaluar el efecto de la ingestión de BL en la microflora intestinal es el análisis de la flora fecal pero no es un buen índice para establecer el caracter verdadero del ecosistema entérico. La complejidad de la flora microbiana intestinal se hace más patente al observar los resultados de algunos experimentos recientes en los que las bacterias se identifican hasta el nivel de cepas o estirpes (Tannock, 1977). Las especies bacterianas se dividen en numerosas cepas basándose en la posesión de secuencias cortas de ADN genónimo por donde las endonucleasas de restricción cortan los filamentos polinucleótidos. Las diferencias en número y localización de las secuencias en cepas bacterianas distintas permiten realizar análisis detallados de los efectos de la ingestión de BL en la composición de la microbiota autóctona del intestino. Como ha sugerido Savage (1977), las actividades bioquímicas de la microbiota intestinal son más significativas que sus recuentos. Posiblemente hasta las poblaciones microbianas bajas ejercen **in vivo**, efectos bioquímicos importantes.

3.1. Recuperación bacteriana de las heces

Son muchos los estudios realizados para determinar la carga microbiana de las heces de individuos sometidos a una alimentación probiótica, entre los que destacan los de Lidbeck y col. (1987), que estudiaron el efecto de la suplementación de la flora entérica con *L. acidophilus.* Observaron que en 6 de los 10 sujetos de su experimento disminuían los recuentos de *E. coli* de las heces y aumentaban los de lactobacilos. Cuando cesaba el suministro de *L. acidophilus* la flora fecal recuperaba sus recuentos anteriores. Un año más tarde estos mismos investigadores (Lidbeck y col., 1988) ensayaron en 10 voluntarios sanos que habían sido sometidos a un tratamiento antibiótico el efecto de la leche fermentada con *L. acidophilus.* Concluyeron que aunque la ingesta de esta leche restauraba parcialmente la microflora entérica con lactobacilos y enterococos, el suministro de *L. acidophilus* no aceleraba la normalización de la mayoría de los microorganismos intestinales que, en gran parte, habían sido suprimidos por los antibióticos.

Bouhnik y col. (1992) suministraron durante 8 días a 8 voluntarios, 3 tomas diarias de una leche fermentada con *Bifidobacterium* por vía oral. Su recuento fecal llegó a los 10^8 microorganismos por gramo pero al cesar el suministro de bifidobacterias desaparecieron gradualmente. Concluyeron que *Bifidobacterium* por vía oral no coloniza el colon humano pero su población puede alcanzar recuentos suficientemente altos para ejercer acciones probióticas.

Estos y otros estudios similares han llevado a Sanders (1993) a afirmar que algunas BL sobreviven a su paso por el tracto gastroentérico, algo que es imposible para otras. Para Berg (1992), la duración de la fase de latencia del crecimiento de cualquier bacteria que se enfrente a un nuevo ambiente, es un factor decisivo del que depende su éxito o fracaso. Por ello deben tenerse muy en cuenta la viabilidad y duración de las BL de los alimentos probióticos, su fase de latencia en el nuevo ambiente entérico y su adaptación al mismo. La recuperación de un cultivo bacteriano a partir de las heces, incluso si se prolonga cierto tiempo después de cesado su suministro oral, no prueba que dicho cultivo ejerza el efecto deseado. Los microorganismos suministrados pueden limitarse simplemente a residir en el intestino grueso donde apenas ejercen beneficios.

3.2. Adherencia al intestino de las bacterias lácticas

Se conoce como adherencia en Microbiología a la capacidad de las bacterias de pegarse a las superficies sólidas; se diferencia de la colonización en que ésta implica la replicación además de la unión. La retención de los microorganismos en el intestino puede deberse a su adherencia específica a las células del epitelio intestinal, a una adherencia inespecífica a otros microorganismos o, a que queden atrapados en la mucosidad intestinal. Los ensayos directos de adherencia intestinal son de naturaleza invasiva y, por razones éticas, imposibles de realizar en la especie humana. Lo que sí se ha determinado han sido los recuentos microbianos del íleon, colon y heces. La presencia de bacterias en estos lugares no significa que haya tenido lugar la colonización, pero la ausencia sí implica que no se ha producido (suponiendo que se hayan empleado buenas técnicas microbiológicas). Al haberse realizado los ensayos de adherencia bacteriana en modelos animales, su significado en el hombre es bastante cuestionable. De aquí que Tannock (1990) haya escrito: «El significado de estas observaciones tiene escaso valor puesto que no se ha demostrado **in vivo** la asociación de los lactobacilos con el epitelio intestinal». Actualmente se están buscando todavía modelos **in vitro** que, mimetizando el ambiente del intestino humano **in vivo** permitan realizar estudios de este tipo.

Los intestinos de las diversas especies animales difieren en composición química y en disponibilidad de nutrientes (Tannock, 1990) por ello no debe extrañar que la adherencia bacteriana sea huésped-específica (Lin y Savage, 1984). La especificidad se debe a unas adhesinas singulares de las bacterias y a los correspondientes receptores de las células intestinales del hospedador, así como a la adaptación nutritiva y fisiológica de las bacterias a los distintos tipos de células y ambientes intestinales.

A pesar de los trabajos hasta ahora realizados, no puede afirmarse que la adherencia bacteriana esté asegurada con solo ingerir microorganismos dotados de tal actividad. Hay que tener presente, que la flora intestinal, aunque es relativamente constante a lo largo de la vida *(Huis In't Veld y col.,* 1998) se modifica bajo la influencia de la dieta, del estado fisiológico, del envejecimiento y de la presencia de enferme-

dades. Si durante alguna de estas modificaciones se ingieren BL, algunas podrían adherirse al intestino y a su contenido, sin embargo, tan pronto como las condiciones volviesen a la normalidad, serían desplazadas por la microbiota entérica corriente. Los microorganismos transitorios o de paso ejercen ciertos efectos positivos sin necesidad de adherirse al intestino (Sanders, 1993). Este es el caso de algunas bacterias del yogur que ayudan a la digestión de la lactosa. La recuperación fecal de los microorganismos de los alimentos probióticos ha demostrado que se aislan durante varios días, e incluso semanas, después de que ha cesado su ingestión; esto sugiere que los tiempos de residencia o permanencia de tales microorganismos podrían ser suficientes para permitirles realizar algún efecto beneficioso. Puestos a especular podría pensarse que consumiendo a diario alimentos probióticos, la microbiota intestinal transitoria que de ellos deriva, podría disminuir el pH entérico, originar productos antimicrobianos, neutralizar toxinas, aprovechar ciertos nutrientes y realizar otras actividades bioquímicas con influencia en la ecología gastroentérica (Sobrino y col., 1991).

3.3. Producción de sustancias antimicrobianas

La capacidad de las BL de crecer a expensas de otras muchas se ha observado en bastantes alimentos (García y col., 1995) y se sospecha que también tiene lugar en el intestino. En los alimentos crean un ambiente que resulta disgenésico para muchas bacterias (Hernández y col., 1993) incluidas algunas patógenas, debido a que bajan el pH, disminuyen el potencial redox, y producen sustancias antimicrobianas, como ácidos orgánicos (principalmente láctico), peróxido de hidrógeno y bacteriocinas.

Los mecanismos de exclusión competitiva en el intestino no son tan claros como en los alimentos. Aunque no se conoce suficientemente el significado **in vivo** de las bacteriocinas, su producción ha dado lugar a muchos trabajos científicos. En gran parte, la bibliografía publicada se refiere a su empleo o al de los microorganismos que las producen en los alimentos y no directamente en la especie humana (Babel, 1977; Gibbs,

1987; Daeschel, 1990; Ray, 1992). La heterogeneidad de las bacteriocinas es tan grande y las excepciones a los criterios expuestos por Tagg y col. (1976), tan numerosas que Stiles y Hasting (1991) sostienen que sus únicas características comunes son su origen bacteriano, su actividad antimicrobiana y su naturaleza protéica. Las bacteriocinas varían entre sí en espectro antimicrobiano, peso molecular, mecanismo de acción, propiedades bioquímicas y determinantes genéticos (Piard y Desmazeaud, 1992; Hernández y col., 1993; Cintas Izarra, 1995).

La nisina producida por *Lactococcus lactis* subs *lactis* inhibe a los clostridios tanto en pruebas de laboratorio como en alimentos lo que sugiere que quizá sea eficaz a nivel intestinal frente a ciertos patógenos como *Cl. difficile.* No obstante, dado que *L. lactis* no sobrevive en el intestino las cepas productoras de nisina carecen de valor terapeútico en este órgano. De otra parte a la nisina la destruyen las enzimas digestivas proteolíticas.

Muchas bacteriocinas son activas **in vitro** frente a bacterias patógenas como *Listeria* (Ahn y Stiles, 1990), *Campylobacter* y *Vibrio* (Lyon y Glatz, 1991). La presencia de actividad **in vitro** frente a determinados microorganismos patógenos intestinales sugiere que algunas bacteriocinas también lo serán **in vivo** pero hasta ahora no se ha experimentado su efecto ni en personas, ni en animales vivos (Berg, 1998). La producción de bacteriocinas por los microorganismos de los alimentos probióticos podría tener algún efecto negativo si inhibiesen o desplazasen a los lactobacilos intestinales autóctonos que desarrollan efectos beneficiosos en el ecosistema entérico. Baba y Schneewind (1998) han revisado la síntesis, toxicidad e inmunidad de las bacteriocinas.

4. EFECTOS EN LA SALUD DEL CONSUMO DE ALIMENTOS PROBIÓTICOS

Las investigaciones sobre los efectos en la salud humana de la ingestión de BL se han orientado principalmente a los siguientes aspectos: intolerancia a la lactosa, diarrea, disminución del colesterol sanguíneo, cáncer, estimulación del sistema inmunitario, estreñimiento y vaginitis (la última no se tratará en este trabajo).

4.1. Intolerancia a la lactosa

Según Scrimshaw y Murray (1988), autores de una profunda revisión sobre intolerancia a la lactosa, el 70% aproximadamente de la población humana la sufre en mayor o menor medida. En ocasiones los individuos que la padecen evitan la ingestión de leche y de productos lácteos lo que les lleva a veces a consumir cantidades subóptimas de calcio (Granados y col., 1992). La mayoría de las personas con deficiencia de lactasa pueden ingerir un vaso diario de leche sin presentar sintomatología alguna (Savaiano y Kotz, 1988). De otra parte el 85% de quienes dicen sentir un cierto malestar por el consumo de leche, califican sus síntomas de tolerables y muchos de ellos no renuncian a su ingestión (Scrimshaw y Murray, 1988). Además la digiere un 64% del porcentaje, no pequeño, de individuos que afirman ser intolerantes a la leche (Rosado y col., 1987). Por su parte, Savaiano y Levitt (1987), encontraron un 35% de individuos que cuando ingerían un placebo sin lactosa mostraban síntomas de intolerancia. De aquí que Sanders (1993) señale que «la intolerancia a la lactosa tiene un componente psicológico importante».

Las prácticas dietéticas también influyen en la expresión de la intolerancia a la lactosa; por ejemplo, la misma cantidad de lactosa se tolera mejor cuando se ingiere con leche o productos lácteos que cuando lo es con agua (Scrimshaw y Murray, 1988); algunos productos lácteos son mejor tolerados que otros, así algunos tipos de yogures que contienen tanta o más lactosa que la leche se toleran mejor que ésta (Sanders, 1993).

Lin y col. (1991) sostienen que después de ingerido el yogur la lactasa de sus cultivos iniciadores digiere a la lactosa **in vivo**. La persistencia de la actividad beta-galactosidasa intracelular de las BL se debe a dos factores (Savaiano y Levitt, 1987): a la protección que le proporciona el estar «encapsulada» o envuelta en el protoplasma bacteriano y al excelente poder tampón que ejercen los productos lácteos en el pH gástrico. A ellos se debe el que la lactasa de los cultivos lácticos llegue en forma activa al intestino en donde digiere a la lactosa. La selección de cepas bacterianas ricas en lactasa, es muy importante ya que, como demostraron elegantemente Martini y col. (1991) no todas las BL son iguales a este respecto. Aunque son pocos los ensayos realizados con bifidobacterias Roy y col. (1992) experimentaron un producto lác-

teo que contenía *Bifidobacterium infantis,* concluyendo que aliviaba la sintomatología de las personas intolerantes a la lactosa.

4.2. Diarrea

Los trabajos realizados para establecer el efecto mejorante de las BL en diversos tipos de diarrea son numerosos y varían mucho entre sí por diferentes causas: tipo de bacterias utilizadas, dosis empleadas, grupos diana (personas o animales, sanos o enfermos, niños o adultos), naturaleza de la diarrea (vírica o bacteriana) y planteamiento del experimento. Algunos ensayos han dado resultados positivos y otros negativos. Mientras ciertas conclusiones son demasiado generales, otras se han establecido correctamente. Los resultados negativos deberían desecharse en su totalidad porque o bien no se seleccionaron las cepas de BL apropiadas o bien se utilizaron dosis o recuentos demasiado bajos. Algunos resultados positivos también deberían despreciarse debido a fallos evidentes en el planteamiento experimental o a la poca fiabilidad de los resultados alcanzados. Sin embargo, hay algunos experimentos bien diseñados y realizados que sugieren que en ciertos grupos de población la utilización de productos probióticos podría curar ciertos procesos diarréicos (Nader de Macías y col., 1992; Robinson y Samona, 1992).

Colombel y col. (1987) en un experimento doble-ciego suministraron durante 3 días a 10 individuos adultos sanos que habían sido tratados con eritromicina, un yogur elaborado con *Bifidobacterium longum* o un placebo que imitaba organolépticamente al yogur. Los resultados alcanzados les permitió concluir que los yogures con *B. longum* disminuían las alteraciones de la flora intestinal producida por el antibiótico, lo que se traducía en una mejoría de los desórdenes entéricos. Como escribe Sanders (1993), aunque el estudio se realizó con un número limitado de individuos y aunque deba considerarse simplemente como un ensayo piloto, su diseño garantiza la validez de los resultados. Siitonen y col. (1990) llevaron a cabo un experimento semejante con 16 voluntarios adultos, de los que 8 consumieron un yogur elaborado con *Lactobacillus* GG y otros 8 el mismo yogur pasteurizado. Transcurridos 7 días de tratamiento no encontraron diferencias significativas en los

recuentos fecales de lactobacilos. Sin embargo, la diarrea solo duró 2 días en el grupo que tomaba el yogur GG, mientras que en el del placebo persistió ocho. Clemens y col. (1983) tampoco observaron efecto protector alguno de los lactobacilos frente a la diarrea inducida por *E. coli* enterotoxigénico.

Pearce y Hamilton (1974) estudiaron en 94 niños de 3 años, o menos, que llevaban hospitalizados 10 meses con un brote de diarrea, tanto los efectos de un preparado probiótico en polvo (compuesto de un 50-60% de *Str. salivarius thermophilus,* un 35-45% de *Lactobacillus acidophilus* y un 5% de *L. delbrueckii bulgaricus),* como los de un placebo. Cada dosis del preparado contenía 10^8 bacterias viables o más en 400 mg. Dependiendo del peso se suministraba a los niños de 3 a 8 dosis diarias. No se encontraron diferencias significativas en el número de disposiciones, en el volumen de las heces, ni en la duración de la diarrea entre los que recibían el producto probiótico y los que sólo tomaban placebo. En este ensayo, a pesar de estar bien diseñado (doble-ciego) y controlado y de contar de un número suficiente de individuos, no se observó efecto mejorante alguno de la diarrea. Se han publicado otros muchos trabajos en los que se estudian los efectos de algunas BL (principalmente *Lactobacillus, Bifidobacterium y Enterococcus)* en procesos diarréicos diversos (Pozo-Olano y col., 1978; Gorbach y col., 1987; Isolauri y col., 1991, 1993; Saavedra y col., 1994) y en casi todos los casos aunque sus autores aprecian una cierta mejoría, los resultados no pueden admitirse sin reservas porque unas veces no se hizo un seguimiento debidamente controlado, otras porque el número de individuos del ensayo era muy pequeño y en ocasiones porque no se identificó ni la cepa, ni la especie bacteriana utilizada, ni se hizo el recuento de microorganismos en el producto probiótico utilizado. En resumen, se necesitan más y mejores investigaciones, para establecer definitivamente el valor de las BL en los diversos tipos de diarreas y para determinar su mecanismo de acción.

4.3. Efectos de las BL en el colesterol sanguíneo

Puesto que algunos yogures se venden por la creencia, bastante extendida, de que es muy saludable rebajar el colesterol de la dieta,

dedicaremos un poco espacio a estudiar los efectos de las BL en este esterol animal.

Algunos investigadores (Lin y col., 1989; Gilliland y Walker, 1990) han estudiado la asimilación **in vitro** del colesterol por las BL, mientras otros, como Danielson y col. (1989), se han preocupado de su reducción **in vivo**.

Jaspers y col. (1984), en un ensayo con 10 varones adultos sanos analizaron la influencia ejercida por la ingestión de 681 g de tres tipos de yogur desgrasado en el colesterol sanguíneo total, en el unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a las de baja densidad (LDL), y en los triglicéridos sanguíneos. De los 3 yogures ensayados, dos procedían del comercio y se desconocían sus bacterias iniciadores y uno llevaba una mezcla de *L. delbrueckii bulgaricus* 202 y *Str. salivarius thermophilus* EBC, procedentes del Departamento de Lactología de la Universidad de Nebraska. También determinaron los niveles de ácidos úrico, orótico e hidroximetilglutárico de los 3 yogures para compararlos con los de otros investigadores que sostenían que dichos ácidos ejercían efectos hipocolesterolémicos (Richardson, 1978). Si bien en ciertos momentos del estudio se apreciaron algunas diferencias significativas en el colesterol total, en las lipoproteínas, en el LDL colesterol y en el HDL colesterol, ningún cambio significativo persistió durante todo el experimento lo que sugiere que cualquier efecto hipocolesterolémico causado por la ingestión de yogur es de tipo temporal o transitorio. Tampoco se apreció ningún efecto significativo en los triglicéridos sanguíneos y se vió que los niveles de ácidos úrico, orótico e hidroximetil glutárico eran insuficientes para afectar a las concentraciones del colesterol sanguíneo.

Los resultados de las experiencias de Lin y col. (1989) con *L. delbrueckii bulgaricus* y *L. acidophilus* no mostraron efecto alguno en la disminución de las lipoproteínas del suero. Otras investigaciones analizadas críticamente por Sanders (1993) no aportan ningún resultado que demuestre que las BL de los productos probióticos rebajan las concentraciones de colesterol sanguíneo.

Gilliland y Walker (1990) propusieron los siguientes criterios para seleccionar cepas de *L. acidophilus* con poder hipocolesterolémico: (a)

que fueran de origen humano; (b) que «asimilasen» el colesterol **in vitro**; que crecieran en presencia de bilis y (d) que produjesen bacteriocinas. Los ensayos realizados con varias cepas de *L. acidophilus* para poner de manifiesto su distinta capacidad de asimilación del colesterol **in vitro** demostraron que esta propiedad dependía del tiempo y era por tanto algo arbitraria, de acuerdo con el momento elegido para la prueba.

Aparte de estos experimentos con lactobacilos, los realizados con bifidobacterias no influyen para nada, según Modler y col. (1990), en la disminución del colesterol plasmático.

Quienes propugnan que las BL asimilan el colesterol no han podido demostrar ni la especifidad, ni el significado fisiólogico del mecanismo propuesto. Rasic y col. (1992) intentaron diferenciar **in vitro** las capacidades asimiladoras del colesterol de una serie de BL. Para ello determinaron el colesterol de un caldo de cultivo distribuido en tubos en los que se sembraron las cepas experimentales y los controles. Se apreciaron diferencias significativas entre las cepas experimentales pero no pudo explicarse si se debían a su distinto crecimiento en el caldo o a otras causas. La prueba de asimilación del colesterol de Gilliland y col. (1985) se basaba en su desaparición del medio de cultivo acuoso y en su incorporación concomitante a las bacterias del cultivo. La incorporación podría deberse más a la afinidad hidrofóbica de la molécula del colesterol por la membrana bacteriana en el medio acuoso que a cualquier otra actividad específica del microorganismo. En este caso el significado fisiológico de los resultados es cuestionable aunque la cepa asimiladora de colesterol seleccionada se comportara mejor **in vivo** que la que carecía de esta propiedad. Por otro lado, donde más se absorbe el colesterol es en las primeras porciones del intestino delgado que están poco colonizadas microbiológicamente; por ello cualquier efecto microbiano en el colesterol tendrá lugar necesariamente en este sitio.

Por tanto, el papel fisiológico de los lactobacilos del intestino grueso en la asimilación del colesterol tiene escasa importancia. De aquí que aunque se hayan conseguido algunos resultados significativos en un número muy limitado de ensayos nutritivos con animales, su importancia y justificación científica son todavía objeto de debate. La capacidad de algunas BL de desconjugar los ácidos biliares podría constituir un mecanis-

mo válido de asimilación del colesterol en el hombre si tales bacterias se adheriesen a las primeras porciones del intestino debido a su consumo regular, por ejemplo, como yogur. Por el contrario, algún metabolito de los cultivos lácticos podría influir negativamente en la absorción del colesterol. Hacen falta muchos más trabajos de investigación laboratorial y clínica en este campo. Hay que interpretar con cuidado los resultados de ciertas publicaciones, dado que en el metabolismo del colesterol hay diferencias manifiestas entre la especie humana y los animales, por eso los resultados de la experimentación animal no pueden aplicarse directamente a las personas (Sanders, 1993, 1994, 1999).

4.4. Efecto anticanceroso de los probióticos

Sanders (1993) ha clasificado las publicaciones que se refieren a los efectos anticancerosos de los probióticos en cuatro grupos: (1) Experimentos de inhibición de la mutagénesis **in vitro**; (2) ensayos de disminución **in vivo** de las enzimas fecales implicadas en la transformación de los procancerígenos en cancerígenos; (3) estudios **in vivo** sobre supresión tumoral y sobre incidencia de tumores en animales de laboratorio; y (4) correlación epidemiológica entre cáncer y dieta.

Todavía no se dispone de pruebas experimentales directas que demuestren la supresión de neoplasias en la especie humana por la ingestión de BL. Puesto que no se han realizado en el hombre estudios clínicos directos, la información disponible procede de la experimentación indirecta. El empleo repetido y continuado de modelos no humanos para estudiar el poder anticancerígeno de los producros probióticos se debe, posiblemente, a la dificultad, coste excesivo y demás inconvenientes que supondría realizar estos estudios en poblaciones humanas con tasas bajas de cancerogénesis y cuyos efectos son en ocasiones poco manifiestos. Los estudios **in vitro** constituyen un método sencillo de selección de bacterias con características óptimas; sin embargo, su valor es cuestionable hasta que sus resultados no se correlacionan con su eficacia en la especie humana. Los resultados de experimentos animales, antes de extrapolarse al hombre, deben correlacionarse con estudios epidemiológicos humanos.

4.4.1. Inhibición in vitro

Los trabajos de Hill y col. (1971) y de Drasar y Hill (1972) pusieron de manifiesto que existía cierta relación entre bacterias intestinales, degradación de sales biliares a sustancias potencialmente cancerígenas e incidencia de cáncer de colon. Estos estudios constituyen el fundamento y la justificación de los que, a partir de entonces, se han realizado para estudiar los efectos de las BL en las actividades metabólicas potencialmente cancerígenas del intestino. Modler y col. (1990) piensan que el cáncer de colon está directamente influenciado por la caída del pH intestinal y por lo tanto por la inhibición del desarrollo de las bacterias de la putrefacción.

4.4.2. Ensayos in vivo de disminución de enzimas activadoras

Goldin y col. (1980) estudiaron el efecto de *L. acidophilus* en 4 enzimas fecales humanos (beta-glucuronidasa, nitrorreductasa, azorreductasa y 7-alfa-deshidroxilasa) que se ha sugerido que están implicadas en la activación de los procancerígenos a cancerígenos. Años más tarde (Goldin y col., 1992) demostraron que la ingestión de *L. acidophilus*, cepa GG, media en la disminución de las concentraciones fecales de beta-glucuronidasa.

Estos estudios, junto con los de Marteau y col. (1990), los de Mc Connell y Tannock (1991) y otros muchos demuestran que la ingestión de ciertas BL da lugar a un descenso de las enzimas fecales que podrían estar implicadas en la cancerogénesis. En conjunto están bien realizados y la razón de sus efectos (actividad bioquímica de las bacterias fecales) es científicamente admisible. Se podrá criticar que no informan sobre si la reducción de estas enzimas afecta a las tasas neoplásicas humanas. Hasta que se explique este aspecto no se conocerá el impacto de los resultados de estos ensayos en el hombre. Por otra parte, los trabajos hasta ahora publicados no coinciden al 100% en las enzimas que disminuyen pero son mayoría los que indican que se trata de la beta-glucuronidasa y de la nitrorreductasa. Hacen falta muchas más investigaciones con la misma dosis de la misma bacteria láctica para asegurar unos resultados respetables y fiables.

Estudios **in vitro** con diferentes BL han puesto de manifiesto que disminuyen la mutagenicidad, los niveles de mutágenos y la viabilidad celular. Por ejemplo, Hosono y col. (1990), Zhang y col. (1990) y Zhang y Ohta (1991) a,b) ensayando una gran diversidad de cepas bacterianas comprobaron que aunque había una cierta dependencia de la cepa y de la especificidad mutagénica, en general disminuían los niveles de mutágenos. Vieron igualmente que descendían las tasas de reversión bacteriana, lo que indicaba que los mutágenos eran menos potentes. El peligro de extrapolar estos resultados al hombre y de hacer ciertas alegaciones sobre sus efectos en la salud estriba en que es muy poco lo que se sabe sobre el destino de los mutágenos en el tracto gastroentérico humano. Además se desconoce la reversión **in vivo** de la unión entre mutágenos y BL.

Rowland y Grasso (1975) comprobaron que algunas cepas de lactobacilos y de *E. coli* degradaban las nitrosaminas, lo que indica que la microbiota intestinal desempeña algún papel en la degradación de los procancerígenos.

4.4.3. Estudios in vivo de supresión tumoral

También se ha estudiado el efecto de las BL en la oncología de animales modelo. Por ejemplo, se ha visto que *Bifidobacterium bifidum* crece selectivamente en los tejidos necróticos de los tumores de los ratones pero no en sus tejidos normales (Kimura y col., 1980). Kato y col. (1981) estudiaron la actividad antitumoral de la cepa 9018 de *L. casei* (cuyo proceso selectivo no se indica en el trabajo) encontrando que por vía intravenosa disminuía el peso de los sarcomas 180 implantados subcutaneamente.Los autores creen que las posibilidades de supervivencia son mayores en los ratones a los que se suministró intraperitonealmente *L. casei* 9018. Desgraciadamente no hicieron un estudio estadístico de los resultados. Atribuyeron los efectos beneficiosos de *L. casei* 9018 a un estímulo inmunitario pero tampoco lo midieron. También Bogdanov y col. (1975), entre otros, han investigado la acción antitumoral de diversas bacterias lácticas en distintos tipos de cánceres experimentales de ratones. Sus resultados son en muchos aspectos semejantes a los descritos. Todos estos ensayos se hicieron con ratones a los que se administraron por vía parenteral los correspondientes cultivos de las BL seleccionadas y

no con voluntarios humanos que podrían haber tomado **per os** dichos cultivos.

Koo y Rao (1991) estudiaron en ratones el efecto de la ingestión de bifidobacterias y neoazúcar (**neosugar**)* en la tumorogénesis inducida por el diclorhidrato de 1,2-dimetilhidracina (DMH): cuando se sacrificaron los ratones en el grupo control no se apreciaron criptas aberrantes en el colon mientras que aparecieron en el 100% de los ratones a los que se suministró DMH con la ración. Dentro de ellos los que recibieron, además bifidobacterias tenían menos criptas aberrantes. El pH del ciego fue algo más bajo en los ratones que ingirieron bifidobacterias que en los demás (7,33 frente a 7,75).

4.4.4. Correlación entre cáncer y dieta

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado en el hombre una relación positiva entre menor riesgo de cáncer de colon y valores bajos del pH fecal. Se sabe que el pH fecal influye en algunas reacciones enzimáticas del colon como las de deshidroxilación y de deshidrogenación. Sin embargo, se desconoce si las ligeras diferencias del pH encontradas modulan dichas actividades. En el experimento de Koo y Rao (1991) no se separaron los efectos de las bifidobacterias de los del neoazúcar pero sus resultados, estadísticamente significativos, sirven de hipótesis de los posibles efectos anticancerosos de las bifidobacterias.

En 1980 en los experimentos con ratas de Goldin y Gorbach no se aprecio ningún efecto antitumoral destacable al incorporar *L. acidophilus* a su ración; en cambio, Shackelford y col. (1983) comprobaron que, al añadir leche descremada fermentada con *L. delbrueckii bulgaricus* o con *Str. Salivarius thermophilus* a la ración de las ratas en las que se había inducido cáncer por inyección semanal de DMH, la supervivenvia de los animales del grupo control fue del 73,3%, la de los que recibieron *L. delbrueckii bulgaricus* del 93,3% y la de los que ingirieron *Str. Salivarius thermophilus* del 90%. Sin embargo, no se observó diferencia alguna en la incidencia de cáncer de colon. Estos resultados

---

* Edulcorante no nutritivo formado por sacarosa y dos, tres o cuatro moléculas de fructosa unidas a ella por enlaces beta 2-1.

indican que la ingestión de leche descremada fermentada ejerce cierto efecto en la mortalidad inducida en las ratas por el DMH.

En los artículos que hemos revisado no siempre se distingue entre actividad antitumoral específica y efecto coadyuvante. Son muchas las especies bacterianas que, además de las lácticas, disminuyen la actividad tumoral. El problema de la especificidad de cualquier efecto observado todavía espera solución. Posiblemente muchas de las especies microbianas al administrarse del mismo modo producen el mismo resultado. La comprobación de la actividad se realiza generalmente inyectando las BL por vía intravenosa, intraperitoneal o directamente en el tumor y no siguiendo la vía bucal. Como ha escrito Sanders (1993), tantas veces citada y de quien proceden muchos de los datos aquí expuestos: «Después de revisar la bibliografía estas conclusiones parecen irreales, infundadas y tal vez irresponsables, especialmente cuando los resultados se extrapolan a un sistema humano».

Una de las pocas investigaciones epidemiológicas realizadas en la especie humana sobre BL y cáncer es la de Van't Veer y col. (1989). Estudiaron en Holanda las dietas de 133 mujeres diagnosticadas de cáncer de mamá; comprobando que ingerían unas cantidades de leche fermentada significativamente menores que las 548 mujeres sanas del grupo control. Concluyeron afirmando que el consumo de una cantidad abundante de leche fermentada ejercía un efecto protector frente al cáncer de mama pero reconocieron que esta conclusión debería confirmarse con nuevas investigaciones. Este trabajo es difícil de interpretar ya que sólo proporciona resultados correlativos y no causativos; por otra parte no se controlaron las dietas. Las mujeres cancerosas recordaron haber consumido, en los doce meses previos al diagnóstico, 236 productos alimenticios distintos. Esta metodología es criticable por los errores de la técnica del recuerdo, pero el trabajo es fiable ya que se admite generalmente que las pautas del consumo de leches fermentadas se extienden a una gran parte de la vida. Consecuentemente los datos del recuerdo dietético son suficientes para un estudio de este tipo. Puesto que el cáncer de mama se desarrolla lentamente y se origina muchos años antes de que se diagnostique, los modelos o pautas de consumo de larga duración son esenciales para las conclusiones de este trabajo; no obstante, deben confirmarse experimentalmente.

4.5. Probióticos y estimulación del sistema inmunitario

Resulta un tanto arbitrario distinguir entre los efectos anticancerosos y los estimulantes del sistema inmunitario que llevan a cabo las BL dado que dicha estimulación es uno de los medios de lucha contra las neoplasias. La mayoría de los ensayos sobre estimulación inmunitaria con productos probióticos se han realizado en animales, especialmente ratones. Según Renner (1991), algunos de los pocos trabajos publicados lo han sido en libros o revistas sin censores o **referees** por lo que su valor deja bastante que desear. Tannock (1997) ha publicado una excelente revisión sobre este tema.

Recordemos un poco el papel del tracto gastro-intestinal en la inmunidad. La superficie epitelial del intestino contacta constantemente con diversas macromoléculas antigénicas como antígenos de los alimentos, toxinas y microorganismos. A pesar de ello, en condiciones fisiológicas este contacto no ocasiona transtorno alguno. El intestino produce defensas inespecíficas frente a las infecciones, entre ellas el control del pH, algunos componentes de los jugos digestivos (lactoferrina, lisozima, ácidos y lactoperoxidasa), la barrera física que suponen la glicoproteína de la capa mucosa y el peristaltismo intestinal. Cuenta también con defensas inmunitarias específicas; por ejemplo, la mitad de los linfocitos corporales se localizan en la pared intestinal. Originan IgA y se sitúan en la lámina propia formando grupos de folículos linfoides que dan lugar a las placas de Peyer que se extienden por todo el intestino delgado. El principal componente de la inmunidad intestinal es el sistema secretor de IgA; sus anticuerpos actúan uniéndose a los microorganismos y toxinas evitando así su contacto con la mucosa. Por tanto, en condiciones normales el tracto gastroentérico, bien colonizado microbiológicamente, es un estimulador muy activo del sistema inmunitario. Hasta ahora se desconoce cómo influyen en su funcionamiento los cultivos probióticos.

Perdigón y col. (1986) encontraron en ratones alimentados con leche que contenía *L. acidophilus* ATCC4356 y *L. casei* CRL431 niveles muy activos de macrófagos y linfocitos. Por ello recomendaron suministrar a los ratones cultivos lácticos mixtos para conseguir la máxima estimulación inmunitaria. A la misma conclusión llegaron tras administrar una mezcla de *L. casei* y *L. acidophilus* a ratones infectados con una dosis letal

de *Salmonella typhimurium*. Yasui y Ohwaki (1991) investigaron **in vitro** la respuesta de las células de las placas de Peyer a *B. breve*, comprobando que aumentaban tanto la producción de anticuerpos como la proliferación celular de las placas. En esta misma línea de trabajo Moineau y Goulet (1991) ensayaron en los macrófagos el efecto del suministro **per os** a los ratones de 7 leches fermentadas distintas. Comprobaron que aumentaba la actividad de los macrófagos, atribuyendo la inmunoestimulación a una proteína hidrolizada de las leches fermentadas a pesar de que esta conclusión no se basaba en evidencia directa alguna. Como raciones testigo no utilizaron leche sin fermentar, ni tampoco intentaron aislar péptidos inmunoestimulantes a partir de las fermentadas.

Halpern y col. (1991) han señalado en varones adultos jóvenes que consumieron diariamente, durante 4 meses, dos tazas de yogur (225gr/taza) un aumento de interferón y de los linfocitos (IFN gamma). Transcurridos los 4 meses comprobaron que la producción de interferón era mucho mayor (20,9 UI/ml) en los linfocitos de los individuos que consumieron yogur fresco natural que en los de quienes ingirieron el tratado por el calor (1,7 UI/ml) y que en los del grupo control (5,2 UI/ml). Esto sugiere que el consumo de yogur puede estar relacionado positivamente con una mejor defensa inmunitaria. Si bien se desconoce el mecanismo de este estímulo inmunitario quizá pueda estar mediado por la unión de las BL con los linfocitos periféricos.

La mucosa intestinal es una barrera eficaz frente a la penetración de microorganismos y su microbiota juega un papel importante en la lucha contra la infección. Las investigaciones de los últimos 20 años han sugerido que ciertas cepas de lactobacilos y bifidobacterias (o sus componentes celulares) estimulan la producción de macrófagos en los animales. Se desconoce todavía su importancia a este respecto; sin embargo, la mayoría de las enfermedades infecciosas se contraen por las superficies de las membranas mucosas lo que podría explicar su gran concentración de células inmunocompetentes. De aquí la hipótesis de De Simone y col. (1989) para quienes la exposición de la mucosa intestinal a las bacterias de los alimentos probióticos podría inducir una inmunomodulación local. Por desgracia la mayoría de los ensayos se han realizado en animales y en cultivos celulares por lo que los resultados alcanzados difícilmente pueden aplicarse directamente a la especie humana. A los autores interesados

les recomendamos la lectura de las revisiones de Marteau y Rambaud (1993), de Perdigón y col. (1995) y de McCracken y Gaskins (1999).

4.6. Estreñimiento y alimentos probióticos

Son pocos los ensayos sobre el efecto de las BL en el estreñimiento. Graf (1983) al estudiar los efectos de dos leches fermentadas, una con *L. acidophilus* y otra «normal», no encontró diferencia alguna en sus efectos en el estreñimiento. Sin embargo, Alm y col. (1983) trabajando con 42 pacientes geriátricos que utilizaban regularmente, desde hacía tiempo, diversos tipos de laxantes les proporcionaron **ad libitum** en el desayuno leche fermentada con *L. acidophilus*. Aunque no se contó con un grupo control que ingiriese leche fresca sin fermentar y a pesar de no hacer un tratamiento estadístico de los resultados, éstos indican que el consumo diario de 200-300 ml de leche fermentada con *L. acidophilus* reduce en los pacientes geriátricos hospitalizados la necesidad de laxantes.

Antes de emitir un juicio definitivo sobre los efectos de los alimentos probióticos en el estreñimiento crónico, deberían realizarse más ensayos clínicos, debidamente diseñados y controlados que sirviesen de base científica a unas conclusiones racionales.

4.7. Alimentos probióticos y afecciones gástricas

Marshall estudió en 1944 el efecto de las BL en la capacidad colonizadora y en los efectos que ejerce en el estómago *Helicobacter pylori,* una bacteria que como es sabido, está implicada en muchos casos de gastritis crónica, úlcera gastroduodenal y ciertos tipos de cáncer. Según Kabir y col. (1977) los ratones con una buena colonización bacteriana del estómago a base de lactobacilos son resistentes a la infección por *H. pylori*, algo que no sucede en los que están «libres de gérmenes».

De este trabajo y de los de Aiba y col. (1998) y Michetti y col. (1999) se deduce que las bacterias probióticas inhiben a *H. pylori.*

En un principio se pensó que la inhibición se debía al ácido láctico (Midolo y col., 1995), sin embargo, estudios **in vitro** indican que en la

inhibición participan otros factores, además del ácido láctico. Como señala Sanders (1999), los datos disponibles sobre la influencia de los probióticos en las infecciones por *H. pylori* deben ampliarse y conformarse experimentalmente.

5. SELECCIÓN DE ESPECIES PROBIÓTICAS

Las BL son las preferidas para elaborar productos probióticos debido a su empleo industrial, desde hace muchos años, en la fabricación de leches fermentadas y otros alimentos (por ejemplo, col ácida o **chucrut**) sin que hayan ocasionado el más leve problema patológico. Se trata, además, de microorganismos fáciles de cultivar a nivel industrial. De hecho en su selección se tienen en cuenta su facilidad de manipulación a gran escala y el tiempo que permanecen viables en el producto final. Pero desgraciadamente no se dispone todavía de suficiente información para poder asegurar su calidad probiótica, es decir, su capacidad de modificar en sentido positivo la microbiota intestinal de quien las ingiere. Las técnicas de selección de bacterias probióticas usadas hasta ahora dejan bastante que desear (Saxelin y col., 1996). Sin embargo, en los últimos años —como señala Tannock, 1997— se han hecho ensayos con animales y marcadores biológicos que podrían ayudar a establecer si la administración de probióticos influye en el ecosistema microbiano del intestino.

Cada día son más los yogures y otras leches fermentadas que se elaboran con especies de *Bifidobacterium,* posiblemente porque se sabe que en la flora intestinal humana hay más bifidobacterias que lactobacilos. Sin embargo, se desconocen las funciones de estas bacterias en la microflora intestinal, sus efectos en el consumidor y por lo tanto la verdadera razón de su inclusión en los productos probióticos. Para que expresen o manifiesten sus atributos beneficiosos para el consumidor deben competir ventajosamente con los lactobacilos y bifidobacterias intestinales autóctonos. De aquí la necesidad de estimar la proporción de la población lactobacilar y bifidobacteriana que se alcanza en el intestino para poder validar científicamente el producto probiótico que las contiene.

Para su empleo como cultivos iniciadores de productos lácteos fermentados las bacterias de procedencia intestinal no sólo han de fermen-

tar la leche, esto es, producir suficiente acidez y proteolisis, sino que también han de dar al producto terminado textura y sabor agradables y resistencia frente a los inhibidores con los que pueden encontrarse durante el procesado (fagos, sales y temperaturas altas principalmente). Hay que tener en cuenta que no todas las características buscadas las proporciona siempre una sola especie microbiana, por ello es frecuente mezclar dos o más para conseguir un cultivo iniciador óptimo. Entre las características o atributos exigibles a las especies bacterianas seleccionadas para su empleo industrial destacan:

1. Resistencia **in vivo** al jugo gástrico humano.

2. Resistencia a la digestión gástrica **in vitro** manteniendo intactos sus atributos.

3. Producción de concentraciones altas de ácido láctico.

4. Crecer bien a 37°C y resistir a la acción de la bilis.

5. Producción y liberación en el intestino de niveles altos de lactasa.

6. Capacidad desconjugante de los ácidos biliares.

7. Eficacia demostrada frente a las situaciones que se desea corregir (intolerancia a la lactosa, diarrea, disminución de colesterol y otras).

8. Retención de todos sus atributos deseables durante la preparación de los cultivos industriales y en las fases de elaboración, almacenamiento y distribución.

6. DESARROLLO E INVESTIGACIONES FUTURAS

La investigación de los beneficios para la salud de los cultivos de BL es muy compleja y está llena de dificultades técnicas, económicas y hasta sociales. Entre las primeras se incluye el desarrollo de sistemas modelo que respondan veraz y adecuadamente a muchas preguntas relacionadas con las posibles actividades preventivas y curativas de las BL. De otra parte las investigaciones con personas son caras y a veces impracticables y las realizadas con sistemas modelo deben llevarse a cabo con meticulo-

sidad y cuidado para que resulten fiables y sus resultados puedan aplicarse a la especie humana. Las dificultades económicas van paralelas con las técnicas puesto que las investigaciones de esta clase son muy caras. Los gastos de I+D de la industria alimentaria son altos y las oportunidades de recuperar las inversiones realizadas limitadas. Las dificultades sociales no son menos complejas; la abundancia de trabajos de investigación mal realizados y aparecidos en la bibliografía permiten muy poca elección a los investigadores responsables: o bien dejar sin respuesta los trabajos mal realizados pero publicados, o llevar a cabo otras investigaciones que refuten sus conclusiones, lo que proporciona muy pocas satisfacciones. Es bien sabido que todo trabajo publicado que origine confusión intelectual es peor que malo, es inservible. Como se dice más atrás, el aislamiento y selección de mejores especies bacterianas probióticas sólo será posible cuando se disponga de más información sobre los mecanismos **in vivo** mediante los que ejercen sus efectos beneficiosos en la salud. Una constante de las investigaciones probióticas realizadas hasta ahora ha sido la variabilidad de sus resultados. Los beneficios de los probióticos, como hemos visto, se establecen generalmente en condiciones de laboratorio **in vitro,** pero sin que se confirmen con ensayos clínicos rigurosos y debidamente controlados.

Bastantes investigadores de los que han tratado de los beneficios de las BL como probióticos han iniciado sus trabajos asumiendo que eran beneficiosos para la salud, de aquí que sus experimentos buscasen confirmarlo. En vez de ello habría sido mejor que hubiesen respondido a una serie de preguntas fundamentales cuyas conclusiones fueran científicamente válidas, por ejemplo:

1. ¿Alteran las BL significativamente la bioquímica del ecosistema intestinal de quien las ingiere?

2. ¿Se han observado en el consumidor cambios beneficiosos o perjudiciales?

3. ¿Qué significado biológico tienen los cambios de la microbiota intestinal?

4. ¿Tienen interés para la industria alimentaria los cambios beneficiosos observados?

5. En caso afirmativo ¿pueden utilizarse a escala industrial los cambios bacterianos?

Basándose en las necesidades de investigación en áreas concretas del campo probiótico un grupo de expertos propuso una serie de objetivos sanitarios concretos que recoge Sanders (1993) en su revisión y cuya lectura recomendamos a las personas interesadas en el tema.

Freter (1992) ha señalado que los alimentos probióticos siguen originando controversias después de más de cien años de utilización y añade que no debe sorprender que todavía se desconozca el mecanismo exacto mediante el que modifican la microecología intestinal para mejorar la salud, cuando aún no se han caracterizado todas las especies microbianas autóctonas que constituyen la microbiota gastroentérica y cuando se desconoce, además, cómo se interrelacionan estas especies entre sí y con su hospedador. Es evidente que ambos aspectos necesitan investigarse y estudiarse más profundamente.

Aunque son muchas las empresas alimentarias interesadas en los alimentos probióticos y a pesar de su consumo creciente en los países industrializados, en donde se acompañan de una publicidad excelente, llamativa e impactante, faltan por confirmarse muchas de las afirmaciones que hacen en sus campañas publicitarias. La comprensión de la bioactividad probiótica exige no sólo profundizar en su evaluación clínica en grupos humanos sanos y enfermos, sino también en la especificidad de las cepas bacterianas utilizadas, en las dosis necesarias y en su eficacia clínica. Para mejorar la funcionalidad de los probióticos y comprender sus mecanismos de acción, la secuenciación de las especies probióticas de *Lactobacillus* ofrece grandes posiblidades (Cano y Willoughby, 1999). Lo mismo puede decirse de la biotecnología genética en lo que concierne a la influencia de la ingestión de probióticos en la microbiota intestinal autóctona (Kitts, 1999).

A pesar de la carencia de ensayos bien diseñados y realizados, se han publicado muchos artículos en revistas de divulgación científica de gran tirada, en los que se aboga por el consumo de alimentos que contengan BL debido —dicen— a sus efectos beneficiosos en la salud. De aquí que en todos los países industrializados se vendan, cada día más, los alimentos probióticos, entre los que ocupan un lugar destacado muchas variedades de productos lácteos fermentados. Otro factor a tener

en cuenta es que su ingestión no supone riesgo alguno. La mayoría de estos productos son muy agradables de comer y tienen ciertas ventajas «funcionales» frente a los naturales, por ejemplo, al poseer mayor acidez se conservan mejor, su proteína ha sufrido cierta proteólisis, lo que facilita su digestión, su contenido de lactosa es menor que el de la leche original, poseen un sabor y un aroma atractivos, una mejor textura y son fácilmente digestibles.

Por otra parte se les puede incorporar aromas diversos, o incluso frutas troceadas, lo que amplía mucho sus sabores y consecuentemente, el número de sus posibles consumidores. De aquí que independientemente de su posible papel probiótico su demanda aumente todos los años debido a sus atributos nutritivos y sensoriales.

7. BIBLIOGRAFÍA

(1) AIBA, Y.; SUZUKI, N.; KABIR, A.M.A.; TAKAGGI, A. y KOGA, Y. (1998). Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *lactobacilus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model *Amer. J. Gastroenterol.*, 93: 2097-2101.

(2) AIIN, C. y STILES, M.E. (1990): Plasmid-associated bacteriocin production by a strain of *Carnobacterium piscicola* from meat. *Appl. Environ.Microbiol.* 56: 2503-2510.

(3) BABA, T. y SCHNEEWIND, O. (1988): Instruments of microbial warfare: Bacteriocin synthesis, toxicity and inmunity. *Trends Microbiol.* 6: 66-71.

(4) BABEL, F.J. (1977): Antibiosis by lactic culture bacteria, *J. Dairi Sci.* 60: 815-821.

(5) BERG, R.D. (1998): Probiotics, prebiotics or «conbiotics»? *Trends Microbiol.* 6: 89-92.

(6) BOGDANOV, E.G.; DALEV, P.G.; GUVERICH, A.I.; KOLOSOV, M.N.; MAL´KOVA, V.P.; PLEMYANNIKOVA, L.A. y SOROKINA, Il.B. (1975): Antitumor glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus* cell wall. *FEBS Lett.* 57: 259-261.

(7) BOUHNIK, Y.; POCHART, P.; MARTEAU, P.; ARLET, G.; GODEREL, I.; RAMBAUD, J.C. (1992): Fecal recovery in humans of viable *Bifidobacterium* sp. ingested in fermented milk. *Gastroenterol* 102: 875-878.

(8) BROWN, J.P. (1977): Role of gut bacterial flora in nutrition and health. A review of recent advances in bacteriological techniques, metabolism, and factors affecting flora composition. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 8: 229-336.

(9) CANO, R. y WILLOUGHBY, V. (1999): Sequencing the genome of *Lactobacillus acidophilus*. *J. Dairy Sci.* 82 (6), Abstract D 11.

(10) CINTAS IZARRA, L.M. (1995): Caracterización bioquímica y genética parcial de la pediocina L50. Tesis doctoral. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

(11) CLEMENTS, M.L.; LEVINA, M.M.; RISTAINO, P.A.; DAYA, V.E.; y HUGHES, T.P. (1983): Exogenous lactobacilli fed to man. - Their fate and ability to prevent diarrheal disease. *Prog. Food Nutr. Sci.* 7: 29-37.

(12) COLOMBEL, J.F.; CORTOT, A.; NEUT, C. y ROMOND, C. (1987): Yogurt with *Bifidobacterium longum* reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects. *Lancet* ii, 43.

(13) DAESCHEL, M.A. (1990): Applications of bacteriocins in food systems. En Biotechnology and Food Safety (Bills D.D. y Kung, S., eds.): Butterworth-Heineman, Stoneham, Mass., EEUU.

(14) DANIELSON, A.D.; PEO, E.R. JR.; SHAHANI, K.M.; LEWIS, A.J.; WHALEN, P.J. y AMER, M.A. (1989): Anticholesteremic property of *Lactobacillus acidophilus* yogurt fed to mature boards. *J. Anim. Sci.* 67: 966-974.

(15) DE SIMONE, C.; BIANCHI SALVADORI, B.; JIRILLO, E.; BALDINELLI, L.; BITONTI, F. y VESELI, R. (1989): Modulation of immune activities in humans and animals by dietary lactic acid bacteria. En Yogurt: Nutritional and Health Properties (Chandan, R.C., ed.). National Yoghurt Association, Virginia, EEUU.

(16) DRASAR, B.S. y HILL, J.F. (1972): Intestinal bacteria and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 25: 1399-1404.

(17) FISHBEIN, S.L. (1988): The Sumerians of Mesopotamia. En Splendors of the Past: Lost Cities of Ancient World. Crump, D.E. (ed.): National Geographic Society, Washington, D.C. EEUU.

(18) FRETER, R. (1992): Some aspects of lactic acid bacteria probiosis. En Probiotics (Fuller, R., ed.). Chapman and Hall.

(19) GARCÍA, T.; MARTÍN, R.; SANZ, B. y HERNÁNDEZ, P.E. (1995): Revisión: Extensión de la vida útil de la carne fresca. I: envasado en atmósferas modificadas y utilización de bacterias lácticas y bacteriocinas. *Rev. Esp. Cienc. Tecnol. Aliment.* 35: 1-18.

(20) GIBBS, P.A. (1987): Novel uses for lactic acid fermentation in food preservation, *J. Appl. Bacteriol. Symp. Suppl.* 515-58 S.

(21) GILLILAND, S.E.; NELSON, C.R. y MAXWELL, C. (1985): Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus., Appl. Environ. Microbiol.* 49: 377-381.

(22) GILLIAND, S.E. y WALKER, D.K. (1990): Factors to consider when selecting a culture of *Lactobacillus acidophilus* as a dietary adjuncet to produce a hypocholesterolemic effect in humans. *J. Dairy Sci.* 73: 905-911.

(23) GIPSON, G.R. y ROBERFROID, M.B. (1995): *J. Nutr.* 125: 1401-1412.

(24) GOLDIN, B.R. y FORBACH, S.L. (1980): Effect of *Lactobacillus acidophilus* dietary supplements on 1,2- dimethyl hidrazine in dihydrochloride- induced intestinal cancer in rats. *J. Natl. Cáncer Inst.* 64: 263-265.

(25) GOLDIN, B.R.; SWENSON, L.; DWYER, J.; SEXTON, M. y GORBACH, S.L. (1980): Effect of diet and *Lactobacillus acidophilus* supplements on human fecal bacterial enzymes. *J. Natl. Cancer Inst.* 64: 255-261.

(26) GOLDIN, B.R.; GORBACH, S.L.; SAXELIN, M.; BARAKAT, S.; GUALTIERE, L. y SALMINEN, S. (1992): Survival of *Lactobacillus* species (Strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci.* 37: 121-128.

(27) GORBACH, S.L. (1986): Function of the normal human microflora. *Scand. J.Infect. Dis. Suppl.* 49: 17-30.

(28) GORBACH, S.L.; CHANG, T.W. y GOLDIN, B. (1987): Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *Lancet, ii*, 1519.

(29) GRAF, W. (1983): Studies on the therapeutic properties of acidophilus milk. En Nutrition and the Intestinal Flora (Bo Hallgren ed.). Symposia of the Swedish Nutrition Foundation XV. Almquist and Wisksell International. Estocolmo.

(30) GRANADOS, M.B.; GARCÍA DE FERNANDO, G.; SANZ, B. y MARTÍNEZ, A. (1992): El problema de la intolerancia y malabsorción de la lactosa. *Nutr. Dietét.* 1: 15: 34.

(31) GURR, M. IL. (1984): Fermented milks, intestinal microflora, and nutrition. *Int. Dairy Fed. Bull.* 179, 54-59.

(32) HALPERN, G.M.; VRUWING, K.G.; VAN DE WATER, J.; KEEN, C.L. y GERSHWIN, M.E. (1991): Influence of long-term yoghurt consumption on young adults. *Int. J. Immunother.* 7: 205:210.

(33) HENTGES, D.J. (1980): Does diet influence human fecal microflora composition? *Nutr. Rev.* 38, 329:336.

(34) HERNÁNDEZ, P.E.; RODRÍGUEZ, J.M.; CINTAS, L.M.; MOREIRA, W.L.; SOBRINO, U.J.; FERNÁNDEZ, M.F. y SANZ, B. (1993): Utilización de bacterias lácticas en el control de microorganismos patógenos de los alimentos. *Microbiología SEM* 9, 37:48.

(35) HILL, M.J.; DRASAR, B.S.; ARIES, V.; CROWTHER, J.S.; HAWKSWORTH, G. y WILLIAMS, R.E. O. (1971): Bacteria and aethiology of cancer of large bowell. *Lancet ii,* 95:100.

(36) HOSONO, A.; WARDOJO, R. y OTANI, J. (1990): Inhibitory effects of lactic acid bacteria from fermented milk on the mutagenicities of volatile nitrosamines. *Agric. Biol. Chem.* 54: 1639-1643.

(37) HUEPPE, F. (1884): Milchsaurebacillus syn. Bacterium Acidi Lactici. *Zepf. Mitt. Kaiserl. Gesundheitsant* 2, 337:340.

(38) HUIS IN'T VELD, J.H.J.; BOSSCHAERT, M.A.R. y SHORTT, C. (1998): Health aspects of probiotics. *Fd. Sc. Technol. Today* 12: 46-49.

(39) ISOLAURI, E.; JUNTUNEN, M.; RAUTANEN, T.; SILLANAUKEE, P. y KOIVULA, T. (1991): A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 88: 90-97.

(40) JASPERS, D.A.; MASSEY, L.K. y LUEDECKE, L.O. (1984): Effect of consuming yogurts prepared with 3 culture strains on human serum lipoproteins. *J. Food Sci.,* 49: 1178-1181.

(41) KABIR, A.M.A.; AIBA, Y.; TAKAGI, A.; KAMIYA, S.; MIWA, T. y KOGA, Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut.* 41: 49-55.

(42) KATO, I.; KOBAYASHI, S.; YOKOKURA, T. y MUTAI, M. (1981): Antitumor activity of *Lactobacillus casei* in mice. *Gut.* 72: 517-523.

(43) KIMURA, N.T.; TANIGUCHI, S.; AOKI, K. y BABA, T. (1980): Selective localization and growth of *Bifidobacterium bifidum* in mouse tumors following intravenuos administration. *Cancer Res.* 40: 2061- 2067.

(44) KITT, C.L. (1999): 16S-DNA TRF patterns, a DNA-based method to describe bacterial communities: Applications to definition of probiotic function *J. Dairy Sci.* 82 (6), Abstract D98.

(45) KOO, M. y RAO, A.V. (1991): Long-term effect of *Bifidobacteria* and neosugar on precursor lesions of colonic cancer in CF1 mice. *Nutr. Cancer*, 16: 249-257.

(46) LIDBECK, A.; GUSTAFSSON, J.A. y NORD, C.E. (1987): Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the human oropharyngeal and intestinal flora. *Scand J. Infect. Dis.* 19: 531-537.

(47) LIN, G.C. y SAVAGE, D.C. (1984): Host specifity of the colonization of murine gastric epithelium by lactobacilli. *FEMS Microbiol. Lett.* 24: 67-71.

(48) LIN, S.Y.; AYRES, J.W.; WINKLER, W. JR. y SANDINE, W.E. (1989): *Lactobacillus* effects on cholesterol: *In vitro* and *in vivo* results. *J. Dairy Sci.* 72: 2885-2899.

(49) LIN, M.Y.; SAVAIANO, D. y HARLANDER, SS. (1991): Influence of nonfermented dairy products containing bacterial starter cultures on lactose maldigestion in humans. *J. Dairy Sci.* 74: 87-95.

(50) LYON, W.J. y GLATZ, B.A. (1991): Partial purification and characterization of bacteriocin produced by *Propionibacterium thoenii. Appl. Environ. Microbiol.* 57: 701-706.

(51) MARSHALL, B.J. (1994): *Helicobacter pylori. Amer. J. Gastroenterol.* 89: S116-S128.

(52) MARTEAU, P.; POCHART, P.; FLOURIE, B.; PELLIER, P.; SANTOS, L.; DESJEUX, J.F. y RAMBAND, J.C. (1990): Effect of chronic ingestion of a fermented dairy product containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* on metabolic activities of the colonic flora in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 685-688.

(53) MARTEU, P.; RAMBAUD, J.C. (1993): Potencial of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol. Rev.* 12: 207-220.

(54) MACCRACKEN, B.J.; GASKING, H.R. (1999): Probiotics and the immune system. En Probiotics: A critical review (Ed. G.W. Tannock): Horizon Scientific press, Norfolk, Inglaterra.

(55) MCCONELL, M.A. y TANNOCK, G.W. (1991): Lactobacilli and azoreductase activity in the murine cecum. *Appl. Environ. Microbiol.* 57: 3664-3665.

(56) MARTINI, M.C.; LEREBOURS, E.C.; LIN, W.J.; HARLANDER, S.K.; BERRADA, N.M.; ANTOINE, J.M. y SAVAIANO D.A. (1991): Strain and species of lactic acid bacteria in fermented milks (yogurts): Effect on *in vivo* lactose digestion. *Amer. J. Clin. Nutr.* 54: 1041-1046.

(57) METCHNIKOFF, E. (1907): The prologation of life. Heineman, Londres.

(58) MICHETTI, P.; DORTA, G.; WIESEL, P.H.; BRASSART, D.; VERDU, E.; HERRANZ, M.; FELLEY, C.; PORTA, N.; ROUVET, M.; BLUM, A.L. y CORTHESY-TEULAZ, I. (1999): Effect of whey based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus (jonsonii)* on *Helicobacter pylori* infection in humans (Citado por Sanders, 1999).

(59) MIDOLO, P.D.; LAMBERT, J.R.; HULL, R.; LUO, F. y GRAYSOM, M.L. (1995): *In vitro* inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J. Appl. Bacteriol.* 79: 474-479.

(60) MISRA, A.K. y KUILA, R.K. (1991): The selection of bifidobacteria for the manufacture of fermented milks. *Austral. J. Dairy Technol.* 46: 24-26.

(61) MODLER, G.W.; MCKELLAR, R.C. y YAGUCI, M. (1990): Bifidobacteria and Bifidogenic factors. *Can. Inst. Food. Sci. Technol. J.*23: 29-41.

(62) MOINEAU, S. y GOULET, L. (1991): Effect of feeding fermented milks on pulmonary macrophage activity in mice. *Milchwissenschaft* 46: 551-554.

(63) NADER DE MACÍAS, M.E.; APELLA, M.C.; ROMERO, N.C.; GONZÁLEZ, S.N. y Oliver, G. 1992. Inhibition of *Shigella sonnei* by *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus. J. Appl. Bacteriol.* 73: 407-411.

(64) PEARCE, J.L. y HAMILTON, J.R. (1974): Controlled trial of orally administered lactobacilli in acute infantile diarrhea. *J. Pediatr.* 84: 261-262.

(65) PERDIGÓN, G.; NADER DE MACÍAS, M.E.; ÁLVAREZ, S.; MEDICI, M.; OLIVER, G. y RUIZ HOLGADO, A.P. (1986): Effect of a mixture of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophillus* administered orally on the inmune system in mice, *J. Food Protect.* 49: 986-989.

(66) PERDIGON, G.; ÁLVAREZ, S.; RACHID, M.; AGÜERO, G.; GOBBATO, N. (1995): Immune system stimulation by probiotics. *J. Dairy Sci.* 78: 1597-1606.

(67) PIARD, J.C. y DESMAZEAUD, M. (1992): Inhibiting factors produced by lactic acid bacteria, 2 Bacteriocins and other antibacterial substances. *Lait,* 72: 113-142.

(68) POZO-OLANO, J.D.; WARRAN, J.G. JR.; GÓMEZ, R.G. y CAVAZOS M.G. (1978): Effect of a lactobacilli preparation on traveler's diarrhea: A ramdomized double blind clinical trial. *Gastroenterol.* 74: 829-830.

(69) RAY, B. (1992): Bacteriocins of starter cultures bacteria as food biopreservatives: An overview. En Food Biopreservatives of Microbial Origin. (Ray, B. y Daeschel, M., eds.): CRC Press Inc. Boca Raton, Florida, EEUU.

(70) RASIC, J.L.; VUJICIC, I.R.; SKRINJAR, M. y VULIC, M. (1992): Assimilation of cholesterol by some cultures of lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Biotechnol. Bull.* 14: 39-44.

(71) RENNER, E. (1991): Cultured dairy products in human nutrition. *Int. Dairy Fed. Bull.* 255: 2-24.

(72) RICHARDSON, T. (1978): The hypocholesterolemic effect of milk.-A review. *J. Food protect.* 41: 226-235.

(73) ROBINSON, R.K. y SAMONA, A. (1992): Health aspects of bifidus products: a review. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 43: 175-180.

(74) ROSADO, J.D.; LINDSAY, H.A. y SOLOMONS, N.W. (1987): Milk consuption, sympton response, and lactose digestion in milk intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 1457-1460.

(75) ROWLAND, I.R. y GRASSO, P. (1975): Degradation of N-nitrosamines by intestinal bacteria. *Appl. Microbiol.* 29: 7-12.

(76) ROY, D.; BLANCHETTE, L.; SAVOIE, L. y WARD, P. (1992): A-and ß - galactosidase propierties of *Bifidobacterium infans*. *Milchwissenschaft* 47: 18-21.

(77) SAAVEDRA, J.M.; BAUMAN, N.; OUNG, J.; PERMAN, J. y YOLKEN, R. (1994): Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding rotavirus. *Lancet* 344: 1046-1049.

(78) SANDERS, M.E. (1993): Effect of consumption of lactic cultures on human health. *Ads. Food. Nutr. Res.* 37: 67-130.

(79) SANDERS, M.E. (1999): Probiotics *Food. Technol.* 53: 67-77.

(80) SANDERS, M.E. (1994): Lactic acid bacteria as promoters of human health. En Functional foods (Ed. I. Goldberg). Chapman and Hall, New York.

(81) SAVAGE, D.C. (1997): Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Ann. Rev. Microbiol.* 3: 107-133.

(82) SAVAIANO, D.A. y KOTZ, C. (1988): Recent advances in the management of lactose intolerance. *Contemp. Nutr.* 13: 12-49.

(83) SAVAIANO, D.A. y LEVITT, M.D. (1987): Milk intolerance and microbial containing dairy foods. *J. Dairy Sc.* 70: 397-406.

(84) SAXELIN, M.; RAUTELIN, H.; CHASSEY, B.; GORBACH, S.L.; SALMINEN, S. y MAKELA, H. (1996): *Lactobacillus* and septic infections in Southern Finland. *Clin. Infect. Dis.* 22: 564-566.

(85) SCRIMSHAW, N.S. y MURRAY, E.B. (1988): The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am. J. Clin. Nutr. (Suppl.)* 48: 1083-1159.

(86) SHAKELFORD, L.A.; RAO, D.R.; CHAWAN, C.B. y PLUSANI, S.R. (1983): Effect of feeding fermented milk on the incidence of chemically induced colon tumors in rats. *Nutr. Cancer* 5: 159-164.

(87) SIITONEN, S.; VAPAATALO, H.; SALMINEN, S.A.; SAXELIN, M.; WIKBERG, R. y KIKKOLA, A.L. (1990): Effect of *Lactobacillus* GG yogurt in prevention of antibiotic associated diarrhea. *Ann. Med.* (Helsinki), 22: 57-59.

(88) SOBRINO, O.J.; RODRÍGUEZ, J.M.; MOREIRA, W.L.; FERNÁNDEZ, M.F.; SANZ, B. y HERNÁNDEZ, P.E. (1991): Antibacterial activity of *Lactobacillus sake* isolated from dry fermented sausages. *In. J. Food Microbiol.* 13: 1-10.

(89) STARK, P.L. y LEE, A. (1982): The microbial ecology of the large bowel of breast- fed and formula fed infants during the first year of life. *J. Med. Microbiol* 15: 189-203.

(90) STILES, M.E. y HASTINGS, J.W. (1991): Bacteriocin production by lactic acid bacteria: potential for use in meat preservation. *Trends Food Sci. Technol.* 2: 247:251.

(91) TAGG, J.R.; DAJANI, A.S. y WANNAMAKER, L.W. (1976): Bacteriocins of gram positive bacteria. *Bacteriol. Rev.* 40: 722-756.

(92) TANNOCK, G.W. (1983): Effect of dietary and enviromental stress on the gastrointestinal microbiota. En Human intestinal Microflora in Health and Disease (Hentges, D.J. y Tannock, G.W. eds.): Academic Press, New York.

(93) TANNOCK, G.W. (1984): Control of gastrointestinal pathogens by normal flora. En Current Perspectives in Microbial Ecology (Klug M.J. y Reddy C.A., eds.). American Society of Microbiology. Washington, D.C., EEUU.

(94) TANNOCK, G.W. (1990): The microbiology of lactobacilli inhabiting the gastrointestinal tract. *Adv. Microb. Ecol.* 11: 147-171.

(95) TANNOCK, G.W. (1997): Probiotic properties of lactic- acid bacteria: plenty of scope for fundamental R. and D. *Biotech* 15: 270- 274.

(96) VAN'T VEER, P.; DEKKER, J.M.; LAMER, J.W.J.; KOK, F.J.; SCHOUTEN, E.G.; BRANTS, H.A.M.; STURMANS, F. y HERMUS, R.J.J. (1989): Consumption of fermented milk products and breast cancer: A case-control study in the Netherlands. *Cancer Res.* 49: 4020-4023.

(97) YASUI, H. y OHWAKI, M. (1991): Enhacement of inmune response in Peyer's patch cells cultured with *Bifidobacterium breve*. *J. Dairy Res.* 74: 1187-1195.

(98) ZHANG, X.B. y OHTA, Y. (1990): *In vitro* binding of mutagenic pyrolyzates to lactic acid bacterial cells in human gastric juice. *J. Dairy Sci.* 74: 752-757.

(99) ZHANG, X.B.; OHTA, Y. y HOSONO, A. (1990): Antimutagenicity and binding of lactic acid bacteria from a Chinese cheese to mutagenic pyrolyzates. *J. Dairy Sci.* 73: 2702-2710.

IX. Alimentos transgénicos: verdades y mentiras

JUAN-RAMÓN LACADENA

Académico de Número

La sociedad vive en un continuo estado de alarma ante determinados avances científicos, tales como la clonación en mamíferos o los cultivos transgénicos y su utilización en la producción de alimentos. Como señala Moreno (1999), el debate sobre los alimentos transgénicos se ha producido como consecuencia de los intereses enfrentados de la industria biotecnológica (léase las grandes compañías multinacionales productoras de las plantas transgénicas) y los agricultores avanzados, por un lado, y los grupos ecologistas y determinadas ONGs y asociaciones de consumidores, por otro lado. ¿A qué se debe el clima de desconfianza y rechazo hacia las plantas y los alimentos transgénicos que se ha producido en una buena parte de la sociedad? En cierto modo dice Moreno puede achacarse a la falta de transparencia informativa y a una serie de estrategias poco afortunadas por parte de los más interesados en la rápida comercialización de estos productos. Además, el debate social está contaminado por la escasa participación de los agentes sociales en su desarrollo, por el lenguaje equívoco utilizado por determinados grupos de presión en forma de metáforas inapropiadas (por ejemplo, «transgénico como sinónimo de alterado», «transgénico como sinónimo de dañino», «lo natural como sinónimo de inocuo, y lo artificial de nocivo») y por el exceso de contenido retórico y falta de rigor científico y técnico en los argumentos utilizados. Por ejemplo, publicar en los medios de comunicación que se ha demostrado sin que haya una publicación científica seria que lo avale que los alimentos transgénicos son dañinos (por aquello de que «calumnia que algo queda») o asegurar que las plantas trangénicas atentan contra la biodiversidad o magnificar los riesgos y apelar al «principio de precaución» para aconsejar la prohibición de los

cultivos transgénicos o tachar de «vendidos a las multinacionales» a los científicos que honradamente defienden la utilización de plantas y alimentos transgénicos. Todo ello supone, a mi juicio, una enorme y grave manipulación social.

1. ALGUNAS PRECISIONES TERMINOLÓGICAS

Para evitar caer en confusiones y ambigüedades que perjudiquen la claridad del debate sobre los llamados alimentos transgénicos, es necesario establecer lo más claramente posible los conceptos de los diversos términos que se utilizan en el mismo:

Organismo modificado genéticamente (OMG): La Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas de 23 de abril de 1990 (90/220/CEE) «sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente» los define como aquellos «organismos cuyo material genético ha sido modificado de una manera que no acaece en el apareamiento y/o la recombinación naturales», especificando como técnicas de modificación genética, entre otras, las siguientes: 1) Técnicas de ADN recombinante que utilizan sistemas de vectores apropiados, 2) técnicas que suponen la incorporación directa en un organismo de material genético preparado fuera del organismo, incluidas la microinyección, la macroinyección y la microencapsulación y, 3) técnicas de hibridación o fusión celular, incluyendo la fusión de protoplastos. Se excluyen, en cambio, de forma explícita otras técnicas como son la fecundación *in vitro*, la conjugación, transducción y transformación [bacterianas] y la inducción de poliploides.

Nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios (NA): El Reglamento (CE) Nº 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 1997 sobre «nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios» solamente es aplicable a la puesta en mercado en la Comunidad de alimentos e ingredientes alimentarios que, hasta el momento, no hayan sido utilizados en una medida importante para el consumo humano en la Comunidad, y que estén incluidos en las siguientes categorías (sólo se incluyen aquellas que pueden tener relación con los alimentos transgénicos):

a) Alimentos e ingredientes alimentarios que contengan OMGs o que consistan en dichos organismos.

b) Alimentos e ingredientes alimentarios producidos a partir de OMGs, pero que no los contengan.

c) Alimentos e ingredientes alimentarios de estructura molecular primaria nueva o modificada intencionadamente

Alimentos genéticamente modificados: Bajo esta denominación genérica pueden incluirse cosas tan dispares como el queso fabricado con quimosina obtenida en tanques de fermentación a partir del correspondiente gen bovino después de ser introducido en microorganismos industriales (levaduras, hongos o bacterias), la harina de soja transgénica que contiene ADN desnaturalizado, el aceite de soja transgénica que no contiene ni ADN ni proteínas, o productos vegetales (semillas, frutos, etc.) que realmente llevan transgenes.

Alimentos transgénicos: Genéricamente, se refiere a los alimentos e ingredientes alimentarios obtenidos a partir de plantas transgénicas; es decir, aquellas que llevan en su genoma algún gen o genes de otra especie (transgén) transferido por técnicas de transgénesis o transferencia horizontal.

2. INGENIERÍA GENÉTICA MOLECULAR Y BIOTECNOLOGÍA

La Ingeniería Genética Molecular surgió a principios de la década de los setenta cuando Berg y colaboradores obtuvieron las primeras *moléculas de ADN recombinante;* es decir, moléculas de ADN formadas por fragmentos de procedencia distinta. En el desarrollo progresivo de la Ingeniería Genética Molecular cabe mencionar entre sus últimos logros el de la *transgénesis* o transferencia horizontal de genes que da lugar a la obtención de *plantas* y *animales transgénicos* y a la *terapia génica humana.*

La *Biotecnología* incluye cualquier técnica que utilice organismos vivos o partes de los organismos para fabricar o modificar productos, para mejorar plantas o animales o para desarrollar microorganismos para usos específicos (Rodríguez Villanueva, 1986). Como señala este

autor, la Biotecnología posee la capacidad de cambiar a la comunidad industrial del ya próximo siglo XXI debido a su potencial para producir cantidades prácticamente ilimitadas de:

— sustancias de las que nunca se había dispuesto antes;

— productos que se obtienen normalmente en cantidades pequeñas;

— productos con coste de producción mucho menor que el de los fabricados por medios convencionales;

— productos que ofrecen mayor seguridad que los hasta ahora disponibles;

— productos obtenidos a partir de nuevas materias primas más abundantes y baratas que las utilizadas anteriormente.

La manipulación genética de las plantas en beneficio del hombre es parte de la Biotecnología.

3. DE LA MEJORA CONVENCIONAL A LAS PLANTAS TRANSGÉNICAS

La Mejora Genética de Plantas tiene como fin obtener los genotipos (constitución genética) que produzcan los fenotipos (manifestación externa de los caracteres) que mejor se adapten a las necesidades del hombre en unas circunstancias determinadas. Como aspectos parciales de ese objetivo final se podría considerar:

• *Aumentar el rendimiento*:

— *Mejora de productividad*, aumentando la capacidad productiva potencial de los individuos.

— *Mejora de resistencia*, obteniendo genotipos resistentes a plagas, enfermedades y condiciones ambientales adversas.

— *Mejora de características agronómicas*, obteniendo nuevos genotipos que se adaptan mejor a las exigencias y aplicación de la mecanización de la agricultura. Por ejemplo, tales son los casos del sorgo enano o la remolacha monogermen.

- *Aumentar la calidad*:
  - — *Mejora de calidad*, atendiendo, por ejemplo, al valor nutritivo de los productos vegetales obtenidos.
- *Extender el área de explotación*, adaptando las variedades de las especies ya cultivadas a nuevas zonas geográficas con características climáticas o edafológicas extremas, como ocurrió con el trigo en los países nórdicos europeos.
- *Domesticar nuevas especies*, transformando a especies silvestres en cultivadas con utilidad y rentabilidad para el hombre.

Los métodos que pudiéramos llamar convencionales de la Mejora han sido los cruzamientos y la selección complementados en ocasiones con técnicas citogenéticas y de mutagénesis artificial. Sin embargo, mediada la década de los ochenta se inició la aplicación de la ingeniería genética molecular en la Mejora mediante la utilización de plantas transgénicas, que pasamos a referir a continuación.

3.1. Plantas transgénicas[1]

En los programas de Mejora de Plantas interesa en ocasiones incorporar un gen determinado a una cierta variedad para dotarla, por ejemplo, de resistencia a un patógeno o darle cierta calidad. El método convencional consiste en realizar un primer cruzamiento con un individuo que lleve el gen deseado y luego, mediante un proceso continuado de cruzamientos con individuos del genotipo original (retrocruzamiento) y selección para el carácter (gen) que se quiere introducir, se puede llegar a obtener, tras un proceso más o menos largo, individuos con el genotipo original al que se ha añadido el gen deseado. Este método convencional tiene varios inconvenientes como son las muchas generaciones necesarias y en ocasiones la limitación que supone la reproducción sexual cuando lo que interesa es introducir el gen de otra especie, ¡y con más razón si esta otra especie ni siquiera pertenece al reino vegetal, sino que se trata de una especie bacteriana o animal!

[1] Basado en Lacadena (1997).

Las técnicas de ingeniería genética molecular suponen un método alternativo de incorporación de un gen deseado en el genoma de una planta mediante la obtención de plantas transgénicas. La utilización de plantas transgénicas en programas de Mejora se va incrementando de día en día. Algunos expertos han llegado incluso a predecir que hacia el año 2005, el 25% de la producción agrícola en Europa lo será de plantas transgénicas.

La transferencia génica (transmisión horizontal) en plantas se puede realizar utilizando el *ADN-T* (transferible) del plásmido *Ti* (inductor de transformación) de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* que produce los tumores o «agallas» en las heridas que se originan en las plantas. En el proceso de infección, el ADN-T tiene la propiedad de poder pasar de la célula bacteriana a las células de las plantas, incorporándose al ADN de los cromosomas de éstas. Dicho de forma muy esquemática, la manipulación genética en este caso consiste en incorporar al ADN-T el gen que se desee introducir en la planta. La mayor eficacia de la técnica se consigue utilizando cultivos celulares de hoja o de tallo que son capaces de regenerar plantas adultas completas a partir de células que han sido genéticamente modificadas (transformadas) usando como vector el ADN-T.

Otras técnicas de transferencia de genes consisten en la introducción del ADN en protoplastos (células desprovistas de la pared celulósica por medios enzimáticos o químicos) utilizando el polietilenglicol o la electroporación. También se puede introducir el ADN en las células por bombardeo con microproyectiles formados por partículas de oro o tungsteno recubiertas con ADN del gen deseado. En cualquier caso, después se induce la regeneración de la planta adulta a partir de los protoplastos o de las células tratadas. Para una revisión de los métodos de obtención de plantas transgénicas, véase Carbonero (1997).

Con las técnicas mencionadas (especialmente utilizando el ADN-T del plásmido Ti de *Agrobacterium tumefaciens*) se han obtenido plantas resistentes a virus, a insectos, a herbicidas, etc. Por ejemplo, desde hace más de treinta años se viene utilizando en agricultura y jardinería un insecticida especialmente eficaz contra las larvas de los lepidópteros cuya eficacia reside en la proteína *Bt* producida por la bacteria *Bacillus*

thuringiensis. Pues bien, la ingeniería genética molecular ha permitido identificar y aislar el gen bacteriano que codifica para la proteína *Bt* y se ha logrado transferirlo a plantas transgénicas de algodón, patata, tomate y maíz, haciéndolas resistentes a los insectos.

Otro caso interesante ha sido la obtención de plantas transgénicas de tomate, soja, algodón, colza, etc. a las que se les ha incorporado un gen que produce la resistencia al principio activo (por ejemplo, el glifosato) de los herbicidas de amplio espectro, lo cual permite eliminar las malas hierbas de especies de hoja ancha y crecimiento cespitoso tratando los campos con herbicidas que no dañan al cultivo (para una revisión, véase Carrillo, 1997).

Por último, podrían citarse también las plantas transgénicas utilizadas como biorreactores para producir lípidos, hidratos de carbono, polipéptidos farmacéuticos o enzimas industriales (ver el número especial dedicado a estos temas por la revista *Trends in Biotechnology*, 1995).

Por su repercusión en Europa, los casos de la soja y el maíz transgénicos resultan de especial relevancia. La soja se utiliza en un 40-60% de los alimentos procesados: aceite, margarina, alimentos dietéticos e infantiles, cerveza, etc. Europa importa anualmente 9 millones de toneladas de los Estados Unidos por un importe de unos 1.400 millones de dólares. España, que importa 1,5 millones de toneladas, es el cuarto país importador detrás de Japón, Taiwan y Holanda.

El 2% de la soja producida en los Estados Unidos es transgénica, de la que un 40% se exporta a Europa. A la soja transgénica, que fue obtenida por la compañía Monsanto, se le ha transferido un gen que produce resistencia al glifosato, que es el elemento activo del herbicida «Roundup», dándose la circunstancia de que es también la misma compañía la que fabrica el herbicida. Este hecho, que es absolutamente lícito, es interpretado por algunos como un abuso de la compañía; algo así como si fuera juez y parte ya que produce el herbicida y la semilla resistente al mismo.

Ante la protesta de los movimientos ecologistas y la posibilidad de que fuera rechazada la semilla transgénica, los exportadores la mezclan con semilla de soja normal para evitar su identificación. Sin embargo,

ya alguna compañía (por ejemplo, la Genetic ID, Iowa, USA) ha comercializado un test de diagnóstico que permite saber si la semilla de soja (o de maíz, que tiene el mismo problema) es transgénica o no; es decir, si lleva el gen de resistencia al herbicida. Es importante señalar que la comercialización de la soja transgénica está autorizada en los Estados Unidos, Canadá, Japón y la Unión Europea (en ésta desde abril de 1996).

Otro caso parecido es el del maíz transgénico producido por la multinacional Ciba-Geigy (hoy Novartis). Este maíz, además de resistente al herbicida «Basta», lo es también al «taladro», un insecto que horada el tallo de la planta destruyéndola. La resistencia la produce el gen procedente de la bacteria *Bacillus thuringiensis* que, como se ha señalado anteriormente, produce la proteína *Bt* que es tóxica para la larva de los dípteros. El problema que puede presentar este maíz transgénico es que la manipulación genética realizada ha unido el gen *Bt* a otro gen utilizado como marcador genético que produce resistencia a antibióticos betalactámicos (incluyendo la ampicilina). Los movimientos ecologistas han alertado sobre la posibilidad de que las bacterias del tracto intestinal animal y humano puedan incorporar directa o indirectamente la información genética que da la resistencia a tales antibióticos, con el consiguiente peligro sanitario. En este aspecto hay que decir que no hay evidencia científica alguna de que ello pueda ocurrir en la práctica aunque fuera teóricamente posible. Podría decirse que la probabilidad es cero.

La comercialización del maíz transgénico está autorizada en los Estados Unidos (donde supone un 1-2% del maíz cultivado), Canadá, Japón y también en la Unión Europea desde enero de 1997.

3.2. Aspectos bioéticos y jurídicos de la utilización de plantas y alimentos transgénicos

¿Cuál es la perspectiva bioética de la producción y utilización de las plantas transgénicas? En el contexto bioético hay que tener en cuenta dos aspectos: el sanitario y el ecológico.

3.2.1. Aspectos sanitarios

Desde el punto de vista sanitario ya se ha indicado anteriormente el riesgo teórico que supone que el gen que da resistencia a los antibióticos beta-lactámicos (ampicilina) pase a bacterias del tracto intestinal humano directa o indirectamente vía bacterias del tracto intestinal de los animales que se alimenten con el maíz transgénico no procesado. ¿Justificaría ese riesgo potencial con una probabilidad prácticamente nula la prohibición del maíz transgénico con el gen Bt de *Bacillus thuringiensis*? Posiblemente no. Por otro lado, nunca se ha demostrado que un gen consumido por boca haya sido transmitido a una bacteria del tracto intestinal.

Como señalaba Jones en el *British Medical Journal* del 27 de febrero de 1999, «en el fragor del debate es fácil olvidar que el ADN es —y siempre lo ha sido— parte de nuestra dieta diaria. Diariamente, cada uno de nosotros consume millones de copias de miles de genes. Muchos de estos genes son totalmente funcionales en el momento de la consumición y en la mayoría de los casos no conocemos su función. ¿Cuánta gente se detiene a considerar los genes desconocidos y todavía funcionales que comemos en el tomate, el pepino o en la lechuga de una ensalada, los genes bovinos de un filete de carne, el ADN fragmentado de muchos alimentos procesados y los genes de multitud de microorganismos que respiramos y tragamos?». A este respecto, y como exponente de la falta de información y desconocimiento de algunos ciudadanos, podría mencionarse aquí que, en encuestas sociológicas realizadas sobre alimentos transgénicos, muchos encuestados respondían que ellos solamente querían comer «tomates sin genes».

Otro aspecto sanitario es el de la aparición de alergias insospechadas por el consumo de alimentos transgénicos. Por ejemplo, los planes que se habían hecho para comercializar colza y judías genéticamente modificadas para aumentar su valor nutritivo incrementando su contenido en cisteína y metionina usando la albúmina de reserva 2S rica en metionina procedente de la nuez de Brasil se abandonaron al descubrirse su elevado poder alergénico. También se ha citado el caso de alergia producidas por soja transgénica manipulada con genes de la nuez de Brasil (Nordlee *et al.*, 1996) o de fresas resistentes a las heladas por

llevar incorporado un gen de pescado (un pez que vive en aguas árticas a bajas temperaturas). En este segundo supuesto, las personas alérgicas al pescado podrían sufrir una crisis alérgica al ingerir las fresas transgénicas en el caso de que la proteína que confiere la resistencia a las heladas fuera ella misma alérgena.

En relación con los problemas alérgicos, las autoridades que han de establecer la normativa adecuada confían que el efecto alergénico de las proteínas no ensayadas pueda ser predicho con cierta fiabilidad por su análisis estructural. La mayoría de las proteínas alergénicas tienen un peso molecular comprendido entre 10 y 70 kilodalton, comparten ciertas secuencias de aminoácidos y resisten la degradación por el calor así como la digestión ácida y por peptinasa que semejan las condiciones naturales del estómago.

La capacidad de los alimentos alergénicos de alcanzar la mucosa intestinal es un prerrequisito para su alergenicidad y ello implica, obviamente, su supervivencia a la digestión gástrica producida por la pepsina secretada en el estómago. Por ello son de mucho interés los estudios de estabilidad de los alimentos alergénicos a la digestión *in vitro* con un fluido gástrico simulado (Astwood *et al.,* 1996).

Las situaciones anteriormente descritas justificarían la petición hecha por organizaciones de consumidores y ecologistas de que los productos elaborados con plantas transgénicas lleven la etiqueta correspondiente (ver Benoit Browaeys, 1997). Y, en efecto, lo consiguieron: el 15 de mayo de 1997 entró en vigor el Reglamento CE nº 298/97 «sobre nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios» aprobado por el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea el 27 de enero de 1997. En el Art. 1.2 la normativa dice que el Reglamento se aplicará, entre otros, a:

a) «alimentos e ingredientes alimentarios que contengan organismos modificados genéticamente con arreglo a la Directiva 90/220/CEE, o que consistan en dichos organismos»;

b) «alimentos e ingredientes alimentarios producidos a partir de organismos modificados genéticamente, pero que no los contengan».

El artículo 3 dice que los alimentos e ingredientes alimentarios no deberán

— «suponer ningún riesgo para el consumidor

— inducir a error al consumidor

— diferir de otros alimentos e ingredientes alimentarios a cuya sustitución se destinen de tal manera que su consumo normal implique desventajas para el consumidor desde el punto de vista de la nutrición».

Más adelante, en el artículo 8.1 indica los requisitos específicos suplementarios en materia de etiquetado para información del consumidor sobre:

a) «las características o propiedades alimentarias (composición, valor o efecto nutritivo, uso al que se destina) en cuanto hagan que un nuevo alimento o ingrediente alimentario deje de ser equivalente a un alimento o ingrediente alimentario existente... En este caso, el etiquetado deberá llevar la mención de estas características o propiedades modificadas junto con la indicación del método por el cual se haya obtenido esta característica o propiedad»;

b) «la presencia en el nuevo alimento o ingrediente alimentario de materias que no estén presentes en un producto alimenticio equivalente existente y que puedan tener consecuencias para la salud de determinados grupos de población», como sería el caso de alergias originadas por los productos derivados de la presencia del gen transferido, tal como se señalaba anteriormente;

c) «la presencia en el nuevo alimento de materias que no están presentes en el producto alimenticio equivalente existente y que planteen una reserva de carácter ético», como podría ser el caso de una planta transgénica que llevara algún gen animal (por ejemplo, cerdo) y pudiera contravenir las creencias religiosas o filosóficas de alguna persona;

d) «la presencia de un organismo modificado genéticamente mediante técnicas de modificación genética».

Aunque en un principio este Reglamento consideraba (art. 1.2.) fuera de su aplicación a los productos derivados de la soja y maíz transgénicos —cuya comercialización había sido autorizada con anterioridad, respectivamente, el 3 de abril de 1996 (Decisión 96/281/CE de la Comisión) y el 23 de enero de 1997 (Decisión 97/98/CE de la Comisión)— sin embargo, el 26 de mayo de 1998 se aprobó el Reglamento (CE) Número 1139/98 del Consejo, que exige el etiquetado de los alimentos e ingredientes alimentarios fabricados, total o parcialmente, a partir de maíz y de semillas de soja modificados genéticamente. Dicho Reglamento entró en vigor a los 90 días de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* (3 de junio de 1998). Tal como se deduce de los considerandos del Reglamento, la normativa aprobada puede presentar muchos problemas técnicos a la hora de su aplicación.

En España, el Real Decreto 951/1997, de 20 de junio, por el que se aprueba el Reglamento General para el Desarrollo y Ejecución de la Ley 15/1994, de 3 de junio, «por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, a fin de prevenir los riesgos para la salud humana y el medio ambiente», supone la actualización y puesta en obra de la normativa comunitaria y, además, crea la *Comisión Nacional de Bioseguridad*, como órgano colegiado de carácter consultivo adscrito al Ministerio de Medio Ambiente. Esta importante Comisión debería haberse creado en el plazo de tres meses a partir de la entrada en vigor de la Ley 15/1994; así pues, sólo ha nacido con tres años de retraso. Nunca es tarde, si la dicha es buena.

En relación con el aspecto de la salud humana es importante poner de manifiesto que desde 1990 organizaciones como la FAO, la OMS y la FDA norteamericana vienen evaluando con rigor los pros y los contras de los alimentos transgénicos y no se han opuesto a su utilización.

En cualquier caso, puede suceder que a no ser por razones alérgicas o de tipo ético, incluyendo una postura ecologista antitransgénica visceral , los consumidores reaccionen ante el etiquetado transgénico como los fumadores que compran las cajetillas de tabaco donde se anuncia

claramente que el fumar perjudica seriamente la salud; es decir, que no hagan ni caso a la advertencia.

De cualquier manera, como señalaba Moreno (1999), la presión social ejercida por grupos ecologistas y determinadas asociaciones parece que, de momento, están ganando la batalla al conseguir convencer al gran público que los alimentos transgénicos son antinaturales y perjudiciales para la salud humana y las plantas transgénicas ecológicamente dañinas. Dice Moreno (*l.c.*) que la estrategia de tales grupos se ha centrado en pocas claves, pero muy efectivas:

«1.ª Desarrollar acciones limitadas, pero de gran repercusión en los medios de comunicación social (protestas ante la llegada de barcos cargados de soja transgénica, etc.);

2.ª Arrojar sobre productores, distribuidores, científicos y autoridades políticas partidarios de la comercialización de los alimentos transgénicos la sospecha de estar al servicio de las poderosas compañías agroquímicas multinacionales, que no escatiman medios ni influencias políticas o académicas para aumentar sus beneficios y cuotas de mercado;

3.ª Otorgar la mayor importancia a cualquier estudio que ponga de manifiesto los posibles riesgos sanitarios o ecológicos de algún OMG o semilla transgénica, incluso aunque no hayan sido contrastados científicamente ni publicados (recuérdese el caso del Dr. Pusztai del Instituto Rowett, Aberdeen, Escocia, y su posiblemente mal interpretado experimento con ratas alimentadas con patatas transgénicas);

4.ª Aprovechar la creciente importancia de la educación para el consumo para destacar el carácter autoritario y antidemocrático de quienes no dan prioridad absoluta a los intereses de los consumidores y constituirse así en interlocutores preferentes ante las autoridades.»

Los titulares de prensa recogidos en los cuadros anexos ponen bien de manifiesto cuál es la presión que ejercen algunos medios de comunicación.

JUAN-RAMÓN LACADENA

¿Son seguros los alimentos transgénicos?

Un estudio científico alerta sobre los peligros de los alimentos transgénicos

Se reabre la polémica de los alimentos transgénicos

Patatas inocentes

El experimento sobre el peligro de los alimentos transgénicos era falso

Un informe afirma que los transgénicos son seguros

Llega la revolución del supermercado

Ni el príncipe Carlos ni sus hijos comerán alimentos transgénicos

Los bares y restaurantes británicos deberán especificar si su comida es transgénica

Vigile su salud: llega una nueva cosecha de alimentos transgénicos

España compra millones de toneladas de maíz transgénico sin saber si es bueno para la salud

El Congreso insta al etiquetado de los alimentos transgénicos

Oleada de peticiones al Gobierno contra los productos transgénicos

La llegada de alimentos transgénicos produce una inquietud no siempre justificada

La guerra comercial de los alimentos transgénicos

3.2.2. Aspectos ecológicos

Desde el punto de vista ecológico se ha denunciado la posibilidad de que al crear las variedades transgénicas resistentes a herbicidas se incrementará notablemente el uso de éstos con los posibles efectos secundarios negativos de contaminación del suelo y del agua. Otros, sin embargo, defienden la postura contraria. Además, la obtención de resistencia genética a diferentes plagas y enfermedades implicará el menor uso de pesticidas.

Por otro lado, en especies alógamas (de fecundación cruzada) existe la posibilidad de que una parcela sembrada con plantas transgénicas contamine con su polen a otras parcelas vecinas no transgénicas del mismo cultivo. Por ejemplo, si el polen de un campo de maíz transgénico poliniza plantas normales de una parcela próxima, la semilla que se produzca en esta parcela puede haber incorporado el gen *Bt* transmitido por el polen; es decir, sería transgénica. También podría ocurrir que la resistencia al herbicida de una variedad transgénica se transfiriera por fecundación interespecífica espontánea a una especie silvestre afín, con el consiguiente daño para la agricultura. ¿Se va a legislar respecto a medidas de aislamiento (distancia, barreras naturales, etc.) de los cultivos transgénicos? Estas medidas se aplican durante el periodo de experimentación, pero ¿es posible mantenerlas una vez autorizada su comercialización? De hecho, es importante señalar que ya se ha descrito un primer caso de transferencia de un gen que da resistencia a un insecticida en plantas transgénicas de colza a plantas de rábano que se habían cultivado en su proximidad (Chèvre *et al.*, 1997), poniendo de manifiesto que se ha hecho realidad una posibilidad teórica. Sin duda alguna, esta evidencia científica dará más fuerza a las argumentaciones de los que se oponen a la utilización de las plantas transgénicas. No obstante —sin menoscabo de la prudencia aconsejable en relación con la utilización de cultivos transgénicos— es importante poner de manifiesto que situaciones similares pueden producirse con plantas mejoradas mediante procedimientos genéticos convencionales y nunca nadie ha manifestado su alarma.

Desde el punto de vista de la biodiversidad, se ha planteado también la posibilidad de que las plantas transgénicas *Bt* resistentes a insectos

puedan influir a largo plazo sobre otros insectos que no son blanco de la acción directa de la toxina *Bt* o, incluso, sobre aves y mamíferos. Como está ocurriendo ya de forma recurrente en esta polémica, los primeros resultados experimentales obtenidos son contradictorios (ver el comentario por Butler y Relchhardt, 1999).

Las conversaciones de 1999 en Cartagena de Indias, Colombia, encaminadas a consensuar un nuevo tratado global para minimizar el posible impacto ambiental adverso de los OMGs, fracasaron porque los gobiernos, los ecologistas y la industria estaban en amplio desacuerdo sobre los riesgos ecológicos de los cultivos modificados genéticamente.

Resumiendo lo dicho en párrafos anteriores, los riesgos potenciales que pueden implicar las plantas transgénicas serían los siguientes:

- Efecto directo sobre el hombre:
  - — La proteína codificada por el transgén no debe ser tóxica para el hombre.
  - — Posibles efectos alergénicos.
  - — La aprobación de los productos transgénicos debe ser analizada caso por caso.
- Efecto ambiental:
  - — Dispersión incontrolada de la descendencia de la planta transgénica.
  - — Transferencia del transgén a otras variedades no transgénicas o a otras especies afines.
  - — Inducción de resistencia a los productos transgénicos por parte de los agentes patógenos y plagas.

Las plantas transgénicas son un reto de la Biotecnología actual que han creado un cierto grado de alarma social consecuencia, en cierto modo, del temor a lo desconocido y novedoso. De todas formas, es bueno y necesario que se plantee en la sociedad un debate serio y riguroso, sin «ecologismos» demagógicos, que permita el avance de la ciencia, evitando a la vez peligros y riesgos innecesarios. De cual-

quier manera, en relación con el riesgo es importante tener en cuenta los siguientes aspectos que destacaba el Profesor García-Olmedo (1998):

- En general, la ciencia ha avanzado a ciegas en cuanto al riesgo, pero alerta a sus síntomas.
- Hay que distinguir entre el riesgo de la investigación básica y el riesgo de la aplicación del conocimiento adquirido.
- Hay discrepancias entre la importancia objetiva de un riesgo y su percepción subjetiva:
  - — El riesgo voluntario causa menos temor que el riesgo impuesto.
  - — El riesgo de origen natural causa menos temor que el de origen industrial.
  - — El riesgo que se produce en un entorno familiar causa menos temor que el que se produce en un escenario exótico.
  - — El riesgo que es difuso en el tiempo o en el espacio causa menos temor que el que se concreta en hora y lugar.
- No existe el riesgo cero: Toda actividad humana conlleva un cierto riesgo que ha de ser evaluado en función de los beneficios que tal actividad reporta.

Además, hay que tener en cuenta también que:

- Natural no es sinónimo de inocuo: Hay productos naturales que llevan substancias mutagénicas y cancerígenas; por ejemplo, la pimienta negra (safrol), las setas comestibles (hidrazinas), el apio (psolareno), los frutos secos (aflatoxinas de hongos), etc.
- No todo lo artificial es nocivo: Ninguno de los conservantes autorizados llega a ser tan peligroso como las toxinas que pueden producir las bacterias y los hongos que el conservante evita.

Finalmente, podrían mencionarse también las paradojas que se están produciendo en el debate social de los alimentos transgénicos (Dixon, 1999):

- Los titulares alarmistas de los medios de comunicación social contrastan con el hecho de que la regulación de la ingeniería genética es mayor y más transparente que cualquier otra tecnología del pasado.
- Los ecologistas activistas han destruido en ocasiones los campos de experimentación establecidos para estudiar el impacto ambiental de los cultivos transgénicos.
- La transferencia interespecífica de información genética (no sólo genes, sino incluso genomas completos) se viene realizando en la mejora de plantas convencional desde hace mucho tiempo.
- La obtención de plantas genéticamente resistentes a enfermedades y plagas era, precisamente, el método preconizado por la pionera ambientalista Rachael Carson frente al uso de fungicidas e insecticidas.

4. BIBLIOGRAFÍA

(1) ASTWOOD, J.D.; LEACH, J.N.; FUCHS, R.L. (1996): Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotechnology* 14:1269-1273.

(2) BENOIT BROWAEYS, D. (1997): El etiquetado de los «nuevos alimentos». *Mundo Científico* 182: 717-719.

(3) Butler, D.; Relchhaerdt, T. (1999): Long-term effect of GM crops serves up food for thought. *Nature* 398:651-656.

(4) CARBONERO, P. (1997): Plantas transgénicas. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.* 91:115-120.

(5) CARRILLO, J.M. 1997. Plantas agrícolas transgénicas. ¿Beneficio o peligro? *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.*, 91:121-128.

(6) CHÈVRE, A.M.; EBER, F.; BARANGER, A.; RENARD, M. (1997): Gene flow from transgenic crops. *Nature* 389: 924.

(7) DIXON, B. (1999): The paradoxes of genetically modified foods. *British Medical Journal* 318:547-548.

(8) GARCÍA OLMEDO, F. (1998): La tercera revolución verde. Plantas con luz propia. Editorial Debate S. A., 209 pp.

(9) JONES, L. (1999): Science, medicine, and the future. Genetically modified foods. *British Medical Journal* 318:581-584.

(10) LACADENA, J.R. (1997): El mercado de transgénicos. *Nueva Revista* (Madrid) 52: 61-75.

(11) MORENO, M. (1999): Argumentos, metáforas y retórica en el debate sobre los alimentos transgénicos. *Comunicación presentada en las Jornadas sobre Ciencia, Tecnología y Valores. Santa Cruz de Tenerife,* 5-9 abril 1999.

(12) NORDLEE, J.A.; TAYLOR, S.L.; TOWNSEND, J.A.; THOMAS, L.A.; BUSH, R.K. (1996): Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N. Engl. J. Med.* 334:688-692.

(13) RODRÍGUEZ VILLANUEVA, J. (1986): Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España. *Discurso de Ingreso en la Real Academia de Farmacia*, 94 pp.

(14) TRENDS IN BIOTECHNOLOGY (1995): Special Issue: «Plant-product and crop biotechnology». Vol. 13, No. 9, pp. 313-409.

X. Obesidad y Salud

MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA
Acádemico de Número

MANUEL DOMÍNGUEZ DE LA CALLE
Farmaceútico. Experto en Informática médica

LORENZO DOMÍNGUEZ DE LA CALLE
Master en Salud Pública

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es el proceso en el que la grasa constitutiva del organismo supera el 20% de los componentes totales del cuerpo en el varón y el 30% en la mujer. Se caracteriza por el exceso de depósito de grasa, especialmente de triglicéridos, debido a una respuesta incorrecta de los adipocitos a los estímulos normales o a la adecuada frente a estímulos anómalos.

Muchos personajes famosos han sido obesos. Recordemos entre otros a Nerón, Santo Tomás de quien se cuenta que tuvieron que hacer en su mesa una escotadura para que encajara en ella su vientre, Churchill, Hitchcok y Gark Gable quién decía de sí mismo que de frente «parecía un taxi con las puertas abiertas».

2. COMPOSICIÓN DEL ORGANISMO

Behnke concibió al hombre formado por agua extracelular y por dos masas la grasa y la magra, a la que los anglosajones llaman «lean body mass» (LBM) que comprende a la masa celular formada en un 60% por

músculo, por el tejido metabólicamente activo y por los huesos. El agua aporta el 50-65% del total; las proteínas, el 25%. Un adulto normal tiene 10 a 20 Kg de tejido adiposo según el balance calórico del organismo.

La composición media de un adulto es la siguiente:

Componente	*Kilogramos*
Agua intracelular	25
Agua extracelular	15
Proteínas	11
Grasas	9
Hidratos de carbono	0,5
Minerales	4,5
Vitaminas	0,035

El tejido adiposo constituye el 95% de la reserva energética de una persona capaz de ser movilizado cuando lo requiera el organismo.

Una persona de peso normal puede ayunar unos dos meses ya que cada gramo de grasa le proporciona 9 calorías. La reserva grasa permite la supervivencia de los recién nacidos y la de los animales hibernantes. El feto en el tercer trimestre tiene un 12 a 15% de masa grasa (Knittle 1978) y el recién nacido un 14%. Un adolescente varón tiene un 12% de grasa y si es niña un 26%; a los 20 años el varón tiene 15-18% y la mujer 20 a 25%. Con la edad disminuye la masa magra y aumenta la grasa que a los 70 años llega a constituir el 25% de la masa total en el varón y el 36% de la mujer sin que necesariamente se produzca una elevación ponderal. Hay obesos en los que la grasa llega a ser el 70% de su cuerpo. La mujer, aunque los demás componentes se mantengan en la misma proporción tiene doble cantidad de grasa que el varón.

3. EVALUACIÓN DE LA GRASA CORPORAL

Hay muchas técnicas que pueden determinar con gran exactitud la grasa y la composición corporal del hombre vivo pero que por su com-

plejidad técnica, coste o riesgo (cuando se emplean radiaciones ionizantes) sólo se utilizan para realizar investigación en un número reducido de personas. Entre estas tenemos:

1.º La determinación directa de la grasa sólo se puede realizar en el cadáver, extrayéndola con solventes y determinando por gravimetría la cantidad global o la de los diversos órganos y regiones.

2.º Determinando la densidad corporal por el sistema de Arquímedes, que se obtiene dividiendo el peso de la persona por el volumen del agua desplazada en la balanza hidrostática sumergiendo al individuo en el agua. La densidad de la grasa humana es 0,900, mientras que la de las proteínas es 1,34 y la de las substancias minerales de 3,00.

3.º Midiendo el agua corporal total (ATC). La masa magra contiene un 72,5% de agua. El volumen del líquido extracelular se valora por la concentración de un marcador en los líquidos orgánicos una vez que se ha producido el equilibrio. Se emplea antipirina disuelta en agua o isótopos naturales del agua como el óxido de deuterio o de tritio. Los obesos tienen aumentado el volumen de agua corporal total (ACT), principalmente a expensas de la fracción extracelular. La medida del ACT en los obesos puede dar resultados incorrectos

4.º Valorando la captación de gases inertes muy liposolubles, como el ciclopropano, el criptón o el helio, por el tejido adiposo. Se respira varias horas en una atmósfera cerrada, lo cual es molesto. Alguno de esos gases hasta que su presión parcial en sangre queda equilibrada con la del aire en el que respira la persona. La masa corporal magra se calcula sustrayendo la grasa del cuerpo del peso corporal total.

5.º La densitometría por absorción dual de rayos X (DEXA), fue empleada inicialmente para evaluar la densidad ósea; constituye un método de referencia para estudiar la composición corporal. Utiliza una mínima dosis de rayos X cuya penetración depende de la densidad que tiene cada tejido.

6.º Por técnicas de diagnóstico por imagen, como la resonancia magnética nuclear, o la tomografía axial computarizada. La TAC, permite estudiar la grasa perivisceral del abdomen la cual está relacionada con el riesgo cardiovascular.

7.º Los ultrasonidos aplicados sobre la piel se reflejan en los distintos planos del cuerpo. Los resultados tienen un coeficiente de correlación de 0,98 con la impedancia.

8.º Por somatotipia. Se basa en la integración de tres fotografías de la persona efectuadas de frente, de espaldas y de costado. Sheldon en 1954 clasificó a los sujetos como endo, ecto y mesomórficos cada uno de los cuales tiene un porcentaje distinto de los componentes del cuerpo.

9.º Por fotogrametría. Se basa en determinar, como se hace con los relieves del terreno en cartografía, un mapa de líneas que unen puntos con la misma profundidad tomadas con varias cámaras fotográficas.

10.º Por la conductividad de todo el cuerpo (TOBEC) que depende de la distinta resistencia al paso de la corriente eléctrica de los diversos tejidos.

4. INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Un modo sencillo para determinar la existencia de obesidad sin hacer mediciones es no poder ver, estando en posición de firmes, la punta de los dedos del pie, estando en decúbito supino, poder colocar sin que se combe una regla entre el manubrio y el pubis o que el perímetro de la cintura supere en el varón al del pecho, etc.

En la clínica y en los estudios epidemiológicos, se valora la obesidad y el modo de distribución de la grasa en el cuerpo mediante indicadores antropométricos, basados en la medición de la talla, de diámetros, perímetros, pliegues cutáneos y especialmente del peso. Cada indicador tiene una sensibilidad y especificidad que deben tenerse en cuenta para seleccionar aquél o aquellos que sean más útiles a los objetivos deseados, teniendo en cuenta el riesgo, la aceptabilidad, el costo, los instrumentos requeridos así como la necesidad de formar y entrenar bien a los que hagan las medidas. Los indicadores antropométricos de la obesidad más utilizados entre los cuales el investigador debe seleccionar los que va a utilizar sin perjuicio de añadir los que estime pertinentes, son:

4.1. Peso

El aumento de la proporción de grasa aumenta el peso. Así la medida del peso constituye el indicador más fácil y universal de determinar aquella. La proporción de grasa varía según el peso como expresa esta tabla:

Componente	*Porcentaje en varón de 70 kg*	*Porcentaje en varón de 100 kg*
Grasa	19,6	29,1
Agua extracelular	24,6	21,8
Masa celular	43,7	38,3
Otros componentes	12,1	10,8

4.2. El índice ponderal

(IP) o peso relativo, es el valor porcentual del peso real respecto al peso de referencia ideal, normal o teórico, es decir, el que debería tener de acuerdo con su edad, sexo, talla y complexión; es decir, IP = peso real.100/peso teórico, aunque sería mejor (peso real - peso teórico) 100/ peso teórico.

Según su índice ponderal se pueden clasificar a las personas de este modo:

Valor del índice ponderal	*Tipo de sobrepeso*
De 94 a 100	Peso correcto
De 101a 110	Sobrepeso u obesidad de tipo I
De 111 a 115	Obesidad discreta o de tipo II
De 116 a 120	Obesidad moderada o de tipo III
De 121 a 150	Obesidad grave o de tipo IV
De 151 y más	Obesidad mórbida

4.2.1. Peso ideal

El peso ideal, no es el promedio del peso de la población, ni el que se aprecia más por razones estéticas, ni el que se asocia con una bella

silueta, sino el que tienen las personas de sus mismas características que tienen una mayor supervivencia y una menor morbilidad.

Para el peso ideal se dispone de estudios como el «Build and Blood Pressure study» realizado por la «Society of Actuaries y la Asociation of Life Insurance Medical Directors of America,» que elaboraron en 1959 las «basic tables» para 1935 a 1954 a partir de las tasas de mortalidad por sexo, talla y peso de sus asegurados que fueron publicadas por la Metropolitan Life Insurance Company». Estas tablas se revisaron en 1979 con datos de 1952 a 1974 y nuevamente en 1983.

El estudio «Mass» de Framingham y el de la American Cancer Society, elaboraron otra tabla a partir de datos de peso y talla proporcionados por los interesados, que confirmaron la relación entre la obesidad y la mortalidad. Alastrué y col. (1982, 1901) confeccionaron unas tablas obtenidas con españoles. Aunque al confeccionar estas tablas se parte de un gran número de personas observadas largos años, si se hacen grupos por edad, sexo talla y peso los efectivos de algunos grupos pueden ser muy escasos de modo que sus IC serán grandes. La validez de las tablas en cuanto a la relación del peso con la mortalidad depende del modo de evaluar la obesidad y de la población estudiada y debe actualizarse periódicamente.

El «Índice de masa corporal» (IMC) es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros.

En España se ha establecido por consenso en 1995 que debe considerarse normal los IMC de 20-25 kg/m^2 y los de 25-26,9 kg/m^2, puede ser considerado como casos extremos de normopeso si la grasa tiene distribución ginoide y no coexisten otros factores de riesgo, pero si la distribución de la grasa es androide, o se asocia algún factor de riesgo, debe ser considerado como exceso de peso, y representa un problema de salud. El IMC de 27 kg/m^2 es el límite del normopeso con la obesidad, Se suele estimar que los que tienen un IMC de 27-29,9 tienen obesidad de grado I o sobrepeso, grupo en el que aumenta el riesgo de padecer coronariopatías y a partir de 30 el riesgo relativo de padecer hiperlipemia, diabetes o hipertensión es de 2 a 6.

Muchos autores consideran obesos a las personas cuyo IMC es superior a 30, y otros lo relativizan a los que su peso los sitúa en el percentil

85 de la distribución de referencia. Lean y cols. (1991) consideraron correcto un valor del IMC de 20 a 25 para el varón y de 19 a 24 para la mujer. El Comité de Expertos de Antropometría de la OMS, valoró el IMC en grados de sobrepeso y no de obesidad pues los indicadores basados en peso y estatura no informan sobre la composición corporal.

La Organización Mundial de la Salud considera tres niveles de obesidad. Los riesgos aumentan significativamente al alcanzarse un IMC de 25 o superior. El Instituto Nacional de la Salud Norteamericano define el peso óptimo como aquel que da un IMC por debajo de 25, umbral que sobrepasan más de la mitad de los ciudadanos de su país.

4.3. Pliegues Cutáneos

En 1890 los médicos anglosajones introdujeron la medida del espesor cutáneo para evaluar la obesidad, basándose en que hay cierto paralelismo entre la grasa subcutánea y la que rodea a los órganos. La grasa subcutánea es aproximadamente la mitad de la total. Smith y col. (1977) observaron que la razón de la grasa subcutáneo respecto a la visceral disminuye con la edad. Spùrr y cols. (1981) encontraron que en la malnutrición crónica se afectaba mas la grasa superficial.

Los pliegues están formados por el tejido celular subcutáneo mas la doble capa del dermis y de la epidermis (0,8 a 1,5 mm según el área) que es muy constante para cada persona, y la fascia subyacente. Así la medida de los pliegues puede servir como método indirecto del tejido adiposo subcutáneo ($r = 0,98$) especialmente los tomados a nivel del tríceps, del bíceps, suprailiaco y subescapular. El grosor de los pliegues no equivale exactamente a la cantidad de masa grasa, pues depende del grosor de la piel, del grado de presión que se aplica al lipocalibrador, y de la comprensibilidad del pliegue que varia según la zona, la edad, el sexo y la raza.

4.4. Perímetros

El Ejército de USA introdujo en 1986 la medida con cinta métrica inextensible de las circunferencias del cuello y abdomen en los varones

y en las mujeres las del cuello, brazo, muñeca y cadera para evaluar indirectamente la masa muscular, presuponiendo que el compartimento muscular y el óseo son redondos. Los perímetros permiten seguir la evaluación de pacientes si se mide en las mismas condiciones y por la misma persona.

Los perímetros más utilizados son el braquial, medido en el punto medio entre el acromion y olécranon, con el brazo en extensión y relajado sin que en ningún momento la cinta deprima la piel: Este perímetro depende mucho del grosor muscular y en cierto modo de su fuerza por lo que es un buen método para estimar la «cantidad» de músculo, mientras que es menos fiable para determinar su «cualidad» y, por tanto, la fuerza muscular.

Para España se consideran como referencia los siguientes valores del perímetro braquial:

Edad en años	*Circunferencia braquial en el varón*	*Circunferencia braquial para la mujer*
16 a 19	23,65	17,85
20 a 24	23,51	17,69
25 a 29	24,28	17,91
30 a 39	24,75	18,36
40 a 49	24,81	19,18
50 a 59	24,52	19,53
60 a 69	22,60	19,73
70 y más	21,67	20,07

5. TIPOS DE OBESIDAD

Hoy se consideran dos tipos polares: la obesidad centrípeta o androide (por ser mucho más frecuente en el varón) en la que la grasa se asienta predominantemente en la parte alta del cuerpo, es decir, en la cara, cuello, nunca, hombros, parte superior del tronco y sobre todo en las zonas superficial y profunda supraumbilical del abdomen «abdomen

en obús» con predominio facio-troncular que causa silueta en forma de manzana. En este tipo de obesidad, el cociente cintura/cadera es superior a 1 en el varón y a 0,90 en la mujer. Los adipocitos de la obesidad androide son funcionalmente distintos de los de la ginoide y responden de forma más activa a los estímulos de las catecolaminas y de la insulina que los localizados en la zona glúteo-femoral y no se destruyen por los andrógenos ni aumentan por los estrógenos.

El tejido adiposo intraabdominal libera elevadas concentraciones de ácidos grasos que a diferencia de la depositada en la región abdominal subcutánea y retroperitoneal pasan por portar al hígado iniciando el síndrome metabólico caracterizado por hiperglucemia, insulino-resistencia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia con tendencia a la ateromatosis y aumento de factores de la coagulación que favorecen la formación de placas de ateroma y de trombosis, por lo que la obesidad centrípeta es un alto factor de riesgo cardiovascular en ambos sexos. La obesidad androide conlleva elevado riesgo de hipertensión, hiperinsulinemia resistencia a la insulina, diabetes, colelitiasis, hiperuricemia y accidentes vasculares cerebrales. Hay una obesidad hiperandroide, o en «muslo de pollo», en la que la grasa se acumula en la parte alta del cuerpo mientras que las extremidades inferiores permanecen relativamente delgadas.

La obesidad ginoide, menos intensa que la androide, es típica de la mujer, aunque la puede padecer el varón; se caracteriza por que la grasa se acumula con preferencia en caderas, muslos, glúteos, regiones infraumbilical del abdomen y retrolumbosacra, que determina que la silueta tenga forma de pera, y en la cara posterior de los brazos (evaluada por el pliegue medio tricipital). En las niñas se acumula más grasa en el brazo que en el cuello, mientras que en los niños hay más en el brazo. En la obesidad ginoide también hay acúmulo de grasa en el hueco poplíteo, en las pantorrillas y en la zona supramaleolar. En esta obesidad, la relación adiposo-muscular es alta. En la obesidad ginoide la relación cintura/cadera es inferior a 1 en el varón y a 0,90 en la mujer y el índice cintura/muslo es menor de 1,6 en el varón y de 1,4 en la mujer. La grasa de los glúteos y muslos resiste mucho a su metabolización en caso de falta de calorías. La obesidad ginoide va asociada con un mayor riesgo de celulitis que, aunque se observa en personas con peso normal, se

implanta preferentemente sobre la obesidad ginoide y con la insuficiencia venosa, y con artrosis de las extremidades inferiores a menudo invalidante, con la calculosis biliar, pero no conlleva aumento de la mortalidad ni riesgo de ateromatosis. Teniendo la mujer más prevalencia de obesidad y padeciendo el proceso más intensamente que el varón, la mujer muere más tarde y menos frecuentemente por complicaciones metabólicas de la obesidad.

6. REPERCUSIÓN SOCIO ECONÓMICA DE LA OBESIDAD

La obesidad ha pasado de ser un problema clínico a constituir en la actualidad, valga el chiste, uno de los problemas sanitarios más gordos. Ha sido una pandemia del siglo XX que se prolongará en el XXI causando una crisis en la Salud Pública en los países desarrollados. A medida que se modifican los estilos de vida en los países subdesarrollados, la obesidad irrumpe con gran intensidad superponiéndose a la desnutrición y a la pobreza en los grupos de menor nivel socioeconómico. En muchos países en desarrollo como los del Sudeste Asiático, la obesidad aumentó del 8 al 20% en sólo 10 años.

La obesidad supone en USA un costo anual de 70 billones de dólares, consumiendo el 2,9% del gasto sanitario total. Algunos calculan que el coste directo de la obesidad en los países desarrollados supera al 5% del gasto sanitario. No es extraño que se hayan publicado en 1998 más de 3.000 trabajos sobre la obesidad.

Por ser la obesidad causa de una importante carga para la sociedad y al ser considerada, erróneamente, que se debía a falta de voluntad ante la comida, algunos han propuesto que los obesos deberían pagar más impuestos para compensar los gastos sociales que origina. Así en 1974 el Director de los Servicios de Educación Física de la Universidad de Melbourne propuso al Gobierno que impusiera un impuesto sobre la obesidad ya que para él era una carga social aunque desconfiaba que se aprobara ya que había muchos gordos influyentes. En 1999 el prestigioso economista danés Jens Bonke, quien por cierto es delgado, y el prestigioso cirujano Dr. Ramón Arcas, Jefe de Cirugía Torácica de la Arrixaca (Murcia) propusieron impuestos especiales a obesos y a fumadores.

Estas propuestas se basan en que sus enfermedades se deben a irresponsabilidad y que no es justo que los demás tengan que pechar con sus consecuencias. La imposición de castigos, etc. puede contribuir a no intentar la corrección y a desarrollar actitudes de rechazo ante las medidas preventivas.

7. PREVALENCIA

La prevalencia de la obesidad es un dato importantísimo como base para establecer programas respecto a este proceso. La prevalencia de la obesidad constituye un indicador de salud de poblaciones. Para hacer adecuadamente estudios de prevalencia es necesario fijar la definición de obesidad y el criterio elegido para determinarla, es decir, si se basa en el peso, en pliegues o en diámetros, estandardizar los instrumentos de medida, revisarlos con frecuencia y definir las condiciones en las que se efectúa la medida.

La prevalencia de la obesidad se determina por encuestas. La Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) recomendó en 1997 que los estudios epidemiológicos se basaran en el muestreo aleatorio por conglomerados, respetando las proporciones de sexo, edad, niveles socio-económicos y la población de los municipios de la zona distribuidos en menores de 10.000 a 100.000 y mayores de 100.000 habitantes procurando que estén representados proporcionalmente los distintos hábitats geográficos (costa, montaña, etc.).

En los Estados Unidos, según el Instituto Nacional de la Salud, la prevalencia del sobrepeso en encuestas recientes es de 33,3% y más del 50% en adultos tiene un IMC superior a 25. Y continúa ascendiendo, como lo confirmó el Minnesota Heart Survey. El 26% de los americanos de 20 a 75 años tienen un peso superior en un 20% al ideal. En 1997 McDonald y colaboradores encontraron en los canadienses de 18 a 74 años un IMC superior a 27 en el 35% de los varones y en el 27% en las mujeres. Los países iberoamericanos con mayor nivel socioeconómico como Argentina o Chile muestran un patrón epidemiológico similar al de las sociedades desarrolladas. En conjunto, la prevalencia en Europa oscila entre 10 al 28%, siendo mayor en los países del sur que en los del

norte (Garn y cols., 1970, 1975) Seidell y Deerenberg (1994), a partir de datos de diversos estudios.

El estudio Monica de la OMS efectuado entre 1983 y 1986 sobre europeos de 40 a 60 años encontró amplias diferencias en la prevalencia de la obesidad de unos países a otros, como se ve en la tabla, sobre todo en las mujeres teniendo mayor prevalencia los países mediterráneos y del este de Europa, respecto a los del norte y centro-oeste.

País	*Porcentaje en población de 35 a 64 años*	*Porcentaje en varones de 35 a 64 años*	*Porcentaje en mujeres de 35 a 64 años*
Malta	33	25	41
Checoslovaquia	26	21	41
Polonia	22	15	29
Hungría	20	17	22
Finlandia	19	18	20
Italia	19	16	22
Alemania	18	16	10
España	17	9	24
Francia	16	16	17
Bélgica	16	14	19
Suiza	14	15	13
Escocia	13	11	16
Suecia	11	10	12
Islandia	11	11	11
Dinamarca	11	11	10

7.1. Prevalencia de la obesidad en España

Según las últimas estimaciones, la prevalencia de obesidad en España en la población adulta es del 9,9% en los varones y del 16,6% en las mujeres (13,4% en ambos sexos) y la del sobrepeso es del 30% que aumentaba con la edad llegando al 31% en las mujeres mayores de 55 años. La prevalencia de la obesidad mórbida era del 0,10 en los varones y del 0,67% en las mujeres. Serrano Ríos y Gabriel (1996) estimaban una prevalencia en la población de 35 a 65 años del 22%.

Un estudio muy importante es el auspiciado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) publicado en 1997, basado en las encuestas nutricionales realizadas en el País Vasco (1989-1990), en la Comunidad de Madrid (1992-1993), por Aranceta y cols. (1994) en Cataluña (1992-1993) por Serra y cols. (1996) y en la Comunidad Valenciana (1994) por Quiles y cols. (1996) que comprendía a 2.533 varones y a 2.855 mujeres supuestamente sanos, no institucionalizadas de 25 a 60 años estratificados por grupos de edad y sexo según técnica de Hansen y Cochran.

IMC	*Porcentaje en varones*	*Porcentaje en mujeres*	*Porcentaje total*
Menos de 20	2,7	7,6	6,2
De 20 a 24,9	38,3	46,5	41,9
De 25 a 26,9	24,1	16,2	20,1
De 27 a 29,9	23,4	16,4	18,2
De 30 y más	11,5	15,3	13,4

Y teniendo en cuenta la edad:

Porcentaje de personas según su IMC

Edad en años y sexo	*Menos de 20*	*De 20 a 24,9*	*De 25 a 26,9*	*De 27 29,9*	*De 30 y más*
25 a 34 varones	5,0	52,4	19,4	17,2	6,0
25 a 34 mujeres	1,6	60,7	10,8	8,0	4,5
35 a 44 varones	1,3	37,7	25,3	24,3	10,9
35 a 44 mujeres	5,4	52,3	17,5	14,2	10,6
45 a 54 varones	2,2	26,9	24,5	29,8	16,6
45 a 54 mujeres	1,9	28,8	20,8	22,6	25,9
55 a 60 varones	0,8	22,2	32,3	26,3	18,4
55 a 60 mujeres	0,7	22,4	19,2	23,9	33,8

La prevalencia de la obesidad definida por un IMC de 30 o superior en personas de 25 a 60 años, según el estudio SEEDO de 1997 ha sido

del 13,4%, siendo del 11,5% en los varones y del 15,2% en las mujeres. El 58,9% de los varones y el 46,8% de las mujeres tenían un IMC de 25 o mayor es decir tenían como mínimo sobrepeso. La prevalencia de la obesidad en las personas de 35 a 60 años era del 17,68% (14,62% en los varones y 20,99% en las mujeres). El 0,7% de las mujeres y el 0,4% de los varones (0,5% del total) tenían un IMC de 40 o superior mientras que la proporción de personas con bajo peso es decir con IMC menor de 20 fue del 5,1% (el 7,5% en las mujeres y el 2,7% en los varones). Teniendo peso normal, es decir, un IMC entre 20 y 24,0 al 41,9% de la población (el 45,5% en las mujeres y el 38,3% en los varones). Si tiene en cuenta el IMC a partir de 25 la prevalencia sube al 58,9% en los varones y al 46,8% en las mujeres.

7.2. Evolución de la prevalencia

Hay datos epidemiológicos que demuestran el aumento de la prevalencia del proceso, lo que constituye un motivo de seria preocupación desde el punto de vista sociosanitario. La inundación grasa de la humanidad se debe a la gran disponibilidad de alimentos, altamente calóricos, hipergrasos y ricos en azúcares refinados sobre todo en los países ricos, aunque en ellos hay grupos marginales que sufren hambre y desnutrición. Por otro lado la cultura del sedentarismo lleva a ahorrar esfuerzo físico en el trabajo, en los desplazamientos, a apoltronarse ante el televisor y en suma a la disminución de la actividad física en todas las edades y muy especialmente en los niños, en los jóvenes y en las mujeres.

Entre 1980 y 1990 se produjo en algunos países europeos, y muy especialmente en el Reino Unido, así como en Australia, Brasil y Canadá un aumento de la prevalencia de la obesidad que se dio en USA de modo preocupante en las mujeres de raza negra. Se ha calculado que en niños y mujeres se ha duplicado la proporción de obesos respecto a la de los años cuarenta y que está llegando al 33% de la población (29% en el varón y 40% en la mujer); y en algunos lugares el 45% de los varones y el 38% de las mujeres presenta obesidad de algún grado. Kuckmarski y cols. (1994) analizando los datos de los estudios NHA-

NES I, II y III evidenciaron un aumento del 8% de la prevalencia de la obesidad entre 1976-1980 y 1988-1991.

Durnin y cols. (1974) vieron que la obesidad en los escolares de Dublin aumentó entre 1964 y 1971 pese a que el consumo calórico general en el país había disminuido.

8. MORBILIDAD ASOCIADA O CONDICIONADA POR LA OBESIDAD

La obesidad aumenta de forma importante la morbilidad, la probabilidad de discapacidad, aunque es, con serlo mucho, bastante menos grave que el hábito de fumar, con amplias repercusiones psicológicas, sociales y económicas. Schakespeare en Falstaff daba este consejo «Abandona la glotonería; ten en cuenta que la tumba se abre para ti tres veces más ancha que para los demás hombres».

El estar gordo no fue un problema preocupante para la medicina antigua, aunque la obesidad patológica sí lo fue —es decir que esta inquietud no es de hoy—, porque desde Hipócrates a Galeno se señalaron los peligros de la adiposidad. Nuestros médicos remarcan también estas amenazas. Arnau de Vilanova en su *Régimen Sanitaris* de finales del siglo XIII, decía: «los que se alimentan de pocas viandas llegan a la vejez avanzada y limpia, mientras que los que se aferran a engullir multitud de viandas o bien morirán antes de la vejez o bien su vejez será prematura e inmunda».

8.1. Implicaciones psicológicas de la obesidad

Parece que los obesos tienen con más frecuencia trastornos emocionales y psicológicos como alienación, tensión, ansiedad, menor autoestima, problemas ante la percepción de su imagen corporal, desconfianza e inmadurez conductual (Karpovitz y Zeis, 1975) sobre todo cuando su aparición es precoz. Gran parte de las características psicológicas atribuidas a los obesos proceden de estudios epidemiológicos en los que se han introducido sesgos, por ejemplo, utilizando como casos a obesos

resistentes al tratamiento o un grupo control no superponible al de los obesos, etc. Además a menudo es difícil establecer si los trastornos hallados son antecedentes de la obesidad o consecuencia de ella.

Del Pino y cols. (1997) con el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo, adaptado a la población española del STAI a 5 varones y a 25 mujeres de 25 a 60 años de edad, con un IMC mayor de 35, vieron que durante la realización de la prueba, los obesos manifestaron mayor grado de tensión, nerviosismo, preocupación e intranquilidad mientras que estaban disminuidos el estado de ánimo positivo, la sensación de bienestar, la satisfacción y la confianza en sí mismos respecto a los controles cuyo IMC era menor de 25. Los obesos tuvieron más tendencia a mantener un elevado estado de ansiedad y de humor negativos en el tiempo, ante situaciones que les provocan estrés y mayor tendencia a experimentar sentimientos de desesperanza e incapacidad para responder a situaciones que requieren un determinado grado de resolución. La tensión ante la prueba y el pesimismo y la desconfianza en la propia capacidad para resolver determinadas situaciones era mayor cuanto más alto fuera el IMC.

Las alteraciones psicológicas del obeso son a menudo secundarias a la respuesta, a menudo censora, de los miembros de la familia, trato diferente de los condiscípulos, de las dificultades para las prácticas deportivas, de la relación con compañeros en el trabajo, amigos sentimentales, etc. Una noticia de France Press resumida por «El Mundo» del 28-XII-1994, dice así: «Estados Unidos. Gwendolen Nash de 58 años, que pesa cerca de 158 kg, mató ayer a su marido Sumner Nash de 60 de dos tiros en la cabeza después de que él la amenazase con dejarla por haber engordado tantos kilos».

El 9 de enero de 1999 el juez de Martínez, cerca de San Francisco, declaró culpable de maltrato de menores a Marlene Corrigan de 49 años, aunque no de haber matado a su hija Christine que pesaba 308 kg; en su declaración dijo «voy a vivir el resto de mi vida sin mi hija, que fue mi mejor amiga y es mi último castigo». La policía había encontrado a la niña muerta en el salón de la casa rodeada de envases de comidas vacíos, cubierta de llagas y con excrementos en los pliegues de su cuerpo.

La obesidad influye negativamente en la escolaridad, especialmente en las chicas, en las relaciones sentimentales, en el noviazgo, en el

matrimonio, en el trabajo con menores, en las expectativas laborales, de ingresos, etc. y con menor riqueza familiar.

8.2. Imagen corporal

Con independencia del peso que se tenga es muy importante conocer cómo se ven las personas en relación con este problema. Da la impresión de que existe un sentido, semejante al que nos informa de nuestra situación en el espacio, que recoge impresiones sensitivas, motóricas, afectivas, expresiones de los demás, etc., conectando nuestro aspecto externo especialmente la silueta, con el pensamiento. Head ya en 1920 dijo que los hombres construimos mentalmente una imagen de nuestro cuerpo. La representación mental del cuerpo es un integrante del yo. La imagen que tenemos de nuestro cuerpo depende de la real que percibimos al observarnos directamente o ante el espejo, de lo que nos dicen los demás o lo que sentimos que piensan de nosotros. El concepto que tenemos de nuestro cuerpo se basa más en el peso que quisiéramos tener que en el que realmente tenemos, es decir, creemos casi todos que pesamos menos y que medimos más de lo real.

La aceptación, la compensación psicológica o el rechazo de nuestra silueta influyen poderosamente en la salud y en nuestro bienestar. Un moderado interés en tener un peso normal es positivo pues ayuda a controlar la ingesta, pero si es excesivo puede llevar a neurosis que causa tensión que incita a comer más. La aceptación de una determinada desviación de la imagen que tenemos con la que desearíamos tener, dificulta en el caso de la obesidad, intentar el adelgazamiento, pero si hay discrepancia entre la representación del cuerpo con la idealidad que se desea, surge el deseo de adelgazar (o de engordar) que puede ser patológico en forma de anorexia-bulimia nerviosa o puede desencadenar una respuesta narcisista de negación de la realidad que le permite compensar su imagen corporal. La no aceptación de la imagen personal causa frustraciones con sus consecuencias indeseables, entre ellas la de seguir engordando, o responder en defensa del yo con una negación de la propia obesidad o desarrollando una inversión narcisista de lo que significaba la obesidad. Podría ser un nuevo indicador de salud pobla-

cional la discrepancia media entre el peso y la talla reales de las que cree tener o de las que les gustaría tener, tanto en población general como en los obesos y en los que no lo son, unida a su desviación estándar. En los obesos sería interesante evaluar los sacrificios a los que estaría dispuesto a someterse para normalizar su peso.

Cada sociedad y época tienen un ideal respecto al peso. En nuestra sociedad los gordos son rechazados y criticados por su falta de control y la gente reacciona negativamente ante el exceso de peso. Hemos hecho de la esbeltez el ideal de belleza y salud y quizá la patología más grave asociada al exceso de peso, sea la social más que la biológica.

El patrón de belleza, o al menos de prestigio social de un determinado peso o de una silueta, especialmente en la mujer, depende de diversos factores:

1.º Cuando o donde hay escasa disponibilidad de alimentos, la obesidad supone estima social, ya que la grasa constituye una reserva frente a la escasez, favorece la pervivencia y por ello es un rasgo favorable y de prestigio. En las culturas antiguas en las que está siempre presente la amenaza del hambre, la obesidad es signo de fuerza, de belleza, de prosperidad y de salud.

2.º De los arquetipos diseñados por los artistas plásticos y literarios, los cuales están a su vez influidos por otros factores. Durante muchos siglos la representación plástica del cuerpo humano por muchos artistas, se amoldaba a la rotundidad y a la exageración de los signos externos de la obesidad. No puede decirse que las armoniosas Venus de Milo, de Gnido o la Afrodita de Alejandría fueran delgadas. Rubens, en el XVII espiritualizó la belleza con la opulencia y la exuberancia de los pechos y caderas con acúmulos de grasa abullonando la piel como se puede ver en «Las Tres Gracias» o en el «Juicio de Paris» del Prado.

3.º Por el atractivo sexual en el que de forma subconsciente se revela el deseo de que se conserve la dotación genética. En los países árabes en general gustan de las carnes robustas, nacaradas y las curvas exuberantes.

4.º La moda está igualmente interrelacionada con los puntos anteriores. El 14 de abril de 1999, la Comisión de Sanidad del Congreso

debatió dos proporsiciones no de ley presentadas por el grupo socialista, que propuso al Gobierno que recomendara a los diseñadores y fabricantes de ropa la necesidad de ofertar a los jóvenes tallas superiores a la 38 y 40 (además de pedir que se adapten las tallas americanas a las españolas).

5.º Los medios de comunicación, el poderoso mundo de la moda, especialmente de la del vestido, las exhibiciones de modelos, concursos de belleza y hasta de muñecas, idealizan la figura estilizada, especialmente la de la mujer.

6.º Simbolismo de la silueta. La figura alargada, estilizada desde las agudas torres del gótico apuntando al cielo o la del ser humano se relaciona con la espiritualidad. La delgadez tiene una posición privilegiada, pues se relaciona con la juventud, con la energía, con la audacia, etc. La obesidad, además de los efectos negativos sobre la salud, supone inconvenientes. El obeso puede llamar la atención, requiere mobiliarios, medios de transporte, vestidos, etc., diferentes a los que emplean los demás. El socialista Fernández Noriega, Consejero de Economía de la Comunidad de Madrid, se mofó del portavoz de la oposición Antonio Beteta el 8 de junio de 1994, que con 39 años tenía un IP superior a 40. «Mire usted como me estoy quedando yo de tanto trabajar, y no hay más que verle a usted como está».

7.º Efecto de la obesidad sobre la salud. Es de conocimiento popular, cada vez más extendido y profundo, que la obesidad supone riesgos para la salud, que resumimos en otro apartado, pero hay que decir que el cambio del patrón de peso ideal hacia la delgadez se produjo mucho antes a este conocimiento.

El AFÁN DE ADELGAZAR es compulsivo. Estimamos que el 30% de las mujeres de 18 a 40 años se han sometido al menos una vez a dietas restrictivas aunque sólo el 11% tenían exceso de peso. El deseo de estar delgada supera al de triunfar en el trabajo y hasta en el amor y el temor a engordar es más fuerte que ante la muerte. Millones de personas, sobre todo mujeres, se sienten fracasadas y hasta culpables. Las delgadas son consideradas como triunfadoras hasta por su fuerza de voluntad.

9. FACTORES DE RIESGO

La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que intervienen factores biológicos y sociales, y como factores secundarios los trastornos emocionales, o del humor, las influencias sociales y culturales, el estado socioeconómico de la persona, diversos procesos patológicos orgánicos o psíquicos y sobre todo la disponibilidad de alimentos. Hay numerosos tipos de obesidad en cada uno de los cuales intervienen complejos mecanismos genéticos y ambientales cuya interrelación causa susceptibilidad a la obesidad o su desencadenamiento.

La obesidad es más prevalente en la mujer acentuándose la diferencia entre los sexos a medida que lo hace la edad siendo mayor la prevalencia en las mujeres con menor nivel de instrucción. Los embarazos también son causa, en muchas ocasiones, de inicio de obesidad.

La prevalencia de la obesidad aumenta, como hemos señalado antes, con la edad en ambos sexos. La obesidad puede iniciarse a cualquier edad, pero lo hace con más frecuencia entre los cuatro y los once años, en la pubertad, especialmente en el sexo femenino y sobre todo al comienzo de la vida adulta. La edad en la que se instaura un parámetro epidemiológico y clínico importantísimo. Cuando más precozmente aparezca la obesidad más difícil será evitarla y la persona debe sobrellevarla más tiempo; la obesidad instalada en la infancia y en la adolescencia es un importante predictor de morbilidad y mortalidad en el adulto. La obesidad en el primer año de vida y en la infancia no implica que luego sea necesariamente un adulto obeso pero sí la probabilidad de serlo es mayor. Además, la obesidad del adulto depende de forma importante de la infantil, pues es más fácil la producción de hiperplasia cuanto menor sea la edad. La relación entre el inicio de la obesidad en la niñez y un número aumentado de adipocitos no es estricta, ya que en estudios en animales se ha visto que puede aumentar el número de células en obesidades iniciadas en ratas adultas y se encuentran también en obesos humanos de inicio adulto. Lo que sí parece estar claro es que una vez se ha fijado el número de adipocitos no se puede reducir sustancialmente con la deprivación, por lo que los obesos de inicio juvenil con exceso de células adiposas que

intentan reducir su peso, fuerzan al organismo a quedar en un estado biológico alterado, ya que estas células presionan al organismo para llenarse y fuerzan a la obesidad, ya que este estado es el normal para una persona hiperplásica. Si el contenido en lípidos de estas células disminuye, es una señal para el sistema nervioso central para cambiar la conducta alimenticia incrementándola y manteniendo el punto óptimo de adiposidad establecido para aquel organismo.

El 1% de las obesidades son secundarias a alteraciones hipotalámicas, endocrinas o genéticas, aunque en la gran mayoría de las obesidades, como se ha dicho, las únicas glándulas implicadas en la obesidad son las salivares. La cirugía o la radioterapia sobre el hipotálamo causa obesidad.

9.1. Genes y obesidad

Los genes juegan un claro papel en la patogenia de la obesidad, hecho lógico sabiendo que en su génesis intervienen numerosas proteínas. Al menos 200 genes pueden influir en el mantenimiento del peso. Los genes influyen en la regulación del apetito, en la termogénesis, en la actividad de los adipocitos, en las variaciones interindividuales de la adiposidad, en la distribución local de la grasa, especialmente la de las vísceras abdominales (más que la de la subcutánea), en el gasto metabólico basal, en la respuesta energética a la sobrecarga calórica, en la máxima capacidad de sintetizar glicéridos estimulada por la insulina, en la actividad de la lipoproteinlipasa de los adipocitos, en la tasa lipolítica basal, en los niveles hormonales e incluso en la conducta y en las preferencias alimentarias.

Hay, para irritación de algunos, personas a las que los franceses llaman magros voraces, que se mantienen delgadas aún comiendo mucho, mientras que otros se hacen obesos, comiendo poco. Los genes participan directamente en la patogenia de la tercera parte de las obesidades, como lo demuestran las técnicas de análisis de segregación compleja aplicadas a gemelos (Stunkard y cols., 1967, a, b, 1975). El Instituto Nacional de la Salud de USA confirmó al estudiar a 400 gemelos que los genes jugaban un papel importante en la obesidad y en sus

modalidades, incluso en el aumento del perímetro abdominal que aparece en la mitad de la vida.

Hay numerosos procesos genéticos como muchas oligofrenias, el hipogonadismo, la sindactilia, la polidactilia, etc., en los que la obesidad forma parte del síndrome.

En los animales se han señalado obesidades debidas a un gen dominante. En el ratón la susceptibilidad a engordar con dietas ricas en grasa depende de al menos cinco genes recesivos de los que se conoce su situación cromosómica.

Sin embargo en la mayoría de los obesos, como lo muestran los estudios en árboles genealógicos o en la patología comparada, la herencia es poligénica. Hay numerosos genes, algunos relacionados entre sí, que determinan la susceptibilidad a la obesidad que sólo se manifiestan cuando coexisten factores ambientales exógenos o endógenos. La ausencia de genes de susceptibilidad dificulta la génesis de la obesidad. El 50 al 80% y aún diríamos todos los obesos tienen un componente genético de susceptibilidad. A los genes se debe la asociación familiar ya que el papel del ambiente familiar es escaso. Cuando ambos progenitores son obesos, el 80% de los hijos puede llegar a serlo, mientras que sólo presentan obesidad el 10% de las personas cuyos padres no eran obesos. Carmena (1981) estableció que cuando una personas tenía sus dos progenitores obesos, tiene un riesgo de serlo, el mismo de 8 respecto al que tienen los hijos de padres delgados. La tercera parte de los obesos tienen al menos un progenitor obeso. Casi siempre los niños obesos son hijos de padres obesos y llegan a la edad adulta siendo obesos. El riesgo relativo de un niño de llegar a ser obeso cuando todos los demás miembros de su familia son obesos, es hasta el 27,5% en los varones y el 21,2% en las mujeres. Hay una correlación mayor entre el peso de los padres y el de los hijos cuando estos son naturales que cuando son adoptados (Stunkard y cols., 1986) y hay mayor correlación en los pesos de gemelos univitelinos sobre todo si se crían juntos, que en los bivitelinos o con hermanos no gemelos. Los gemelos monocigóticos, aunque se críen en ambientes separados, mantienen su tendencia a la obesidad (Stunkard y cols., 1990).

Principales genes implicados en la etiología de la obesidad

Gen	*Cromosoma en el que está localizado*	*Péptido*	*Localización del gen equivalente en el hombre*
Gen ob (ratón)	6	Leptina	7q31,3
Gen db (ratón)	4	Receptor para la leptina	1p31
Gen fat (rata)	8	Carboxipeptidasa: codifica una proteína que regula el apetito	11p15
Gen tub (rata)	7	Fosfodiesterasa: controla el color del pelo y obesidad	4q32
Gen agouti yellow (rata)		Proteína ASP	20q11,2
UCP 2	7	Termogenina	11?

En 1999 se descubrió en el ratón y en el hombre el gen POMO que codifica la hormona MSH que administrada a ratones obesos durante unas semanas les normaliza el peso.

9.2. Dieta y obesidad

La obesidad es una enfermedad genética que se manifiesta cuando predomina la ingesta de calorías sobre su consumo pudiendo tener su origen en uno o en los dos platillos de esa balanza. Existe un mecanismo regulador que compensa en cierta medida las desviaciones en uno u otro sentido. La mayoría de los obesos, aún descontando la tendencia, consciente o no, de minimizar la cantidad de alimentos que consumen, no comen excesivamente aunque tienen menor gasto de energía por llevar una vida en extremo sedentaria y sobre todo por alteración de la termogénesis.

En los países que sufren hambruna apenas hay obesos. En los países pobres la obesidad es privilegio de los ricos, pero en los desarrollados

hay relación inversa entre la prevalencia de la obesidad y el nivel socioeconómico. Lógicamente en los países ricos hay más obesos pero en general hay para cada país más obesos en las capas menos cultivadas con menos ingresos y menos comida. Stunkard (1975) en USA encontró esta relación, especialmente en las mujeres debido probablemente al diferente valor social de la esbeltez de la presión social para adelgazar y observó que había más obesidad en las personas que bajaban de estatus que en las que subían.

La obesidad se puede provocar aumentando excesivamente la ingesta calórica y en muchos casos de obesidad existe como antecedente un consumo excesivo durante periodos prolongados, aunque es difícil evaluar la ingesta alimentaria de una persona y su gasto energético. En todos los casos en la obesidad hay o ha habido una ingesta de energía superior al gasto. El exceso de la absorción de calorías, sea cual fuere su origen, respecto a su consumo, ocasiona el cebamiento de acuerdo con la segunda ley de la termodinámica. Tenemos como apoyos a este aserto los siguientes puntos:

1.º La «dieta de cafetería» fue diseñada por Anthony Sciafani a base de pienso complementado con una amplia variedad de alimentos sabrosos y ricos en lípidos del que disponen ad libitum, tales como galletas, pasteles, caramelos, chuletas, coca-cola, leche, leche condensada, queso, panceta, foie-gras, chocolate, etc. Los animales ingieren con avidez, compulsivamente, gran cantidad de aquellos alimentos. La disponibilidad prolongada de la dieta de cafetería produce en ratas obesidad en el 35% de los machos y en el 50% de las hembras, debido al diferente gasto energético de ambos sexos. El regreso a la dieta estándar determina que los animales reduzcan la ingesta, normalizándose el peso.

2.º De forma semejante a lo que ocurre en los roedores, el hombre sometido a exceso calórico se hace obeso. Una sobrecarga del doble o triple de la ingesta calórica habitual, causa obesidad en casi todas las personas con un aumento medio del 26% del peso inicial y con cambios metabólicos y endocrinos iguales a los que ocurren en la obesidad espontánea. Una gran proporción de hombres del mundo occidental come una dieta equivalente a la de cafetería a través de la bollería, hamburguesas, patatas fritas y similares, etc. Es interesante que la obesidad

sigue aumentando en USA, aunque al parecer los americanos han disminuido sus calorías grasas a partir de 1980.

Picasacano y cols. (1978) encontraron que el 34,1% de los niños sometidos a una dieta no controlada tenían al cabo de tres meses sobrepeso mientras que sólo lo presentaron el 25,3% de los que tomaron dieta controlada. A los tres años los porcentajes fueron 25,5% y 1,28% respectivamente.

3.º En la mayoría de los obesos, no se identifica mayor consumo de calorías que en los delgados. Esto podría hacer creer que la dieta no influye en la génesis de la obesidad. Sin embargo, como hemos dicho, el paso de una dieta normal a una excesiva, equiparable a la de cafetería, produce obesidad. Los genes frugales están muy difundidos, pues aunque sean desfavorables como sus consecuencias solo aparecen tardíamente, después de la edad del cortejo y de la reproducción, no se eliminan por selección y ante la amplia disponibilidad de alimentos en los países desarrollados se produce fácilmente obesidad.

4.º Pese a la ley de la isodinamia no es indiferente en la génesis de la obesidad que el exceso de calorías se deba a uno u otro principio inmediato siendo más relevante la proporción de calorías en forma de grasas de la dieta que las calorías totales de ésta. Cuando se comen alimentos grasos, se hace generalmente en la misma cantidad que si tienen otra composición, pero naturalmente contienen más calorías. Una investigación efectuada sobre 11.600 escoceses, demostró que la incidencia de obesidad en aquellos que ingerían muchos lípidos era el triple de aquellos que basaban sus calorías en hidrocarbonados. La mayor parte de la grasa que se ingiere se almacena, para quemarla cuando el glucógeno (cuya reserva energética solo serviría para un día) baja de determinado nivel que varia según las personas, pero en el caso de los obesos con peso estabilizado, la gran mayoría de la grasa de los alimentos se quema compensando la ingesta que pudiera no ser excesiva.

Requejo y cols. (1997) estudiaron la dieta de 210 escolares de 10-13 años de edad (126 varones y 84 mujeres) de la Comunidad de Madrid por medio del «Cuestionario de Registro de Alimentos» (5 días) junto con la técnica de «Pesada precisa» (alimentos consumidos en el comedor escolar), encontrando que los escolares obesos tenían un perfil ca-

lórico más desequilibrado, con mayor aporte de energía por parte de las proteínas ($p<0,05$) y lípidos ($p<0,001$) y un menor aporte a partir de los carbohidratos ($p<0,001$). Asimismo, la densidad en colesterol en las dietas de los escolares obesos fue mayor que en los no obesos ($p<0,05$). La ingesta de cereales, lácteos, legumbres y frutas fue inferior en los niños obesos, mientras que el consumo de huevos fue mayor.

Rocandio y cols. (1997) compararon la historia dietética semanal (método de pesada), obtenida por los padres, con la colaboración de sus hijos, de 18 niños obesos de 11 años con la de 13 de normopeso de la misma edad seleccionados al azar de una muestra de 600 escolares de la ciudad de Vitoria con estos resultados:

	Media de los obesos	*Sigma de los obesos*	*Media de normopeso*	*Sigma de normopeso*
Leche	11	5,4	13,1	4,3
Carnes y embutidos	5,8	2,4	4,8	1,6
Pescados	1,2	0,96	1,1	0,6
Huevos	2,3	1,6	2,1	1,3
Patatas	2,2	1,7	1,8	1,4
Verduras	9,0	6,8	6,3	5,1
Legumbres	1,4	0,8	2,4	1,9
Frutos secos	0,2	0,5	1,0	1,6
Frutas	4,3	3,0	4,4	3,5

	Media de los obesos	*Sigma de los obesos*	*Media de normopeso*	*Sigma de normopeso*
Pan	1,5	0,7	1,5	0,8
Cereales desayuno	4,9	3,9	5,0	3,7
Azúcar y dulces	3,8	2,4	5,5	2,5
Aceite y grasas	26,3	12,4	26,0	10,1
Bollería	2,0	1,8	3,7	2,4
Snacks	3,8	2,4	5,5	2,5
Refrescos	1,1	1,3	1,7	3,0
Café	0,006	0,02	0,1	0,4

Fueron significativas las diferencias del consumo de legumbres ($p<0,05$); de los frutos secos ($p<0,08$); del azúcar y de los dulces

($p<0,07$); de la bollería ($p<0,03$). Fue patente la mayor frecuencia de hacer comidas entre horas de alimentos no aconsejables. Creo que el método no es sensible, que hay que tener en cuenta el sesgo de que en los obesos habrá tendencia a expresar un mayor consumo de alimentos especialmente de los grasos.

5.º Los hábitos alimenticios influyen mucho en la obesidad. Los obesos tienen conductas diferentes de los no obesos ante la presencia de comida (Herman y col., 1975). Los obesos no comen más veces (más bien menos, concentrando sus alimentos en dos y hasta en una comida) que los que tienen normopeso, hábito que favorece la obesidad. La restricción voluntaria de comida en un obeso causa deprivación crónica sin pérdida de peso que le hace perder la esperanza de adelgazar y sucumbe a las demandas del apetito. En muchos obesos ante un estímulo externo se desencadena una exagerada hiperfagia y comen más y vuelven a hacerlo cuando creen que ha transcurrido el tiempo necesario para tener hambre, aunque realmente no la tengan. Esta hiperrespuesta podría deberse a una deprivación psicológica, ya que se esfuerzan en ingerir menos calorías, por motivos estéticos que las necesarias para mantener sus adipocitos en equilibrio lipídico. Se ha supuesto que los obesos atraviesan por fases dinámicas en las que ganan peso especialmente «picando» entre comidas o con ingestas compulsivas (binge) que alternan con periodos en los que el consumo es normal o hasta bajo y no hay aumento de peso. Nosotros pensamos que el organismo tiende a equilibrar la ingesta con el consumo manteniendo estable, en «meseta» el peso. Cuando se altera el equilibrio por exceso de ingesta o por disminución del consumo, se produce otro «brote» de obesidad que termina con otra fase de equilibrio en un peso superior pese a que se reduzca la dieta. En la prevención y en la atención de la obesidad es muy importante evitar estos brotes. Este fenómeno explica el peor pronóstico de las obesidades establecidas en la infancia y en la juventud.

6.º La conducta alimenticia es un aprendizaje que se desarrolla en la infancia. La «externalidad» se debería al aprendizaje de pautas alimenticias familiares; también juega papel la utilización del alimento como expresión de cariño (León y col., 1973), o como gratificación o como compensación de frustraciones sin que existan señales internas de hambre. Muchos obesos comen a cualquier hora, ya que no experimen-

tan una sensación precisa de hambre o la confunden con sentimientos de ansiedad o depresión; en otros, por el contrario, desaparece la sensación de saciedad.

Los hábitos alimentarios y de estilo de vida adquiridos en la infancia tienen una gran influencia en la obesidad y pueden depender de factores psicológicos de los padres. Asi la sobrealimentación de los niños puede deberse al deseo de calmar rabietas o ser la expresión anormal del cariño, como premio o como mecanismo de defensa del yo para justificar el desinterés por el niño, o como un mecanismo de proyección sobre el niño de lo que madres obesas consideran dieta normal. La sobrealimentación infantil sea cual fuere el motivo enseña al niño que la comida es un sistema de recompensa y de calmar sus tensiones.

El estudio epidemiológico de la dieta y su composición como factor de riesgo de la obesidad debe hacerse por el diseño de cohortes para evitar la posible efecto de la obesidad sobre los hábitos dietéticos de la persona. Hay que tener en cuenta que es muy difícil cuantificar la ingesta energética, y aún mas durante largos periodos. Diversos factores, como cambios en el comportamiento alimentarlo de los sujetos en estudio, el conocimiento del gasto según la actividad física tan variable, y la dificultad de conocer el contenido energético exacto del alimento ingerido, pueden afectar la fiabilidad de los resultados.

9.3. Consumo de alcohol

El 98% del etanol ingerido se absorbe y cada gramo produce al quemarse 7 calorías que ahorran el consumo de grasas almacenadas. Además el etanol disminuye hasta un 25% la termogénesis post ingesta en las 24 horas siguientes (Herrera 1994, Castillo 1996) por lo que parece indudable que el consumo de alcohol determina o colabora en la presentación de la obesidad y desde luego de la esteatosis. Sin embargo Colditz y cols. (1991) en 85.000 enfermeras americanas encontraron menor prevalencia de obesidad en las bebedoras. Hay que tener en cuenta que en el alcoholismo crónico hay disminución del peso debido a la anorexia a la falta de interés por todo, incluida la alimentación, salvo para el alcohol, que causa pérdida de proteínas.

9.4. Obesidad yatrogénica

Muchos medicamentos pueden aumentar el peso, en importante medida por aumento de lípidos, aunque gran parte se debe al aumento de agua y de electrolitos. Los glucocorticoides, los neurolépticos, como las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, en especial la amitriptilina, la ciproheptadina, la clorpromazina, la promazina, la trifupromazina, la mepazona, el clorproptixeno, la reserpina y el carbonato de litio (pese a que da mal sabor) a dosis altas y mantenidas al aumentar el apetito aumentan el peso, pueden causar obesidad. La supresión del medicamento suele determinar la disminución del peso. La hidrazida también estimula el apetito.

Los estrógenos, solos o como anticonceptivos, también favorecen el aumento de peso, aunque al parecer existe más una retención hídrica que un incremento de tejido adiposo. Wallace y cols. (1987) vieron que mujeres de 20 a 44 años que tomaban contraceptivos orales, ingerían más calorías que las que no los tomaban, mientras que su IMC y grosor del pliegue tricipial eran significativamente menores. Las mujeres de 45 a 69 años tenían también menor índice de Quetelet. No hubo diferencias en cuanto a la proporción de calorías procedentes de los diversos principios inmediatos. La diferencia entre las usuarias y las que no tomaban contraceptivos orales podría ser atribuida a diferentes estilos de vida.

9.5. Constitución

La obesidad es más prevalente en los pícnicos. Las chicas obesas muestran muy bajo nivel de ectomorfismo que aunque sea ligero parece proteger de la obesidad, la cual está ligada a un tipo físico endomesomórfico.

9.6. Factores psicológicos y obesidad

Hay que diferenciar las alteraciones psicológicas secundarias a la obesidad de los factores psicológicos que pudieran actuar como factores causales a través de la dieta y de la inactividad física. La asociación de

alteraciones psicológicas en la obesidad pueden ser sobrevenida a esta. En general, para atribuirle un papel causal debe exigirse que sean previas al inicio de la obesidad aunque podría ocurrir que el factor psicológico se hubiera hecho aparente solo después de haber aparecido la obesidad o haber sido despertada por esta o por el tratamiento del proceso. No hay una personalidad específica de los obesos.

Resulta evidente que existen diversas situaciones psicológicas que alteran la conducta alimentaria especialmente con incremento de la ingesta.

Muchos obesos tienen obsesión con la comida y con su peso. Ya hemos hablado del valor de la imagen corporal. La mayoría de las personas con obesidad son psicológicamente normales. La neurosis no lleva a la obesidad. Pliner y cols. (1974), y Newsholme (1980) encontraron en los obesos más ansiedad, aunque la cantidad de alimentos consumidos sólo era un poco mayor que en los normales, sin que el comer les calmara la ansiedad; además presentan (Abramson y col., 1972; Lowe y col., 1983) una respuesta más intensa a las emociones, por ejemplo, ante el miedo (Rodin, 1983), con más tendencia a comer entre horas bajo los efectos de una emoción fuerte pero no en las comidas habituales. Pudiera ser que el obeso respondiera con comida a un fondo emocional difuso más que ante una emoción bien caracterizada. Los obesos excitados comen más cuando ignoran la causa de su excitación.

El miedo a la obesidad está asociado a neuroticismo, especialmente en las mujeres obesas jóvenes de clase media y alta, donde la presión para adelgazar es mayor.

No se ha confirmado la relación con trastornos emocionales ni con aumento de los opiáceos endógenos.

La bulimia y la anorexia nerviosa son dos manifestaciones de un mismo trastorno en el que destaca el horror a la obesidad. Suele iniciarse al terminar la adolescencia y afecta especialmente a personas inestables, depresivas con baja autoestima aunque hacen vida social y afectiva normal. El 30% tiene dependencia al alcohol o a otras drogas. Está caracterizada por hacer a la semana una o dos abundantísimas comidas

(atracones) seguidas de remordimientos y de la toma de purgantes, diuréticos, hasta enemas, y sobre todo de la provocación del vómito. El vómito suprime la angustia que tenía y se forma un círculo vicioso en el que no se sabe si vomitan para neutralizar la ingesta o si comen mucho para provocarse el vómito. El desgraciado infante Don Carlos, hijo de Felipe II, sufría cierta inapetencia por la mañana, aunque sólia engullir por la tarde cantidades que hubiesen bastado para dar de comer a tres personas.

El obeso utiliza la comida como el toxicómano la droga. El acto de comer estimula la producción de endorfinas que originan placer y disminuye las tensiones. Al estudiar a los obesos debe evaluarse el grado de placer que obtienen comiendo para poder identificar el papel de las tensiones en su génesis.

Pliner y cols. (1974) y Newsholme (1980) encontraron en los obesos más ansiedad. También presentan (Rodin, 1983; Abramson y col., 1972; Lowe y col. 1983) una respuesta mayor ante estímulos emocionales, pero esta característica podría ser secundaria a la obesidad.

En los adultos el alimento puede funcionar como factor de prestigio o utilizado como instrumento de presión social.

Las frustraciones (duelos, celos, ruptura de la unidad familiar, presiones sociales) pueden causar hiperfagia y obesidad. La neurosis no lleva a la obesidad.

9.7. Ejercicio

La falta de ejercicio, cada vez más extendida como consecuencia del desarrollo, influye de forma notoria en la obesidad, aunque su importancia es menor que la del exceso de alimentos. En el Reino Unido, la obesidad se duplicó entre 1980 a 1991 aunque había disminuido en un 10% el consumo calórico, lo que se relaciona con el sedentarismo. La gasolina, el televisor, los cómodos sillones son factores de riesgo para la obesidad.

9.8. Factores socioculturales

En la génesis de la obesidad intervienen el nivel educativo, el consumo de alcohol, la presencia de enfermedades crónicas, el desempleo, y en las mujeres, el número de hijos. Es sabido que la prevalencia de la obesidad es mayor entre las personas de nivel socioeconómico bajo.

La culturización a través del cambio de estilos de vida modifica la prevalencia de la obesidad. Los cambios en los estilos de vida consecuencia de la urbanización en las últimas décadas pueden ser el origen del aumento de la obesidad en el mundo desarrollado. La influencia del ambiente familiar es débil aunque en él se desarrolla el aprendizaje de las pautas de comida, de la disponibilidad del alimento en la despensa o en la nevera, de la frecuencia de las comidas y la del ejercicio. La frecuencia de la obesidad infantil está en relación inversa con el número de hijos. Epstein y cols. (1996) observaron que el 19,4% de los hijos únicos son obesos, contra el 8,8% de los hijos de familias de más de cuatro hijos.

10. EL APETITO Y SU REGULACIÓN

El organismo regula la ingesta de energía de acuerdo con las necesidades, pero el obeso come más de lo que necesita, lo que no quiere decir que coma mucho.

El apetito es un complejo sistema cuya alteración positiva se exterioriza por hiperfagia y por tanto por obesidad si coexiste con disponibilidad de alimentos; las modificaciones en opuesto sentido ocasionan anorexia y delgadez.

El sistema regulador es muy complejo y sobre él actúan múltiples factores extrínsecos e intrínsecos. Entre los primeros tenemos la organolepsis de los alimentos especialmente su aspecto, olor, expectativa de su sabor y consistencia en la boca, etc. La variedad de las viandas, su prestigio y su densidad calórica (la adición de un 20% de caolín al pienso de las ratas reduce su ingesta, aunque esto podría deberse a un peor sabor) influyen en el apetito de todas las personas pero los obesos

son más sensibles a los estímulos externos y responden exagerada e incontroladamente comiendo innecesariamente. La palatabilidad, es decir, la capacidad de la comida para producir placer, confiere al alimento un papel simbólico, además de favorecer la digestión aumentando la secreción salivar (hacerse la boca agua).

El gusto está influido también por factores internos; numerosos medicamentos como la levodopa, el litio, la insulina, los opiáceos, el metronidazol, las anfetaminas, el captopril con bastante frecuencia, la fenitoina, etc., modifican el sabor de los alimentos haciéndolos desagradables, salados, metálicos o reducen la percepción de sabores agradables como el de los dulces, etc., lo cual repercute en la ingesta de alimentos.

10.1. Leptina

Kennedy sospechó en 1953 que los adipocitos segregaban una substancia capaz de regular la ingesta. Hervey en 1958 encontró en ratas con lesiones en el núcleo ventromedial del hipotálamo y en las parabióticas, una substancia producida por el aumento de grasa, que ocasionaba saciedad. Coleman en 1978 también con parabiosis de ratones sugirió que en el suero habría un factor responsable de la regulación del apetito. Esta substancia actúa en el SNC sobre todo en el hipotálamo, regulando el apetito del que dependen el ingreso de nutrientes y la tasa metabólica, estableciendo un circuito regulador entre el tejido adiposo y el hipotálamo, para controlar el balance energético. Por eso Rohner y cols. (1996) consideraron a esta substancia como «la hormona del tejido adiposo» ya que, además de informar el SNC de la masa de grasa corporal (Collins y cols., 1996; Lönquist, 1996), tiene funciones neuroendocrinas y neurovegetativas: también se le ha llamado «factor de la saciedad», aunque no está aumentado después de comer. El nombre consolidado es el de leptina, del griego leptos, delgado.

El descubrimiento de la leptina hizo pensar que podría resolver el problema de la obesidad. El laboratorio Amgen ofreció a la Universidad de Rockefeller hasta 100 millones de dólares por los derechos de fabricación de leptina.

Zhang y Friedman descubrieron en el ratón el gen Lep ob de 167 codones que se expresa casi exclusivamente en el adipocito de los obesos. Ramírez y Friedman en 1990. Lindpainter en 1995 lo aislaron en el cromosoma 6. De Vos, Zhang y cols. (1994) clonaron e identificaron un gen en el hombre, que presenta un 84% de homología estructural con el gen del ratón y un 83% con el de la rata.

Lindpaitner (1995) halló la mutante SM/Ckc-+ DAC ob11/ob 21 incapaz de codificar leptina y la mutación C57BL6J, en el codón 105, que codifica la producción de una leptina inactiva.

En los roedores se han identificado los siguientes genes relacionados con la obesidad; el «fat», que codifica una enzima que procesa la insulina, hormona que informa que el organismo se ha alimentado, el gen «tubby», el «agouti yellow» que debe su nombre a un cuadrúpedo antillano y el POMO. Los ratones que portan una mutación homozigótica en alguno de ellos aumentan de peso. En el hombre sólo se ha identificado el gen ob aunque es posible que existan homólogos de los fat, tubby, agouti yellow.

El gen de la leptina activado se transcribe a su ARNm, de 4,5 kilobases, el cual sirve de molde para que el adipocito sintetice leptina. La transcripción se realiza casi exclusivamente en el adipocito y depende de la localización de éste.

Podría pensarse que en la obesidad humana, como en la del ratón ob/ob, estaría disminuida la leptina y por ello el apetito del obeso estaría aumentado y su termogénesis disminuida. Se han señalado unos pocos casos de obesidad humana debida a defectos en el gen ob que confirman el papel regulador de esta para los niveles de ingesta. Caro y cols. (1996) encontraron en el hombre una mutación del gen de la leptina en el que la guanina estaba cambiada a adenina con lo que la valina en posición 94 era sustituida por metionina. Montague y cols. (1997) encontraron en dos paquistaníes delección de guanidina del codón 133 que daba lugar a una leptina de 121 aminoácidos. Strobel y cols. (1998) observaron en un turco obeso con muy escasa leptina una mutación en el codón 105 (que también presenta el ratón ob/ob) que determinaba la sustitución de Arginina por Triptófano en la leptina sin modificación del número de aminoácidos pero esta leptina no se segrega del adipocito.

Medias de leptina sérica observadas en pacientes obesos (Schüller y Serrano, 1998)

Autores y año del trabajo	*Valor medio en nanogramos por ml*	*Desviación*	*Observaciones*
Considine (1996)	31,3	24,1	
Dagogo-Jack (1996)	37,2	3,6	
Hassink (1996)	38,6	21	
Hosoda (1996)	43	9,4	
Sinha (1996)	41,7	9,0	
Sinha (1996)	30,8	6	(en obesos con NIDDM)
Serrano y cols. (1996)	29,32	6,3	
Cuatrecasas y cols. (1997)	35,2	2,4	

Así pues, la mayoría de los casos de obesidad humana no se debe a déficit de leptina (Maffei y cols., 1995; Haffner y cols., 1996; Mercer y cols., 1996; Considine y cols., 1996), sobre todo en la mujer. Este hecho debe interpretarse como el resultado del intento compensador ante la incapacidad de actuar de la hormona por ausencia o defecto de su receptor o por una alteración posterior a éste.

La actividad del gen de la leptina está regulada, al menos, por estos factores.

1.º Los glucocorticoides naturales o sintéticos. La dexametasona estimula la expresión del ob-RNAm, como se ha visto, por northern blot, utilizando la sonda específica oligonucleotídica complementaria 5'GGTCTGAGGCAGGGAGCAGCTCTTGGAGAAGGC-3') marcada con un ligando simple de digoxigenina en el extremo 5' terminal.

2.º La insulina es el más importante estimulador de la expresión del gen ob (Cusi, 1995; Zimmet y Collier, 1996). La hiperleptinemia puede a su vez (Hallas y col., 1995) disminuir la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina está muy relacionada con la leptinemia. La resistencia a la insulina aumenta la leptinemia en los delgados y sobre todo en los obesos. La leptina mejora la sensibilidad a la insulina en casos de resistencia a esta hormona.

3.º La norepinefrina disminuye o no modifica la actividad del ARNm de la leptina.

4.º La ingesta sobre todo de grasa, el disbalance positivo de la energía (Rink, 1994; Lindpainter, 1995; Conside, 1995) y la concentración en sangre de los AGL,. incrementan rápidamente la actividad del ARNm ob y la secreción de leptina por el tejido adiposo reduciendo la ingesta y el peso. El aumento de los AGL disminuye la ingesta manteniéndose el gasto energético con disminución de la expresión del gen ob e importante de los niveles de leptina, con un incremento transitorio de los glucocorticoides; este efecto no se produce a través del neuropéptido y cuyos niveles en los núcleos hipotalámicos no se modifican.

5.º La antigua teoría lipostática apoyada por Mayer, Kennedy, Garrow consideraba que se produce saciedad cuando aumentan las reservas grasas. Los animales forzados a engordar artificialmente por la administración de insulina o cebándolos por una fistula gástrica, disminuyen la ingesta cuando pueden comer libremente, cuando se vacían los adipocitos hiperplásicos y aún más los hipertróficos aumentan el ARNm ob y la secreción de leptina por el tejido adiposo pero cuando se vacían de grasa. Aumenta sobre todo en la obesidad hipertrófica, de forma exasperante, el ansia de comer.

6.º La hiperglucemia, incrementa la expresión del gen ob en el tejido adiposo, existiendo cierta correlación de la glucemia con la leptinemia (Haffner y cols., 1996; Sinha y cols., 1996).

7.º El lipopolisacárido de la pared bacteriana así como el TNF y la IL-l, aumentan la expresión del gen ob (Grunfeld y col., 1996) y la producción de leptina que explican la anorexia y la pérdida de peso que se presenta en muchas infecciones.

8.º Las dietas hipocalóricas, el ayuno, incluido el de la anorexia nerviosa y el frío (Sinha y cols., 1996; Lönquist, 1996; Hardie, 1996) disminuyen enseguida la leptinemia en los obesos moderados.

9.º El ejercicio intenso reduce la síntesis de leptina, disminución que pudiera frenar la maduración y el desarrollo del ovario tal vez a través de los receptores de IGF-L.

10.2. Receptor de la leptina

El receptor de la leptina es una proteína que como otros receptores de citocinas, pertenece a la clase 1 (Kashimoto). Tiene seis isoformas denominadas Ob-Ra, b, c, d, e y f que se diferencian por la longitud de la porción intracitoplásmica. Las alteraciones en los mediadores de la acción de la leptina causan resistencia a la leptina (Chen y cols., 1996; Lee y cols., 1996, y Chua y cols., 1996) obesidades precoces graves.

La leptina se une con su receptor Lepta en el hipotálamo, hipocampo, tálamo y en la corteza, a los que informa de la grasa corporal, del tamaño del adipocito y del número de estos, inhibiendo al neuropéptido orexígeno Y (NPY) y de este modo regulan el apetito, y en consecuencia la adiposidad (Cusin y cols., 1995).

La obesidad humana por mutaciones del gen ob-R es excepcional. Godota y cols. (1997) con el Sensitive Reverse-PCR utilizando ARN de linfocitos no encontraron ninguna mutación del gen ob-R asociada con obesidad ni con diabetes. Es posible que algunos casos de obesidad extrema y hasta monstruosa en el hombre se deban a mutaciones y polimorfismos del receptor que disminuye el paso de leptina al l.c.r. y que impida la actividad de la hormona y que los demás obesos (Haffner y cols., 1996) presentarían en mayor o menor grado resistencia a la leptina. Los ratones db/db son resistentes a la acción de la leptina aún inyectada en los ventrículos y requieren diez veces más leptina para promover una pérdida de peso como si los lepta neuronales no captaran la leptina o no siguieran transmitiendo el mensaje.

Además de la leptina hay evidencia de que interviene en la regulación del apetito a nivel del hipotálamo, el monóxido de carbono. También juega un papel importante la proteína GLP-1 que informa al cerebro de las ratas cuándo deben dejar de comer o que parece que también interviene en el hombre.

10.3. Centros hipotálamicos

Si la leptina actúa en receptores hipotálamicos, es lógico pensar que al menos algunas obesidades se deban a lesiones y a alteraciones de las

neuronas hipotalámicas que intervienen en el apetito. En 1951, Anand y Brabeck sugirieron que en el hipotálamo existirían unos centros reguladores del apetito que adecuarían la ingesta al gasto y por tanto manteniendo equilibrado el contenido de la grasa en el organismo. La excitación de los centros con electrodos o su lesión específica, por ejemplo, con orotioglucosa permite confirmar que el hipotálamo regula el apetito, la saciedad y el gasto energético.

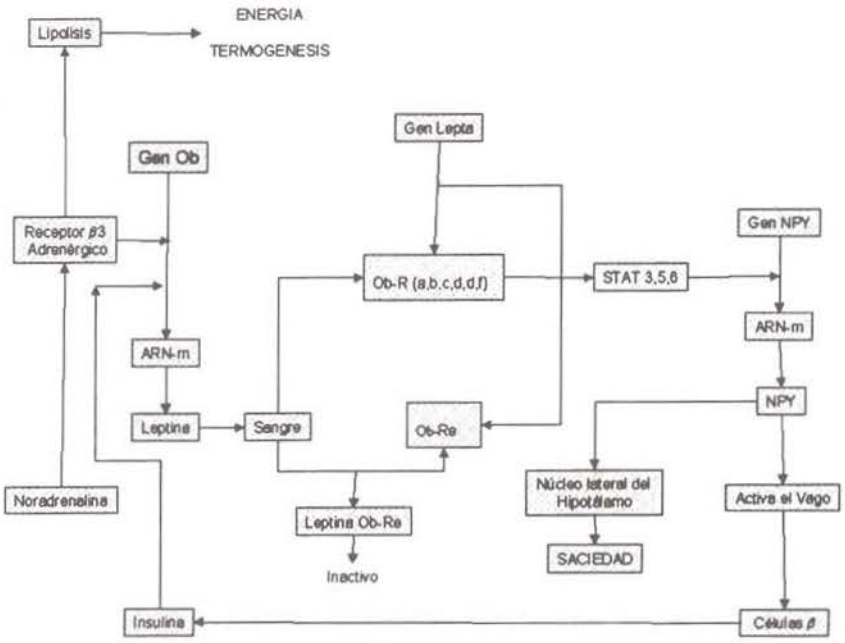


Figura 1.

10.4. Otras funciones de la Leptina

La leptina se sintetiza en el trofoblasto y la materna atraviesa la placenta. En el cordón se encuentra a una concentración de 40 o más ng/ml o sea elevada para estimular junto con la fetal el desarrollo del feto. La leptina juega un importante papel en el crecimiento y desarrollo del este. La leptina es una hormona del desarrollo; a través del NPY hace

madurar al eje hipotálamo-hipófisis. En la pubertad el aumento de la masa grasa origina elevación de leptina y esta la maduración sexual. La administración de leptina corrige la esterilidad de ratas hembra ob/ob. Para que se produzca la pubertad se requiere suficiente grado de nutrición (las niñas que danzan o las atletas tienen pubertad retrasada y en las anoréxicas no se presenta la menarquia) Frisch y col. (1970) propusieron que se necesitaba para la pubertad un nivel crítico de grasa, actuando como nexo entre el deposito lipídico y el hipotálamo la leptina. El hombre obeso por déficits de leptina o de su receptor es inmaduro sexualmente presumiblemente por defectos en la activación del hipotálamo.

Además de esas funciones la leptina actúa sobre muchos órganos cuyas células disponen de R lepta, tales como el hígado, el pulmón, el corazón, el testículo, el ovario, el riñón, el bazo y el propio tejido adiposo (Zhang y cols., 1994; Tartaglia y cols., 1995; Caro y cols., 1996; Mercer y cols., 1996).

10.5. Otros factores que modifican el apetito

El estrés causa anorexia. El factor liberador de la corticotropina (CRF), neuropéptido del cerebro de los mamíferos, está implicado en la respuesta al estrés. Liberada en el sistema portal de la hipofisis estimula la liberación de ACTH y esta la de glucocorticoides. La administración central de CRF estimula a la vigilia, la actividad cardiovascular, la motórica, y como el estrés induce ansiedad y anorexia con independencia de la activación del ACTH. El CRF actúa sobre los receptores CFR1 y CFR2. La urocortina es un neuropéptido de la misma familia que la CRF capaz de unirse al CFR1 pero con gran afinidad para el CFR 2 y es más potente supresor del apetito que el CFR con menos efectos activadores y ansiedad. Una dosis de 10 nanogramos en ventrículo de las ratas disminuye mucho la ingesta de alimentos. Spina y cols. (1996) le atribuyen papel en la respuesta del apetito al estrés.

La abstinencia tabáquica aumenta el apetito que la nicotina había disminuido, mejora la sensibilidad gustativa y la atracción organolépto-

ca de los alimentos y suprime el efecto agonista de la nicotina sobre los receptores 01 incrementando el gasto energético.

10.6. Gasto de energía

El segundo componente del equilibrio del depósito de grasa es el gasto energético. Si supera al de las calorías ingresadas se produce delgadez y si es menor causa obesidad. El gasto energético equilibra los posibles excesos de la ingesta y explica que los animales y algunas personas, aún comiendo mucho, no engorden. Neumann ya observó que se mantenía constante su propio peso con independencia de las calorías que ingiriera. La constancia del peso que mantienen muchas personas depende, de forma muy importante, de su capacidad de modular el gasto de energía para compensar el exceso de calorías ingeridas, dada la variabilidad de la ingesta.

El organismo utiliza las calorías procedentes de la dieta, menos la fracción no absorbida que se elimina por las heces y los metabolitos no quemados por completo que se excretan por el riñón. Las calorías absorbidas se emplean para el desarrollo y para efectuar las funciones orgánicas entre ellos el trabajo externo. Las reservas energéticas dependen de la energía ingerida menos la suma del calor residual, el consumido en las funciones orgánicas, más las calorías dispersadas.

10.7. Lipogénesis

Los adipocitos blancos y pardos pueden captar triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL circulantes pero también toman AGL y desde la glucosa pueden forman ácidos grasos y lípidos de los que el 90% son triglicéridos. La función básica de los adipocitos blancos es la lipogénesis y la lipolisis para proporcionar AGL al organismo, procesos regulados por la lipasa hormono-sensible. Los adipocitos blancos tienen mucha ATP sintetasa (los pardos poca), y disponen de mecanismos para escindir el ATP produciendo ADP y energía utilizable en el trabajo celular.

El tejido adiposo de cada tejido tiene una composición específica.

La insulina estimula la lipogénesis porque aumenta la entrada de glucosa en el adipocito, activa a la lipoproteinquinasa e inhibe a la lipasa hormono-sensible.

Los componentes del gasto energético cuya disminución no compensada con la de la ingesta deberían determinar obesidad son:

1.º El metabolismo basal que supone más de la mitad del gasto. Es el gasto que experimenta la persona en el máximo reposo posible (en ayunas, relajado, sin haber fumado y en un ambiente térmico equilibrado). El metabolismo basal es alto en el niño y en el adolescente, se mantiene estable hasta los 35 años para descender posteriormente un 0,5% anual salvo en la gestación y en la lactancia durante las cuales aumenta. La mujer tiene un 5 a 7% menos metabolismo basal que el varón pues a igual peso tiene mas grasa y menos músculo. Podría pensarse que el obeso tuviera un menor metabolismo basal, ya que sus hematíes tienen menos y menos activas bombas de sodio, pero aún expresándolo por unidad de masa, lo tiene aumentado.

2.º La actividad física es un componente importante del gasto termodinámico o energético e interviene en el mantenimiento del peso y en la composición corporal ya que consume calorías, pero de forma modesta, y además disminuye la termogénesis facultativa. La mayoría de los obesos tienen disminuida su actividad física por lo que es difícil cuantificar la participación de esta reducción en la génesis de su obesidad. El esfuerzo y por tanto el gasto energético, está aumentado en el obeso ya que tiene que movilizar un peso mayor. No debe pretenderse rebajar el peso mediante fuertes ejercicios, pues la pérdida de peso (descontando la del agua perdida por la sudoración) apenas supone pérdida energética. El ejercicio es muy conveniente para el obeso pues previene y apoya el tratamiento de la obesidad, mejora la salud y fortalece la voluntad y la disciplina tan importantes para mantener dietas restrictivas. Carmena nos da en esta tabla el gasto aproximado en kilocalorías de diversos ejercicios realizados en 30 minutos según el peso de la persona:

Tipo de actividad	*Persona de 60 kg*	*Persona de 70 kg*	*Persona de 80 kg*	*Persona de 90 kg*	*Persona de 100 kg*
Andar a 4,5 km a la hora	114	126	138	153	165
Correr a 10 km por hora	342	393	447	498	552
Ir en bicicleta a 14 km por hora	177	204	231	258	285
Jugar al golf	150	174	195	219	243
Jugar al tenis	192	222	252	282	312
Natación al crawl	228	261	297	330	366
Esquí de fondo	252	291	330	369	408
Jugar al baloncesto	143	282	318	357	396

3.º Termogénesis inducida por la dieta. Este fenómeno llamado anteriormente «acción dinámico específica» es el consumo de calorías causado por la digestión, absorción y metabolismo intermediario. Se traduce por una elevación transitoria del metabolismo en el postprandio que se disipa como calor. Supone el 9% de las calorías de las grasas, el 12% de las de los hidrocarbonados y el 20% de las de las proteínas. Los obesos tampoco tienen aumentada la termogénesis inducida por la dieta salvo aquellos que tienen resistencia insulínica, pues la glucosa se metaboliza lentamente obviando la producción de calor. La termogénesis inducida por la dieta se produce en los adipocitos TAP, que se activan, asemejándose en tamaño, forma y composición a la del TAP de los animales sometidos al frío. Al sustituir la dieta de cafetería por pienso normal el TAP involuciona.

4.º Termogénesis inducida por el frío. Todos los componentes del gasto energético liberan calor, disminuyendo la eficiencia del sistema energético. En un motor, el calor es un producto indeseado ya que disminuye la eficiencia de la máquina, pero en biología el calor es tanto o más importante que el trabajo logrado al quemarse los nutrientes. Los mamíferos y las aves son los únicos animales que han desarrollado la capacidad de mantener su temperatura en torno a los 37ºC en la que las reacciones bioquímicas se efectúan más eficientemente, con independencia de la temperatura ambiental. La homeostasis exige un equilibrio entre la energía ingerida en la dieta y la termogénesis producida en la oxidación de los nutrientes y la ulterior disipación del calor que además sirve para reducir y evitar la obesidad que produciría una ingesta energética excesiva.

10.8. Regulación de la termogénesis

La termogénesis facultativa es decir la inducida por la dieta y por el frío se adaptan para mantener normal el depósito de grasa, de modo que el cebamiento aumenta la termogénesis por la dieta y por el frío.

Para obtener energía, las células oxidan moléculas orgánicas. La transferencia de electrones hasta el oxígeno es una secuencia de procesos que realizan una serie de citocromos localizados en la membrana mitocondrial interna. La mayoría de las células solamente oxida sustratos cuando requiere energía para procesos sintéticos o reparadores. El músculo esquelético sigue este patrón pero, para producir calor con fines termorreguladores, intensifica el ritmo de las oxidaciones haciendo que el proceso contráctil rompa cantidades elevadas de ATP. Los ácidos grasos liberados de los trialcilgliceroles de los adipocitos blancos o de las lipoproteínas circulantes o sintetizados a partir de glucosa en el propio tejido adiposo marrón son el substrato que se oxida en la termogenesis, aunque los adipocitos estimulados del TAP también oxidan a la glucosa y a los aminoácidos. La desviación de la energía de la dieta hacia la termogénesis facultativa se efectúa en ambientes fríos por el temblor, es decir, por la sucesión rápida de contracciones y relajaciones sucesivas de la musculatura esquelética sin producción de trabajo dando tiempo a que intervengan otros mecanismos termorreguladores; es una termogénesis de emergencia. La termogénesis más importante se realiza por los ciclos de sustratos y por la oxidación ineficiente de los mismos.

a) Los «ciclos de substratos» son aquellas reacciones que pueden funcionar en un determinado sentido si sólo está presente la enzima correspondiente pero si existen las dos enzimas el metabolismo en ambos sentidos se dirige en relación a la proporción en la que están las dos enzimas. Estos ciclos extraen la energía del ATP y permiten obtener adaptativamente mucho calor. Entre esos ciclos tenemos los que intervienen en la gluconeogénesis y en la glucólisis, los de la glucosa/glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato/fructosa-1.6-disfosfato, piruvato/fosfoenolpiruvato) o en el metabolismo nitrogenado (glutamina/

glutamato, adenosina/adenosina monofosfato) o en el de los ácidos grasos (acetilCoA/acetato, acilCoA/ácido graso).

b) En la «oxidación ineficiente» de los substratos la energía no se aprovecha para un trabajo sino que pasa a calor que se disipa. Este mecanismo persiste en las personas curarizadas en las que no se produce temblor, cuando están expuestas al frío.

La termogénesis facultativa tiene lugar casi exclusivamente en el tejido adiposo pardo o marrón o «tejido termogénico» En 1551 Conrad Gessner describió una masa adiposa parda situada en el área interescapular de la marmota que luego se encontró en otros mamíferos hibernantes por lo que se la llamó glándula hibernante, que proporciona calor al terminar la hibernación. En los recién nacidos, el TAP se localiza básicamente en el mediastino y en el área subescapular, en donde se puede identificar macroscópica y microscópicamente por la distribución multilocular de la grasa en los adipocitos. El TAP constituye el 1 al 5% del peso corporal. En el adulto no se identifica macroscópicamente pues esta distribuido en pequeñas masas dispersas como pequeños islotes de adipocitos en el tejido adiposo blanco que solo se detectan por la inmunohistoquímica especialmente en el área axilar y perirrenal del hombre.

Smith hacia 1962 al medir el consumo de oxígeno de animales expuestos al frío, vio que la grasa parda era un órgano termogénico que intervenía en el calentamiento de la marmota y de otros animales hibernantes al despertar y luego Dawkins y Hulls, calcularon que un kg de tejido adiposo pardo produce 350 joules por segundo o sea unas 1.400 calorías. El tejido adiposo pardo posee una extraordinaria capacidad metabólica y oxidativa y sus lípidos se consumen *in situ* para generar calor, su principal actividad, como descubrieron Himms-Hagen y cols. en 1978.

Los adipocitos pardos típicos son multiloculares con numerosas gotitas de grasa en lugar de la única vacuola que llena casi toda la célula de los adipocitos blancos, por lo que los enzimas hidrolíticos disponen de mayor superficie de ataque sobre los triglicéridos, disponen de numerosas mitocondrias con muchas crestas, que le confieren una elevada capacidad oxidativa y con muchos citocromos a los que debe su coloración parda. Las mitocondrias del tejido adiposo marrón pueden tener

respuestas termogénicas diferentes tanto en la sobrecarga calórica como ante la privación de alimento. Los adipocitos del TAP tienen poca ATP sintetasa y carecen de vías para escindir el ATP produciendo ADP. Entre los adipocitos hay abundantes «gap junctions» que permiten intercambiar nutrimens y reguladores entre ellos. Existe una buena correlación entre la actividad del tejido y el número de gap junctions presentes.

Para producir calor los adipocitos pardos deben captar ácidos grasos y metabolizarlos in situ. Por su actividad termogénica interviene mucho más que el tejido adiposo blanco, en la regulación de la composición corporal alterada en los ratones ob/ob y en los db/db. Contienen elevada concentración de UCP. Si el organismo pasa por un periodo largo de inactividad los adipocitos pardos toman el aspecto de los blancos, con una sola gota lipídica.

El fallo en la función del TAP origina obesidad, aunque las diferencias en la termogénesis inducida por el frío observadas entre obesos y delgados respecto a ellos son insignificantes.

La efedrina, agonista adrenérgico, aumenta un 4 a 7% el metabolismo a través de activar a los adipocitos pardos. El defecto de la función termogénica del TAP puede causar obesidad al no poderse transferir la energía alimentaria en la producción de calor en respuesta al frío y debido a no quemar más energía de los alimentos como respuesta a la sobrealimentación. La eficiencia del gasto de la energía varía mucho según la especie. Dentro de la especie humana hay amplias diferencias interindividuales. Algunos obesos la tienen muy elevada, pero es posible que sea defectuosa en otros que responden peor a la noradrenalina; algunos obesos tienen menos bombas de sodio y son menos activas como se ve en sus hematíes y lo mismo debe ocurrir en los adipocitos con ahorro energético, pero este hecho no se da en todos los obesos.

11. LIPÓLISIS

En los adipocitos pardos el receptor o aceptador específico de la noradrenalina es el beta3-adrenoaceptor o RAß3. La noradrenalina inicia el proceso que culmina con la activación de la lipasa que libera

ácidos grasos de las gotitas de triglicéridos, aumenta la tasa metabólica y el consumo de oxígeno. Los AGL se oxidan produciendo calor que es la función principal del TAP. Las alteraciones del Raß3, causan una respuesta inadecuada del adipocito. Walston (1995), encontró en todas las poblaciones que estudió, salvo en los Nauru y con gran frecuencia en los japoneses, fueran o no obesos, una RAß3 en la que el triptófano sustituía a la arginina en posición 64, lo que se asociaba con diabetes no insulino dependiente de comienzo temprano, hiperinsulinemia, obesidad grave incluso mórbida, disminución de la lipoproteinlipasa y por tanto reducción de la lipolisis, menarquia precoz y elevada prevalencia de cardiopatía coronaria. Igualmente Proenza y cols. (1997) encontraron en Turquía que las personas con IMC alto, en las que el RAß3 presentaba la misma modificación tenían mas alta la colesterolemia y la triglicéridemia, que aún era mayor si coincidían con el polimorfismo PvuII de la lipoproteinlipasa, sugiriendo que estos genes jugarían un papel en las complicaciones metabólicas de la obesidad.

La leptina, además de su papel regulador del apetito, reacciona con el RAß3. Si falta o es defectuosa, la interacción entre la leptina y el beta3-adrenoaceptor por fallos en una u otra molécula no se activa la lipolisis y se produce obesidad. La resistencia a la leptina puede deberse a alteraciones del RAß3. Los animales genéticamente obesos como los ratones ob/ob, db/db o las ratas fa/fa tienen defectos de la leptina que causa hiperfagia de intensidad variable, pero su obesidad se debe fundamentalmente a fallos del TAP, lo que hace disminuir la termogénesis adaptativa a la dieta y al frío. El ratón ob/ob que ya al nacer tiene la mitad de TAP que los normales empieza a engordar solo a partir de las 2 semanas, y ya es grande a las 4 semanas, época en la que los ratones tienen hiperfagia sin aumento de la termogénesis. La obesidad no se debe a la hiperfagia pues progresa aunque se restrinja la ingesta.

El principal componente de la membrana interna de las mitocondrias es la proteína específica UCP-1, que es la proteína desacopladora (*uncoupling protein*) o termogenina. Es un polipétido que se asocia al RAß3 actuando como intermediario responsable de la gran actividad termogénica de la TAP. La UCP-1 pesa 32 kD, tiene 306 aminoácidos dispuestos en siete dominios transmembranales codificados cada uno por un exón del gen UCP. Strosberg logró en 1997 transferir a células ováricas

del hámster chino y a las células hepáticas de embrión K 293 el gen de la proteína del Raß3. La dieta de cafetería mantenida 180 días, induce en los machos un sobrepeso del 35% y en las hembras del 50% y al volver a la dieta estándar las hembras pierden un 18% de su peso y los machos el 12% siguiendo con mas peso los machos. La diferencia en las respuestas de los dos sexos se debe a que su termogénesis en la conexión entre Raß3 y UCP funciona de modo diferente. La pérdida de peso en las hembras se acompaña de aumento de las UCP y de la actividad «GDP-binding» mientras que en los machos disminuye la UCP.

12. BIBLIOGRAFÍA

(1) ABRAMSON, E.E.; WUNDERLICH, R.A. (1972): Anxiety, fear and eating: a test of the psychosomatic concept of obesity. *J. Abnorm Psychol.* 79: 317-321.

(2) ALASTRUÉ, A.; SITGES, A.; JAURIETA, E. (1982): Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med. Clin. (Barc)* 78: 407-415.

(3) ARANCETA, J.; PÉREZ, C.; MARZANA, I.; EGILEOR, I.; GONZÁLEZ DE GALDEANO, L.; SÁENZ DE BURUAGA, J. (1994): Encuesta de nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Tendencias de consumo alimentario, indicadores bioquímicos y estado nutricional de la población adulta. Vitoria: Servicio de Publicaciones Gobierno Vasco.

(4) BUILD AND BLOOD PRESSURE STUDY (1959): Chicago, Society of Actuaries (1960), vol. I, Build Study (1979). Chicago, Society of Actuaries (1980).

(5) CARMENA, R. (1981): Obesidad: clasificación, diagnóstico y mecanismos patogénicos. *Medicine* 18: 37-50.

(6) CARO, J.F.; SINHA, M.K.; KOLAZINSKI, J.W. y cols. (1996): «Leptin: The tale of an obesity gen». *Diabetes* 45, 155-1462.

(7) CHEN, H.; CHALAT, O.; TARTAGLIA, A. y cols. (1966): «Evidence that the diabetes gen encodes the leptin receptor: identification a mutation in the leptin receptor in db/db mice». *Cell* 84, 491-495.

(8) CHUA S.C.; CHUNG W.K.; WU-PENG X.S. y cols.: «Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutation in the ob (leprin) receptor». *Science*, 1996, 241, 994-996.

(9) CONSIDINE, E.L.; CONSIDINE, R.V.; SIBHE, M.K.; HEIMAN, M.L. y cols. (1996): «Serum immunoreactive leptin concentration in normal weigth and obese humans». *N. Engl. J. Med.* 334, 292-295.

(10) CUSI, N.L.; SAINSBURY, DOYLE, P.; ROHNER, F. (1995): «The ob gene and insulina. A relationship leading to clues to the understanding of obesity». *Diabetes* 44, 1467-1470.

(11) DURNIN, J.V.G.A.; WOMERSLEY, J. (1974): Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements in 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br. J. Nutr.* 32: 77-97.

(12) EPSTEIN, L.H.; COLEMAN, K.J.; MYERS, M.D. (1996): Exercise in treating obesity in children and adolescents. *Med. Sci. Sports Exerc.* 28: 428-435.

(13) GARN, S.M.; CLARK, D.C. (1970): Nutrition, Growth, Development and maturation: Findings from the Ten-State Nutrition Sui-vey of 1968. *Pediatries,* 1975; 56,2.

(14) GARN, S.M.; CLARK, D.C. (1976): Trends in fatness and the origins of obesity. *Pediatrics* 57: 443-456.

(15) GARN, S.M.; CLARK, D.C. (1975): Nutrition, growth, development and maturation. Findings from the ten state nutrition survey of 1968-1970. *Pediatrics* 56:306-314.

(16) GRUNFELD, C.; ZHAO, C.; FULLER, J. y cols. (1996): «Endotoxin and cytokins induce expression of leptin, the ob gens products in hamster». *J. Clin. Invest.* 97 (9), 2152-7.

(17) HAFFNER, S.M.; STERN, M.P.; MIETINEN, H. y cols. (1996): «Concentration of Leptin in diabetics and no diabetics mexico-americans». *Diabetes* 45 822-824.

(18) HALLAS, J.L.; GAPIERASA, K.S.; MAFFEI, A. (1995): «Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene». *Science* 269, 543-546.

(19) HARDIE, L.J.; TAYNER, D.V.; HOLMES, S.; TRAYHUM (1996): Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker fa/fa rats as mesured by Elisa». *Bioch. Biophys. Res. Commun* 223 660-5.

(20) HERMAN, C.P.; POHVY, J. (1975): Anxiety, restaint and eating bahavior. *J. Abnorm Psychol.* 84: 666-672.

(21) HERVEY, G.R. (1958): «The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats». *J. Phisiology* 145, 336-352.

(22) KARPOWITZ, R.H.; ZEIS, F.R. (1975): Personality and behavior differences of obese and nonobese adolescents. *J. Consult. Clin. Psychol.* 43: 886-891.

(23) KENNEDY, G.C. (1953): «The rol of the depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat». *Proc. R. Soc.* 140, 578-592.

(24) KNITTLE, J.L. (1972): Obesity in childhood: a problem in adipose tissue celluiar development. *J. Pediatr.* 81: 1.048-1.049.

(25) KUCZMARSKI, J.R.; FLEGAL, K.M.; CAMPBELL, S.M.; JOHNSON, L.C. (1994): The national health and nutrition examination surveys 1960-1991. *JAMA* 272:205-211.

(26) LEAN, M.J.; MANN, J.L. (1991): «Obesity, body fat distribution and diet in the actiology of non insulin dependent diabetes mellitus». In Textbook of Diabetes. Pickup J. and G. Williams (eds.), Blackwell S. P. Oxford 1, 20, 181-191.

(27) LEE, G.H.; PRAENCA, R.; MONRTEZ, J. y cols. (1996): «Abnormal splicing in the leptin in receptor in diabetic mice». *Nature* 379, 632-635.

(28) LEON, G.R.; CHAMBERLAIN, K. (1973b): Comparison of daiiy eating habits and emotional states of overweight persons soccesful or unsuccessful in maintaining a weight loss. *J. Consult. Clin. Psychol.* 41: 108-115.

(29) LEON, G.R.; CHAMBERLAIN, K. (1973a): Emotional arousal, eating patterns and body image as differential factors associated with varying success in maintainінga weight loss. *J. Consult. Clin. Psychol.* 40: 474-480.

(30) LINDPAINTER, K. (1995): Finding an obesity gene. A tale of mice and man. *N Engl. J. Med.* 10:679-680.

(31) LÖNQUIST, F. (1996): «The obese (ob) gene and its product leptin: A new route toward obesity treatment in man? *Q. J. Med.* 89, 327-332.

(32) LOWE, M.R.; FISHER, E.B. (1983): Ernotional reactivity, emotional eatingand obesity. A naturalistic study. *J. Behav. Med.* 6: 135-149.

(33) MAFFEI, M.S.J. (1995): Ravussin y cols. «Leptin levels in human and rodent. Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjets». *Nature Med.* 1, 11, 1155-1165.

(34) MCDONALD, S.M.; REEDER, B.A.; CHEN, Y.; DESPRES, J.P. (1997): Obesity in Canada: a descriptive analysis. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can. Med. Assoc.* 57 (Supl 1): 3-9.

(35) MERCER, J.G.; HOGGARD, M.; WILLIAMS, L.M. y cols. (1996): «Localization of leptin receptor MRNA and the Long form variant splice (ob-Rb) in mouse hypothalamo and adyacent brain regions by in situ hybridation». *FEBS Letter* 387, 113-6.

(36) MONTAGUE, C.T.; FARONGUI, L.S.; WHRREH, M.A. y cols. (1997): «Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans». *Nature* 387, 903-907 (67b).

(37) NEWSHOLME, E.A. (1980): A posible metabolic basis for the control of body weight. *N. Engi. J. Med.* 302: 400-405.

(38) PICASACANO, J.C.; LICHTER, H.; KITTER, J.; SIEGA, A.P. (1978): An attempt at prevention of obesity in infancy. *Pediatrics* 61: 360-364.

(39) PLINER, P.; MEYER, P.; BIANKSTEIN, K. (1974): Responsiveness to affective stimuli by obese and normal individuas. *J. Abnormal Psychol.* 83: 74-80.

(40) QUILES, J.; VIOQUE, J. (1996): Validez de los datos antropométricos declarados para la determinación de la prevalencia de la obesidad. *Med. Clin. (Barc)* 106: 725-729.

(41) RAMIREZ, Y.; FRIEDMAN, M.I. (1990): Dietary hyperphagia in rats: Role of fat, carbohydrate and energy content. *Physiol. Behav.* 47:1157-1163.

(42) RINK, T.J. (1994): In search of a saciety factor. *Nature* 372:406-440

(43) RODIN, J. (1983): Obesidad. En: Maser JD, Seligman MEP, Ed. Modelos experimentales en psicopatología. Madrid, ed. Alhambra 27-63.

(44) ROHNER, D.; JEANRENAUD, B. (1996): «Obesity, Leptin and the brain». *New Eng. J. Med.* (Editorial), 324-325.

(45) SCHÜLLER, A.; SERRANO, M. (1998): Resistencia ionsulínica y obesidad. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* 115, 83-108.

(46) SEIDELL, J.C.; DEERENBERG, I. (1994): Obesity in Europe. Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmaco Economics* 5 (Supl. 1): 38-44.

(47) SERRA, L.; RIBAS BARBA, L.; GARCÍA CLOSAS, R. (1996): Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-1993). Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.

(48) SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD (SEEDO) (1996): Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudio epidemiológicos. *Med. Clin.* (Barc) 107: 782-787.

(49) SERRANO RÍOS, M.; GABRIEL, R. y cols. (1996): «Fasting leptin levels in a spanish population. Relationship to obesity related anthropometiic measurement, insulin and Prosulin serum levels». Eight European Congress on Obesity.

(50) SINHA, M.K.; OHANNE, J.P.; HEIMAN, M.L. y cols. (1996): «Nocturnal rise in Leptin, obese and non insulin dependent diabetes mellitus subjets». *J. Clin. Invest.* 97, 1344-47.

(51) SMITH, P.; BOYEC, W. (1977): Prediction of body denstty and lean body weight in females 25-37 years oid. *Am. J. Clin. Nutr.* 30:560-564.

(52) SOCIETY OF ACTUARIES (1979): Buiit Study. Chicago, Society Actuaries and Association of Life Insurance Medical Directors.

(53) SPINA, A.; MERLO; CHAN, R.K. y cols. (1996): Appetite-supressing Effects of Urocortin. *Science*. 273, 1561.

(54) STUNKARD, A.J. (1975): Obesity. En: Arieti S, ed. American Handbook of Psychiatry, tomo IV (Organic Disorders and Psychsomatic Medicine), 2.ª ed. Nueva York, Basic Books inc. Publishers 767-786.

(55) TARTAGLIA, L.A.; DEMBSKI, M. y WENG, X. (1995): «Identification and expression clonning of a Leptin receptor ob-R.». *Cell* 83, 1263-1271

(56) WALLACE, R.B.; HEISS, G.; BURROWS, B.; GRAVES, K. (1987): Contasting diet and Body mass among userss and nonusers of oral contraceptives and exogenous estrogens. *Amer. J. Epidem.* 125, 854.

(57) WALSTON. J. (1995): «Mutation of the beta-3 adrenaceptor in adipose tissue» *N. Engl. J. Med.* 333, 343-347.

(58) ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-432.

(59) ZIMMET, P.Z.; COLLIES, G.R. (1996): «Of mice and (wo) men. The obesity (Ob)gene its product leptin and obesity» (Editorial). *Med. J. Australia* 104, 393-394.

XI. Restricción calórica y expectativa de vida

ÁNGEL SANTOS RUIZ Y MARÍA CASCALES ANGOSTO

Académicos de Número

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso biológico, complejo e inevitable, que afecta a los organismos vivos, en el que se encuentran implicados factores genéticos y ambientales. A pesar de las importantes consecuencias que el envejecimiento aporta al organismo y a la sociedad, sólo recientemente se ha mostrado un interés real por profundizar en el conocimiento científico de este proceso vital. Es un hecho reconocido el papel que juega la nutrición en la serie de eventos moleculares que conducen a la vejez y también que la restricción calórica de la ingesta aumenta la expectativa de vida, retrasa el declinar de la función inmune típica del envejecimiento y reduce la incidencia del cáncer y la mortalidad en diferentes especies animales. Sin embargo, se conoce poco aún sobre los mecanismos celulares y moleculares que producen estos efectos positivos. El término restricción calórica se refiere a una reducción del contenido calórico de la dieta sin que ello comprometa a los nutrientes esenciales. La teoría, ampliamente aceptada de los radicales libres y el envejecimiento (Harman, 1956) responsabiliza a las especies reactivas del oxígeno, al estrés oxidativo y a la modificación oxidativa de las macromoléculas, del declinar de las funciones fisiológicas en la senectud. Los efectos beneficiosos que aporta el menor contenido calórico de la dieta sobre las alteraciones típicas del estado senescente, se basan en la menor generación de especies activas de oxígeno y de lesiones oxidativas del DNA, con la consiguiente disminución de los defectos a nivel transcripcional, traduccional y post-transduccional.

Se ha observado también que la restricción calórica reduce la incidencia del cáncer. La lesión oxidativa del DNA parece encontrarse

implicada, tanto en el envejecimiento como en el cáncer, jugando la lesión del DNA mitocondrial un papel más importante en el caso de la vejez, mientras que la del DNA nuclear se relaciona más bien con el desarrollo tumoral. La serie de acontecimientos moleculares que conducen a la senectud y/o al cáncer puede ser modificada por el contenido hipocalórico de la ingesta. Como muchos de estos acontecimientos son consecuencia de la capacidad del organismo para superar la acción de agentes estresantes ambientales, es posible establecer una relación entre el contenido calórico de la dieta y el tiempo requerido para la formación de un tumor o la expectativa de vida. Por ello, se ha establecido que a mayor ingesta calórica, mayor peso corporal, mayor incidencia de tumores espontáneos y menor expectativa de vida.

Para entender mejor estos fenómenos hay que estudiar la respuesta del organismo al medio ambiente a distintos niveles: fisiológico, metabólico, celular y molecular.

2. DIETAS Y EXPECTATIVA DE VIDA

Como acertadamente ha señalado Varela Mosquera (1993), no es fácil definir lo que debe entenderse por dieta equilibrada, dado que incluso existe algún confusionismo con la dieta normal o la dieta correcta. En la práctica, las tres denominaciones cabe utilizarlas como sinónimos. Sin duda, la dieta equilibrada ha de depender de las necesidades de energía y nutrientes del individuo, sea joven o viejo, sano o enfermo. Los temas y preocupaciones conectadas con el periodo de vida deben referirse no sólo a la disminución de la masa ósea sino también, a los cambios de la llamada masa muscular activa. Entre otros casos el cociente masa muscular activa y grasa total define bien la composición corporal de las personas en conexión con la edad.

La prolongación de la vida por adecuación de la dieta se ha reconocido mediante estudios en animales. Las primeras investigaciones sobre este tema datan de primeros de siglo (Osborne *et al.,* 1917). Diferentes manipulaciones nutricionales han resultado eficaces en seres vivos, incluidos primates, logrando aumentar el expectativa de vida. En los años treinta McCay y Crowell (1934) mostraron que la reducción de la dieta

prolongaba significativamente el máximo periodo vital en ratas. Dichos experimentos nutricionales han conseguido retrasar y disminuir las enfermedades y los achaques propios del paso del tiempo. Los posibles mecanismos actuantes están aún dentro de un campo especulativo y las sugerencias se refieren principalmente a la reducción del crecimiento, a las alteraciones del ritmo metabólico, a la producción de radicales libres, y al cambio en el *turnover* proteico y en la expresión genética.

Se ha indicado recientemente que el control de la dieta y su subsiguiente acción es poco conocido. No obstante algunos estudios gerontológicos han llevado a varias conclusiones. Así, una reducción de la dieta materna produce en ratas: (a) una caída prematura en la hemoglobina; (b) una suspensión del crecimiento, anemia y tendencia a la hipotermia; (c) alteraciones en la nutrición de la vida prenatal y postnatal temprana con incremento de enzimas asociadas a la edad, en hígado y riñón. Probablemente estas investigaciones suponen el primer avance en cuanto al supuesto que la restricción de la dieta en los primeros momentos de la vida está asociada con la aceleración de la senectud. Se ha demostrado que la alimentación pobre en proteínas influye decisivamente sobre los procesos degenerativos (Barker, 1994; Godfrey *et al.*, 1994).

Ensayos llevados a cabo en niños y seguidos después en su vida adulta, demuestran que el peso bajo asociado a la deficiente nutrición materna se encuentra frecuentemente asociado con diferentes desórdenes, entre ellos cardiopatías coronarias, hipertensión, diabetes no insulínica y obstrucción pulmonar crónica. Trabajos ulteriores aclaran que las deficiencias en el crecimiento provocan señales anticipadas de deterioro en la vista, oído, músculo y piel, desnutrición prematura y procesos patológicos degenerativos (Barker, 1994).

De todo lo anterior se deduce claramente que el ajuste de la dieta es un buen método para conservar la salud y prolongar la vida. Hasta ahora, los conocimientos sobre la adaptación alimenticia en los tiempos prenatales y temprano-postnatales han sido escasos. Sin embargo, la escasa literatura científica existente indica que la reducción nutricional en la primera etapa de la vida tiene consecuencias opuestas a las anteriormente apuntadas, ya que conduce a una aceleración del declive y a una disminución del periodo de vida (Godfrey *et al.*, 1994). Estos ha-

llazgos respaldan la emergente evidencia epidemiológica en el hombre, ya que la alimentación pobre en las primeras etapas vitales conlleva a una serie de procesos patológicos convergentes con la edad (Langley & Jackson, 1994).

La expectativa de vida en los seres humanos ha aumentado notablemente en los últimos tiempos, a través de mejoras en la salud pública, la nutrición, la vivienda y, en general, en la calidad de vida. El promedio vital está ahora principalmente limitado por la senescencia intrínseca, sus fragilidades y las enfermedades asociadas. La comprensión de las bases biológicas del proceso de degeneración representa un gran reto científico, que requiere la integración de conocimientos moleculares, celulares, genéticos y fisiológicos.

El desarrollo de modelos ecológicos para la investigación de la evolución humana es del mayor interés. Estamos aún en el caso de la poca atención prestada a la energética, que es uno de los puntos clave del ecosistema moderno. Se han examinado las correlaciones ecológicas en los requerimientos metabólicos entre especies primates y el uso de la información recogida para aclarar inferencias acerca de los cambios en la demanda de energía en el curso de la evolución humana. Datos sobre el tamaño del cuerpo, metabolismo basal y actividades diversas en especies antropoides seleccionadas y en humanos se han utilizado para estimar la energía total gastada (Leonard y Obertson, 1997). Los análisis llevados a cabo indican que los niveles de energía gastada y los días transcurridos están directamente relacionados con la calidad de la dieta y que las especies más activas tienden a consumir las más ricas. Durante la evolución de los homínidos parece que la energía total gastada aumenta sustancialmente al llegar a la emergencia del *Homo erectus* y el incremento se atribuye particularmente al tamaño corpóreo y al nivel de actividad (Hart y Turturro, 1998).

3. RESTRICCIÓN CALÓRICA Y ESTRÉS OXIDATIVO

La hipótesis de que el estrés oxidativo es el factor causal mayor en gran cantidad de procesos en el organismo, a lo largo de los años es, desde luego, válido (Ames *et al.*, 1993; Davies, 1995). De ello se puede

predecir que la restricción calórica de la dieta (RC) bajaría el *status* del estrés oxidativo y retardaría el daño oxidativo asociado a la mayor edad, con aumento del potencial metabólico, lo cual se ha confirmado mediante resultados experimentales (Janssen *et al.,* 1993). Roedores sometidos a RC muestran con el tiempo las siguientes variaciones: disminución de la producción mitocondrial de anión superóxido ($O_2^{\cdot}$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2); disminución del daño oxidativo; baja de la producción de alcanos; retraso de la pérdida de la fluidez en membranas (Masoro *et al.,* 1982, 1991). Las actividades individuales de enzimas oxidativos en los tejidos no siguen un patrón consistente durante el proceso vital ni tampoco en respuesta a la RC. El grado metabólico expresado en consumo de calorías totales por gramo de peso de cuerpo, se eleva por la RC según estudios llevados a cabo en ratas y ratones hembra. El más alto grado de daño oxidativo así como su atenuación por la RC, se da en tejidos del cerebro, corazón y músculo esquelético los cuales están constituidos por células postmitóticas de vida larga. Estos tejidos son blanco de desórdenes degenerativos relacionados con el paso del tiempo y en ellos está implicado el estrés oxidativo. El contenido de carbonilos proteicos en el cerebro de ratones de quince meses alimentados *ad libitum* puede rebajarse con cinco semanas de RC e incluso subir con alimentación normal y corriente. El efectò de la RC en el estrés y el daño oxidativo en cerebro parece ser rápidamente reversible y reducible.

Fue Harman en 1956, quien propuso por primera vez que las especies reactivas de oxígeno eran las responsables de las alteraciones oxidativas típicas de la edad avanzada. Esta teoría ha alcanzado la mayor aceptación, ya que son diversas las líneas de estudio, puestas en evidencia hasta el momento presente, que llevan al convencimiento de que el daño oxidativo es un hecho común en la senescencia transcendiendo límites filogenéticos (Ceckman y Ames, 1998). En las distintas especies y tejidos las variaciones características en la generación de $O_2^{\cdot}$ y H_2O_2 apuntan que el nivel de proporción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) está condicionado genéticamente (Ku y Sohal, 1993; Ku *et al.,* 1993). De modo similar los cambios específicos en los sistemas de defensa antioxidante enzimáticos, como la expresión génica de la Cu, Zn-superóxido dismutasa y de la catalasa junto con la ampliación del periodo de vida en *Drosophila* transgénica implican a genes puntuales

en el control del estrés oxidativo (Orr y Sohal, 1994). La ampliación del máximo periodo de vida en regímenes experimentales mediante la RC en mamíferos y poiquilotermos hipometabólicos, hace descender la generación de ROS, lo que involucra a interrelaciones genéticas en la gobernabilidad vital. Recientemente se ha encontrado que el periodo de vida de mutantes CLK de *Caenorhabditis elegans* va asociado con un fenotipo hipometabólico. Junto a los efectos lesivos de las ROS existe una importante documentación apoyada por otras acciones bien diferentes, tales como la regulación de la expresión genética conectada con su posible misión en procesos ulteriores (Lakowski y Hakimi, 1996, 1998).

El receptor de la dihidropiridina y el de la rizanodina son necesarios para la excitación-contracción del músculo esquelético (Mayhew *et al.*, 1998). En este caso particular las investigaciones han consistido principalmente en determinar si la RC a un 60% de la dieta previene las alteraciones musculares y la expresión de esos receptores en ratas alimentadas *ad libitum*. Se observa en estas condiciones un significativo aumento en la expresión de los receptores, lo que demuestra que la RC preserva las propiedades mecánicas del músculo esquelético de las extremidades posteriores y mantiene el nivel de los receptores estudiados (Figura 1).

El efecto de la RC se ha abordado también sobre la expresión de los genes que intervienen en los sistemas enzimáticos de defensa antioxidante en hígado de ratones alimentados con dietas restringidas frente a controles. Específicamente se examinó la expresión de enzimas antioxidantes en hígado de ratón: catalasa, glutation peroxidasa y Cu/Zn y Mn superóxido dismutasas (Rikans y Horbrook, 1997; Sohal *et al.*, 1994). Como indicador del daño oxidativo en tejidos se evaluó la peroxidación lipídica y como marcadores del estrés oxidativo los niveles del mRNA de la ubiquitina y las ubiquitinas conjugadas de alto peso molecular. Los tejidos de animales jóvenes con alimentación restringida presentaban valores más bajos en los mRNA de la catalasa, la glutation peroxidasa y la ubiquitina. Los valores del RNA de la catalasa fueron más bajos en los animales viejos alimentados *ad libitum* frente a los de menor edad en las mismas condiciones nutricionales. En ratones con dieta restringida la expresión de la catalasa y la glutation peroxidasa no resultó afectada, mientras que el mRNA de la ubiquitina fue más elevado. No se

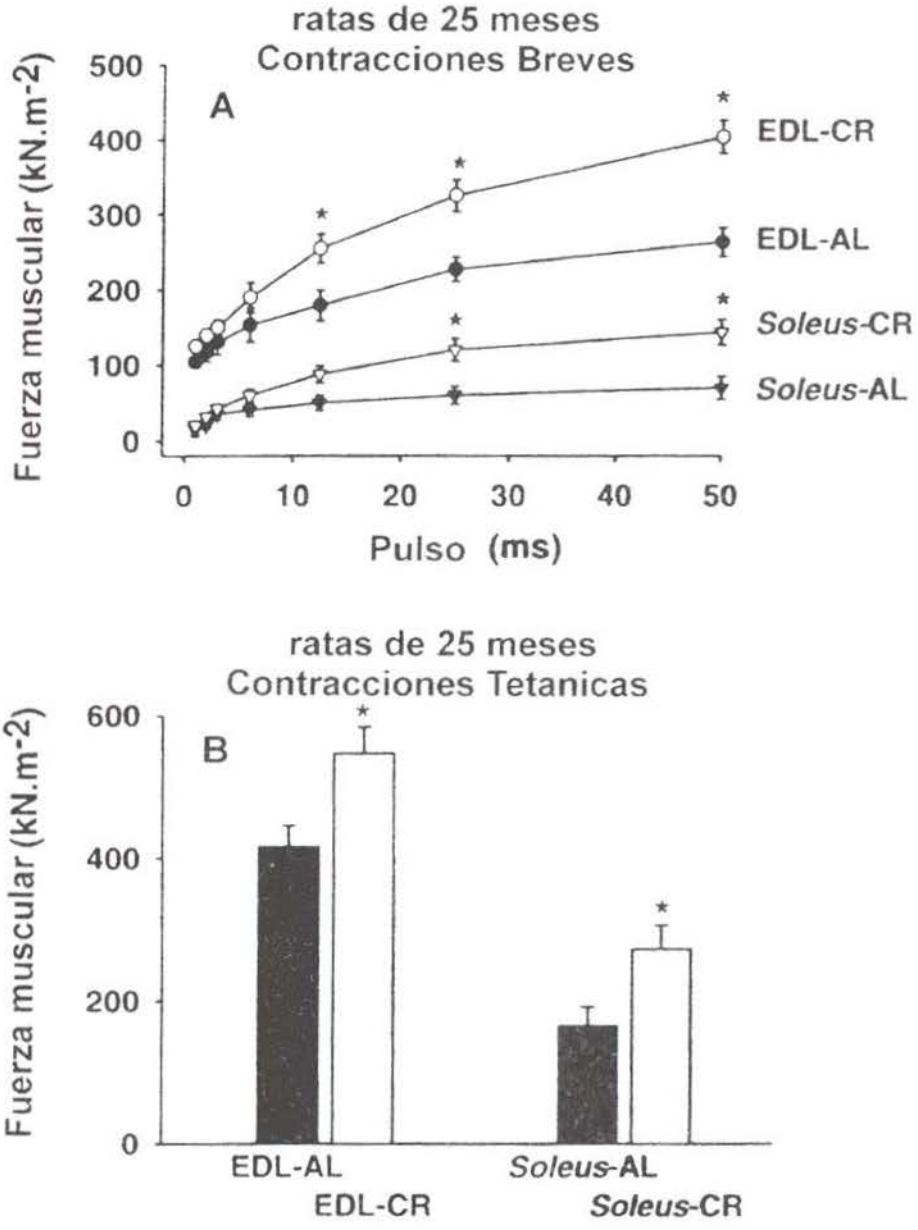


Figura 1. *(A) Relación entre la fuerza muscular y la duración del pulso y (B) Tensión tetánica en los paquetes musculares esqueléticos EDL y soleus en ratas F344BNF, de 25 meses con alimentación restringida (RC) y ad libitum (AL). Asteriscos indican diferencias significativas ($p<0.05$). (Mayhew et al., 1998).*

registraron cambios en la expresión de las Cu, Zn y Mn superoxido dismutasas.

La etiología del aumento del estrés oxidativo con la edad depende de diferentes factores: uno de ellos reside en el incremento de la generación de ROS; otro sería un descenso en las defensas antioxidantes; otro más, residiría en la deficiencia en la reparación o eliminación de las moléculas afectadas (Sanz *et al.,* 1997, 1998 y 1999). Las proporciones de $O_2^{\cdot -}$ y H_2O_2 en la mitocondria, principal lugar de formación, aumenta a medida que transcurre la edad debido a que el deterioro de su membrana interna contribuye a elevar la producción de estas especies. La mitocondria expuesta a diferentes periodos de hiperoxia exhibe un incremento lineal, de producción de H_2O_2, de proteínas, de daño oxidativo del DNA con medidas verificadas frente a condiciones normales (Sohal *et al.,* 1994). Un mecanismo bien conocido de producción de $O_2^{\cdot -}$ y H_2O_2 depende de las variaciones en las oxido-reductasas mitocondriales, como el descenso en citocromo c oxidasa y su posterior elevación. El deterioro del DNA mitocondrial es debido al exceso de la concentración de ROS que causa anormalidades en los componentes de la cadena de transporte electrónico. No obstante, hay que subrayar que la significación funcional de las reseñadas alteraciones están todavía por demostrar de modo pleno y convincente.

En el proceso habitual de vida no hay constancia de cambios en la actividad de enzimas oxidativos o de concentración de sustancias de bajo peso molecular. Sin embargo, la susceptibilidad de los homogenados de tejidos y del animal vivo, frente al estrés oxidativo inducido experimentalmente aumenta con la edad, lo que sugiere una caída de las defensas antioxidantes o una mayor capacidad de acción de los iones metálicos de transición que pueden catalizar la escisión del H_2O_2 en radical hidroxilo ($^{\cdot}OH$) altamente reactivo y al que se atribuye ser el principal agente del daño oxidativo (Fridovich, 1978; Halliwell y Gutteredge, 1990). La información actual, acerca de los cambios en la eficiencia de los procesos para reparar o eliminar las moléculas responsables del daño oxidativo es muy fragmentaria. El descenso de la actividad de proteínas enzimáticas neutras o alcalinas, que preferentemente degradan las proteínas, solamente se ha encontrado en ciertos tejidos al cabo del tiempo. Lo que parece claro es que el estrés y el daño oxidativos

aumentan con la elevación de ROS y con la mayor susceptibilidad de los tejidos a la oxidación.

Sin duda, es interesante poder demostrar experimentalmente que la atenuación del estrés oxidativo va asociada a una prolongación de la vida. La disminución experimental del estrés y el daño oxidativo supone una elevación de las defensas enzimáticas antioxidantes y una minimización de la generación de radicales activos.

En individuos de la misma edad, varía el grado de trastornos apreciados y, con ello la «edad fisiológica». Aunque es escasa la información concerniente entre estrés oxidativo y edad fisiológica, en insectos se ha podido constatar una relación inversa entre estos dos parámetros. En la mosca doméstica un indicador de la muerte inmediata es la incapacidad para volar, lo cual ha servido para aislar dos subpoblaciones que difieren aproximadamente en un 30% del máximo lapso de vida (Sohal *et al.*, 1995). Si se comparan las moscas de vida corta con aquellas que la tienen más prolongada se encuentra en estas últimas una baja generación mitocondrial de $O_2^{\cdot}$ y H_2O_2, bajo nivel de daño oxidativo a las proteínas, altas actividades de superóxido dismutasa y catalasa y una elevación en la concentración de glutation como reductor intracelular versátil. Las variaciones del máximo periodo de vida en las distintas especies están asociadas preferentemente con las diferencias del estado metabólico (consumo de oxígeno), potencial metabólico (cantidad total de energía consumida por gramo de peso), y nivel del estrés oxidativo. Los diversos grupos filogenéticos, tales como dípteros, pájaros, mamíferos varios y seres humanos, poseen distintos potenciales metabólicos (Barja *et al.*, 1994; López-Torres *et al.*, 1997).

Se ha indicado que bastantes mamíferos no primates poseen, un potencial metabólico similar y una relación inversa entre la velocidad metabólica y el máximo periodo vital, el cual se ha definido como «velocidad o grado de vida», que presupone que la intensidad energética condiciona la expectativa de vida. La comparación de un grupo de mamíferos no primates indica que las proporciones de generación de $O_2^{\cdot}$ y H_2O_2 en corazón, riñón e hígado están directamente relacionadas con la velocidad metabólica. Por otra parte su relación con el máximo periodo de vida apunta a una ligazón bioquímica entre el concepto de

grado de vida y estrés oxidativo. Aunque las actividades de los enzimas tales como glutation peroxidasa y superóxido dismutasa muestran una relación uniforme con el máximo periodo de vida, las especies con una vida más larga son menos susceptibles al estrés oxidativo agudo, conseguido por exposición a los rayos X. Otros experimentos aclaran que la longevidad es inversamente proporcional a la tasa de generación mitocondrial de $O_2^{\cdot -}$ y H_2O_2 e igualmente a la concentración de carbonilos proteícos (Figuras 2A, 2B y 2C) (Sohal y Weindruch, 1996).

Ciertos seres vivos poseen similares velocidades metabólicas pero diferentes periodos de vida. Tal es el caso del ratón *Peromyscus leucopus* (máximo periodo vital ~ 8 años) y del ratón *Mus musculus* (~ 4 años). La tasa de generación de $O_2^{\cdot -}$ y H_2O_2 en corazón y cerebro son respectivamente de 40 y 80% más bajas en *Peromyscus* mientras que las actividades catalásica y glutation peroxidásica eran dos veces más bajas en el *Mus*, no así la concentración de cabonílos proteícos que era un 80% más elevada. La comparación entre pichones (vida media máxima ~ 30 años) y ratas (vida media máxima ~ 4 años), los cuales tienen masa corpórea y velocidad metabólica semejante, confirman que las tasas de generación mitocondrial de $O_2^{\cdot -}$ y H_2O_2 en cerebro y corazón eran igualmente bajas, mientras las actividades de superóxido dismutasa y de glutation peroxidasa eran más altas en el pichón. En todos los casos el potencial metabólico y el periodo máximo de vida se relacionaban inversamente con el estrés oxidativo (Sohal *et al.*, 1995).

Hoy día cabe decir que una menor ingestión calórica disminuye la generación de productos que van a ocasionar daño oxidativo en lípidos, proteínas y por supuesto, en el DNA. Este efecto implica un decrecimiento en la producción mitocondrial de $O_2^{\cdot -}$ y H_2O_2 y un aumento de las defensas antioxidantes (Gomi y Matsuo, 1998). La mayor parte de los daños oxidativos asociados con el envejecimiento, tienen lugar en los tejidos postmitóticos tales como el cerebro, el corazón y el músculo esquelético. A la inversa en estos tejidos se origina una atenuación del daño oxidativo cuando hay una restricción de ingesta de calorías. Las consecuencias funcionales del daño oxidativo en proteínas se demuestra en ratones porque las alteraciones en el cerebro llevan a pérdidas en el conocimiento y en las funciones motoras. Por el contrario la RC retarda

dichas pérdidas y consecuentemente rebaja el daño oxidativo de las proteínas en las regiones cerebrales pertinentes.

4. NUTRICIÓN, METABOLISMO Y CONTENIDO CALÓRICO DE LA INGESTA

En nuestra sociedad postindustrial han surgido nuevas alteraciones de la salud pública provocadas por la inactividad, la sobrealimentación y la obesidad. Concretamente se han realizado esfuerzos considerables para desentrañar las consecuencias fisiopatológicas del exceso alimenticio. Son diversas las líneas de investigación que ponen en evidencia la influencia de la ingesta calórica sobre las enfermedades asociadas tanto en animales como en seres humanos.

Desde 1930 se sabe que la permanente restricción en la dieta en ratas de laboratorio permite que tengan menos enfermedades y al mismo tiempo posean una vida más larga. Cuando en ratones y ratas se reduce el alimento *ab libitum* en un 30 a 60%, la media y la máxima de periodo de vida se incrementa en proporciones parecidas. En animales con ejercicio y un peso del 40% menor que los sedentarios si tiene lugar una ingesta calórica no restringida, aumenta solamente la media del lapso vital. En todos los casos los beneficios de la RC dependen de la prevención de la malnutrición y de la reducción de alimentos más que de sus nutrientes particulares.

Por el momento se sabe de tres regímenes para lograr ampliar el máximo del periodo de vida en animales. El primero sería una baja temperatura ambiente en los de sangre fría (poiquilotermos) y en la hibernación; el segundo abordaría un decrecimiento de su actividad física, acompañado de bajo ritmo metabólico; el tercero supondría la RC. En el caso de insectos, tales como las moscas, el incremento del máximo periodo de vida va asociado a una caída de los niveles mitocondriales de $O_2^{\cdot}$ y H_2O_2 y también de proteínas oxidadas y daños oxidativos del DNA (Agarwal y Sohal, 1994). La hibernación en mamíferos como el hámster turco prolonga su vida, lo que sin duda está conectado a un cuadro hipometabólico (Lyman *et al.*, 1981).

Nuestra actual comprensión de las consecuencias de una larga reducción calórica en gente no obesa es relativamente escasa. Estudios epidemiológicos indican que la incorporación de energía y el índice de masa del cuerpo (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) está en relación directa con la mortalidad y la incidencia de ciertas enfermedades, si bien estos datos sufren de la dificultad de la evaluación de la ingesta calórica en grandes poblaciones. La relación entre peso corpóreo y mortalidad está sujeta a controversia. Estas discrepancias han sido revisadas en diversos colectivos y se ha encontrado que la mortalidad es baja en participantes con índices de masa corpórea un 15 a 20% por debajo de la media. Los resultados en individuos fumadores y con pérdida de peso aclaran que la gente con menos índice de masa corpórea presentan un riesgo menor de mortalidad (20%). En Japón se ha investigado el efecto de dietas alimenticias con referencia a la asociación entre ingestión calórica y salud. En Okinawa donde la ingestión calórica era la más baja, un 17 y 36% menor a la media en Japón, en adultos y niños, respectivamente, la mortalidad por enfermedades cerebro/vasculares, cáncer y cardiopatías resultó encontrarse por debajo de un 31 a 41%. Estudios llevados a cabo en Suecia demuestran que un alto índice de masa corpórea unido a elevados niveles de ingestión calórica suponen un factor de riesgo para el cáncer de próstata. Con alguna excepción los datos epidemiológicos sugieren que la ingestión calórica esta relacionada directamente con las neoplasias pulmonares, estomacales y colorectales.

Las respuestas fisiológicas a la restricción calórica en individuos de peso medio normal se asemeja a las obtenidas en animales de laboratorio. En un análisis realizado en Holanda en hombres de mediana edad, con un 20% de reducción de su habitual aporte calórico durante diez semanas, se producían las siguientes variaciones: pérdida de un 10% de peso; caída de presión sanguínea diastólica y sistólica; aumento de la colesterolemia y de las lipoproteínas de alta densidad; descenso de la concentración de triyodotironina en suero sanguíneo; baja del metabolismo; y acción beneficiosa sobre los factores fibrinolíticos. Sin embargo, estos individuos no presentaron descensos en la excreción urinaria de 8-hidroxiguanosina a pesar de que en ensayos anteriores se pudo demostrar que estaba estrechamente ligada al nivel metabólico. Numerosas investigaciones responsabilizan al estrés oxidativo en el desarrollo

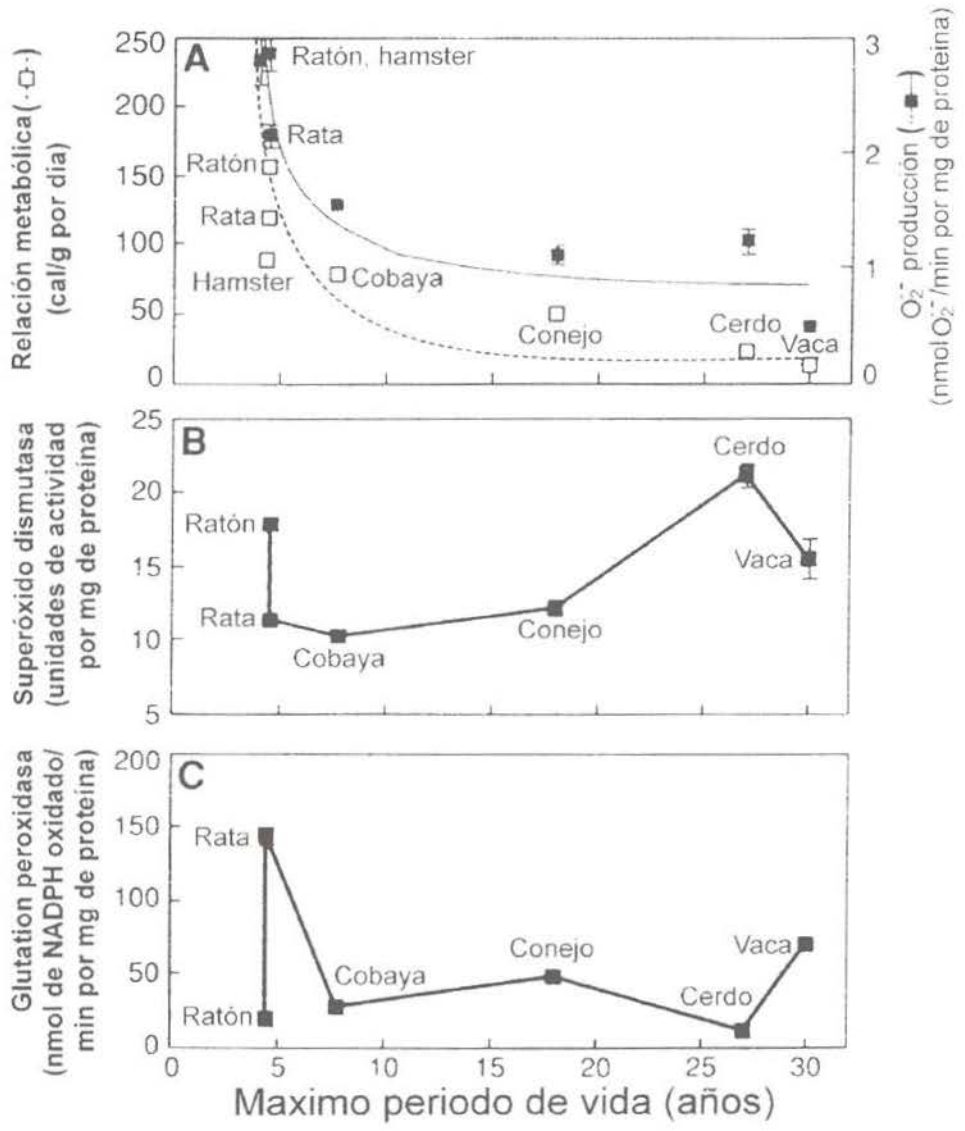


Figura 2. *Comparación del máximo periodo vital. (A) Tasa metabólica y de generación de $O_2^{\cdot-}$ por particulas submitocondriales. (B) Actividad Superoxido dismutasa total. (C) Actividad glutation peroxidasa en corazón de diferentes especies de mamiferos. (Sohal y Weindruch, 1996).*

de las enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer, las cardiopatías, y otros procesos patológicos degenerativos. Los ensayos en animales con órganos tales como el cerebro y el corazón, cuyo parénquima está constituido por células postmitóticas, ponen de manifiesto que son particularmente susceptibles al daño oxidativo. En consecuencia, el estrés oxidativo y el daño oxidativo pueden ser factores causales del desgaste en la senescencia y de las diferentes enfermedades asociadas y por supuesto, la RC puede atenuar los síntomas.

En contraste con la media del periodo vital, que puede prolongarse cuando mejoran las condiciones ambientales, el máximo de dicho periodo aumenta con el retraso de los síntomas de deterioro. Repetimos que la expectativa de vida en el hombre se ha elevado netamente desde los tiempos prehistóricos como resultado de las mejoras en la salud pública y personal.

En la Figura 3 se muestra en ratones la relación inversa entre ingestión calórica y período vital. El grado de RC está directamente relacionado con la reducción de peso del cuerpo y el aumento de la media y el máximo del lapso de vida. Cuando se restringe la ingesta calórica en ratones de mediana edad el período de vida se alarga. En ratones genéticamente obesos el nivel de consumo de alimentos y no el grado de adiposidad, es el factor clave en la prolongación de la vida. La RC también amplía el periodo vital en especies tan diversas como protozoos, pulgas de agua y arañas. En pollos alimentados *ad libitum* se incrementa la incidencia de enfermedades y se acorta el periodo de vida. En general, el aumento de la vida por RC ha sido confirmado en peces, arañas, y otras especies. Los resultados positivos son indicadores de la estrecha relación entre los síntomas y la ingestión calórica.

Recientemente se han investigado con intensidad las conexiones entre la ingestión calórica, los cambios deletéreos y la mayor longevidad en humanos. Se han efectuado experimentos en primates, principalmente en *Rhesus* y los resultados sugieren que los fenómenos observados previamente en roedores tenían su confirmación ulterior, por ejemplo, hiperglucemia, aumento de sensibilidad insulínica, descenso de la temperatura corpórea y, por supuesto, aumento del máximo periodo vital ligado a RC (Ingram *et al.*, 1990; Kemnitz *et al.*, 1993, 1994; Lane *et*

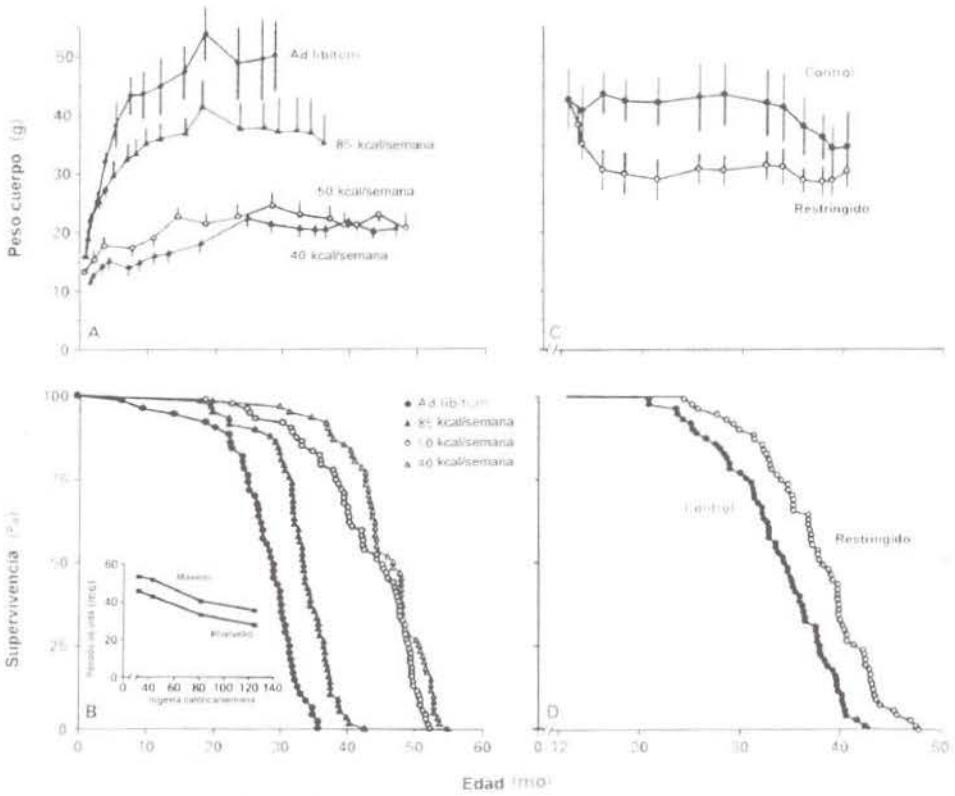


Figura 3. *Efecto de la restricción calórica iniciada al mes y a los 12 meses de edad en ratones, sobre el peso corporal y el periodo de vida. (A) y (B) muestran los resultados de hembras de un mes C3B10F1 sometidas a restricción calórica (40, 50 ó 85 kcal/semana). El máximo periodo vital (B) es la media de supervivencia de la más longeva de cada grupo. (C) y (D) muestran resultados de ratones machos de 12 meses B10C3F1 sometidos a restricción calórica (90 calorías/semana) comparados con los controles (160 calorías/semana). La restricción calórica a ambas edades produjo una ampliación en el promedio y el máximo periodo vital. (Weindruch y Walford, 1982).*

al., 1996). La restricción calórica de la ingesta lleva consigo un aumento en la longevidad y el consumo de alimentos por encima del nivel óptimo ocasiona un acortamiento del periodo de vida. La práctica habitual en el laboratorio de alimentación de los roedores *ad libitum* promueve obesidad, y un aspecto envejecido unido a patologías varias. Ello obliga a un control exigente de la ingesta calórica en animales de experimentación

en las investigaciones gerontológicas y toxicológicas (Sohal y Weindruch, 1997) (Figura 4).

Además de reducir la mortalidad la ingesta calórica restringida, ayuda a evitar las alteraciones sanguíneas de carácter patológico. En roedores alimentados con una dieta restringida se han examinado las respuestas inmunes, la expresión genética, las actividades enzimáticas, la acción hormonal, la intolerancia a la glucosa, la capacidad de reparación del DNA y los niveles de síntesis proteica. Un 80 a 90% de estos animales exhibía un marcado perfil de retraso del envejecimiento (Bertrand *et al.*, 1980; Lipman *et al.*, 1998). Ciertos efectos de la RC en ratas pueden presentar cambios más bien rápidos; por ejemplo el nivel de corticosterona alto en sangre se consigue en una semana y el aumento de glucosa sanguínea a un 20% después de cinco días, lo cual va acompañado de una caída paulatina de insulina, que a los 21 días del tratamiento fue de alrededor del 50%. Todo esto subraya el rápido efecto que el cambio de dieta ejerce sobre el estado fisiológico. En general cabe admitir que las vías por las que la RC prolonga la vida, van acompañadas, entre otros efectos, de retraso en el crecimiento, reducción de la grasa corpórea, retraso de los cambios neuroendocrinos ó inmunológicos, alteraciones de la expresión genética, incremento de la capacidad reparadora del DNA, estimulación de la apoptosis, depresión del metabolismo y mejora del daño y el estrés oxidativo. Los mecanismos por los que la RC amplía el máximo periodo vital, en los que están involucrados aquellos que provocan una caída del nivel metabólico, han sido objeto de multitud de controversias. Por descontado es de considerable relevancia la relación directa entre el nivel de consumo de oxígeno y la generación mitocondrial de $O_2^{\cdot}$ y H_2O_2. Se ha sugerido que la RC puede ampliar el máximo periodo vital por reducción del nivel metabólico. Una consecuencia reconocida del descenso de temperatura del cuerpo es la reducción del consumo de oxígeno y, lo que es más, la reducción de la concentración de triyodotironina con su repercusión metabólica, que está marcadamente disminuida en roedores sometidos a la RC. Parece posible que la ampliación del máximo periodo vital por la RC en roedores esté asociada a un estado hipometabólico.

Por supuesto, los mecanismos anteriormente indicados varían en tal grado y manera que explican a satisfacción el espectro completo de

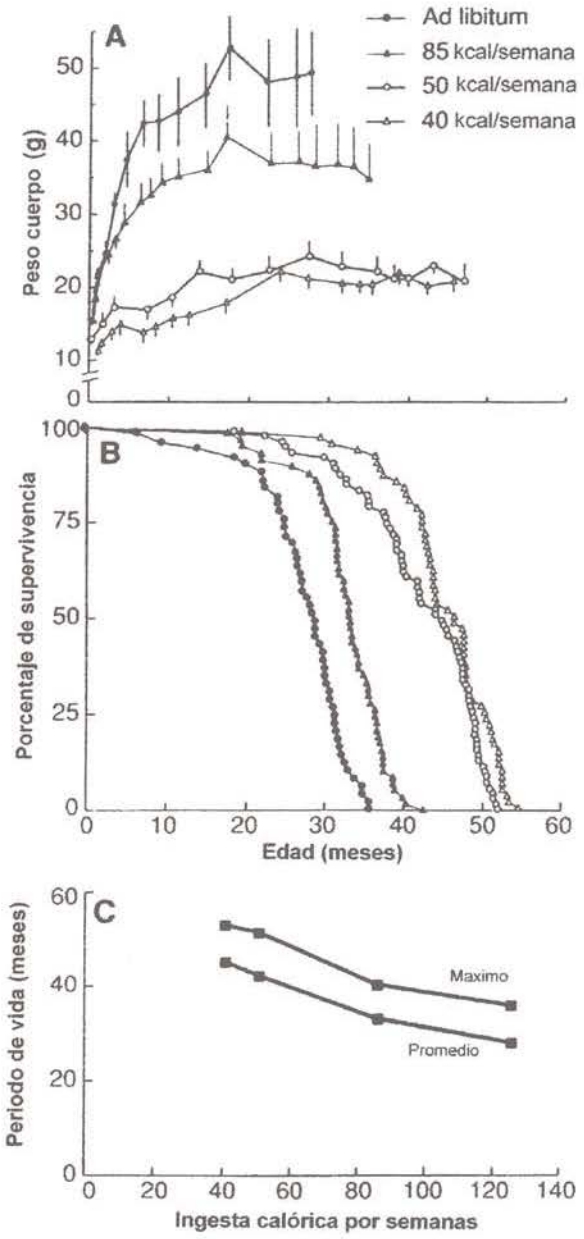


Figura 4. *Efecto de la ingestión calórica sobre (A) peso corporal (B) porcentaje de supervivencia y (C) periodo vital en ratones hembras C3B10F. (Sohal y Weindruch, 1997).*

alteraciones provocadas por la RC. No obstante, conviene subrayar que no siempre ocurre así, y que algunos resultados arguyen genéricamente contra estas hipótesis.

La glicación proteica y el acúmulo de productos finales de glicosilación avanzada (AGE) se supone que desempeñan un papel importante en el proceso vital. Se producen cambios en la homeoestasis de la glucosa, en las proteínas glicosiladas, en la hemoglobina del plasma y en la formación de los productos finales (Novelli *et al.*, 1998; Stadman, 1992). Todo ello ha podido detectarse mediante evaluación de la fluorescencia en la piel y en el colágeno aórtico de ratas macho *Sprague-Dawley* alimentadas *ad libitum* o sometidas a una reducción del 40% de su alimento. En las ratas control la medida de fluorescencia aumenta como una curva exponencial similar, tanto en la piel como en el colágeno aórtico, mientras que las proteínas glicosiladas plasmáticas y la hemoglobina decrecen ligeramente. La restricción en la dieta disminuye el nivel de las proteínas glicosiladas del plasma y de los productos fluorescentes en las ratas más jóvenes solamente y no afecta a la hemoglobina ni tampoco al colágeno aórtico. Todo lo anterior, aclara que la homeostasis de la glucosa no parece desempeñar una misión sustancial en el envejecimiento, no así el colágeno que sube significativamente porque no es sensible a la intervención en la dieta (Figura 5).

La hiperinsulinemia y el aumento de grasa visceral son hechos comunes con el paso del tiempo en el humano. Para examinar las relaciones entre grasa visceral, periférica y la sensibilidad hepática a la insulina se han empleado ratas macho *Sprague-Dawley* de 18 meses de edad; alimentadas *ad libitum* o con moderada RC y se ha observado que la masa total lipídica decrecía aproximadamente un tercio, mientras que la masa corpórea sin grasa permanecía invariable (Barzilai *et al.*, 1998).

En los roedores la restricción calórica retrasa las enfermedades asociadas a la edad, tales como linfomas, cáncer de pulmón y de próstata, nefropatías, cataratas, hipertensión, hiperlipemía y diabetes. La RC previene virtualmente el desarrollo de procesos patológicos autoinmunes en ratones. En diversos casos las respuestas a la RC son muy rápidas sobre la glucosa sanguínea, la insulina, y la concentración de carbonilos (marcador del daño oxidativo en las proteínas). Lo hasta ahora conseguido

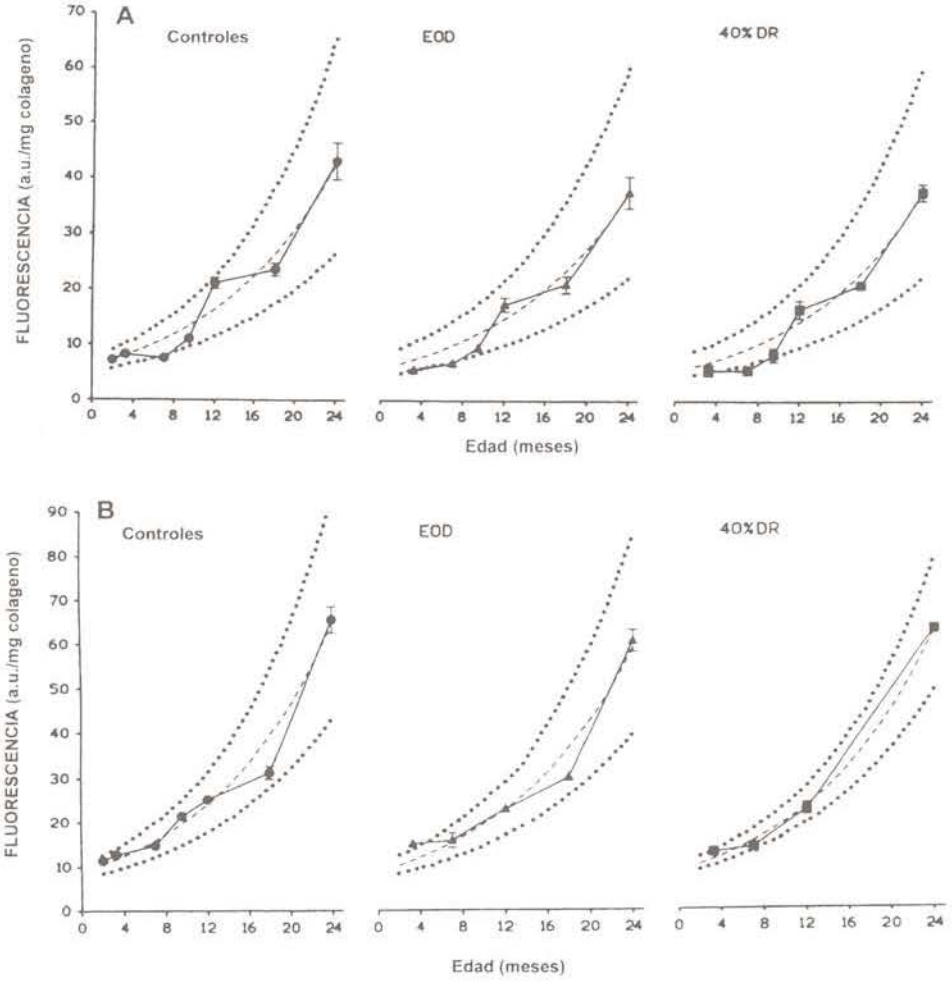


Figura 5. *Efecto de la edad y de regímenes dietéticos sobre la acumulación de fluorescencia en colágeno (A) de piel y (B) aórtico en ratas Sprague-Dawley. Los resultados son media ± SEM de 4-7 observaciones. Controles ad libitum. EOD(every other day) ad libitum un día sí y otro no. RC 40% de restricción. (Novelli et al., 1998).*

aclara que el efecto de la RC puede originarse velozmente, pero también puede disminuir rápidamente en su terminación. Los estudios sobre la RC se han realizado asimismo en primates y los datos conseguidos son similares a los logrados en otros animales, como los roedores, pero son

necesarias investigaciones ulteriores para poder llegar a aplicar todos estos resultados al hombre.

Por descontado que es del máximo interés la identificación de los mecanismos responsables de la multitud de cambios deletéreos característicos del paso de los años, así como la afección de estos procesos por disminución de la ingesta que hace descender el metabolismo basal y la temperatura corpórea en ratas y ratones. El estado hipometabólico en animales va acompañado de una caída (~ 50%) de las concentraciones de triyodotironina en suero sanguíneo. Factores adicionales como el metabolismo graso y el sistema nervioso simpático también se encuentran involucrados en los cambios inducidos por la RC en animales. A principios de siglo Rubner (1908) postuló una relación inversa entre el nivel metabólico y el período de vida en diferentes especies de mamíferos. Estudios ulteriores en animales de sangre fría sometidos a variaciones en la temperatura ambiente, confirmaron la relación inversa entre metabolismo y longevidad. Más recientemente se ha relacionado el nivel metabólico con la liberación de especies de oxígeno parcialmente reducidas que son productos del metabolismo de este elemento químico.

Investigaciones pertinentes han servido para demostrar que el metabolismo, usualmente expresado por el consumo de oxígeno por unidad de masa de cuerpo, decrece en primates y en ratas después de una larga dieta restringida. Es de destacar que la composición del cuerpo y el peso de los órganos de los animales con ingestión calórica restringida difieren de los controles. Las ratas con ingesta calórica restringida tienen un 70% menos de grasa corpórea que los controles y proporcionalmente más pequeño el corazón, hígado, riñón, próstata y bazo y menos masa de músculo esquelético, mientras que los pesos de cerebro y testículo son semejantes a los normales La RC también reduce de manera notable el peso y el número de células del tejido linfático. El control metabólico y la RC, basados en la masa total corpórea, enmascara las variaciones especificas de los órganos debido a las diferencias de consumo de oxígeno en los distintos órganos. Las diferencias en los niveles metabólicos en animales control y los sometidos a la RC afectan a la cantidad de oxígeno necesario para la energía metabólica. Por ejemplo, en ratones con ingesta calórica restringida el cambio en el metabolismo proteico se detecta por una mayor actividad de la carbamil fosfato sintetasa hepáti-

ca, enzima mitocondrial que cataliza la condensación del carbamil fosfato a partir del amonio y bicarbonato, dos productos en el catabolismo proteico.

Es de insistir en el amplio respaldo que ha tenido la teoría de Harman (1956) referente a que el daño a macromoleculas infligido por los metabolitos reactivos del oxígeno es la principal causa del deterioro en el envejecimiento. El irreversible declive de los organismos en la última parte de su existencia refleja el acúmulo del estrés oxidativo, cuya magnitud cuenta inexorablemente en las variaciones del periodo de vida entre individuos de la misma especie. La mayor edad en los seres vivos está estrechamente condicionada a la RC, la hibernación y la baja temperatura corpórea y sanguínea, todo ello atribuible a la atenuación del estrés oxidativo. Con la edad, en gran variedad de especies, aumentan las alteraciones tisulares de carácter oxidativo, en proteínas, lípidos y DNA. Como es sabido el daño oxidativo en proteínas se eleva con el paso del tiempo, tanto en mamíferos como en insectos, por carbonilación, pérdida de grupos sulfhidrilos y disminución de acciones enzimáticas selectivas. El daño del DNA se mide por la cantidad de 8-hidroxidesoxiguanosina. Por descontado, que las razones primordiales del envejecimiento se asocian al incremento del daño oxidativo con mayor producción de anión superóxido y peróxido de hidrógeno en mitocondrias, a su vez, unido a una falta de defensas. Una relación directa entre el estrés oxidativo y las alteraciones oxidativas ha sido hallada mediante investigaciones con la mosca transgénica de la fruta (*Drosophila melanogaster*) en la que las enzimas Cu-Zn superóxido dismutasa y catalasa, eliminan el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno formando así la primera línea de defensa contra el daño oxidativo. Estas moscas transgénicas presentan defensas, que van a reportar un menor daño oxidativo del DNA y de las proteínas, que va acompañado de un 34% de mayor longevidad. Los estudios comparativos entre mamíferos e insectos señalan que los más longevos generan menos anión superóxido y peróxido de hidrógeno y resisten experimentalmente el estrés oxidativo inducido. En los pájaros se da un alto metabolismo y sin embargo, una vida larga y ello parece ser debido a la baja producción mitocondrial de H_2O_2 y $O_2^{\cdot}$ y a sus relativamente altas actividades en superóxido dismutasa y glutation peroxidasa (Barja *et al.*, 1994).

5. APORTE CALÓRICO Y LONGEVIDAD

Un informe del Comité Consultivo Nacional de Ética Francés define el envejecimiento como un proceso continuo, natural, ineluctable, con una serie programada de mecanismos biológicos que se suceden a ritmos diferentes, tales como el desarrollo, la madurez y la senescencia, que a lo largo de los años transforman un sujeto adulto de buena salud a otro avejentado y frágil donde las reservas energéticas disminuyen. El viejo se hace, cada vez más vulnerable a las enfermedades y, por tanto, es susceptible de un descenso rápido. La dificultad de definir biológicamente la vejez resulta cuando se observan grandes diferencias entre gentes de la misma edad, contrariamente a la descripción de la sola longevidad que es cronológica.

La interacción entre el medio y el genoma parece desempeñar una misión importante en el envejecimiento. Sin duda hay una relación entre el nivel cultural y socio-económico y el envejecimiento relativo y la resistencia a éste. El progreso y la educación suponen un hacer preventivo y actúan sobre el entorno para atenuar los contrastes. No obstante, a pesar de los logros alcanzados en la calidad de vida, la supervivencia presenta un máximo infranqueable, consecuencia del acúmulo en las células y en los tejidos de alteraciones y lesiones irreparables. El fin de la vida se caracteriza generalmente por la llegada de polipatologías, de un estado de dependencia más o menos acentuado y en multitud de casos de una gran soledad.

Desde hace ya bastantes años se conoce que el descenso de la ingesta de calorías, sin llegar a la malnutrición, lleva a una ampliación del máximo periodo de vida sin conocimiento de las causas. Hoy día se ha utilizado la RC como régimen modelo, sin llegar a comprender aún bien los mecanismos básicos del envejecimiento. Esto se debe principalmente a que la RC origina una evidente y reproducible ampliación de la vida y retrasa sincrónicamente ciertos cambios bioquímicos y de comportamiento asociados a la senescencia.

El estudio analítico de la restricción de la dieta y sus efectos en el periodo vital en un contexto evolutivo o evolucionario representa en el acortamiento de las energías no alimentarias, una mayor eficiencia en la

utilización de los alimentos, más actividad de adquisición de alimentos, un periodo de vida más amplio y también protección de la integridad genómica. Según Hart y Turturro (1998) todo esto resulta de la «Teoría de los procesos relacionados de la longevidad adaptativa», acerca de los efectos de la modulación dietética sobre una mayor protección de la integridad genómica de las células. Estos y otros efectos, se han discutido en el contexto de la metáfora «nave espacial» (spaceraft) para la evolución de la senescencia.

Todavía, en nuestro tiempo, el proceso del envejecimiento supone un enigma y los conocimientos científicos referentes a las causas de tal fenómeno vital están aún en sus principios. Los modernos gerontólogos y nutriólogos han abordado el paradigma de la RC como uno de los mejores caminos para retardar el deterioro funcional y el avance de las enfermedades asociadas a la edad avanzada. En las pasadas dos décadas se han realizado extensas e intensas investigaciones enfocadas a conocer con exactitud las acciones antivejez de la RC con la esperanza de llegar a saber de los factores que contribuyen a los mecanismos de la senectud. Sin duda, el paradigma de la RC ha llevado a eliminar una serie de teorías relacionadas con el pensar gerontológico. Muchas hipótesis, basadas en observaciones epifenoménicas no están acordes con el efecto antienvejecimiento de la RC y, por tanto, deberían ser descartadas. La teoría del estrés oxidativo es una excepción extraordinaria que ha respaldado a la de la RC. El uso de la RC como medida antioxidativa contra el estrés es una notable y efectiva intervención en cuanto que no hay otra conocida que posea tan diversas acciones. Experimentalmente se ha confirmado la capacidad de la RC para atenuar la oxidación proteica (Agarwal y Sohal, 1996; Youngman *et al.,* 1992), el daño oxidativo del DNA (Richten, 1995; Sohal *et al.,* 1994) y la peroxidación glucídica y lipídica (Rikans y Hornbeook, 1997). Basado en estos hallazgos se ha indicado que la capacidad de atenuación del daño oxidativo debe estar en estrecha conexión con la repercusión antienvejecimiento de la RC.

Un hecho común en el ciclo vital de casi todos los organismos multicelulares es el progresivo declinar en la eficiencia de los procesos fisiológicos, una vez que cesa la fase reproductora. Para comprender la naturaleza de los mecanismos que tienen lugar durante el fenómeno de

la senescencia se han utilizado distintas estrategias y modelos, ya que la hipótesis causal debería explicar lo siguiente:

— por qué los organismos al final de su vida experimentan ese declive fisiológico progresivo e irreversible;

— por qué la esperanza de vida en la senectud varía dentro y entre las especies;

— por qué la RC retrasa los cambios fisiológicos y patológicos asociados a la mayor edad y aumenta la media de vida en los animales.

Es importante profundizar en el conocimiento de los efectos de la RC calórica por sus implicaciones en la salud del ser humano.

Una hipótesis sobre el envejecimiento se basa en que el oxígeno es un elemento potencialmente tóxico y aunque en los seres aerobios es necesario para su supervivencia inmediata, sin embargo es peligroso para una existencia larga (Harman, 1956). La toxicidad relacionada con lo que se denomina «paradoja de la aerobiosis» (Davies, 1995) es inherente a su estructura atómica. El oxígeno molecular es un birradical que por adición de un solo electrón genera secuencialmente moléculas parcialmente reducidas como $O_2^{\bullet -}$, H_2O_2 y $^{\bullet}OH$, las que por ulteriores reacciones pueden favorecer y atraer especies reactivas del oxígeno adicionales y provocar daños oxidativos extensos en las macromoléculas biológicas (Fridovich, 1978; Prior, 1978). Las alteraciones se manifiestan, entre otras, por peroxidación en la membrana de las cadenas de los ácidos grasos poliinsaturados (Chen y Yu, 1994), modificaciones del DNA, carbonilación y pérdida de sulfhidrilos en proteínas (Sanz *et al.*, 1998 y 1999). Las modificaciones de las proteínas por carbonilación sucede en ciertos residuos de aminoácidos presentes cerca de los lugares de unión con metales y produce inactivación enzimática y aumento de la proteolisis (Halliwell y Gutteridge, 1990).

La oxidación en las células aerobias no es trivial y se estima que, en condiciones normales, aproximadamente del 2 al 3% del oxígeno consumido genera $O_2^{\bullet -}$ y H_2O_2. Una célula típica de rata puede sufrir un ataque diario de unas 100.000 ROS y en determinadas condiciones cerca de un 10% de los moléculas proteicas experimentan modificaciones

carbonílicas. Puede hoy decirse que la presencia de productos resultantes de las ROS (interaciones con macromoléculas) conduce a la convicción de que las defensas antioxidativas no son plenamente eficientes, que las células están crónicamente bajo estrés oxidativo y que el envejecimiento es una consecuencia del daño oxidativo.

El paralelismo entre consumo de oxígeno y envejecimiento se cree que implica a metabolitos resultantes del metabolismo de dicho elemento químico. El anión superóxido ($O_2^{\bullet}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), son fácilmente permeables y a través de las membranas pueden virtualmente entrar en todos los compartimentos celulares (Ku *et al.*, 1993). La escisión del peróxido de hidrógeno, catalizada por el catión ferroso (Fe^{2+}) libre o combinado con otro metal de transición reducido, forma una de las moléculas más reactivas, concretamente el radical libre hidróxilo (•OH), que es un agente predominante en el daño macromolecular de proteínas, DNA y lípidos (Sohal y Weindruch, 1996). En general el daño oxidativo parece ser específico y dependiente del peróxido de hidrógeno y del metal de transición reducido. Macromoléculas, que contienen metales de transición como la aconitasa, tienen en estos procesos un destacado protagonismo. Aunque las células poseen defensas antioxidativas, los metabolitos del oxígeno son detectables en condiciones normales. Hay que pensar que las células probablemente están bajo un continuo estrés oxidativo a causa del innato desequilibrio entre la generación y la inactivación de las especies reactivas del oxígeno. Estas especies pueden causar pérdidas de la actividad enzimática, inducir mutaciones y lesionar las membranas celulares. No obstante, también poseen funciones útiles tales como la modulación del estado redox celular, la transducción, la activación de factores de transcripción de genes y la apoptosis.

La idea básica relacionada con la hipótesis del estrés oxidativo en la senescencia reside en que la pérdida de función se debe al progresivo e irreversible daño oxidativo molecular. En relación con esta manera de pensar las causas del envejecimiento serían las que se exponen a renglón seguido:

a) El nivel del daño oxidativo aumenta;

b) La expectativa de longevidad crece cuando baja el daño oxidativo;

c) La mejoría en el daño oxidativo va paralela a la prolongación de la vida en mamíferos con dietas bajas en calorías.

Queda pues claro, una vez más, que el estrés y daño oxidativo aumentan con el envejecimiento.

En los estudios sobre senectud no se emplea la medida *in vitro* de la generación de ROS, debido, entre otros inconvenientes a su baja concentración, su naturaleza transitoria y a las defensas antioxidativas. En consecuencia, lo recomendado es medir la concentración de productos originados por la reacción de las ROS con macromoléculas que informan del estado redox en tejidos. Tanto en insectos como en mamíferos el cociente prooxidante/antioxidante se eleva significativamente en parejas tales como GSSG GSH + HSG, NADPH $NADP^+$ y NADH NAD^+ las cuales tienden hacia valores prooxidantes en la vejez. Un aumento asociado a una mayor edad en el nivel *in vivo* del estrés oxidativo está ligado a una elevación en la exhalación de alcanos como etano y n-pentano originados por la peroxidación por las ROS de los lípidos de la membrana.

En el envejecimiento tiene lugar un aumento exponencial en la concentración de proteínas dañadas oxidativamente (Youngman *et al.*, 1992) por carbonilación, pérdida de grupos –SH y de la actividad catalítica enzimática particularmente susceptible, cual es el caso de la glutamina sintetasa y de la alcohol deshidrogenasa. Un indicador en estos casos del daño oxidativo en el DNA es el aumento en varios tejidos de la 8-hidroxidesoxiguanosina. Un punto emergente y principal en el conocimiento concerniente al daño oxidativo en la senectud es que durante el avance de ésta también lo hace aquel hasta el límite de la muerte. Si el daño oxidativo es un factor fundamental en el envejecimiento también la progresión de la senescencia es exponencial.

La regulación de la expresión de la proteína del choque térmico 70 (*Heat Shock Protein* 70», HSP-70), es un excelente ejemplo de mecanismo celular que tiende a proteger a los organismos vivos de distintos tipos frente al estrés fisiológico (Heydari *et al.*, 1996). Las alteraciones, relacionadas con la edad, sobre la posibilidad de las células de expresar las HSP-70 en respuesta al estrés, puede comprometer seriamente al organismo senescente, en relación a los cambios en su entorno o medio

ambiente. Como la RC es la sola manipulación conocida para retardar el envejecimiento y aumentar la supervivencia en roedores, era de interés analizar su efecto en diversas alteraciones, concretamente en la inducción por calor de la expresión de las HSP-70 en hepatocitos de rata. Por ello se determinó en estas células, la transcripción del gen HSP-70 en respuesta a diversos niveles de calor, encontrando que con la edad declina la transcripción del HSP-70. A todas las temperaturas estudiadas la menor transcripción del gen HSP-70 en animales viejos resultó ser revertida por RC. El factor de transcripción del choque térmico (*Heat Shock Transcription Factor* = HSF) media en la transcripción del HSP-70 inducida por el calor. Es sabido que el HSF existe en dos formas: monomérica inactiva y oligomérica activa. Se ha observado que la inducción por calor del factor HSF no experimenta variaciones por efecto de la edad, lo cual indica que si a una concentración igual de HSF la expresión de la HSP-70 es menor, ello ha de ser debido a que los animales viejos poseen menor concentración de HSF oligomérico activo. Esto hace que la capacidad del factor de transcripción HSF de unirse al promotor del gen *hsp70* sea menor y con ello la transcripción de dicho gen. Se ha descrito que la RC revierte el efecto del envejecimiento sobre la inducción por calor de la HSP-70 y ello ha de ser debido a un efecto preventivo sobre la acumulación de moléculas inactivas del factor HSF que normalmente se encuentran en ratas de avanzada edad alimentadas *ad libitum*. Estas investigaciones sobre el influjo de la RC en la expresión de la HSP-70 y la activación del HSF se deben fundamentalmente a experimentos del grupo de Heydari (1996) (Figura 6).

Tanto en animales como en el hombre se ha podido demostrar que el envejecimiento va asociado a una debilitación de la función inmunitaria (Chen *et al.*, 1998). Las teorías al respecto admiten que las variantes de oxígeno reactivo, las ROS, mediante daños a macromoléculas biológicas, deben contribuir a alterar la respuesta inmunológica durante el envejecimiento. Se han realizado estudios, en plasma sanguíneo y en esplenocitos, que comparan los niveles de peroxidación lipídica, la modificación oxidativa de proteínas y la inducción de la proliferación de linfocitos T en ratas macho Fischer 344 xBMF, alimentadas *ad libitum* y con restricción calórica, de edades de 5, 18 y 31 meses (Tian *et al.*, 1995). Los resultados muestran que las ratas *ad*

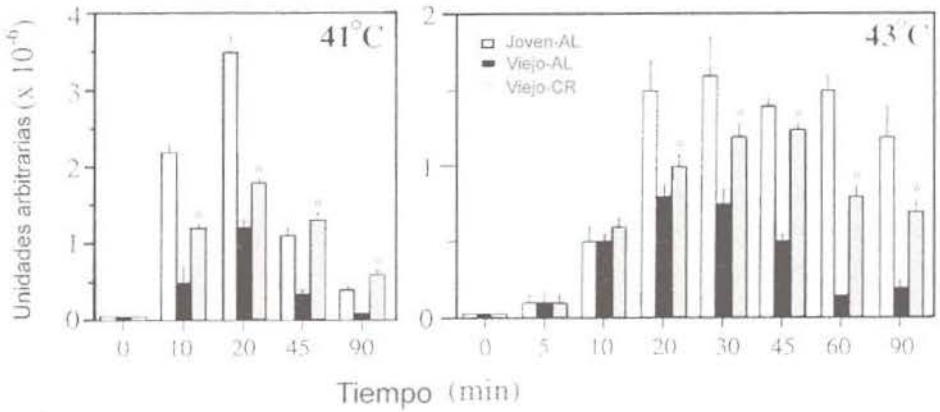


Figura 6. *Efecto de la edad y la RC sobre la inducción de la transcripción de la HSP70. Hepatocitos aislados de ratas de 6 y 24 meses alimentadas ad libitum y de 24 meses alimentadas con dieta restringida se incubaron a 41 °C y 43 °C. A diversos tiempos se aislaron los núcleos y se midió la transcripción de la HSP70. Cada punto representa la media ± SEM de los datos obtenidos de 3 experimentos. P<0.01. (Heydari et al., 1996).*

libitum, a medida que transcurre la edad presentan un decrecimiento en la respuesta proliferativa de linfocitos esplénicos frente al estímulo mitogénico de la fitohemoaglutinina o de la concanavalina A. Este declinar funcional en linfocitos durante el envejecimiento está inversamente relacionado con los valores de peroxidación lipídica y carbonilos proteicos en el plasma y en los linfocitos del bazo. La RC sin embargo, puede revertir parcialmente el descenso en la proliferación de linfocitos T dependiente de la edad y reducir significativamente la peroxidación de lípidos y el contenido de carbonilos proteicos en plasma y en esplenocitos. Las observaciones anteriores, apoyan el supuesto de que con la edad declina la función inmune que está relacionada con la modificación oxidativa de macromoléculas biológicas, las cuales pueden conducir a inactivaciones enzimáticas, disrupción de membranas y senescencia celular. Uno de los mecanismos por el que la RC revierte el declinar de la función inmune debido al envejecimiento, se admite que puede ser a través de la caída en la generación de ROS, lo que conllevaría a una protección de las macromoléculas celulares contra el daño oxidativo (Figura 7).

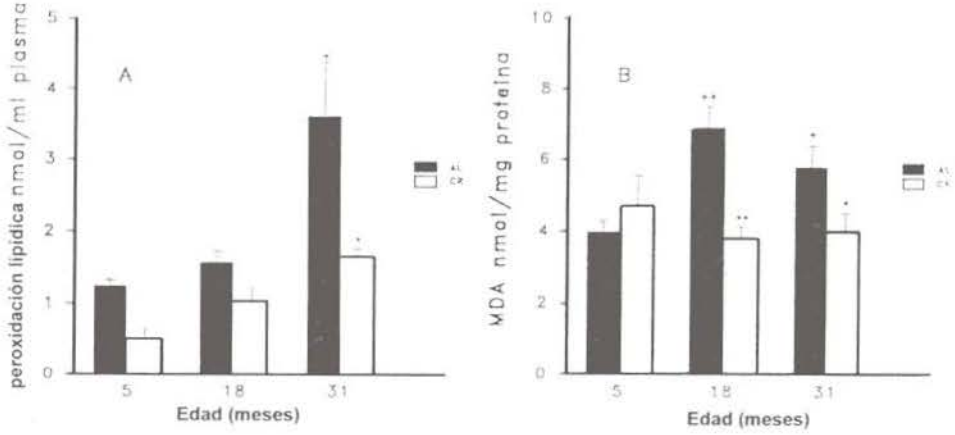


Figura 7. *Efectos de la edad y la RC sobre la peroxidación lipídica en (A) plasma y (B) linfocitos esplénicos. Los resultados expresados como media ± SEM de 4-6 ratas (plasma) y 10 ratas (esplenocitos), respectivamente. p<0,05. (Tian et al, 1995).*

Es sabido que la restricción de la dieta previene una plétora de enfermedades asociadas a la edad, incluido el cáncer. El grupo de Mehendale (Ramaiah *et al.*, 1998) ha investigado acerca de si la dieta restringida protege contra la hepatotoxicidad de la tioacetamida y, asimismo, la índole del proceso. Ratas macho *Sprague-Dawley* de 2-3 meses fueron mantenidas con un 65% de una dieta *ad libitum* durante un periodo de tres semanas y, al cabo de este tiempo, se trataron con una sola y baja dosis de 50 mg/Kg de tioacetamida. Las enzimas alanina aminotransferasa y sorbitol deshidrogenasa séricas, así como el glucógeno hepático y la incorporación de ^{3}H timidina en el DNA nuclear hepatocelular, fueron medidas durante un periodo de cero a ciento veinte horas después de la administración de tioacetamida; la histopatología hepática presentaba una progresión del ciclo celular por proliferación inmunohistoquímica del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA). En las ratas con dieta restringida se inició la necrosis hepática a las 12 horas, subió al máximo a las 24 h, persistió hasta las 72 horas y se resolvió hacia las 96 h. Algo semejante sucedió con las ratas *ad libitum*, pero el máximo efecto lesivo se produjo en los animales con dieta restringida, reflejado por la intensidad de la necrosis que fue seis veces superior que en hígado de ratas alimentadas *ad libitum*. La evo-

lución de las lesiones observadas histopatológicamente fue paralela en los dos grupos de animales. Los ensayos referentes al antígeno nuclear de proliferación celular revelaron, en las ratas con restricción de la dieta, un alto estímulo en la progresión del ciclo celular, índice de una mayor proliferación celular compensatoria de regeneración hepática. Los experimentos letales, con administración de 600 mg de tioacetamida por kilo, permitieron detectar que la supervivencia de de las ratas fue de un 70% en el caso de dieta restringida frente a un 10% en las alimentadas *ad libitum*. Aunque la restricción de la dieta incrementó el daño hepatotóxico, sin embargo, protegió del efecto total, al favorecer plenamente la rápida reparación del tejido hepático, lo que permitió salvar a estos animales en contraste con los alimentados *ad libitum* en los cuales el daño hepático llegó a culminar con la muerte (Figura 8).

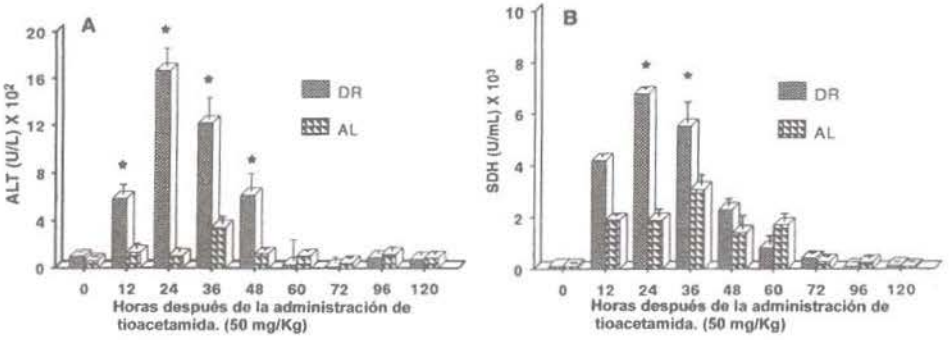


Figura 8. *Actividades (A) Alanina aminotransferasa y (B) sorbitol deshidrogenasa plasmáticas en ratas* ad libitum *y con dieta restringida, tratadas con tioacetamida (50 mg/Kg ip). * Diferencia significativa entre el grupo restringido frente al* ad libitum. *(Ramaiah et al, 1998).*

El declinar de la sensibilidad hepática a la insulina se manifiesta por una marcada resistencia hepática a la insulina, propia del envejecimiento. Se ha observado una restauración de dicha sensibilidad cuando los animales fueron sometidos a RC, no así la sensibilidad a la insulina periférica que se mantuvo inalterable. Una cierta infusión de insulina mantuvo la producción de glucosa hepática basal y ésta decreció con una RC adecuada. Cuando se incrementó el contenido calórico la grasa visceral abdominal lo hizo también rápida y selectivamente y se indujo

una intensa resistencia insulínica hepática. Se ha sugerido recientemente (Barzilai *et al*, 1998) que en este modelo el decrecimiento asociado a la acción insulínica hepática (más bien que a la periférica) es el mayor determinante de la hiperinsulinemia y que el aumento de la adiposidad visceral cumple una misión importante en la inducción de la resistencia insulínica hepática. Todo aquello que prevenga la acumulación de grasa visceral abdominal representa un medio efectivo para mejorar el metabolismo glucídico.

En ratones de diferentes edades se ha investigado sobre los cambios relacionados con la edad en sangre periférica, bazo y timo, alimentados *ad libitum* y con RC (Chen *et al.,* 1998). El objeto era definir como la RC retrasa el declinar de la función inmune que ocurre en el envejecimiento. Una restricción de la dieta del 25%, iniciada después del destete, revertió dicha disminución, en las proporciones de linfocitos T, auxiliares T nativos, y linfocitos T citotóxicos en sangre periférica. La concentración de este tipo de células en dichos ratones con dieta restringida supusieron un 161%, 176% y 250% en comparación con los controles alimentados *ad libitum*. La restricción de la dieta en ratones viejos hizo desaparecer la esplenomegalia, bajar el número total de esplenocitos y preservar las células del timo, pero no evitó la disminución de su tamaño. Estos animales frente a los controles poseen dos veces el total de timocitos, y dos con seis veces de timocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ inmaduros. La correlación entre el total de timocitos inmaduros y la concentración de células T auxiliares y linfocitos T citotóxicos aumenta con la edad y es significativa en los ratones viejos. La restricción en la dieta preserva a los precursores de las células T en el timo inmaduras durante el envejecimiento y mantiene altas concentraciones de células T auxiliares y células T nativas circulando en la sangre periférica (Figura 9).

Se ha estimado recientemente que un cierto grado de pérdida de la masa ósea es inevitable a medida que transcurre la edad, Para prevenir un exceso en dicha pérdida, es aconsejable conocer lo que puede influir en ella. Entre los factores de riesgo que conlleva a la osteoporosis están los genéticos, los tipos de vida, los nutricionales, las alteraciones óseas, las distintas terapias y otros posibles causantes. Los factores causales han sido localizados en su mayor parte en estudios epidemiológicos, aunque pocos de ellos, exceptuando la deficiencia estrogénica, han sido

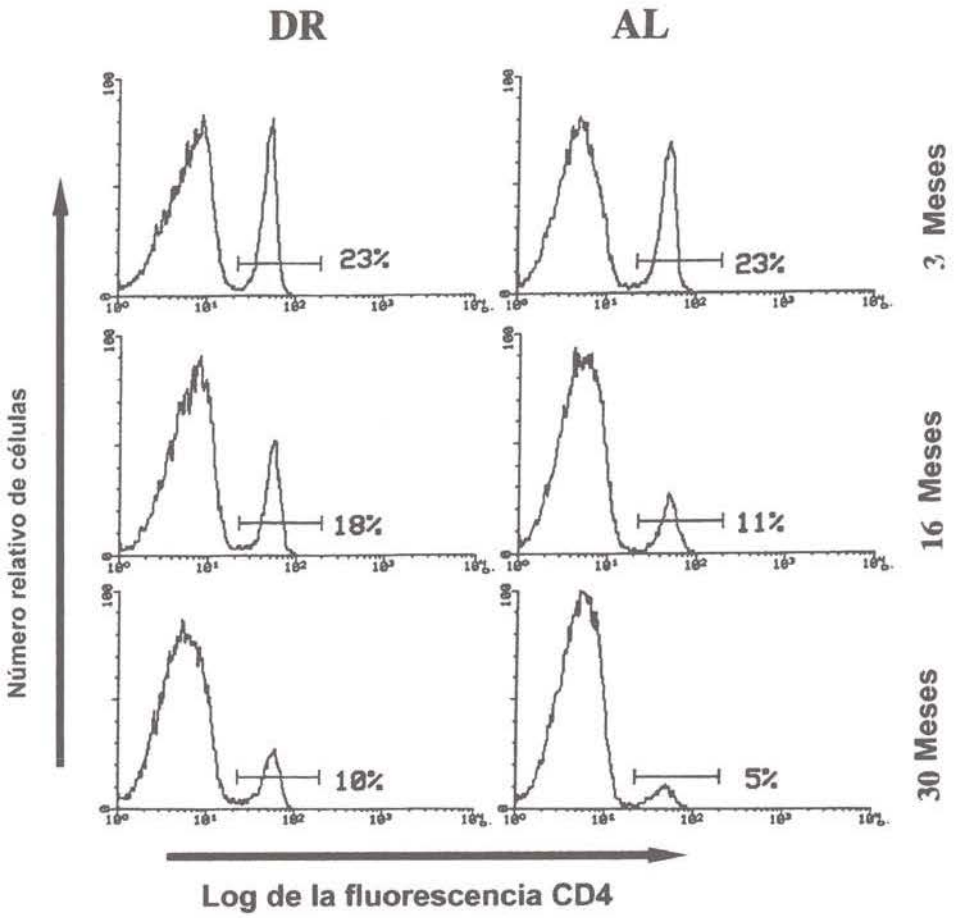


Figura 9. *Retraso en el declinar dependiente de la edad en los linfocitos CD4T circulantes en ratones con dieta restringida. Leucocitos de sangre periférica se obtuvieron de ratones B6CBAT6 F1 de 3, 16 y 30 meses con dietas* ad libitum *(AL) y restringida (DR), se tiñeron con anticuerpo anti-ratón CD4 conjugado con F1TC y se analizaron por citometría de flujo. (Chen et al, 1998).*

comprobados experimentalmente. Dadas las consecuencias de la osteoporosis en la salud pública, la atención primaria deberá dirigirse, no solo a educar al segmento de la población senescente en plena expansión en la sociedad actual, sino también a promocionar la profilaxis en todos los pacientes con pérdida de calcio en su trama ósea o con tendencia a tal efecto por causas múltiples, entre las que principalmente figura el enve-

jecimiento. La osteoporosis se eleva considerablemente, especialmente en mujeres, a partir de los cincuenta años. Ha sido denominada la «plaga silenciosa de nuestra época» (Cascales, 1998).

El gen de la enzima telomerasa que demostró en el año 1998 conferir propiedades inmortales, a células humanas cultivadas en el laboratorio, ha sido desactivado en animales para dilucidar sus efectos. Los experimentos confirman la participación de este gen en el envejecimiento, pero ofrece sorpresas que matizan su posible uso terapéutico en humanos. Los experimentos más recientes han despertado numerosas expectativas sobre la utilización de la enzima telomerasa para tratar enfermedades asociadas al envejecimiento. Desde hacía tiempo se conocía que la telomerasa protege las terminaciones (telómeros) de los cromosomas de ser erosionados con cada división celular. Si este enzima pierde capacidad, la célula envejece y muere. Actualmente diversos laboratorios tratan de diseñar fármacos que activen la telomerasa en terapias ligadas al envejecimiento. La importancia de estas investigaciones radica en que son las primeras terapias en las que se observan los efectos de la carencia de esta enzima en animales manipulados a medida que envejecen en el laboratorio (Cascales, 1998 b).

En el Centro Nacional de Biotecnología de Madrid, la Doctora Blasco ha obtenido ratones que carecen de telomerasa y ha logrado seis generaciones de animales con telómeros cada vez más cortos. De esta forma ha confirmado una vez más el papel de la telomerasa en el envejecimiento. El 60% de los animales mostraban signos externos evidentes de envejecimiento, como cierto tipo de heridas cutáneas así como una aparición prematura de canicie y pérdida del pelo. Estos efectos, incluso en los ratones con telómeros más cortos, tardaban en aparecer en presencia de telomerasa (Blasco *et al.*, 1999).

En la Figura 10 se reproduce un cuadro de Weindruch y Sohal (1997), donde se recogen los daños oxidativos que se acumulan en el transcurso del envejecimiento.

Los organismos multicelulares exhiben un declinar progresivo e irreversible de las funciones fisiológicas, que es característico del estado senescente. Aunque las bases moleculares de este declinar no se conocen aún en su totalidad, los mecanismos hasta ahora propuestos incluyen

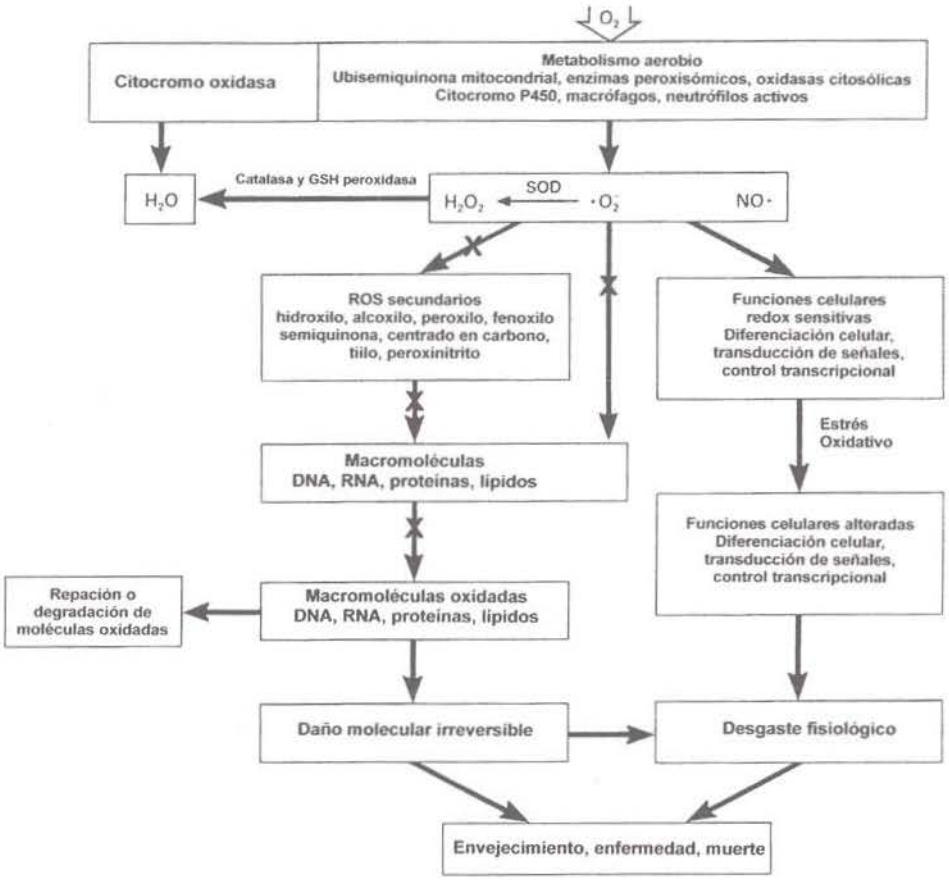


Figura 10. *Daño oxidativo que se acumula a medida que transcurre la edad. Las ROS (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico) se generan en el interior de la célula y bien son inactivadas por las defensas antioxidantes o dan lugar a una serie de secundarias ROS. Estas ROS causan modificaciones oxidativas en las macromoléculas, algunas de las cuales pueden ser reparadas. La acumulación de lesiones oxidativas irreversibles, debidas al envejecimiento puede ser un factor causal de ciertas enfermedades degenerativas típicas de la edad. Las ROS se encuentran también relacionadas con la diferenciación y transducción de señales. X indica los lugares en los sistemas antioxidantes no enzimáticos (glutation reducido, vitaminas E y C y urato) actuarían para evitar la lesión oxidativa. (Weindruch y Sohal, 1997).*

un incremento en la generación de ROS y una progresiva acumulación de lesiones en el DNA que van a dar lugar a inestabilidad genética y a

alteraciones epigenéticas. Todo ello lleva consigo el deterioro oxidativo de macromoléculas críticas, la glicación de proteínas constitutivas y el acortamiento de los telómeros de células replicativas.

La importancia de la nutrición en el proceso del envejecimiento está bien reconocida. La restricción calórica de la ingesta hace disminuir el estrés oxidativo, la oxidación de las macromoléculas e incrementa la expectativa de vida.

La senectud se caracteriza por un incremento exponencial de proteínas alteradas por oxidación, lo cual conlleva la activación transcripcional de genes de respuesta al estrés, que procesan la eliminación de proteínas lesionadas o mal plegadas. Se ha observado que las dietas restringidas en calorías previenen esta inducción, lo cual ha hecho pensar que la modificación proteica por oxidación o glicación juega un papel decisivo en el envejecimiento. Las dietas hipocalóricas actúan disminuyendo la velocidad metabólica y como consecuencia la producción de subproductos tóxicos del metabolismo. La disminución de la transcripción de genes inducibles de respuesta al estrés, implicados en la destoxificación, reparación del DNA y de la respuesta al estrés oxidativo, inducida por la restricción calórica, se debe a la menor disponibilidad de los sustratos para estos sistemas. Los perfiles transcripcionales encontrado en animales alimentados con dietas bajas en calorías sin deficiencias en nutrientes esenciales, muestran una desviación dirigida hacia un mayor recambio proteico y a una menor lesión macromolecular. Este cambio puede detectarse a nivel hormonal, por ejemplo, sobre las vías señalizadoras de la insulina mediante el incremento de la expresión de los genes que median la sensibilidad a esta hormona.

Quedan muchos puntos aún oscuros en el estudio de los factores que conducen a la plétora de cambios asociados con la senescencia, y en por qué estos cambios pueden ser retrasados mediante un menor contenido calórico de la ingesta. La restricción dietética moderada o dieta hipometabólica es hasta la fecha uno de los métodos más efectivos para elevar la expectativa de vida y para prevenir o retrasar las enfermedades relativas a la edad. La restricción dietética modula muchos procesos fisiológicos fundamentales, generación de ROS, reparación del DNA, metabolismo de fármacos, función inmune, regulación hormonal, etc.

6. BIBLIOGRAFÍA

(1) AGARWAL, S. y SOHAL, R.S. (1994): DNA oxidative damage and life expectancy in houseflies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91, 12332-12335.

(2) AGARWAL, S. y SOHAL, R.S. (1996): Relationship between susceptibility to protein oxidation, aging, and maximum life span potential of different species. *Exp. Gerontol.* 31, 365-372.

(3) AMES, B.N.; SHIGENAGA, M.K. y HAGEN, T.M. (1993): Oxidants, antiooxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90, 7915-7922.

(4) AUTORES VARIOS (1997): *Bioquímica y Fisiopatología del estrés oxidativo*. Monografía (Coordinadora María Cascales). Ed. Fundación Casares Gil. Real Academia de Farmacia. Madrid.

(5) BARJA, G.; CADENAS, S.; ROJAS, C.; PÉREZ-CAMPO, R. y LÓPEZ-TORRES. M. (1994): Low mitochondrial free radical production per unit O_2 comsumption can explain the simultaneous presence of high longevity and high aerobic metabolic rate in birds. *Free Rad. Res.* 21, 317-327.

(6) BARKER, D.J.P. (1994): *Mothers, Babies and Diseases in Later Life*. Ed. *BMJ* Publishing Group. Londres.

(7) BARZILAI, N.; BANERJEE, S.; HAWKINS, M.; CHEN, W. y ROSETTI L. (1998): Caloric Restriction Reverses Hepatic Insulin Resistance in Aging Rats by Decreasing Visceral Fat. *J. Clin. Invest.* 101, 1353-1361.

(8) BECKMAN, K.B. y AMES, B.N. (1998): The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* 78, 547-581.

(9) BERTRAND, H.A.; LYND, F.T.; MASORO, E.J. y YU, B.P. (1980): Changes in adipose mass and cellularity through the adult life of rats fed ad libitum or a life prolonging restricted diet. *J. Gerontol.* 35, 827-835.

(10) BLASCO, M.A.; GASSER, S.M. y LINGNER, J. (1999): Telomeres and Telomerase. *Deges Dev.* 13: 2353-2359.

(11) CARTEE, G.D. y DEAN, D.J. (1994): Glucose transport with brief dietary on survival of mice. *Am. J. Physiol.* E946-E952.

(12) CASCALES ANGOSTO, M. (1998): Osteoporosis, calcio y envejecimiento. En: *El problema del envejecimiento*. Ed. Barja G, Edit. Akal, pp 130-158. Madrid.

(13) CASCALES ANGOSTO, M. (1998): Telomeros, Telomerasa, Senescencia y Cáncer. *Anales Real Academia Doctores*, Vol 3, 83-101.

(14) CASCALES ANGOSTO, M. y SANTOS RUIZ, A. (1999): Estrés oxidativo, intoxicación y enfermedad. *Curso del Instituto de España (Tercer ciclo)*. Real Academia de Farmacia. Madrid.

(15) CHANCE, B.; SIES, H. y BOVERIS, A. (1979): Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.* 59, 527-605.

(16) CHEN, J.; ASTLE, C.M. y HARRISON, D.E. (1998): Delayed Immune Aging in Diet-Restricted B6CBAT6 F1 Mice Is Associated With Preservation of Naive T Cells. *J. Gerontol. Biol. Sciences.* 53 A (5), B330-B337.

(17) CHEN, J. y YU, B.P. (1994): Alterations in mitochondrial membranes fluidity by lipid peroxidation products. *Free Rad. Biol. Med.* 17, 411-417.
(18) DAVIES, K.J.A. (1995): Oxidative stress: the paradox of aerobiosis. *Biochem. Soc. Symp.* 61, 1-31.
(19) DUFFY, P.H.; FEUERS, R.; NAKAMURA, K.D.; LEAKEY, J. y HART, R.W. (1990): Effect of chronic caloric restriction on the synchronization of various physiological measures in old female Fischer 344 rats. *Chronobiol. Int.* 7, 113-124.
(20) FRIDOVICH, I. (1978): The biology of oxygen radicals. *Science.* 201, 875-880.
(21) GODFREY, K.; ROBINSON, I.; BARKER, D.J.P.; OSMOND, C. y COX, V. (1996): Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ.* 312, 410-414.
(22) GOMI. F. y MATSUO, M. (1998): Effect of aging and food restriction on the antioxidant enzyme activity of rat livers. *J. Gerontol.* 53A, B161-B167.
(23) GRANDE COVIÁN, F. y VARELA MOSQUERA, G. (1993): Aspectos de la nutrición humana. Pub. Fundación BBV. Bilbao, 1993.
(24) HALL, D.M.; OBERLEY, T.D.; MOSELEY, P.M.; BUETTNER, G.R.; OBERLEY, L.W.; WEINDRUCH, R. y KREGEL, K.C. (2000): Caloric restriction improves thermotolerance and reduces hyperthermia-induced cellular damage in old rats. *FASEB J.* 14: 78-86.
(25) HALLIWELL, B. y GUTTERIDGE, J.M. (1990): Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 186, 1-85.
(26) HARMAN, D. (1956): Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11, 298-300.
(27) HART, R.W.; NEUMAN, D.A. y ROBINSON, R.T. (eds.) (1995): Dietary Restriction: Implications for the Design and Interpretation of Toxicity and Carcinogenicity Studies. ILSI Press, Washington, DC.
(28) HART, R.W. y TURTURRO, A. (1998): Evolution and dietary restriction. *Exp Gerontol.* 33, 53-60.
(29) HARTWEL, R.M. y otros autores (1997): El capitalismo y los historiadores. Unión Editorial.
(30) HEYDARI, A.R.; YOU, S.; TAKAHASHI, R.; GUTMANN, M.; SARGE, K.D. y RICHARDSON, A. (1996): Effect of Caloric Restriction on the Expression of Heat Shock Protein 70 and the Activation of Heat Shock Transcription Factor 1. *Develop Genetics.* 18, 114-124.
(31) INGRAM, D.K.; CUTLER, R.G.; WEINDRUCH R. *et al.* (1990): Dietary restriction and aging: the initiation of the primate study. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 45, B148-B163.
(32) JANSSEN, Y.M.; VAN HOUTEN, B.; BORM, P.J. y MOSSMAN, B.T. (1993): Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab. Invest.* 69, 261-274.
(33) KEMNITZ, J.W.; WEINDRUCH, R.; ROECKER, E.B.; CRAWFORD, K.; KAUFMAN, P.L. y ERSHLER, W.B. (1993): Dietary restriction of adult male rhesus monkey: design, methodology and preliminary findings from the first year of study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 48, B17-B26.

(34) KEMNITZ, J.W.; ROECKER, E.B.; WEINDRUCH, R.; ELSON, D.F.; BAUM, S.T. y BERGMAN, R.N. (1994): Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 266, E540-E547.

(35) KOIZUMI, A.; TSUKADA, M.; WADA, Y.; MASUDA, H. y WEINDRUCH, R. (1992): Mitotic activity in mice is suppressed by energy restriction-induced torpor. *J. Nutr.* 122, 1446-1453.

(36) KU, H.H. y SOHAL, R.S. (1993): Comparison of mitochondrial pro-oxidant generation and anti-oxidant defenses between rat and pigeon: possible basis of variation in longevity and metabolic potential. *Mech. Ageing. Dev.* 72, 67-76.

(37) KU, H.H.; BRUNK, U.T. y SOHAL, R.S. (1993): Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Rad. Biol. Med.* 15, 621-627.

(38) LANE, M.A.; BAER, D.J.; RUMPLER, W.V. *et al.* (1996): Caloric restriction lowers body temperature in rhesus monkey, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93, 4159-4164.

(39) LANGLEY, M. y JACKSON, A.A. (1994): The acute phase response of adult rats is altered by in utero exposure to maternal low protein diets. *Clin. Soc.* 86, 217-222.

(40) LAKOWSKI, B. y HAKIMI, S. (1996): Determination of life-span in Caenorabditis elegans by four clock genes. *Science.* 272, 1010-1013.

(41) LAKOWSKI, B. y HAKIMI, S. (1998): The genetics of caloric restriction in Caenorabditis elegans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95; 13091-13096.

(42) LEE, C.K.; KLOPP, R.G.; WEINDRUCH, R. y PROLLA, T. (1999) Gene expresión profile of aging and its retardation by caloric restriction *Sciene* 285: 1390-1393.

(43) LEONARD, W.R. y OBERTSON, M.L. (1997): Comparative primate energetics and hominid evolution. *Am. J. Phys. Antrhopol.* 102, 265-281.

(44) LIPMAN, R.D.; SMITH, D.E.; BLUMBERG, J.B. y BRONSON, RT. (1998): Effects of caloric restriction or augmentation in adult rats: Longevity and lesion biomarkers of aging. *Aging Clin. Exp. Res.* 10, 463-470.

(45) LÓPEZ-TORRES, M.; PÉREZ-CAMPO, R.; ROJAS, C.; CADENAS, S. y BARJA, G. (1993): Maximum life span in vertebrates: relationship with liver antioxidant enzymes, glutathione system, ascorbate, urate, sensitivity to peroxidation, true malondialdehyde, in vivo H_2O_2 and basal and maximum aerobic capacity. *Mech Againg Dev.* 70, 177-199.

(46) LYMAN, C.P.; O'BRIEN, R.C.; GREENE, G.C. y PAPAFRANGOS, E.D. (1981): Hibernation and longevity in the Turkish hamster Mesocricetus brandti. *Science.* 212, 668-670.

(47) MCCAY, C.M. y CROWELL, M.F. (1934): Prolonging the life span. *Sci. Month* 39: 405-414.

(48) MASORO, E.J. (1998): Influence of caloric intake on aging and the response to stress. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Reo.* 1, 243-257.

(49) MASORO E.J.; SHIMOKAWA, I. y YU, B.P. (1991): Retardation of the aging processes in rats by food restriction. *Ann. NY Acad. Sci.* 621, 337-352.
(50) MASORO, E.J.; YU, B.P. y BERTRAND, H.A. (1982): Action of food restriction in delaying the aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 79, 4239.
(51) MATSUO, M.; GOMI, F. y DOOLEY, M.M. (1992): Age related alterations in antioxidant capacity and lipid peroxidation in brain, liver and lung homogenates of normal and vitamin E-deficient rats. *Mech. Ageing Dev.* 64, 273-292.
(52) MATSUO, M.; GOMI, F.; KURAMOTO, K. y SAGAI, M. (1993): Food restrition suppresses and age-dependent increase in the exhalation of pentane from rats: a longitudinal study. *J. Gerontol.* 48, B133-B138.
(53) MAYHEW, M.; RENGANATHAN, M. y DELBONO, O. (1998): Effectiveness of Caloric Restriction in Preventing Age-Related Changes in Rat Skeletal Muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 251, 95-99.
(54) MERRY, B.J. y HOLEHAN, A.M. (1996): Retardation by restricted feeding of age-related changes in steroidogenic activity of rat pre and post-ovulatory folicles. *Age Aging.* 25, 250-255.
(55) McCord, J.M. (1995): Superoxide radical: controversies, contradictions, and paradoxes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 209, 112-117.
(56) NEUMAN, D.A. y ROBINSON, R.T. (1995): *Dietary Restrictions implications for the Design and interpretation of Toxicity and Carcinogenicity Studies*. ILS Press. Washington.
(57) NOVELLI, M.; MASIELLO, P.; BOMBARA, M. y BERGAMINI, E. (1998): Protein Glycation in the Aging Male Sprague-Drawley Rat: Effects of Antiaging Diet Restrictions. *J. Gerontol. Biol. Sciences.* 53 A (2), B94-B101.
(58) ORR, W.C. y SOHAL, R.S. (1994): Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster. Science.* 263, 1128-1130.
(59) OSBORNE, T.B.; MENDEL, L.B. y FERRY, E.L. (1917): *J. Nutr.* 45: 294-295.
(60) OSBORNE, T.B.; MENDEL, L.B. y FERRY, E.L. (1917): The effect of retardation of growth upon the breeding period and duration of life of rats. *Science* 45: 294-295.
(61) PEARL, R. (1928): *The Rate of Living: being an account of some experimental studies on the biology of life duration.* New York: A.A. Knopf.
(62) PELLERIN, D. (1998): *Presentation et analyse du rapport du Comité Consultatif National d'Etique sur le viellisement.* 59 (2), 5 mayo.
(63) PRYOR, W.A. (1978): The formation of free radicals and the consequences of their reactions in vivo. *Photochem. Photobiol.* 28, 787.
(64) Ramaiah, S.K.; Soni, M.G.; Bucci, T.J. y Mehendale, H.M. (1998): Diet Restriction Enhances Compensatory Liver Tissue Repair and Survival Following Administration of Lethal Dose of Thioacetamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 150, 12-21.
(65) RICHTER, C. (1995): Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relation to aging. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 27; 647-653.

(66) RIKANS, L.E. y HORNBROOK, K.R. (1997): Lipid peroxidation antioxidant protection and aging. *Biochim. Biophys. Acta.* 1362, 116-127.
(67) RUBNER, M. (1908): Das Problem der Lebensdauer und Seine Bezichungen zu Wachstum und Ernährung. Munich: Oldenbourg.
(68) RUSSELL, B. (1951): The impact of science on society. Editorial Columbia. University Press.
(69) SACHER, G.A. (1997): Life table modification and life prolongation. In Finch CE, Hayflick L (eds.): «Handbook of the Biology of Aging». New York: Van Nostrand-Reinhold, pp. 582-638.
(70) SANTOS-RUIZ, A. y CASCALES, M. (1997): Bioquímica y Fisiopatología del Estrés Oxidativo. Curso del Instituto de España (Tercer ciclo). Madrid.
(71) SANZ, N.; DÍEZ-FERNÁNDEZ, C.; ÁLVAREZ, A. y CASCALES, M. (1997): Age-dependent modifications in rat hepatocyte antioxidant defense systems. *J. Hepatol.* 27, 525-534.
(72) SANZ, N.; DÍEZ-FERNÁNDEZ, C. y CASCALES, M. (1998): Aging delays the postnecrotic restoration of liver function. *Bio-Factors* 8, 103-109.
(73) SANZ, N.; DÍEZ-FERNÁNDEZ, C.; ÁLVAREZ, A.M.; FERNÁNDEZ-SIMÓN, L. y CASCALES, M. (1999): Age-Related Changes on Parameters of Experimentally-Induced Liver Injury and Regeneration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 154, 40-49.
(74) SEGOVIA ARANA, J.M. (1998): Biosociología del envejecimiento. Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas. Madrid, 27 de octubre.
(75) SOHAL, R.S.; AGARWAL, S.; CANDAS, M.; FORSTER, M.J. y LAL, H. (1994): Effect of age and caloric restriction on DNA oxidative damage in different tissues of C57BL/6 mice. *Mech. Ageing Dev.* 76, 215-224.
(76) SOHAL, R.S.; KU, H.H. y AGARWAL, S. (1993): Biochemical correlates of longevity in two closely related rodent species. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 196, 7-11.
(77) SOHAL, R.S.; KU, H.H.; AGARWAL, S.; FORSTER, M.J. y LAL, H. (1994): Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse. *Mech. Ageing Dev.* 74, 121-133.
(78) SOHAL, R.S.; SOHAL, B.H. y ORR, W.C. (1995): Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage, and longevity in different species of flies. *Free Rad. Biol. Med.* 19, 499-504.
(79) SOHAL, R.S. y WEINDRUCH, R. (1996): Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 273, 59-63.
(80) STADTMAN, E.R. (1995): Protein oxidation and aging. *Science.* 257, 1220-1224.
(81) TIAN, L.; CAI, Q.; BOWEN, R. y WEI, H. (1995): Effects of caloric restriction on age-related oxidative modifications of macromolecules and lymphocyte proliferation in rats. *Free Rad. Biol. Med.* 19 (6), 859-865.
(82) TURRENS, J.F. y MCCORD, J.M. (1990): Free Radicals, Lipoproteins, and Membrane Lipids, AC Paulet, L Douste-Blazu, R Paoletti, eds., Plenum, New York, 203-212.

(83) VARELA MOSQUERA, G. (1993): Dieta equilibrada en las personas de edad avanzada (Conferencia en el curso «Problemas nutricionales en las personas de edad avanzada». Universidad Menéndez Pelayo. Valencia. 21-25 de junio.

(84) WARNER, H.R. (1994): Superoxide dismutase, aging and degenerative disease. *Free Rad. Biol. Med.* 17, 249-258.

(85) WEINDRUCH, R. y SOHAL, R.S. (1997): Caloric Intake and Aging. *New England J. Med.* 337, 986-994.

(86) WEINDRUCH, R. y WALFORD, R.L. (1982): Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science.* 215, 1415-1418.

(87) WEINDRUCH, R. y WALFORD, R.L. (1988): The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction. Springfield, IL: Chartles C Thomas.

(88) WEINDRUCH, R.; WALFORD, R.L.; FLIGIEL, S. y GUTHRIE, D. (1986): The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J. Nutr.* 116, 641-654.

(89) YOUNGMAN, L.D.; PARK, J.Y.K. y AMES, B.N. (1992): Protein oxidation associated with aging is reduced by dietary restriction of proteins as calories. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89, 9112-9116.

(90) YU, B.P. (1995): Modulation of oxidative stress as a means of life-prolonging action of dietary restriction. In: Cutler RG; Packer L; Bertram J; Mori A, eds, *Oxidative stress and aging. Bales: Birkhäuser Verlag;* pp 331-342.

(91) YU, B.P. (1996): Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Rad. Biol. Med.* 21 (5), 651-658.

XII. La victoria contra el hambre

GREGORIO VARELA MOSQUERA

Presidente de la Fundación Española de Nutrición

Me propongo en esta ocasión exponer cómo ve en la actualidad el problema del hambre un nutriólogo que lleva muchos años dedicado al estudio de la alimentación y estado nutritivo de las poblaciones. No es mi propósito recordarles la injusticia y la vergüenza de la situación del hambre y desnutrición en que se encuentra una gran parte del mundo, ya que son ustedes los primeros convencidos. Mi objetivo es mucho más alegre y optimista (cosa que no sucedía hasta hace muy poco tiempo), ya que tenemos hoy información científica suficiente para afirmar que en un futuro no demasiado lejano, y en cualquier caso en el primer tercio del próximo siglo, el hambre será vencido. Comprendo que muchos puedan ser escépticos ante estas afirmaciones y piensen que se trata de una utopía, pero recordemos que también fueron muchos los contemporáneos que tampoco creían en su tiempo que se podía vencer a la peste o a la esclavitud. En este sentido, ya en el año 1989, conjuntamente con Francisco Grande Covián, tuvimos la satisfacción de poder organizar, en los Cursos de Verano de El Escorial de la Universidad Complutense de Madrid, uno que llevaba por título: «Hacia un mundo sin hambre», y en el que participaron nutriólogos, sociólogos y economistas no solamente de nuestro país, sino también de Organismos Internacionales como FAO, OMS y UNESCO.

Es preciso también señalar (y volveremos lógicamente sobre el tema) que esta victoria no va a ser fácil, ya que va a requerir un gran esfuerzo y sacrificio de muchas mujeres y hombres, de las más diversas procedencias, pero que, estamos seguros, serán capaces de conseguir que el conjunto de mujeres y de hombres, es decir, la humanidad, pueda gozar de ese inmenso bien que es el comer.

Antes de comentar cuál puede ser la solución del problema, creemos que puede ser útil que hagamos algunas consideraciones previas.

El hombre, como es bien sabido, para mantener su salud no necesita ningún alimento determinado, sino solamente energía y nutrientes (proteína, grasa, hidratos de carbono, minerales y vitaminas). La demostración más clara de lo que acabamos de decir se lo debemos al desarrollo actual de la nutrición parenteral. En esta no interviene ningún alimento como tal, sino que se podría decir que mediante ella hacemos llegar al medio interno, la sangre, solamente energía y los diferentes nutrientes aislados, tal como son absorbidos después de que los alimentos sean sometidos a procesos digestivos. Esta forma de nutrición artificial, debido sobre todo a los avances en la llamada nutrición parenteral ambulatoria, permite que la expectativa de vida no tenga por que ser menor que para los que se alimentan de manera fisiológica por la boca, mediante alimentos.

El hecho de que no dependamos de un determinado alimento, sino de energía y nutrientes, y que estos los podemos encontrar en una serie muy grande de alimentos, va a facilitar nuestra victoria contra el hambre. Es cierto que determinados tipos de alimentos, especialmente los de origen animal, van a escasear, pero por lo que acabamos de decir esto no va a constituir un gran problema, porque, por ejemplo, la proteína de la carne la podemos suplir con las de las leguminosas o de otros alimentos, y lo mismo podríamos decir de los otros nutrientes.

No es lo mismo, aunque están muy relacionados, el hambre y la pobreza. Es importante esta distinción porque, por ejemplo, como ocurrió hace algunos años en Nigeria, el hecho de que apareciese petróleo, que evidentemente suponía un enriquecimiento para la nación, no dio lugar a una mejora del estado nutritivo de la población nigeriana en general, y lo que es todavía más importante, se incremento la desnutrición en los países vecinos, que les vendían sus escasos alimentos que tampoco fueron repartidos justamente, es decir, homogéneamente entre la población nigeriana sino que tuvieron otros destinos no deseables.

La lucha por el pan nuestro de cada día, es muy antigua, y en este sentido conviene recodar que hace ya miles de millones de años, en pleno periodo evolutivo, seres vivos muy elementales fueron posiblemente los primeros en padecer una situación grave de hambre, la llama-

da precisamente «hambre evolutiva», y que se supero con lo que podemos considerar también la primera victoria contra el hambre.

De acuerdo con la teoría de Oparin-Haldane las primeras células se formaría a partir de los materiales existentes en el llamado caldo caliente que corresponden a los materiales estructurales que constituyen actualmente la base plástica de la sustancia viva. Estas primeras células, a su vez habrían de tomar, para su desarrollo, del citado caldo los elementos a partir de los cuales se formaron. Estos elementos serían los primeros nutrientes, y en ese momento aparece la primera manifestación de nutrición. Pero a medida que las células, cada vez en mayor numero, fueran absorbiendo y utilizando esos nutrientes, el ritmo de utilización global de los mismos llegaría a ser mayor que el de su nueva formación a partir de los elementos previos más sencillos (metano, amoniaco, etc.), produciéndose un agotamiento progresivo de nutrientes. Aparecería así la primera escasez de nutrientes en la historia evolutiva, que iba a exigir una solución adaptativa. La solución vendría dada por la aparición de un sistema diferente de producción de nutrientes a partir de CO2 y H2O mediante la fotosíntesis. Pero esta solución definitiva tardo algún tiempo en imponerse apareciendo mientras tanto el heterotrofismo, que no trata de formar nuevos nutrientes, sino que los toma de otros seres vivos. Con otras palabras, no generan de novo nutrientes, sino que los redistribuyen.

De las diversas modalidades de heterotrofismo nos interesa aquí especialmente aquella que adoptan los seres que iban a llamarse animales, y que se conoce con el nombre de holotrofismo. Consiste en ingerir a otros seres vivos para obtener de ellos la energía y los nutrientes necesarios. Esto va a suponer la necesidad de una serie de mecanismos adaptativos, especialmente de aquellos que son necesarios para liberar a los nutrientes de los grandes edificios estructurales en los que están comprendidos. Así aparece la digestión como una función necesaria, y consecuencia de una adaptación a una situación distinta determinada. De esta manera, en la evolución se pasa de una situación en la que los seres vivos obtenían la energía y nutrientes necesarios como tales (nutrición) a otra en la que los obtienen de otros seres vivos, en la que están almacenamos (alimentación), siendo necesario en esta segunda situación un proceso digestivo previo que los prepara para ser absorbidos.

Este cambio, realmente revolucionario de la nutrición a la alimentación, va a suponer, como hemos dicho, la primera victoria en la lucha contra el hambre.

1. LA LUCHA CONTRA EL HAMBRE

Quizá a muchos sorprenderá que el estudio científico del hambre sea relativamente reciente, y se sitúe en los finales de la ultima Gran Guerra. Por aquel entonces, cuando la victoria de los aliados estaba próxima y sabiendo que en el país que iba a ser vencido existían en los campos de concentración un gran número de personas en situaciones muy graves de desnutrición, tuvo lugar en Londres una reunión de los nutriólogos más prestigiosos por aquel entonces para discutir cómo habría que nutrir a aquellas personas. La reunión constituyó una de las llamadas *«vergüenzas de la ciencia»,* ya que por el desconocimiento por aquel entonces del hambre, se ignoraba la forma de resolver el problema, lo que realmente tuvo consecuencias graves.

Este hecho, entre otros, contribuyó a que las gentes tomaran conciencia de la necesidad de acabar con el tabú del hambre. Por ejemplo, se creó la FAO, es decir, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, y se realizo la Primera Encuesta Mundial de Alimentación, que supuso un extraordinario impacto, ya que mostró que aproximadamente 2/3 de la humanidad estaban desnutridos, pero sobre todo supuso un nuevo impulso, una nueva actitud de los investigadores para, por primera vez, tratar de luchar seriamente contra el hambre. La solución parece clara: se trataba de producir más alimentos, y en este sentido tuvimos la satisfacción de que en muy corto espacio de tiempo el éxito fue grande. Los tecnólogos lograron producir alimentos suficientes para que toda la humanidad de por aquel entonces, pudiera disponer de la energía y nutrientes suficientes para mantener su salud.

A esta labor de los tecnólogos, colaboramos también los nutriólogos estudiando, más a fondo, cuáles eran las necesidades reales de energía y nutrientes de los hombres, ya que las establecidas por aquel entonces, en algunos casos eran excesivas, y también incrementando el rendimien-

to nutritivo de los alimentos, lo que hacía posible que con menos cantidad se pudiera nutrir un mayor número de personas.

Estos logros hicieron posible que la FAO pudiera publicar, ya en los años cincuenta, una información que poco antes parecería increíble, como que con los alimentos producidos globalmente era posible, si la distribución fuera homogénea, que toda la humanidad tuviese la energía y nutrientes necesarios. Pero enseguida surge una pregunta cuya contestación es clave, ¿dónde se produjeron estos alimentos? Solamente en los países que disponían de la ciencia y tecnología necesaria y desgraciadamente, en muchas ocasiones, este logro fue a costa del empobrecimiento y el incremento del hambre en los países que no disponían de estas técnicas.

Esta injusta situación entre los llamados países desarrollados y los pobres, se ha venido incrementando en los últimos tiempos de tal manera que vivimos actualmente las dos paradojas siguientes:

a) No es válido el cliché hasta ahora vigente en el sentido de que, desde el punto de vista nutricional, el problema fundamental de las personas o colectivos pobres sería la desnutrición y el hambre, mientras que, por el contrario, en los ricos lo sería la abundancia de alimentos con su repercusión en la obesidad y las secuencias negativas de ella derivadas. b) Desgraciadamente sigue siendo cierto que una gran parte de la población de los países en desarrollo tiene elevadas proporciones de desnutrición, y que ésta es especialmente grave en un estrato tan importante como los niños. Sin embargo, sin disminuir la importancia que en los países ricos tiene la obesidad y las enfermedades degenerativas de ella derivadas, la verdad es que en estos países cada día es más abundante la información disponible sobre la existencia de situaciones de desnutrición importantes, debidas, no a la falta de alimentos, como es el caso de los colectivos pobres, sino como consecuencia de la forma de vida de estas poblaciones: regímenes de adelgazamiento mal programados, anorexia nerviosa, interacciones dieta/fármacos, defectos de la llamada alimentación colectiva y la situación en las personas de edad avanzada. En relación con estas últimas, y a diferencia de lo que ocurre en los países pobres, en los que el estrato más afectado son los niños, en aquellos lo serían los ancianos.

«Vivimos aplastados» por millones de toneladas de excedentes de cereales, cuyo almacenamiento supone un costo extraordinariamente elevado. Recordemos también que, por ejemplo, en el año 1987 en la CEE se gastaron unos 120 millones de dólares americanos en primar la «no producción» de alimentos.

Es cierto, además, que la moderna Biotecnología ofrece enormes posibilidades de producir alimentos en mucha mayor cantidad y valor nutritivo por unidad de peso. Pero, teniendo en cuenta los excedentes antes comentados, hay que preguntarse: ¿Para que queremos producir muchas y enormes patatas, o tomates, con un gran valor nutritivo, sino sabemos que hacer con las que ya actualmente nos sobran?

Obviamente la solución no está, como podría parecer con una visión muy simplista del problema, en enviar los alimentos que nos sobran a los países en los que faltan. En estos, por ejemplo, no suele haber infraestructuras que posibiliten de una manera eficaz, el recibir y mucho menos el distribuir y aprovechar estos donativos. La falta, por ejemplo, de red del frío imposibilita la distribución a los consumidores de los alimentos perecederos. Por otra parte, conocemos muy bien las toneladas de alimentos destinadas a los pueblos hambrientos de la India y que fueron comidas por las ratas. Ocurre además y el hecho es importante, que el envío de esos alimentos frenaría, e incluso haría fracasar, los intentos de producción y transformación de alimentos a nivel local en los países deficitarios.

La solución tiene que venir por otro camino: la victoria contra el hambre se logrará el día en que cada uno de los países que actualmente son deficitarios sean capaces de producir por sí mismos la cantidad suficiente de alimentos para nutrir a sus poblaciones. Este logro, que hace unos años podía parecer inalcanzable, el premio Nobel Norman Borlaug y su equipo lo han logrado ya en distintos países de Asia: India, Filipinas, etc. También China, con otros métodos difícilmente extrapolables a otros países donde no se dieran las circunstancias de aquella nación, logro uno de los éxitos más brillantes de la alimentación colectiva: que desapareciera el hambre globalmente en un país en el que parecía endémica.

Recientemente, ha llegado a nosotros información complementaria sobre la situación actual en la India, que confirma no solamente su

autosuficiencia en energía y nutrientes, sino también en leche de vaca, lo que es realmente sorprendente y esperanzador. Queremos señalar que estos éxitos, entre ellos el de la producción de leche, no se han logrado con grandes revoluciones que necesitarían de grandes inversiones, sino adaptando el almacenamiento y la distribución a los medios disponibles y facilitándoles semillas, fertilizantes y maquinaria adecuada a sus circunstancias y a bajo precio. Los propios agricultores son después los mejores propagandistas de estos logros. El hecho de que hoy haya leche suficiente para todos los indios es uno de los grandes triunfos en nuestra batalla. Este hecho debe también hacernos pensar sobre los peligros de enviar los alimentos que nos sobran a los países deficitarios. Si enviáramos leche a la India actual podríamos causar un gran perjuicio a los esfuerzos de los ganaderos e industriales de aquel país.

Pero faltaba África: hasta muy poco tiempo parecía que iba a ser muy difícil resolver el problema en el continente vecino. Pero también allí los métodos experimentados por Borlaug, a través de la llamada 2.ª Revolución Verde, subvencionada en gran parte por la Fundación Global 2000, financiada por filántropos japoneses y banqueros pakistaníes, y que dirige el expresidente norteamericano Jimmy Carter, están consiguiendo éxitos extraordinarios. Por ejemplo, este grupo en los últimos años en Gana logró multiplicar por 10 la producción de sorgo, que es el cereal base de su alimentación, y algo parecido ha ocurrido en países vecinos (Gabón, Sudan, etc.). Estos resultados hacen previsible que en un futuro no demasiado lejano gran parte en estos países sean también autosuficientes.

Por otra parte, ya Blaxter en el XIII Congreso Internacional de Nutrición, celebrado en Brighton (UK) en 1986, previo que los 4.400 millones de la población mundial de ese año llegarían a estabilizar su crecimiento en los famosos 11.000 millones hacia el año 2085. Esto supondría que, para lograr una alimentación correcta de esa población, tendríamos que multiplicar la producción de alimentos de año por un factor de 3.3. La pregunta es: ¿lo lograremos? La respuesta es positiva y para ello recordemos dos ejemplos que solía citar el Profesor Grande Covián, referidos a la estimación de las disponibilidades de energía expresadas como calorías vegetales. Se entiende por energía vegetal la suma de las necesarias para el consumo humano y el ganado y las de las destinadas a las semi-

llas. Sabemos hoy que en los países pobres se consume de media PC/día aproximadamente 3.000 kilocalorías vegetales, mientras que en ricos unas 5 veces más, 15.000 kilocalorías. Por otro lado, sabemos que una media ponderal del consumo entre estas dos situaciones extremas, suponiendo que unas ¾ partes del total de la población mundial están en déficit calórico, podría ser de unas 6.000 cal/PC día y que con esta cifra se podría obtener una nutrición razonablemente satisfactoria para los 11.000 millones previstos para las citadas fechas.

Por supuesto, tendremos que cambiar algunos de nuestros hábitos alimentarios. Por ejemplo, disminuirá el consumo de productos cárnicos y aumentará el de cereales y leguminosas. En este sentido recordemos que la producción de carne y alimentos de origen animal en general es un proceso costoso en términos de energía alimentaria ya que se necesitarían de 6.000 a 7.000 kilocalorías de pienso para producir 1.000 kilocalorías de carne, y no será necesario recordar que algunos de los alimentos empleados para la alimentación animal pueden servir también directamente para la alimentación del hombre con el consiguiente ahorro de energía.

La comparación del consumo de cereales en China y los Estados Unidos es muy aleccionadora a este respecto. Datos de hace ya algunos años indicaban que el consumo de arroz en China ascendía a unos 200 kg por cabeza y año. De éstos entre 145 a 150 kg son destinados a la alimentación humana y el resto a la alimentación animal. De esta manera el chino actual obtiene una cantidad de energía razonablemente satisfactoria. En Estados Unidos, el consumo de cereales por cabeza de población es del orden de una tonelada métrica por año. De esta cantidad, el consumo directo por el hombre asciende a unos 70 kg, 20 kg, se emplean en la producción de bebidas fermentadas y los 900 kg restantes se utilizan en alimentación animal. Esto quiere decir que los habitantes de Estados Unidos, y lo mismo ocurre en otros países desarrollados consumen indirectamente a través de alimentos de origen animal, una cantidad de alimentos de origen vegetal mucho mayor de la que puede deducirse del calculo de dietas realmente consumidas.

Sin embargo, el hecho de que un país sea capaz de producir los alimentos suficientes para alimentar a su población no quiere decir que

estratos muy importantes de la misma no pasen hambre. Sin embargo, el problema entonces se convierte en político, ya que tienen que ser los políticos los que consigan la justicia en la distribución de los alimentos.

En este sentido, para algunos, el caso de España puede servir como modelo en nuestro país: hace unos 50 años, estratos importantes de su población estaban en situación de desnutrición incluso clínica. El cambio desde entonces ha sido tan marcado que hemos pasado de ser un país con hambre a otro en general excelentemente nutrido, y con todos los vicios y virtudes de la llamada sociedad de la abundancia, aunque el balance sea muy positivo ya que muchas más personas comen ahora mucho mejor que hace años.

Hemos querido mostrar aquí cómo, afortunadamente, disponemos hoy de las bases científicas y técnicas para la victoria contra el hambre, pero no olvidemos que la batalla será muy dura y que para llegar a la meta pasaremos por situaciones muy difíciles, pero que aun teniendo en cuenta estas dificultades, la conseguiremos alcanzar como se venció en su tiempo colectivamente a la peste y la esclavitud.

Esta victoria será el fruto del trabajo de muchas mujeres y hombres de muy diversas procedencias, razas, colores y profesiones. Yo he tenido la suerte de conocerlos y trabajar con ellos desde hace muchos años, y sé que lograrán su objetivo.

Para esta victoria contamos no sólo con su trabajo, sino también con su imaginación e ilusión. En este punto recordemos que las sombrías previsiones de Malthus, a finales del siglo XVIII, sobre la mayor producción de bocas que de alimentos, no se van a cumplir porque, a pesar de la indiscutible importancia de su obra, no tuvo en cuenta que si bien cuando nace un hombre es verdad que aparece una nueva boca que alimentar, también nace un nuevo cerebro, que piensa, y es capaz de ilusionarse cuando el objetivo, como en este caso, vale la pena.