Inauguración

Palabras del Director de la Real Academia de Farmacia
Dr. Juan Manuel Reol Tejada

Hoy abrimos una actividad de la Real Academia de Farmacia del Instituto de España relacionada con el Medio Ambiente. No es la primera vez que tratamos esta cuestión. Es un tema querido y ampliamente tratado en la Corporación. Haciendo referencia sólo a las actividades de los últimos años se pueden citar: la Monografía sobre Residuos y sus riesgos para la Salud, la Conmemoración del Día Mundial del Agua de 1999, Ciclo de Conferencias y Monografías sobre Educación, Salud y Energía: Recursos cualificados para el Siglo XXI, y alguna otra más.

En esta ocasión la reflexión viene al hilo del VI Programa de la UE sobre Medio Ambiente, en virtud de que de sus seis aspectos, cuatro pueden entenderse estrechamente relacionados con la salud y la sanidad.

La Sección IV de Higiene y Sanidad ha impulsado este Foro. El Prof. Domínguez Carmona, Presidente de la Sección, respaldó desde el primer momento la iniciativa del Prof. Segundo Jiménez. Para esta ocasión han reunido a un excelente grupo de expertos que desarrollarán, estoy seguro, brillantes ponencias. No se agota la potencialidad de la Academia en esta materia, pues en próximas actividades medioambientales podrán intervenir botánicos que traten de biodiversidad, químicos pioneros en el estudio de la contaminación atmosférica o de los principios activos procedentes del reino vegetal y personalidades como Manuel Losada o Federico Mayor, extraordinarios conocedores de temas como la fotosíntesis o los cambios planetarios consecuencia de alteraciones medioambientales.

Es más, anuncio que en la Sesión de Clausura, -que coincidirá con la Semana de la Ciencia y la Tecnología organizada por el Ministerio del mismo nombre, y en la que participa la Academia-, ofreceremos un mere-

cido homenaje al Dr. Juan de la Serna, Académico Correspondiente de esta Corporación que desde la Jefatura del Departamento de Sanidad Ambiental en la Escuela Nacional de Sanidad, muchas veces representó a España en Congresos Internacionales, y cuyos trabajos sobre contaminación atmosférica eran referencia obligada para tantos sanitarios y científicos de los años sesenta, setenta y ochenta.

El medio ambiente siempre ha sido una cuestión muy próxima al mundo sanitario. Sin embargo la dialéctica hombre-naturaleza ha desbordado los límites sanitarios para entrar en los demográficos, sociales, económicos y políticos.

He repasado carpetas y libros de mi etapa sanitaria y me he encontrado con "La Primavera Silenciosa" de Rachel Carson, los informes al Club de Roma, desde el primero de 1972, otras memorias y publicaciones y la colección de "El Correo de la UNESCO", de aquellos años setenta. La referencia a cuestiones medioambientales y al estado de los recursos del planeta y su utilización, era permanente.

Me ha llamado la atención el pesimismo, la culpabilización de occidente y su tecnología, el eufemismo con el que se trataban las cuestiones políticas, sin la menor crítica al expansionismo militar y político soviético. El crecimiento demográfico era "explosivo" la utilización de los recursos "irresponsable" y "acelerada", el crecimiento y el desarrollo "antiecológicos", el hambre en la India "inevitable" y la justificación del crecimiento económico por el bienestar de la sociedad "inaceptable". En el prólogo a uno de estos informes U. Thant, Secretario General de la ONU, decía que si no se pone freno en diez años al crecimiento demográfico, la carrera armamentística y la destrucción del medio ambiente, la situación sería casi "irreversible". La solución ante tan apocalíptico diagnóstico: el "crecimiento cero".

En este diagnóstico no se tuvo en cuenta por ejemplo, la "revolución verde", que supuso un factor decisivo en la superación de la hambruna en la India, que se hizo excedentaria en cereales.

Los análisis tampoco hacían referencia a las migraciones, las nuevas patologías, las tecnologías de la comunicación, los nuevos hallazgos científicos. Todo ello en un marco de resignación, cuando no admiración,

hacia el "socialismo real" de la Unión Soviética, que se evidenciaría, unos años después, como el mejor instrumento destructor del medio ambiente.

He traído a colación este escenario para poner de manifiesto la diferencia con la que hoy se tratan las cuestiones medioambientales en la U.E. El VI Programa es un modelo de aproximación a un tema difícil sin eludir la preocupante realidad actual, pero enfrentándola, en términos positivos, sin alarmismo, pero con rigor, proponiendo metas posibles. En definitiva, desarrollo sostenible frente a crecimiento cero.

La UE ha dado además una lección de prudencia ratificando el Protocolo de Kyoto. "El Correo de la UNESCO" de este mismo mes de octubre dedica su portada y varios artículos a explicar que el déficit de agua no es, solamente, un factor de discordia, sino un lugar para el acuerdo y el pacto, como se ha evidenciado en los planes del Eúfrates y el Jordán.

Es evidente que el progreso tiene un precio, que debe ser el menor posible en términos de daños humanos y medioambientales, pero ello no es pretexto para una actitud reaccionaria que rechaza a la vez el crecimiento urbano, los alimentos transgénicos, los trasvases y la energía nuclear.

He querido enmarcar este Foro en un clima de esperanza, porque es posible un pacto entre el hombre y el medio ambiente en un escenario de crecimiento sostenible global y controles democráticos nacionales y supranacionales.

Presentación

LEÓN VILLANÚA
Académico de Número de la Real Academia de Farmacia

La Sección 4ª (Higiene y Sanidad) de esta Real Academia de Farmacia, a propuesta de su presidente el Prof. Dr. D. Manuel Domínguez Carmona, en vista del éxito del ciclo de conferencias celebrado en mayo de 2000 (Memoria nº VII de esta Real Academia) propuso a la Junta de gobierno de esta Corporación la celebración de un Foro de reflexión y difusión del conocimiento sobre "La salud, prioridad en el sexto programa comunitario del Medio Ambiente". Una vez aprobada por la Junta de Gobierno la citadas propuesta, se nombró coordinador al que suscribe y se celebró el Foro del 29 de octubre al 8 de noviembre de 2001, dividido en cuatro Paneles de debate sobre los siguientes temas:

"Funciones vitales de la atmósfera"

"El agua y su incidencia sobre la Salud"

"La Agrobiología en la promoción de la Salud"

"Alimentación y Salud"

En dichos paneles intervinieron doce ponentes, diez de ellos académicos de número, y los otros dos especialistas en la materia procedentes de Organismos científicos, públicos o privados.

El público asistente fue numeroso para un acto de este tipo, lo que demuestra el interés que estos temas despiertan en los ámbitos científico, universitario e investigador.

La Fundación "José Casares Gil" de Amigos de la Real Academia de Farmacia ha tenido la gentileza de patrocinar la publicación de esta Memoria, con los catorce textos íntegros de las intervenciones de los ponentes, para poder difundirlas entre quienes, aún deseándolo, no pudieron asistir personalmente a las seis sesiones públicas.

La conferencia inicial de este Foro titulada "Antecedentes y objetivos del Sexto Programa Comunitario del Medio Ambiente" pone de manifiesto la importancia vital de este problema a nivel no sólo europeo sino mundial. Esta conferencia corrió a cargo del Dr. Segundo Jiménez Gómez, Académico de Número de la Real Academia de Farmacia que hizo una gran puesta al día del tema.

La conferencia de clausura, con el atractivo título de "La Ciencia y la Tecnología en Biomedicina y en la promoción de la Salud" corrió a cargo del Dr. Pedro García Barreno Secretario del Instituto de España y Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, quien hizo una brillantísima presentación, como se aprecia en el texto que se publica en esta Monografía.

* * * *

La política Medio Ambiental es uno de los grandes logros de la Unión Europea, ya que gracias al Derecho Comunitario se han conseguido grandes mejoras en la limpieza del aire y de nuestros ríos, por poner ejemplo (Margot Wallström).

Sin embargo, aún nos enfrentamos a graves problemas y en algunos casos la calidad del Medio Ambiente está empeorando. Los ciudadanos están preocupados por el entorno y esto exige actuar urgentemente, razón por la cual se propone llevar a cabo el nuevo Sexto Programa.

El 24 de enero de 2001 la Comisión Europea propuso en Bruselas un nuevo y ambicioso programa (el sexto) de acción medio-ambiental, para los próximos cinco o diez años: "Medio Ambiente 2010, nuestro futuro, nuestra elección".

Un resumen del Sexto programa se puede conseguir en: http://www.europa.eu.int/comm/environment/newprg/index.htm.

El 6º Programa establece la lista de las cuatro acciones prioritarias que citamos a continuación, tomadas de la publicación de la Comisión Europea titulada "Medio Ambiente 2010. El futuro está en nuestras manos. Programa de Acción de la Comunidad Europea en materia de Medio Ambiente".

Resolver el cambio climático

El objetivo consiste en estabilizar las concentraciones atmosféricas de gases de efecto invernadero en un nivel que no provoque variaciones no naturales en el clima de la Tierra.

Para ello se hará lo siguiente:

1.- A corto y medio plazo, la meta consiste en reducir para 2008-2012 las emisiones de gases de efecto invernadero un 8% con respecto a los niveles de 19980 (según se acordó en Kioto).

2.- A más largo plazo, tenemos que reducir aún más, en aproximadamente un 20% a 40% en 2020, en comparación con los niveles de 1990.

3.- El 6º Programa reconoce, por primera vez, que es preciso considerar la meta a largo plazo establecido por el Grupo Intergubernamental del Cambio Climático, consistente en reducir dichas emisiones un 70%.

Salud y medio ambiente

El objetivo es conseguir una calidad medio-ambiental tal que los niveles de contaminantes artificiales no den lugar a impactos ni riesgos importantes para la salud humana.

Para ello se hará lo siguiente:

1.- Conocer mejor las relaciones entre contaminación ambiental y salud humana realizando mejores trabajos de investigación.

2.- Estudiar normas sanitarias que tengan en cuenta a los grupos más vulnerables de la sociedad.

3.- Reducir los riesgos que plantea el uso de plaguicidas.

4.- Elaborar una nueva estrategia sobre contaminación del aire.

5.- Reformar nuestro sistema de control del riesgo de las sustancias químicas.

Naturaleza y biodiversidad

Los objetivos son:

a) Proteger y, llegado el caso, restaurar la estructura y el funcionamiento de los sistemas naturales.
b) Detener la pérdida de diversidad biológica, tanto en la Unión Europea como a escala mundial
c) Proteger los suelos contra la erosión y la contaminación.

Para ello se hará lo siguiente:

1.- Proteger nuestros alojamientos (viviendas) mediante la ampliación del Programa Comunitario Natura 2000.

2.- Aplicar planes de acción para proteger la biodiversidad.

3.- Elaborar una estrategia para proteger el medio marino.

4.- Ampliar los programas nacionales y regionales que favorezcan una gestión forestal sostenible.

5.- Introducir medidas de protección y restauración de paisajes.

6.- Elaborar una estrategia de protección del suelo.

7.- Coordinar las actuaciones de los Estados miembros en respuesta a accidentes y catástrofes naturales.

Gestión de recursos naturales y residuos

Nuestra estrategia sobre gestión de residuos cosiste en conceder la prioridad a la prevención, seguidamente al reciclado, valorización de residuos e incineración y en tercer lugar, únicamente como último recurso, el depósito en vertederos.

Nuestra meta es reducir la cantidad de residuos destinados a la eliminación definitiva en un 20% de aquí a 2010 y en un 50% de aquí al 2050, en comparación con las cifras de 2000.

Para ello se hará lo siguiente:

1.- Identificar las sustancias peligrosas y hacer recaer sobre el producto la responsabilidad de la recogida, tratamiento y reciclado de los residuos que genera.

2.- Animas a los consumidores a elegir productos y servicios que generen menos residuos.

3.- Elaborar y promocionar una estrategia a nivel de la Unión Europea, sobre reciclado de residuos, con metas y actividades de seguimiento para comparar los resultados de los Estados miembros.

4.- Favorecer los mercados de materiales reciclados.

5.- Elaborar medidas especiales como parte de la política integrada sobre los productos para fomentar productos y procesos ecológicos, por ejemplo, promocionar un diseño inteligente de productos que permita reducir su impacto ambiental desde su concepción hasta el final de su vida útil.

La citada publicación de la Comunicad Europea "Medio Ambiente 2010: El futuro está en nuestra manos" propone, además, cinco estrategias que van a ser la clave del éxito:

1.- Aplicar la legislación.

2.- Situar el medio ambiente en el centro del proceso de formulación de políticas.

3.- Trabajar con el mercado.

4.- Ayudar a los ciudadanos a tomar decisiones respetuosos del medio ambiente.

5.- Una explotación más adecuada del suelo.

Antecedentes y Objetivos del Sexto Programa de Acción Ambiental de la U.E.

SEGUNDO JIMÉNEZ GÓMEZ
Académico de Número de la Real Academia De Farmacia

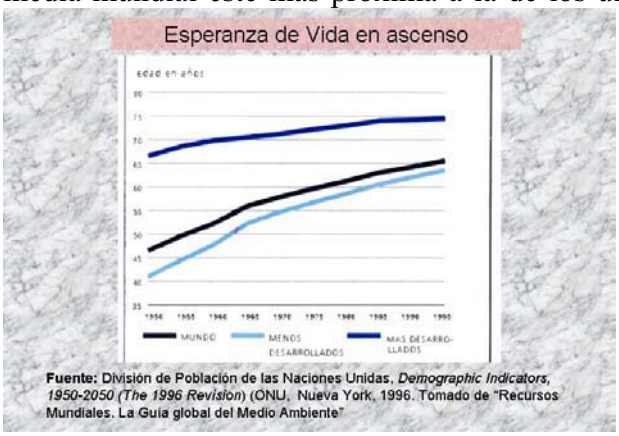
1.- Introducción.-

El pasado mes de enero la Comisión de las Comunidades Europeas comunicó al Consejo, al Parlamento Europeo y a otras entidades socioeconómicas de la U.E., una propuesta de Decisión por la que se establece el "Sexto programa de Acción de la Comunidad Europea en materia de Medio Ambiente", de cuya importancia da idea el que va seguido de un subtítulo inglés denominado: "Environment 2010: Our Future, Our Choice", que en unos documentos se ha traducido al español con el texto de "Medio ambiente 2010: el futuro está en nuestras manos" y, en otros, con el de "Medio Ambiente 2010: Nuestro futuro, nuestra elección". Cualquiera de ambos es válido para llevar al ciudadano medio la idea de que el "desarrollo sostenible" no es tan utópico como en un principio pudo parecer.

Desde entonces el Programa está siguiendo una serie de laboriosos trámites en los que se ha reforzado, fijándose los plazos de actuación. El 31 de mayo fue objeto de debate por el Pleno del Parlamento Europeo (PE), que en los próximos meses le someterá a una segunda lectura y no se espera que su adopción definitiva por el pleno ocurra antes de fin de año.

El objetivo básico del programa, cuya duración se ha previsto para toda la década, es garantizar el continuismo utilitarista de nuestros subsistemas naturales, mediante formas operativas específicas, de manera que la cultura sea realmente un instrumento de liberación, apoyada en una educación ciudadana, cuyo primer valor -como decía no hace mucho el Rector Rafael Puyol- sea potenciar la razón y la capacidad de discernimiento.

Sin embargo, todo esto, con ser muy importante, sólo hubiera sido tangencial a los fines de nuestra Corporación. Pero había un hecho determinante para que esta Real Academia fijase su atención en el mismo. Se trata de que en el Programa se establecen cuatro áreas prioritarias de actuación, de las cuales dos están directamente relacionadas con la salud pública, en concreto las de "Cambio Climático" y "Medio Ambiente y Salud", y las otras dos, "Naturaleza y Biodiversidad" y "Recursos Naturales y Residuos", están muy cercanas. Y es que el Medio Ambiente, entendido como el entorno físico, químico y biológico en el que viven y se desarrollan los seres vivos y, en especial, las personas, es el resultado de los cambios que puedan experimentar los subsistemas aire, agua y suelo, y el clima como consecuencia de estos. De este modo, los problemas ambientales pueden ser un riesgo para la salud humana, tanto más acusado cuanto menor es el grado desarrollo de los países. Por ello, la esperanza de vida, que es uno de los índices empleados con más frecuencia para enjuiciar la salud pública de un país o de un área geográfica, varía espectacularmente al considerar los países más desarrollados respecto de los menos desarrollados, como puede apreciarse en la Fig. -1-, aunque la tendencia media mundial esté más próxima a la de los últimos al ser mayoritarios.



Fuente: División de Población de las Naciones Unidas, *Demographic Indicators, 1950-2050 (The 1996 Revision)* (ONU, Nueva York, 1996. Tomado de "Recursos Mundiales. La Guía global del Medio Ambiente"

En la Fig.-2- aparece un mapa publicado por el Instituto de Recursos Mundiales (WRI) sobre la exposición potencial de la salud a riesgos

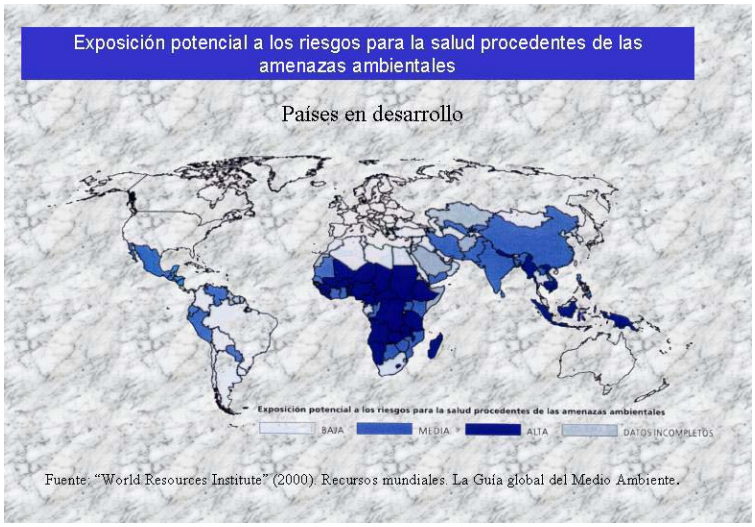


Figura 2

ambientales en países en desarrollo (Fig. -2-), en donde se puede observar que las áreas con riesgos altos y medios son muy superiores a las de bajo riesgo.

Por estas circunstancias, la Real Academia de Farmacia ha entendido que reflexionar sobre los contenidos del Programa, y contribuir a la difusión de sus objetivos, es una forma más de proyectarse sobre la Sociedad y de colaborar al logro de un ambiente más seguro y saludable.

2.- Treinta años de "acción ambiental" en la U.E.-

Desde el final de la II Guerra Mundial las diferentes sociedades, los países y naciones, se han caracterizado por un comportamiento bipolar que oscila entre la confrontación y la colaboración. Probablemente, el fracaso de la antigua Sociedad de Naciones, proporcionó las enseñanzas suficientes para que los dirigentes mundiales, con la creación de la ONU, aprendieran a compatibilizar firmeza y flexibilidad. Así lo prueba la formación de dos bloques ideológicos y las sucesivas actitudes de colaboración, primero en el seno de cada uno de ellos y, más tarde entre sí. En alguna ocasión anterior, me he referido a la sucesión de una serie de estadios integradores, de orden político y económico, que iniciados con el Plan Marshall, en 1947, tuvieron una primera culminación en el Tratado de Roma en 1957, contribuyendo a promover el conocimiento y al desarrollo cultural y socio-económico. En ninguno de ellos se hacía referencia expresa al Medio Ambiente, pero tenían soporte jurídico para que años más tarde pudiera abordarse este tema.

En la década de los años 60, se inició un cambio en los pensamientos dominantes y de los criterios al uso; se supera el racionalismo en su concepción previa, se progresa en la generalización de las leyes, se produce una rebelión contra el consumismo, sin que implícitamente llevase aparejado un rechazo personal del mismo, se potencian ciertos movimientos feministas, pacifistas y ecologistas, y surge con fuerza el problema de la contaminación ambiental y del agotamiento de recursos, hasta el

punto de ponerse en duda las posibilidades de crecimiento y progreso ilimitado. Fue el inicio de un quiebro conceptual, que experimentó nuevos impulsos en la década de los años 70, con una serie de hechos bien conocidos, de los que, en este momento, sólo me quiero detener en la formulación del Primer Programa de Medio Ambiente de la CE en 1973, con vigencia hasta 1977, que encontró su base jurídica en los objetivos de salud pública a que hacía referencia en el Tratado de Roma.

En este Primer Programa se puso el énfasis en las acciones descontaminantes y reparadoras. En el Segundo Programa, con vigencia entre los años 1977 y 1983, se pasó de las acciones reparadoras a las preventivas, al mismo tiempo que se planteó el tema del despilfarro de recursos. En el Tercer Programa (1983-1987), se abordó el problema de los residuos, y se señalaron las directrices para su gestión y las opciones más inofensivas para eliminarlos. En el Cuarto Programa (1987-1992) se mantuvieron los criterios defensivos, tanto desde el punto de vista de prevenir y corregir en origen, como desde el disuasorio, al dar categoría preferencial al principio, bien conocido, de "quien contamina paga".

En el año 1987, el Acta Única, con la que se da paso a la Unión Europea, aborda con claridad la necesidad de establecer una política ambiental que fomente medidas a escala internacional, que integre la protección del Medio en la definición de las demás políticas de la Comunidad, que estimule el protagonismo de los Estados miembros, que se desarrollen tecnologías y productos limpios y que se tengan en cuenta las consecuencias económicas de estos objetivos para financiarles con los Fondos de Cohesión. En todo ello se inspiró, después, el Quinto Programa, propuesto inicialmente hasta 1996, pero prorrogado más tarde hasta el año 2000. A este Programa se le denominó "Medio Ambiente y Desarrollo Sostenido", y supuso un cambio de formas de actuación en la UE, de las que entre las más destacadas están la actitud preventiva ante el problema, el reconocimiento del significado socio-económico de los recursos naturales y las campañas de información y formación para que los ciudadanos se sensibilicen de forma positiva y colaboradora, sin olvidar que las conductas individuales no son sólo el resultado de convicciones personales, sino de la estructura de la sociedad.

No quisiera terminar este apartado sin advertir de algunos otros factores positivos ocurridos en estas décadas. Tal es el caso de nuestra Constitución de 1978, muy sensible a la cuestión ambiental, (artº 45), que recoge el derecho de los ciudadanos a disfrutar de un entorno favorable, y obliga a los poderes públicos a protegerle y restaurarle, cuando sea necesario. Igual se puede decir de las Naciones Unidas que, en su Asamblea General de 1982, promulgaron la "Carta Mundial de la Naturaleza", quizá poco difundida, en la que se proclaman los principios de conservación por los que "debe guiarse y juzgarse todo acto del hombre que afecte a la Naturaleza".

3.- La evaluación de resultados del Quinto Programa, pórtico del Sexto.-

Es indudable que aún hay pendientes de resolución muchos problemas ambientales; pero no es menos cierto que, en un análisis sin regateos, hay que reconocer que el Quinto Programa ha situado muchos en vías de resolución y, sobre todo, ha logrado que la conciencia social de colaboración sea claramente perceptible. Y si no se han conseguido niveles más altos es porque al Estado de Bienestar, se le exige una oferta de productos y servicios de riesgo casi cero, dentro de una cultura social que, sin embargo, está predispuesta a asumir riesgos elevados, cuando se trata de una decisión personal voluntaria.

En un Informe de la Agencia Europea del Medio Ambiente del año 1999, se concluía que se habían conseguido resultados tangibles en los subsistemas aire y agua. En la atmósfera, con excepción del CO_2, habían disminuido notablemente las concentraciones de muchos contaminantes de origen industrial o doméstico, como el plomo, mercurio, SO_2, dioxinas, furanos, CFC y otros, lo que había permitido mejorar la capa de ozono y disminuir la lluvia ácida, y frenar el deterioro de suelos, ríos, lagos y bosques.

Y se han logrado grandes mejoras en el tratamiento y depuración de los vertidos acuosos, con la consiguiente elevación de la calidad de vida en amplias zonas del planeta. La Directiva 91/271/CE, constituyó un instrumento definitivo para ello. Desde que el Consejo de Ministros de

Estrasburgo, en 1968, proclamara la Carta Europea del Agua, la conciencia de la necesidad de atajar el problema tuvo un lento progreso y las acciones realizadas estuvieron presididas más por la buena voluntad que por la eficacia. En la década de los 80-90, sobre todo al principio de la misma, se instalaban depuradoras reducidas a los tratamientos primarios y sin presupuesto de mantenimiento, por lo que no alcanzaban la depuración deseada, o se quedaban sin funcionar. Según datos del Banco Mundial de 1992, a lo largo de la década precedente, el contenido de oxígeno en el agua de los ríos más contaminados sólo había mejorado en los países de ingreso alto, la situación se había mantenido estable en los países de ingreso mediano, con un contenido medio de oxígeno cercano al límite mínimo permisible de 6,5 mg/l, y se había deteriorado en los de ingreso bajo, dónde la media de los ríos mas contaminados no alcanzaba los 4 mg/l; es decir, muy lejos del límite mínimo. Más de 2.500 MM de personas no tenían acceso fácil, o simplemente no tenían, a agua potable; y la población sin acceso a los servicios de saneamiento también había crecido en la década, hasta acercarse a los 1700 MM de personas.

La citada Directiva, con el apoyo e impulso de las conclusiones de la Conferencia de Río de 1992, condujo a un panorama mucho más satisfactorio, aunque todavía queden hoy más de 900 MM de personas sin agua potable. El carácter vinculante de la Directiva para los países miembros, ha incrementado los sistemas para evacuar aguas residuales y ha potenciado los tratamientos secundarios para su depuración. Los primeros son obligatorios desde el 31.12.98 para los vertidos en **zonas sensibles** de más de 10.000 hab-equiva., desde el 31.12.00, en todas las agrupaciones urbanas de más de 15.000 hab-equiv, y el plazo se amplía hasta el 31.12.05 para los de 2000 hab-equiva. Respecto a la depuración de vertidos, los tratamientos secundarios son obligatorios, antes del 31-12-00, en todos núcleos urbanos superiores a 15.000 hab-equiva., límite que en el año 2005 se disminuye hasta 10.000 hab-equiv., e incluso, en esta misma fecha, hasta los 2000 hab-equiva, cuando los vertidos se hagan en aguas dulces o en estuarios.

Y no menos interesante fue que la Directiva definiera los conceptos de **zonas sensibles y menos sensibles.** Las primeras son todas las masas acuosas superficiales eutróficas o de fácil eutrofización, y las segun-

das las que, sin estar exentas de riesgo, tienen mayor defensa por su situación o por la cantidad de agua implicada. Bajo esta última denominación se clasifica casi todo el litoral peninsular e insular español.

Entre los pasos que se dieron posteriormente para continuar la mejora del subsistema agua hay que hacer referencia a la Directiva 98/83/CE. En ella se define la calidad de las aguas de consumo, se establecen los parámetros microbiológicos y químicos que han de controlarse y las especificaciones límites de los mismos, que los Estados miembros tienen obligación de vigilar.

Pero todos estos resultados, moderadamente satisfactorios, no permiten disminuir los niveles de atención, pues las previsiones de carencia están a la vista a causa de los incrementos demográficos y del elevado consumo unipersonal. Hay, pues, que seguir buscando soluciones de ahorro para atender a una demanda creciente.

En otros campos, sin embargo, lo realizado es deficitario: La erosión del suelo, la pérdida de áreas agrícolas por extensión del suelo urbano o de las vías de comunicación, la creciente masa de residuos generados, la demanda progresiva de recursos, el elevado consumo energético de carácter no renovable, o la dispersión incontrolada de sustancias químicas en el entorno, algunas de incidencia no bien conocida sobre nuestros mecanismos vitales, son factores evidentes que no permiten ni dejación ni reposo.

Pero, probablemente, aún es más grave la especifica falta de voluntad colaboradora por parte de los Estados miembros, en los que se percibe una cierta laxitud a la hora de exigir el cumplimiento de lo dispuesto en las Directivas. Esto aleja la integración de la política ambiental con las políticas comunitarias –agricultura, industria, transporte, energía, construcción, etc-, y la convergencia de los Actores en el objetivo primario del desarrollo sostenible.

Otro de los aspectos positivos del Quinto Programa ha sido la Directiva 96/61/CE, denominada IPPC (Prevención y Control Integrado de la Contaminación), porque aborda el problema de forma global. Sólo ha tenido el inconveniente de que, su tardía promulgación, ha relegado su efectividad al Sexto Programa. En ella se valoran los antecedentes y circunstancias que hay que superar para prevenir o eliminar vertidos, para

establecer criterios que permitan evaluar los impactos, para definir los nuevos conceptos de BPEO -Mejor Opción Posible para el Medio Ambiente- (Best Practicable Environmental Option) y de BAT –Mejor Tecnología Disponible- (Best Available Technique), superando la limitación de que no tenga excesivo coste. La Directiva mejora a la Ley de Protección Ambiental Británica de 1990 (Enviromental Protection Act), al aumentar el número de industrias a considerar y el de sustancias a tener en cuenta, y prevé la posibilidad de declarar zonas de protección singular a las que se apliquen las medidas más estrictas.

4.- Contenido del Sexto Programa: Prioridades y Estrategias.-

4.1. Estructura del Programa.-

El nuevo Programa se establece para un horizonte de diez años, lo que puede considerarse realista, dada lentitud que suelen presidir las actuaciones en estos campos; naturalmente, siempre que esto no se convierta en un pretexto para justificar omisiones y demoras.

De una parte, se fijan estrategias operativas tales como: mejorar la aplicación de la legislación, integrar la política ambiental en otras políticas, que es una estrategia en la que se insiste ante las bajas cotas alcanzadas, hacer presentes los criterios ambientales en la planificación y gestión del suelo, e incitar al mercado, y capacitar a los ciudadanos, para que actúen a favor del Medio Ambiente y modifiquen sus comportamientos. Integrar en la política ambiental las de los otros sectores es una estrategia ya conocida en la que ahora se insiste dada la escasa sensibilidad ante la misma; e, igualmente, también es preciso insistir en los aspectos educativos pues, aunque iniciados durante el Quinto Programa, el éxito de cuanto se realice dependerá, en gran parte, del grado de concienciación o educación ciudadana que se logre.

Y los mismos fines estratégicos tienen el desarrollo de métodos para evaluar la sostenibilidad, los proyectos para fortalecer los organismos internacionales dedicados a temas ambientales, la mejora de la cooperación institucional, los esfuerzos para conseguir atención política y

financiación para el desarrollo, aplicación y control de la legislación ambiental, hasta lograr que sea uno de los fundamentos económicos de la infraestructura mundial.

Quizá sea difícil determinar "a priori" el papel que estas estrategias puedan ejercer sobre la promoción de la salud; pero sin duda la tienen, puesto que se trata de una combinación de factores políticos, sociales, educativos y ambientales. Nótese, en este sentido, que siendo USA uno de los países más ricos del mundo todavía hay zonas, como el Delta del Mississipi, e incluso en algún barrio desfavorecido de Washington, donde nacen niños con una esperanza de vida no mayor que los de la India. Por ello, las estrategias con efectos preventivos, si son de bajo costo, pueden ser muy eficaces para mejorar la salud.

4.2.- Objetivos prioritarios.

El **cambio climático** es el primero de los objetivos prioritarios. Tras de unos años de opiniones vacilantes, el Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (IPCC), ha publicado una serie de Informes, uno de los más interesantes en el año 2000, con los que ha logrado aclarar ideas y sensibilizar a la población sobre la certeza de una serie de previsiones que se inician con la subida de la temperatura entre 1ºC y 9ºC en el siglo XXI, después de haber crecido 0,8ºC en el siglo XX, y se continúan con la elevación del nivel del mar, al parecer hasta de 90 cm, inundaciones, tormentas, borrascas, huracanes y olas de frío. La cuestión no es sencilla, pues se trata de hechos concatenados, cuyas consecuencias son de difícil evaluación. Las regiones del norte de Europa serán más cálidas y húmedas, y las meridionales más secas. Se sufrirán consecuencias negativas para la biodiversidad, habrá periodos de sequía prolongados con las correspondientes carencias de agua para la agricultura y para el suministro a la población.

Desde la perspectiva de la salud pública bastaría aludir a los daños personales que se deriven de los episodios meteorológicos, aunque habrá que prepararse también para combatir enfermedades gástricas y de origen tropical y subtropical, que en Europa pueden encontrar un buen soporte ante un clima más húmedo y más cálido. Aunque no quiero extenderme

más en esta cuestión, faltaría a la justicia si no hiciera notar los esfuerzos que la UE viene realizando en las diferentes Conferencias de las Partes, y sobre todo después de la de Kioto, para disminuir la emisión de gases invernadero, hasta el punto de que, en el año 2000, se ha cumplido con el compromiso de estabilizar las emisiones en los niveles del año 1990, y las previsiones para el 2010, son de que, en general, habrá descensos o ligeros aumentos, excepto en el sector de transportes, como se puede observar en la Fig. -3-, dónde se incrementará un 50% sobre los niveles del año 1990.

Los resultados de la Conferencia de Bonn, celebrada en julio de este año, continuación de la fracasada Conferencia de La Haya del año pasado, se han logrado gracias a la reiterada buena voluntad de la UE.

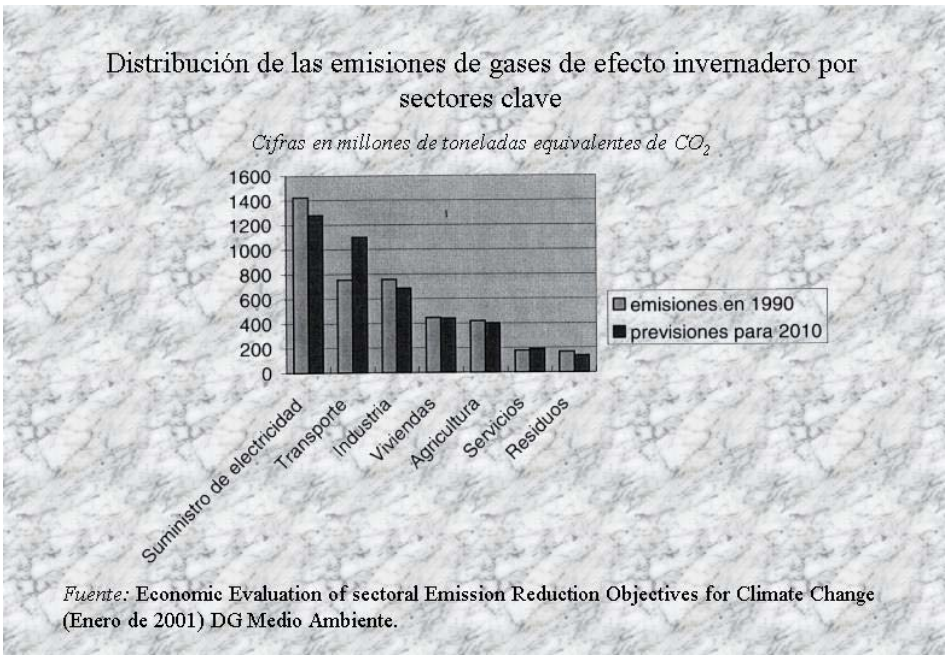


Figura 3

El mantenimiento y mejora de la **biodiversidad** y el problema de los **recursos y residuos,** son otros dos objetivos priorizados correlaciona-

dos con la salud. En el caso de la biodiversidad, por lo que tiene de indicativo la pérdida de especies sobre la inestabilidad del Medio Natural, consecuencia, a su vez, de actividades antropogénicas. Sin embargo, su protección no puede consistir en disminuir estas, sino en cambiar las normas de ejecución para no perturbar a los subsistemas. Por otra parte, hace pocos meses aparecía en Anales de Química un interesante artículo de opinión elaborado por la sección de Medicinal Chemistry de la IUPAC, con la participación del Académico Dr. Monge en el que se destacaba la importancia de la biodiversidad y que los trabajos de la Química Farmacéutica pueden ser un factor importante para su mantenimiento.

Sin embargo, todas las especies vivas, desde los mamíferos hasta el fitoplancton, padecen algún grado de riesgo, y hasta el mismo abandono de tierras de cultivo puede convertir el suelo en un recurso agotable si no se le hace compatible con la creación de nuevas áreas forestales.

E igual sucede con la cuestión de recursos y residuos, sobre la que la propia UE reconoce no haber cubierto los objetivos del Quinto Programa. A principios de este año tuve el honor de que el Instituto de España me encargara coordinar un Ciclo de Conferencias sobre "Nuevas fronteras en el conocimiento y gestión de los residuos", que está próximo a publicarse y, anteriormente, esta Real Academia editó una Monografía con el Titulo de "Los Residuos y sus Riesgos para la Salud". Me remito al contenido de ambas publicaciones para destacar que, siendo muy importante y grave la presión que la demanda de recursos ejerce sobre el Medio Natural, lo es aún más la limitada capacidad de éste para absorber los residuos generados y los riesgos para la salud que acarrean. Junto a la economía de recursos, el correcto tratamiento de los residuos debe de conducir a su reutilización y, de no ser este posible, convertirlo en materia inerte, garantizando que el proceso no se limite nunca a cambiar su ubicación en los subsistemas naturales.

4.3.- Medio ambiente y salud.

El conocimiento de las correlaciones entre Medio Ambiente y Salud es el último de los objetivos prioritarios del Programa de la UE, y el que, principalmente, ha movilizado a esta Real Academia. Al iniciar mi

intervención definía el Medio Ambiente como el entorno físico, químico y biológico en el que se desenvuelven las personas. Por eso, los riesgos ambientales para la salud pueden tener su origen en la carencia de recursos ambientales básicos o en la exposición de los seres vivos a un ambiente degradado por la actividad humana, aunque algunos contaminantes, como son radiaciones (UV), el arsénico o el mercurio, pueden tener también un origen natural.

La carencia de recursos ambientales, alimentación, vivienda, agua e higiene, ha mejorado en la segunda mitad del siglo XX mucho más que en la primera, aunque las condiciones sanitarias sigan siendo malas en muchas zonas subdesarrolladas. A principios del siglo XX las áreas de Europa, América y Asia, hoy desarrolladas, tenían unas condiciones sanitarias auténticamente miserables. Buena parte de sus grandes poblaciones carecían de agua potable y de servicios de saneamiento, y el tifus, el cólera, la disentería, la tuberculosis y el sarampión, eran enfermedades epidémicas bien conocidas en urbes importantes de Europa occidental. El suministro de agua, la instalación de sistemas de saneamiento, la mejora alimentaria, el mejor conocimiento de la nutrición, la elevación de calidad de la vivienda y de las condiciones de trabajo y, por supuesto, los logros de las Ciencias Sanitarias, donde antibióticos y vacunas ocupan un lugar destacado, han contribuido a una mejora generalizada. Pero esto no permite olvidar las enormes diferencias entre los niveles de vida que aún existen entre distintas regiones del mundo, y entre sus sistemas sanitarios. Es conocido que en los países en desarrollo todavía hay carencias inconcebibles: que 1000 MM de personas no tienen una vivienda aceptable, que otros 1.400 MM no disponen de agua potable y que cerca de 3000 MM, casi la mitad de la población mundial, carecen de saneamientos. De aquí que, en la actualidad, se hace la previsión de que en los países no desarrollados el 20% de los niños morirá antes de cumplir los cinco años, mientras que en los países ricos la cifra será inferior al 1%.

El segundo capítulo, es decir, el derivado de los riesgos de la exposición a un entorno degradado por el hombre, es aún más importante que el anterior porque es un pasivo del desarrollo, que tiene peligro de convertirse en saldo deudor. La intensificación agrícola, la industrialización y el consumo energético creciente, actividades imprescindibles para

alcanzar una calidad de vida que salve las situaciones carenciales, llevan implícitos sustraendos que aumentan las amenazas para la salud humana, que alcanzan tanto a los países desarrollados como a los no desarrollados al tratarse de procesos contaminantes transfronterizos.

Por otra parte, la recogida de información para el análisis de los problemas ha sufrido distorsiones, ante el carácter dudoso de los datos procedentes de los países no desarrollados, donde no hay métodos de control de garantía. Por ejemplo, según la OMS, en el año 1996, murieron alrededor de 52 MM de personas, pero esta organización sólo consiguió datos fiables sobre las causas de los fallecimientos de unos 13 MM, todos ellos de países desarrollados.

Sucede, además, que los países en vías desarrollo, en su lógico empeño por alcanzar niveles de industrialización más altos, son **menos selectivos** que los desarrollados a la hora de aceptar industrias contaminantes, con lo que las áreas geográficas de rentas más bajas soportan mayores niveles de contaminación con una alimentación más deficiente. Este tipo de preocupaciones dio lugar a que, en 1987, surgiera en USA un movimiento que se conoce como "Justicia ambiental", y años después -1995- la OMS informaba de un fenómeno, llamado "polarización epidemiólogica", según el cual, se preveía que, dentro de una mejora suave de la sanidad pública, la mortalidad por enfermedades infecciosas y por desnutrición iba a disminuir en los países desarrollados, pero seguiría siendo alta en los no desarrollados.

La dificultad para llegar a mediciones representativas ha preocupado a los expertos, hasta el punto de haber creado una compleja unidad de medida, el DALY, que integra las pérdidas de vida por muerte prematura (definida ésta como la diferencia entre la edad real al morir y la esperanza de vida a esa edad en una población de baja mortalidad) y la pérdida de salud a consecuencia de la incapacidad o invalidez producida por una cierta enfermedad. El DALY (**D**isability-**A**djusted **L**ife **Y**ear) (Año de vida ajustado por invalidez), es de hecho un valor medio, a escala mundial, que representa la carga de una enfermedad en términos de años de vida. Hay que valorar todo intento de cuantificar el fenómeno, pero sigue siendo altamente aleatorio, tanto porque se generalizan condiciones que, sin embargo, varían en el espacio, como por la forma en que los diferentes

factores pueden intervenir en el mismo. De todas formas esto permitió cuantificar un DALY para la población mundial en 1990 de 2.480 Millones de DALYs.

5.- Peligros ambientales para la salud.-

5.1.- Peligros biológicos.-

Los microorganismos biológicos –virus, bacterias, protozoos y helmintos- han sido y son un peligro ambiental, tanto en situaciones de carencia, como cuando se trata de exposiciones en ambientes contaminados. La Medicina ha luchado de siempre contra ellos, y hasta ha conseguido su control a base de buscar situaciones ambientales equilibradas. Recuérdense las épocas en que se consideraba que los medios rurales eran más sanos que los urbanos porque tenían un aire más limpio. Pero, además la contaminación por actividades humanas puede mermar la capacidad personal de autodefensa haciendo a los individuos más proclives a su contagio, tanto más acusada si se trata de personas débiles o desnutridas, o de niños no amamantados por su madre que carecen de la inmunidad que pudiera transmitirles ésta. De hecho, los niños constituyen un colectivo que aporta dos tercios de los enfermos debidos a factores ambientales

La diarrea posiblemente sea la enfermedad infecciosa que tenga una dependencia ambiental más clara, al propagarse a través de los alimentos y del agua contaminada. Su elevado índice de mortalidad se agrava por la desnutrición. En 1996 fue la causa de muerte de 2,5 millones de personas, que alcanzaron preferentemente a individuos mal nutridos.

El cólera se transmite también por el agua y por alimentos contaminados de residuos humanos que contengan la bacteria específica (*Vibrio Cholerae).* La bacteria se desarrolla bien en aguas salobres, por lo que las epidemias afectan, con frecuencia, a zonas costeras. El cloro es un buen remedio para combatirla, pero su uso ahora está más restringido por miedo a los problemas cancerígenos de algunos de sus compuestos; no obstante, los servicios de sanidad no dudan en recurrir a él cuando hay riesgo epidémico. Desde finales del siglo XIX la enfermedad se había reducido a la India, pero a partir de 1961, y sobre todo desde 1991, ha resurgido con fuerza en Latinoamérica y África.

Hay otras infecciones como la hepatitis A y E y las causadas por lombrices parasitarias que tienen las mismas vías de transmisión, incre-

mentadas con el suelo en el caso de las lombrices. De estas últimas, la más letal es la esquistosomiasis, enfermedad causada por trematodos que se alojan en caracoles como huéspedes intermedios. En la actualidad está en expansión porque se propaga a través de las obras hidráulicas y llega a afectar a 200 MM de personas de países tropicales.

De las enfermedades transmitidas por insectos las de mayor difusión son la malaria, la enfermedad del sueño y el dengue, debido a que las situaciones ambientales son más favorables, tanto para el desarrollo de los trasmisores como para la susceptibilidad de los individuos, sin olvidar tampoco la prohibición de ciertos insecticidas por su condición de clorados. La malaria, con 300 a 500 millones de casos anuales, tenía al principio de la última década un DALY de más de 65 MM/año. Se favorece por el calor, la humedad y una incorrecta gestión de residuos, además de que las especies Anopheles transmisoras son más de sesenta. La propagación de la enfermedad del sueño ha crecido también, a medida que la explotación forestal y la creación de vías de comunicación ha facilitado la penetración humana en los bosques y en los "habitat" específicos de los transmisores. Y lo mismo sucede con el dengue, que no sólo se ha extendido, sino que ha desarrollado variantes más agresivas por influjo del incremento demográfico y, al parecer, por el uso de ciertos plásticos no biodegradables.

Y por último, entre los peligros biológicos, hay que citar las enfermedades transmitidas por el aire, como son la neumonía y la tuberculosis, que alcanzan de lleno a los países industrializados al estar directamente influenciadas por la contaminación atmosférica, el humo del tabaco y, posiblemente, por el consumo de combustibles de biomasa. En las enfermedades en que se dispone de vacunas (tos ferina, sarampión, poliomelitis, etc,) no hay demasiados problemas, pero algunas, como la difteria, están reapareciendo.

5.2. Sustancias químicas en el medio ambiente.-

En el comercio mundial hay más de 100.000 especies químicas distintas que de alguna forma entran en contacto con los seres vivos. A éstas hay que sumar unos cuantos miles más de origen natural que también intervienen en la convivencia. El texto del Sexto Programa reconoce "que actualmente se producen y utilizan cerca de 30.000 sustancias artificiales en cantidades superiores a una tonelada". El 95% del consumo se cubre con unas 1.500 especies, lo que permite tener esperanzas razonables sobre la posibilidad de prevenir y proteger los riesgos de su uso que, por otra parte, se considera indispensable para alcanzar los objetivos sociales y económicos del momento actual.

Es curioso que, en tal sentido, en el Programa 21 elaborado en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y Desarrollo (Río, 1992), se afirmara que estos productos "pueden utilizarse ampliamente, con eficacia económica y con un alto grado de seguridad", pero sólo aludía a dos problemas, entre los principales que pueden enumerarse: la falta de información científica para evaluar riesgos que pueden derivarse de su uso, y la falta de recursos para evaluar los productos de los que se dispone de datos. Son dos formulaciones que sintetizan un abanico de interrogantes y carencias de no fácil respuesta y problemática solución, pero que habrán de abordarse dado el reconocimiento público que se hace de sus beneficios.

La cuestión está en qué, habida cuenta su número, no basta con identificar sus acciones posibles, ni sus sinergias, sino que se requiere conocer todo un conjunto de concausas que se inician con su diseminación y terminan con las circunstancias del insumo y en los factores genéticos del individuo, puesto que, a igualdad de exposición o de ingestión de una misma dosis, no se llega necesariamente a las mismas consecuencias.

Esto, por supuesto, no minimiza la excelente tarea que viene realizando el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, y algunas Comunidades Autónomas, con la publicación de los "Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España" donde, sobre la base de los datos aparecidos en el Chemical Abstract Service, se recopilan los **V**alores **L**ímites **A**mbientales (VLA), en su doble versión de **E**xposi-

ción **D**iaria (VLA-ED) o **E**xposición de **C**orta Duración (VLA-EC). Los VLA son valores de referencia para las concentraciones de productos químicos en el aire para que, según los conocimientos actuales, un trabajador expuesto 8 horas diarias y 40 semanales durante toda su vida laboral, no sufra efectos adversos para su salud. La ED se refiere a jornada de ocho horas, y la EC a la concentración media calculada para cualquier periodo de 15 minutos.

El insumo, o exposición, a productos químicos, puede tener su origen en cualquiera de los subsistemas naturales a los que, por razones prácticas, hay que añadir los alimentos. Si se exceptúan los casos de toxicidad aguda -envenenamientos-, es muy difícil establecer relaciones causales claras, por lo que hay que conformarse, con frecuencia, con indicios de probabilidad. Parece claro que los contaminantes más peligrosos contribuyen al aumento de los variados tipos de cáncer y a las enfermedades de corazón, e incluso pueden aumentar la vulnerabilidad frente a las enfermedades infecciosas y alérgicas. Un caso bastante conocido es el del asma, enfermedad muy compleja, a la que se suele denominar como la del siglo XX, en la que tiene una clara influencia la contaminación atmosférica en concreto, el humo del tabaco, las partículas, el ozono, etc, y se sospecha que también los productos tóxicos de limpieza, los plaguicidas y los óxidos de azufre y de nitrógeno. Este tipo de dudas ha desplazado el problema desde el objetivo de prevenir al de eliminar las sustancias tóxicas, aunque más bien habría que pensar en su sustitución por otras que, con igual eficacia, tuvieran menos toxicidad. Así se ha hecho, por ejemplo, en el caso de CFC, sustituidos por los hidrofluoeteres, molécula que no sufre la fotólisis en la atmósfera inferior pero que se descompone en la troposfera con los radicales hidróxilo, de forma que su vida media disminuye. Así el CFC-113 tiene una vida media atmosférica de 85 años, el $C_4F_9OCH_3$ se disminuye hasta 4 años y el $C_4F_9OC_2H_5$ hasta 1 año.

El Programa dedica un capítulo al problema de los plaguicidas, de uso extendido en Europa, ocupando España el cuarto lugar con unas ventas de unos 100.000 MM de pesetas anuales, a pesar de las duras críticas a que están sometidos a causa de su toxicidad, aguda o crónica, según los productos responsables y sus sistemas de aplicación. En las toxicidades agudas las consecuencias pueden variar desde dolores de cabeza hasta

la muerte, pasando por desarreglos neurológicos, síntomas gripales, erupciones y quemaduras en la piel, visión borrosa, ceguera, parálisis, etc. Según el The World Health Report de 1997 (pag 23) bastan unas gotas de metil paratión sobre la piel para producir sudoración excesiva, náuseas y pérdida de la motricidad. Sin embargo, estas intoxicaciones son poco frecuentes; lo son más las de tipo crónico cuyos efectos son más suaves y se caracterizan por una debilidad general, escalofríos, pérdida de sensibilidad en algunas extremidades nerviosas, pérdida de memoria, dermatitis crónica, erupciones cutáneas, especial sensibilidad al sol, necrosis hepáticas, acciones estrogénicas y, últimamente, se habla de inhibiciones del sistema inmunológico. Este conjunto de riesgos ha movido a muchos países a prohibir el uso de los más persistentes. En la Tabla I, sin carácter exhaustivo y clasificados por áreas geográficas, aparece el número de países en que se ha prohibido el producto que se indica.

Tabla I

Países con prohibición total de algunos, o todos, los compuestos que se indican

Plaguicidas	Nº de países de					
	África	Norte y centro América	Sudamérica	Asia	Europa	Oceanía
Aldrin	1	4	2	9	10	--
Clordano	2	2	2	7	9	--
DDT	1	3	4	10	9	3
Dieldrina	2	5	3	10	10	3
Endrina	3	3	4	9	8	1
Heptacloro	2	2	3	9	3	--
Hexaclorbenceno	1	1	1	2	6	2
PCB	--	--	--	--	2	--
Toxafeno	2	3	--	8	5	--

Fuente: Compuesta a partir de datos del Programa de las Naciones Unidad para el Medio Ambiente (PNUMA), "UNEP survey on Sources of POPs", preparado para el Encuentro de expertos en seguridad química del Foro intergubernamental sobre contaminantes orgánicos persistentes, Manila, Filipinas, 17-19 de junio, 1996.

Sin embargo, el problema no se resuelve suprimiendo su uso, pues hay un buen número de enfermedades bacterianas surgidas, o reactivadas, a causa de una deficiente "higiene química". Un solo ejemplo: la úlcera

gastroduodenal, producida por el *Helicobacter pylori*, que es una bacteria transmitida por los animales de compañía infectados cuando no son tratados por insecticidas. ¡Y hay otros varios, de los ya citados!.

La Industria Química y Farmacéutica ha hecho notables esfuerzos innovadores en busca de más seguridad para manipular estos productos, y ha creado emulsiones acuosas y "suspoemulsiones", para eliminar disolventes orgánicos, polvos humectables, geles, y envases solubles en agua hechos con películas de alcohol polivinílico. Pero sigue pendiente la toxicidad de lo que pueda transferirse al medio ambiente.

5.3.- El problema de la desnutrición.

El Programa no hace referencia a la disponibilidad de alimentos ni a las cuestiones relativas a la nutrición de los individuos, aunque tampoco esto sería obstáculo para realizar algún tipo de acción, que podría tener acogida dentro del apartado de recursos, dado su carácter generalista.

Sin embargo, parece lógico hacer aquí alguna mención de los riesgos de desnutrición, puesto que con anterioridad se ha aludido a su influencia sobre el mayor arraigo de determinadas enfermedades de origen ambiental.

En la actualidad no basta con disponer de alimentos, sino que se precisa una alimentación equilibrada, lo que muchas veces no es fácil por las características geográficas locales, o por razones ambientales, económicas o políticas. A principios de la última década, del orden de un 20% de la población mundial estaba desnutrida, siendo la causa de un 12% de los fallecimientos.

Buena parte de esta desnutrición se debe a un bajo consumo de proteínas y a la falta de vitamina A y de micronutrientes del tipo del yodo y del hierro. La carencia de vitamina A puede causar en los niños problemas de visión y hacer más vulnerables a las personas a las enfermedades infecciosas. Unos 250 MM de niños tienen riesgos de carencia.

La falta de yodo es causa de lesiones cerebrales o, al menos, de retraso mental. El bocio es su manifestación más conocida, y afecta a más

de 600 MM de personas, aunque se estima que hay más de 1.500 MM de personas con riesgos de trastornos.

La falta de hierro es la carencia más extendida, hasta el punto de que alcanza a más del 50% de la población mundial. Produce anemia, agudizada cuando coincide con la malaria.

Por último, las carencias proteínicas, además de disminuir el aporte energético, merma la capacidad del sistema inmunológico, aumenta la susceptibilidad para una serie de enfermedades y estimula la absorción del plomo y del cadmio por el organismo. Hay, por supuesto, más carencias pero sólo éstas bastarían para justificar la atención al problema

6.- Indicadores ambientales.-

Uno de los elementos que pueden contribuir al éxito del Programa es definir y desarrollar una serie de indicadores que permitan mantener un sistema de evaluación continua del estado del Medio Ambiente, y sensibilizar a la sociedad y a los responsables de la acción política del avance o regresión de los problemas, en especial de los vinculados con riesgos sanitarios de origen ambiental.

Hace tiempo que el Instituto de Recursos Mundiales (IWR) trabaja sobre el tema con no pocas dificultades. Por lo pronto, se vio obligado a establecer índices distintos, según se trate de países en desarrollo o desarrollados.

Para los primeros el indicador aspira a medir los riesgos procedentes de la atmósfera, agua y alimentos. El del aire incluye, a su vez, tres medidas que reflejan la exposición al aire de baja calidad en locales cerrados, en atmósfera contaminada y en atmósfera contaminada con plomo de la gasolina; el componente de agua incluye los porcentajes de población sin agua limpia, sin saneamientos y con riesgo de malaria; y el de los alimentos incluye otras tres medidas con el porcentaje de niños de menos de 5 años faltos de peso, el de población con carencia de vitamina A o de yodo y el número de calorías por persona. El IWR es consciente de las limitaciones del sistema, por lo que, tras de una serie de promedios, sólo se valoran los países para los que existen al menos dos medidas.

Para los países desarrollados el análisis de causas se simplifica, pues se reduce a la atmósfera, aunque se desdobla en dos índices: el que refleja la exposición potencial a la atmósfera ambiental y el que se refiere a la contaminación de plomo por la gasolina. Hay que suponer que éste último será de escasa duración al estar dejando de comercializarse este tipo de gasolina. Por otra parte, es bastante lógico que omitan las referencias al agua y a los aspectos nutricionales, porque las mejoras en estos campos son muy indicativas de los países desarrollados.

Sin embargo, la validez de estos indicadores es bastante dudosa, porque sólo se enjuician aspectos parciales, dejan sin evaluar objetivos más concretos, y no hacen ninguna valoración económica del alcance de la degradación ambiental.

7.- Comentarios finales.-

El desarrollo socio-económico que ha prevalecido durante el pasado siglo XX, basado en una visión antropológica de la Naturaleza, ha llevado a la especie humana a considerarse como única beneficiaria de sus recursos. Lejos de sentirse simple administradora y usufructuaria ha impuesto la idea de su ilimitada supremacía.

Es verdad que con estos criterios se han obtenido índices de crecimiento especialmente elevados. A lo largo de este trabajo se han citado algunos de ellos, pero baste decir que la economía mundial se ha multiplicado por 20 y el consumo de combustibles por 30. Pero estos crecimientos, además de haber comprometido la sostenibilidad del sistema, distan mucho de ser geográficamente homogéneos, pues mientras la renta per cápita de algunos países, USA y Japón por ejemplo, superan los 80 $/día, hay otros países del África Subsahariana o del Sur de Asia, que difícilmente llegan a 1 $ diario. En general, en las zonas subdesarrolladas, en las que viven las tres cuartas partes de la población mundial, difícilmente se superan los 1.000 $ anuales per cápita. Esta cuestión es, sin duda, una de las carencias más importantes del Programa, explicable por el hecho de que su planteamiento se hace desde la perspectiva de la U.E., integrada por países desarrollados, aunque lo estén en diferentes grados.

La Ciencia y la Tecnología son en parte responsables de ello, y a pesar de su fuerte influjo social no han podido evitarlo. En el año 1974 se publicaba el Segundo Informe al Club de Roma, con el título de "La Humanidad ante la encrucijada" del que eran autores Mesarovic y Pestel. En sus primeros párrafos dicen que "resulta de la máxima urgencia no separar nuestra vista de los peligros que están ante nosotros, sino, más bien, afrontar abiertamente el reto y diseñar pautas alternativas de evolución....."; una nueva pauta de desarrollo puede salvar a la humanidad de experiencias traumatizantes, si no de verdaderas catástrofes".

Se ha superado la actitud pasiva que entonces se denunciaba, pero a los casi 30 años de aquella publicación, la humanidad continúa en la encrucijada, en la misma encrucijada, pero más compleja y enredada cada día, consciente de que afloran las interdependencias entre los sistemas, con no poca incertidumbre en su valoración y gestión.

El Sexto Programa propugna un diálogo con base científica sólida para definir objetivos con claridad, establecer acciones para conseguirlos y promulgar reglamentaciones eficientes. Los hallazgos científicos que fundamenten las acciones tienen que valorar y distinguir con rigor el riesgo cierto de la posibilidad de riesgo, el peligro que se quiere evitar con el que puede introducirse, garantizando que los nuevos conocimientos que afloren sirvan antes a los bienes públicos que a los intereses privados.

Finalmente, antes de terminar, quisiera insistir en el tema de la educación medioambiental, al que se hace referencia en el programa, pero quizá no con toda la fuerza que se debe exigir. Es verdad, qué ya aparece en muchos de los estratos educativos; qué se han creado títulos universitarios en Ciencias Ambientales; qué hay módulos ambientales en los planes de formación profesional y del INEM, qué las organizaciones ecologistas han contribuido mucho a sensibilizar a la sociedad, etc; pero no es bastante pues se trata de una acción en la que debe de participar toda la humanidad, y que requiere un esfuerzo colectivo para garantizar la vigencia de los valores que trata de defender.

La UNESCO creó, en 1993, la "Comisión Internacional sobre Educación para el siglo XXI" con objeto de colaborar en la innovación de los elementos educativos de mayor incidencia en la sociedad del siglo

XXI. Un programa ambiental para la primera década del mismo no debe silenciarlo.

La educación medio ambiental, es el punto de partida para la convivencia en una sociedad democrática. En esta cuestión es donde el engarce generacional tiene sus carencias más agudas, por la desigual distribución de los recursos intelectuales o espirituales. En países de alto nivel de vida, como es el caso de USA, sólo un 14% de la llamada "tercera edad" alcanzó en su momento estudios superiores, por lo que su incapacidad par entender los desarrollos científicos y técnicos constituye, de hecho, una alienación marginadora. La humanidad en su conjunto, tiene que ser sujeto activo de su propia trascendencia.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA.-

(1) AGENCIA EUROPEA DEL MEDIO AMBIENTE. (1999). "El Medio Ambiente en la Unión Europea en el umbral del Siglo XXI".

(2) BANCO MUNDIAL. (1992).- "Informe sobre el Desarrollo Mundial. Desarrollo y Medio Ambiente". *Washington, D.C.*

(3) CHRISTOPHER, J.L. Y ALAN, D. Eds.(1996). "The Global Burden of Disease*".OMS y Banco Mundial. Ginebra.*

(4) COMISIÓN EUROPEA (2001). "Sexto Programa de Acción de la Comunidad Europea en materia de Medio Ambiente"

(5) INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO. (1999). "Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España". Madrid.

(6) LESTER R. BROWN. (1994).- "State of the World". Norton and Company. New York. London.

(7) MONGE, A., CHORGADE, M., ERHARDT, P.W., GANELLIN, C.R., KOGA, N.,LINDBERG, P., PERUN, T.J., TOPLISS, J.G., TRIVED, B.K., WERMUTH, C.G. (2001) "La Química Farmaceútica en el desarrollo de los pueblos, biodiversidad y productos naturales". Anales de Química, vol 97, pg 26.

(8) IPCC. (2000) "Third Assessment Report".

(9) NACIONES UNIDAS (1992). "Informe de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo".Río de Janeiro.

(10) JIMÉNEZ, S. (COORDINADOR). (1998). "Los residuos y sus riesgos para la salud". Real Academia de Farmacia. Madrid.

(11) JIMÉNEZ, S. (COORDINADOR). (2001). "Nuevas fronteras en el conocimiento y gestión de los residuos". Instituto de España. (en prensa).

(12) *MESAROVIC, M. Y PESTEL, E.*- (1974). "La Humanidad ante la Encrucijada". Edi española 1975. Madrid.

(13) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. (1997). "The World Health Report 1997". Ginebra.

(14) PARDO, R. (2001) "Las Relaciones Ciencia-Sociedad". Eidon, nº 7.

(15) *PNDU.*(1997).- "Human Development Report 1997".New York.

(16) WORLD RESOURCES INSTITUTE.(2000). "Recursos Mundiales. La Guía global del Medio Ambiente. Madrid.

1er Panel: "FUNCIONES VITALES DE LA ATMOSFERA"

Composición de la atmósfera: factores que la modifican

ANTONIO DOADRIO VILLAREJO
Académico de Número de la Real Academia de Farmacia

El aire que respiramos está compuesto por nitrógeno, oxígeno y en menor medida, de argón y otros gases como el dióxido de carbono o el neón, en las proporciones que se muestran en la tabla I.

Tabla I.- Componentes del aire.

COMPONENTE	%VOLUMEN	% PESO
NITRÓGENO	78,03	75,58
OXÍGENO	20,99	23,08
ARGÓN	0,94	1,28
DIÓXIDO DE CARBONO	0,035	0,053
NEÓN	0,0024	0,0017
OTROS GASES INERTES	0,0024	0,0017
HIDRÓGENO	0,00005	0,000004

Otros gases, o partículas presentes, se consideran contaminantes, la mayoría tienen acción tóxica, y algunos son potencialmente cancerígenos. Se considera, que los principales gases contaminantes son: ozono, dióxido de azufre, óxido nitroso y monóxido de carbono, junto con algunos compuestos orgánicos volátiles, de acción carcinogenética, como el benceno o el butadieno.

Se entiende pues, por **contaminación atmosférica,** la presencia en el aire de estas sustancias, que alteran la calidad del mismo, y que conlleva riesgos, daños o molestias graves para las personas y los bienes de cualquier naturaleza.

Todas las actividades humanas, nuestro metabolismo y los fenómenos naturales que se producen en la superficie o en el interior de la Tierra, van acompañados de emisiones de gases, vapores, polvos y aerosoles. Estos, al difundirse a la atmósfera, se integran en los distintos ciclos biogeoquímicos que se desarrollan en la Tierra.

Bishop, define la contaminación del aire como: "La presencia en la atmósfera de uno o más elementos, en cantidad suficiente, de características o permanencia tales que causen efectos indeseables en el ser humano, las plantas, la vida animal o las construcciones y monumentos, o que interfieran con el esparcimiento del ser humano. Estos elementos pueden ser polvo, emanaciones, olores, humos o vapor".

Por su parte, la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente define la contaminación como: "La presencia en el ambiente de uno o más contaminantes o de cualquier combinación de ellos que cause desequilibrio ecológico".

Los llamados **contaminantes naturales,** suelen encontrarse en cantidades mayores que los productos de las actividades humanas, los llamados **contaminantes antropogénicos**. Sin embargo, los contaminantes antropogénicos presentan la amenaza más significativa a largo plazo para la biosfera.

Las fuentes de los contaminantes naturales, se muestran en la tabla II.

Según Peavy, las fuentes de contaminación antropogénicas, se clasifican en cuatro grupos principales:

Transporte: vehículos de motor, aviones, trenes, barcos y los combustibles que utilizan.

Combustión estacionaria: hogares, comercios, energía industrial, incluyendo las centrales termoeléctricas.

Procesos industriales: químicos, metalúrgicos, refinerías, papeleras, etc.

Otras: quemas agrícolas, basureros, incendios, fugas, derrames, etc.

Tabla II.- Fuentes naturales y tipos de contaminantes.

Fuente	Contaminantes
Volcanes	Óxidos de azufre, partículas
Fuegos forestales	Monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxidos de nitrógeno, partículas
Vendavales	Polvo
Plantas (vivas)	Hidrocarburos, polen
Plantas(en descomposición)	Metano, sulfuro de hidrógeno
Suelo	Virus, polvo
Mar	Partículas de sal

Una primera clasificación de estas sustancias, atendiendo a cómo se forman, es la que distingue entre **contaminantes primarios** y **contaminantes secundarios.** Entendemos por contaminantes primarios aquellas sustancias contaminantes que son vertidas directamente a la atmósfera. Provienen de muy diversas fuentes, dando lugar a la llamada contaminación convencional. Su naturaleza física y su composición química resultan muy variadas, si bien podemos agruparlos atendiendo a su peculiaridad más característica tal como su estado físico (caso de partículas y metales), o elemento químico común (caso de los contaminantes gaseosos).

Los contaminantes atmosféricos más frecuentes, que causan alteraciones en la atmósfera son:

- Aerosoles (en los que se incluyen las partículas sedimentables y en suspensión y los humos).
- Óxidos de azufre, SOx.
- Monóxido de carbono, CO.
- Óxidos de nitrógeno, NOx.
- Hidrocarburos, Hn Cm.
- Ozono, O_3.
- Dióxido de carbono, CO_2.
- Halógenos y sus derivados.
- Arsénico y sus derivados.
- Componentes orgánicos.
- Partículas de metales pesados y ligeros, como el plomo, mercurio, cobre, zinc.
- Partículas de sustancias minerales, como el amianto y los asbestos.
- Sustancias radiactivas.

De otra parte, los contaminantes atmosféricos secundarios, no se vierten directamente a la atmósfera desde los focos emisores, sino que se producen como consecuencia de las transformaciones y reacciones químicas y fotoquímicas que sufren los contaminantes primarios en el seno de la misma. Las principales alteraciones atmosféricas producidas por los

contaminantes secundarios son: la contaminación fotoquímica; la acidificación del medio; y la disminución del espesor de la capa de ozono

El ozono, es el principal oxidante fotoquímico presente en la atmósfera, además del nitrato de peroxiacetilo, los alquil nitratos y otros compuestos más. La presencia del ozono en la capa baja de la atmósfera, es debida a la transformación que sufren los hidrocarburos y óxidos de nitrógeno por medio de reacciones fotoquímicas, además de focos de emisión directos, como el de las maquinarias pesadas. En la figura 1, se muestran las reacciones principales, que llevan a la formación del ozono.

¡Error!

Figura 1.- Ciclos de formación del ozono troposférico.

A pesar de que el ozono es un contaminante muy inestable, que se destruye con la misma facilidad con que se forma, por breve que sea su permanencia, se ha demostrado, a través de una gran cantidad de estudios, que es un agente irritante para el sistema respiratorio, que produce tos, flema, dolor al respirar e inflamación en el tejido pulmonar, reduciendo la capacidad de respuesta del mismo a agentes extraños. Además, reduce la capacidad respiratoria, (aunque este puede ser un efecto reversible), disminuye también la capacidad mucociliar, lo que debilita las defensas na-

turales del aparato respiratorio. Por otra parte, se ha demostrado que las enfermedades respiratorias son más frecuentes en niños expuestos al ozono. Gong, considera que en personas sanas, el ozono también causa problemas, pues hace que la respiración sea más difícil durante el trabajo y el ejercicio y causa irritación respiratoria general. Se piensa que los síntomas de irritación tienden a desaparecer cuando se presentan exposiciones repetitivas al ozono. Sin embargo esta "atenuación de la respuesta" no es algo positivo, ya que el hecho de que no haya reacciones a la exposición, no significa que el cuerpo se ha adaptado al mismo. Existen evidencias que muestran que la lesión pulmonar continúa aun durante la atenuación.

Otros contaminantes importantes, son las partículas. Dependiendo de su tamaño, las partículas pueden flotar o sedimentar. Las partículas que se mantienen flotando se conocen como partículas suspendidas totales o PST.

Las partículas cuyo diámetro es menor o igual a 10 μ se conocen como partículas de fracción respirable o PM10, las cuales pueden estar formadas por aerosoles, polvos, metales, productos de combustión, o bien microorganismos como protozoos, bacterias, virus, hongos y polen; que pueden causar diferentes tipos de enfermedades. Cuando las partículas son inhaladas, no siempre son expulsadas por los sistemas de defensa del organismo, causando problemas en el sistema respiratorio. Las partículas PM2.5 son aún menores, ya que tienen un diámetro menor o igual a 2.5 μ y un 40% de ellas son retenidas en los bronquios y en los alvéolos. La fracción PM2.5 no es emitida directamente a la atmósfera sino que se forma en ésta como producto de reacciones fotoquímicas y procesos físicos.

La contaminación por partículas puede causar, a corto y a largo plazo, disminución de la función pulmonar, lo cual contribuye a la presencia de enfermedades crónicas respiratorias y a la muerte prematura. En México, la Secretaría de Salud ha observado un exceso de mortalidad asociada a niveles elevados de contaminación por PST, en especial en la población mayor de 65 años. Estudios realizados en el Distrito Federal muestran que las partículas PM10 se asocian con una mayor presencia de síntomas respiratorios, así como con el desarrollo de crisis asmáticas (Comisión Ambiental Metropolitana, 1996).

Fuentes que dan origen a la contaminación por partículas, son la destrucción de la vegetación, que a su vez causa la erosión del suelo; los incendios, principalmente en las épocas de sequía; algunos procesos industriales que generan gran cantidad de polvos, y actividades humanas que requieren la quema de combustibles como carbón, leña y derivados del petróleo. La inadecuada disposición de la basura y el fecalismo al aire libre también son emisores importantes de microorganismos, quistes, esporas, polen, etc., que pueden estar adheridos al polvo.

En la tabla III, se muestra una comparación entre estos dos tipos de partículas, las PM10, también llamadas gruesas, y las PM 2,5 o finas.

Es de destacar, que las partículas más finas, tienen un tiempo de vida más largo y recorren más distancia que las gruesas, por lo que al ser muy difusibles, su efecto contaminante se puede manifestar en focos muy alejados de la fuente de contaminación.

Tabla III.- Comparación entre los dos tipos de partículas.

	FINAS	**GRUESAS**
FORMADO DE	GASES	SÓLIDOS/GOTITAS
FORMADO POR	REACCIONES QUÍMICAS; CONDENSACIÓN; NUCLEACIÓN; EVAPORACIÓN NIEBLAS Y GOTITAS EN LAS QUE SE DISUELVEN Y REACCIONAN GASES	DISRUPCIÓN MECÁNICA (MOLIDO, TRITURACIÓN ABRASIÓN DE SUPERFICIES) EVAPORACIÓN DE SPRAYS; POLVO EN SUSPENSIÓN
COMPUESTO DE	SO_4^{2-}; NO_3^-; NH_4^+; H^+; C; COMPUESTOS ORGÁNICOS, METALES (Pb, Cd, Zn, Mn, Fe)PARTÍCULAS UNIDAS AL AGUA	POLVO RESUSPENDIDO; POLVO DE CARBÓN; CENIZA; ÓXIDOS METÁLICOS DE Si Al, TI Fe; $CaCO_3$; NaCl; POLEN; ESPORAS; FRAGMENTOS DE PLANTA/ANIMALES BASURAS
SOLUBILIDAD	MUY SOLUBLES HIGROSCÓPICAS Y DELICUESCENTES	MUY INSOLUBLES NO HIGROSCÓPICAS

FUENTES	COMBUSTIÓN CARBONES, ACEITES, GASOLINAS Y MADERA; TRANSFORMACIÓN ATMOSFÉRICA DE NO2 SO2 Y COMPUESTOS ORGÁNICOS (INCLUYE ESPECIES BIOGÉNICAS); PROCESOS A ALTAS TEMPERATURAS, FUNDICIONES	RESUSPENSIÓN DE POLVO DE CARBÓN INDUSTRIAL; POLVO DE CAMIONES EN CARRETERAS; SUSPENSIÓN DE POLVO (CARRETERAS NO PAVIMENTADAS, MINAS); FUENTES BIOLÓGICAS; CONSTRUCCIÓN Y DEMOLICIONES; COMBUSTIÓN DE ACEITE Y CARBÓN; SPRAYS SOLARES
TIEMPO DE VIDA	DIAS A SEMANAS	MINUTOS A HORAS
DISTANCIA RECORRIDA	100s A 1000s KM	<1 A 10s KM

Los hidrocarburos son otro tipo de contaminantes atmosféricos, que por procesos fotoquímicos, reaccionan con los óxidos de nitrógeno para formar nitrato de peroxiacetilo y ozono, entre otros compuestos. Por reacción con oxígeno atómico, forman radicales libres, muy reactivos, que inician el proceso de formación de componentes de la niebla fotoquímica. Las principales reacciones se muestran en las figuras 2 y 3.

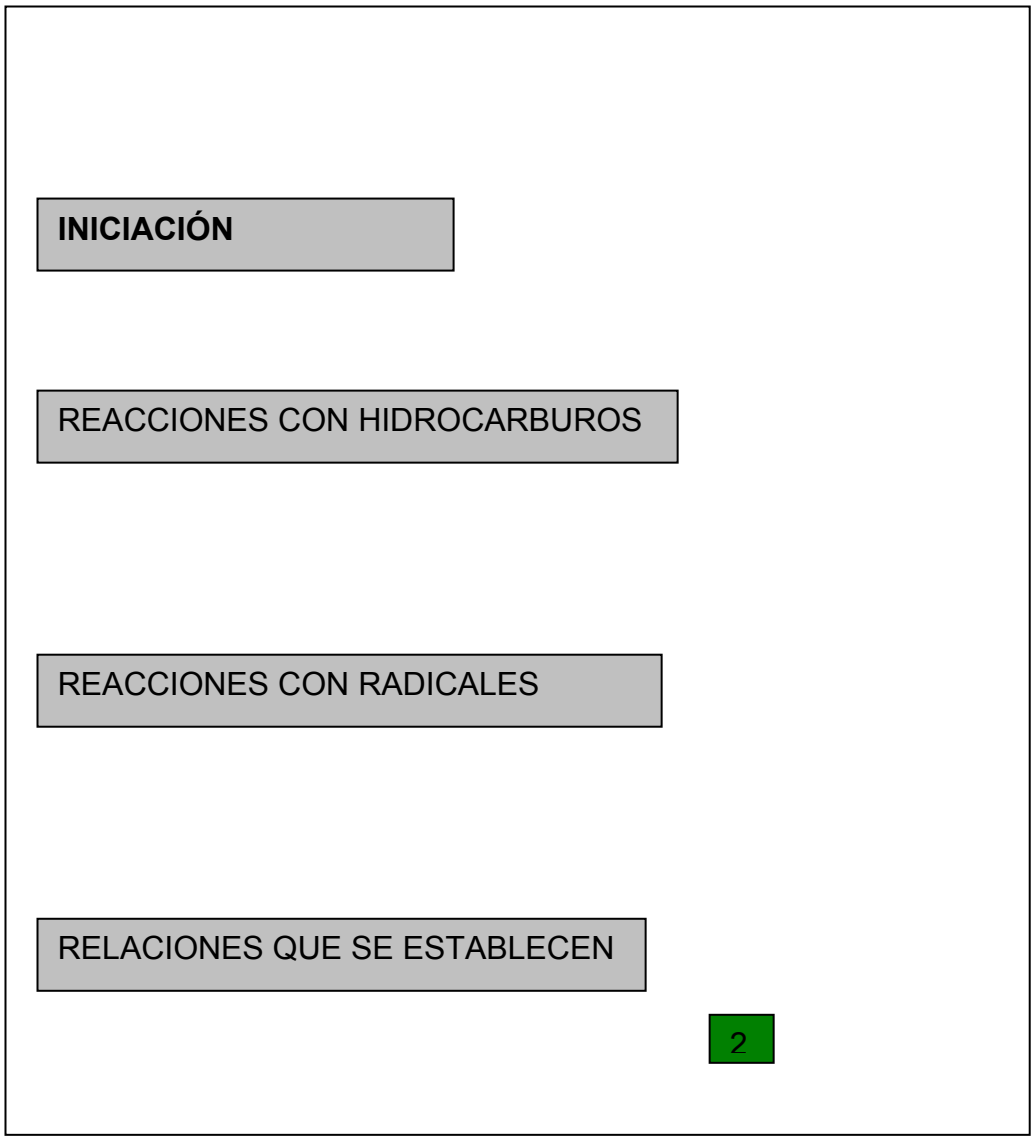


Figura 2.-Reacciones con hidrocarburos y relaciones que se establecen.

¡Error!

- FORMACIÓN DEL NITRATO DE ACÉTICO
  - $RO^{\bullet}+NO_2+M \Rightarrow CH_3COONO_2+M$
- FORMACIÓN DEL PAN (NITRATO DE PEROXOÁCIDO)
  - $O+RH \Rightarrow R^{\bullet}+RCO^{\bullet}$
  - $RCO^{\bullet}+O_2 \Rightarrow R(CO)O_2^{\bullet}$
  - $R(CO)O_2^{\bullet}+NO \Rightarrow R(CO)O_2NO_2$
- REACCIONES CON NO NO_2

Figura 3.-Formación de componentes de la niebla fotoquímica.

Los hidrocarburos aromáticos, son potenciales agentes cancerígenos. Existen estudios que indican que algunos de estos hidrocarburos se forman durante la combustión incompleta de casi cualquier material orgánico, incluyendo grasas, carnes, café, azúcar, hule y humo de cigarro. Sus fuentes antropogénicas son varias, pero es el transporte la principal, en tanto que el consumo de combustibles en fuentes estacionarias ocupa un lugar secundario.

El dióxido de azufre, puede permanecer en la atmósfera entre 2 y 4 días. Durante este tiempo puede ser transportado a miles de kilómetros y formar ácido sulfúrico, componente de la lluvia ácida. Estas dos sustancias, y los sulfatos, son irritantes de las membranas mucosas del tracto respiratorio, ocasionando enfermedades crónicas del sistema respiratorio, como bronquitis y enfisema pulmonar. El SO_2, puede reaccionar con el ozono y formar a nivel local una lluvia ácida, siendo ésta también un componente importante de la niebla fotoquímica. En la figura 4, se muestran estas reacciones.

- $O_3 + SO_2 \Rightarrow SO_3 + O_2$
- $NO_2 + SO_2 \Rightarrow SO_3 + NO$
- $NO_3 + SO_2 \Rightarrow SO_3 + NO_2$
- $CH_3COOO_2 + SO_2 \Rightarrow CH_3CO_2 + SO_3$
- $SO_3 + H_2O \Rightarrow H_2SO_4$

Figura 4.- Formación de lluvia ácida urbana.

En una atmósfera con partículas suspendidas el efecto dañino de los óxidos de azufre se incrementa, ya que las partículas de polvo penetran en los pulmones arrastrando a los compuestos de azufre, originando entonces graves daños, e incluso la muerte.

Los más importantes contaminantes de nitrógeno, son el monóxido y el dióxido. El NO_2 puede formar ácido nítrico, otro componente de la lluvia ácida. El óxido nítrico al igual que el monóxido de carbono, puede combinarse con la hemoglobina de la sangre reduciendo su capacidad de transporte de oxígeno.

Los óxidos de nitrógeno generan, junto a los hidrocarburos, los contaminantes de tipo secundario, de lo que hemos denominado niebla fotoquímica, cuyo principal resultado es el de la formación de ozono.

Las principales reacciones de estos óxidos se dan en la figura 5.

Los óxidos de nitrógeno son producidos principalmente por los transportes y por el consumo de combustibles en la industria y en la generación de energía.

- **N_2O**
  - **$N_2O + h\nu \Rightarrow N_2 + O \quad \lambda < 337$ nm**
  - **$N_2O + h\nu \Rightarrow NO + N \quad \lambda < 250$ nm**
- **$NO\ NO_2$**
  - **$2NO + O_2 \Rightarrow 2NO_2 \Rightarrow N_2O_4$**
  - **$2NO_2 + h\nu \Rightarrow NO + O$**
  - **$O + O_2 \Rightarrow O_3$ CATÁLISIS METÁLICA**
  - **$NO + O_3 \Rightarrow NO_2 + O_2$**
- **$N_2O_5 N_2O_4 N_2O_3$**
  - **$N_2O_5 \Rightarrow N_2O_2 + O_2$**
  - **$N_2O_3 \Rightarrow NO + NO_2$**
  - **$N_2O_4 \Rightarrow 2NO_2$**
- **$NO_3^{\bullet}$**
  - **$NO_3 + NO_2 \Rightarrow N_2O_5$**
  - **$N_2O_5 + H_2O \Rightarrow 2HNO_3$ ACIDED NIEBLAS**

Figura 5.-Principales reacciones de los óxidos de nitrógeno.

El monóxido de carbono, no presenta problemas en espacios abiertos, pero en un área cerrada puede causar la muerte por insuficiencia cardiaca o sofocación, ya que la absorción de CO se incrementa con la concentración en el ambiente, con el aumento del tiempo de exposición y con el incremento de la actividad física. Se han realizado estudios que muestran que las concentraciones encontradas en microambientes como en el interior de vehículos, son mayores que las concentraciones detectadas en las estaciones automáticas de medida de la contaminación en las grandes urbes.

La fuente principal de emisión de monóxido de carbono, la constituyen los vehículos con motores de combustión interna. La disposición inadecuada de residuos sólidos (basura), es también una fuente importante, los procesos industriales y la generación de energía, aunque son fuentes emisoras, no emiten tanto monóxido de carbono como la primera.

El CO reacciona con radicales OH, según el esquema que se muestra en la figura 6.

- **$CO + OH^{\bullet} \Rightarrow CO_2 + H$**

- **INICIADOR**

  - **$O_3 + h\nu \Rightarrow O_2 + O$**
  - **$O + N_2 \Rightarrow 2OH^{\bullet}$**

- **REACCIONES SECUNDARIAS**
  - **$H + O_2 \Rightarrow OH^{\bullet} + O$**
  - **$O + N_2 \Rightarrow NO + N$**
  - **$N + O_2 \Rightarrow NO + O$**

Figura 6.- Reacción del CO con OH radical.

Además, el CO junto con los óxidos de nitrógeno y mediante éstas reacciones con radicales OH, forman peróxidos, otro de los componentes de las nieblas fotoquímicas (figura 7).

Finalmente, el plomo es un contaminante, que no sólo está presente de manera natural, como por ejemplo en la erosión del suelo o en emanaciones volcánicas, sino también por fuentes antropogénicas. En este último caso, durante su extracción, fundición, refinación, el procesamiento de minerales no ferrosos y la combustión de combustibles fósiles, siendo este último punto la principal fuente de emisiones ya que, el aumento de la concentración de plomo en la atmósfera se debe principalmente a la introducción de compuestos orgánicos de plomo, usados como aditivos antidetonantes para gasolina, actualmente prohibidos en Europa y en otros países.

- $NO + NO_2 + H_2O \Rightarrow 2HNO_2$
- $HNO_2 + h\nu \Rightarrow OH^* + NO$
- $CO + OH^* \Rightarrow CO_2 + HO_2^*$
- $HO_2^* + NO \Rightarrow NO_2 + OH^*$
- $HO_2^* + NO_2 \Rightarrow HNO_2 + O_2$
- $OH^* + NO \Rightarrow HNO_2$

Figura 7.- Formación de peróxidos a partir de CO y NO_x.

Bibliografía

[1] Air quality in selected urban areas 1977-1978. WHO Collaborating Centre on Environmental Pollution Control, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. *WHO Offset Publ.*, 1-71. (1980)

[2] Air quality in selected urban areas 1979-1980. WHO Collaborating Centre on Environmental Pollution Control, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. *WHO Offset Publ.*, 1-57. (1983)

[3] ANDRE,P.A., BRAGA,A.L., LIN,C.A., CONCEICAO,G.M., PEREIRA,L.A., MIRAGLIA,S.G., & BOHM,G.M. (2000) Environmental epidemiology applied to urban atmospheric pollution: a contribution from the experimental air pollution laboratory (LPAE). *Cad. Saude Publica*, **16,** 619-628.

[4] ANTIPENKO,E.N. & ALEKSSENKO,P.L. (1992) [The evaluation of the mutagenic hazard of atmospheric air pollution for an urban population]. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 36-39.

[5] AYRES,S.M. & BUEHLER,M.E. (1970) The effects of urban air pollution on health. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11,** 337-371.

[6] BRIGGS,D.J., DE HOOGH,C., GULLIVER,J., WILLS,J., ELLIOTT,P., KINGHAM,S., & SMALLBONE,K. (2000) A regression-based method for mapping traffic-related air pollution: application and testing in four contrasting urban environments. *Sci. Total Environ.*, **253,** 151-167.

[7] DUTT,D., SRINIVASA,D.K., ROTTI,S.B., SAHAI,A., & KONAR,D. (1996) Effect of indoor air pollution on the respiratory system of women using different fuels for cooking in an urban slum of Pondicherry. *Natl. Med. J. India*, **9,** 113-117.

[8] ELLIOTT,S.J., COLE,D.C., KRUEGER,P., VOORBERG,N., & WAKEFIELD,S. (1999) The power of perception: health risk attributed to air pollution in an urban industrial neighbourhood. *Risk Anal.*, **19,** 621-634.

[9] EMIK,L.O., PLATA,R.L., CAMPBELL,K.I., & CLARKE,G.L. (1971) Biological effects of urban air pollution: Riverside summary. *Arch. Environ. Health*, **23,** 335-342.

[10] FEMI-PEARSE, D., ADENIYI-JONES, A., & OKE, A. (1973) Respiratory symptoms and their relationship to cigarette-smoking, dusty occupations and domestic air pollution: studies in random sample of an urban African population. *West Afr. Med. J. Niger. Med. Dent. Pract.*, **22,** 57-63.

Rev. Sanid. Hig. Publica (Madr.), **49,** 141-158.

[11] FORD,A.B. & BIALIK,O. (1980) Air pollution and urban factors in relation to cancer mortality. *Arch. Environ. Health*, **35,** 350-359.

[12] GARDNER,M.B. (1966) Biological effects of urban air pollution. 3. Lung tumors in mice. *Arch. Environ. Health*, **12,** 305-313.

[13] GARTY,J., KAUPPI,M., & KAUPPI,A. (1997) The Influence of Air Pollution on the Concentration of Airborne Elementsand on the Production of Stress-Ethylene in the Lichen Usnea hirta(L.) Weber em. Mot. Transplanted in Urban Sites in Oulu, N. Finland. *Arch. Environ. Contam Toxicol.*, **32,** 285-290.

[14] GRANVILLE,G.C., GEPHART,L.A., & KEEFE,R.T. (1998) Urban air pollution and mortality. *Can. J. Public Health*, **89,** 228, 238, 240.

[15] GULISANO,M., MARCEDDU,S., BARBARO,A., PACINI,A., BUIATTI,E., MARTINI,A., & PACINI,P. (1997) Damage to the nasopharyngeal mucosa induced by current levels of urban air pollution: a field study in lambs. *Eur. Respir. J.*, **10,** 567-572.

[16] HAMEED,S. (1974) Modelling urban air pollution. *Atmos. Environ.*, **8,** 555-561.

[17] HE,Q.C., LIOY,P.J., WILSON,W.E., & CHAPMAN,R.S. (1993) Effects of air pollution on children's pulmonary function in urban and suburban areas of Wuhan, People's Republic of China. *Arch. Environ. Health*, **48,** 382-391.

[18] IAKOVLEV, A.N. (1991) [Results of a study of the pollution of urban air by lead and benzo(a)pyrene emitted by motor transport]. *Gig. Sanit.*, 9-12.

Med. J., **77,** 322-324.

[19] KENDLER,J. & DONAGI, A. (1970) [Motor vehicles as a source of urban air pollution]. *Harefuah*, **78,** 289-294.

Arh. Celok. Lek., **113,** 41-53.

[20] MCCARROLL,J., CASSELL,E.J., WOLTER,D.W., MOUNTAIN,J.D., DIAMOND,J.R., & MOUNTAIN,I.M. (1967) Health and the urban environment. V. Air pollution and illness in a normal urban population. *Arch. Environ. Health*, **14,** 178-184.

[21] MEDINA,S., DAB,W., QUENEL,P., FERRY,R., & FESTY,B. (1996) Urban air pollution is still a public health problem in Paris. *World Health Forum*, **17,** 187-193.

[22] MENICHINI,E. (1992) Urban air pollution by polycyclic aromatic hydrocarbons: levels and sources of variability. *Sci. Total Environ.*, **116,** 109-135.

[23] SCHWELA,D. (2000) Air pollution and health in urban areas. *Rev. Environ. Health*, **15,** 13-42.

[24] SEATON,A. (1996) Particles in the air: the enigma of urban air pollution. *J. R. Soc. Med.*, **89,** 604-607.

[25] SUNYER,J., SCHWARTZ,J., TOBIAS,A., MACFARLANE,D., GARCIA,J., & ANTO,J.M. (2000) Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am. J. Epidemiol.*, **151,** 50-56.

[26] VIGOTTI,M.A. (1999) [Short-term effects of exposure to urban air pollution on human health in Europe. The APHEA Projects (Air Pollution and Health: a European Approach]. *Epidemiol. Prev.*, **23,** 408-415.

Enfermedades de Origen Atmosférico

PROF. D. ESPINÓS PÉREZ
Académico de Número de las Reales Academias de Farmacia y Nacional de Medicina

INTRODUCCIÓN

El aire que respiramos, como ha expuesto el Prof. Segundo Jiménez en la presentación de este Foro y el Prof. A. Doadrio en su comunicación, contiene una gran cantidad de compuestos químicos. Unos 100.000 naturales y unos 30.000 producidos por la tecnología. Podemos decir que **vivimos en un ambiente químico**.

No podemos olvidar que el aire está continuamente bañando la superficie de nuestro organismo, como la piel, pero aún mas lo esta haciendo sobre la superficie del árbol respiratorio, en donde además se está renovando continuamente.

La patología que puede producir los productos tóxicos atmosféricos es muy amplia y variada. Citaré como ejemplo el de la familia que en el invierno muere intoxicada por las emanaciones de un brasero mal ventilado, o el de los mineros que desarrollan fibrosis pulmonar en el seno de la antraco-silicosis, o el de la alveolitis de los granjeros por el contacto con heno contaminado con A. Termophilus, así como los que trabajan en las proximidades de los silos. También es ejemplo frecuente la sofocación por derrames accidentales de productos tóxicos, las muertes producidas en las proximidades de los volcanes y el reciente y triste foco tóxico de Nueva York, por la caída e incendio de las Torres Gemelas en donde se han producido, y se siguen produciendo, una gran cantidad de productos tóxicos.

Es bien sabido que el aire, en muchas ocasiones, está contaminado con agentes biológicos, siendo un vehículo fundamental en la transmisión de un gran número de enfermedades infecciosas. Sirva aquí como ejemplo

anecdótico los recientes casos de antrax en los EE.UU. No obstante, en esta comunicación, no me ocuparé de la patología producida por agentes biológicos contaminantes del aire ya que, referirme a esto, sería exponer, aunque fuese de manera resumida, varios capítulos de las enfermedades infecciosas. Me ocuparé de la patología pulmonar por contaminación ambiental, teniendo en cuenta que esta puede ser aguda, subaguda o crónica y que en todas ellas aparece como telón de fondo la insuficiencia respiratoria en su forma moderada o grave, aguda, transitoria o crónica, reversible o irreversible. Esencialmente la insuficiencia respiratoria, no debemos olvidar, consiste en la reducción, mayor o menor, del aporte de oxígeno al organismo, con reducción paralela de la eliminación de CO_2.

Si bien es cierto que por la inhalación de aire contaminado se pueden producir manifestaciones extrapulmonares, tal como ocurre con el mercurio que puede producir diarreas, gingivitis, irritabilidad, temblor, perdida de memoria, o como ocurre con el manganeso que desencadena un cuadro extrapiramidal y encefalopático con los fluoruros que pueden generar una importante acción patógena sobre el hueso, en esta comunicación me referiré exclusivamente al campo de la patología respiratoria.

LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN EL MARCO DE LA CONTAMINACION DEL AIRE: PATOGENIA.

Con una panorámica general considero útil agrupar las insuficiencias respiratorias en atención a su mecanismo de producción en los siguientes grupos:

1º. Por irritación local con producción de inflamación, edema y la consiguiente disreacción bronquial.

2º. Por activación de la respuesta inmune con el desencadenamiento de asma o alveolitis. Esta situación es muy frecuente en el medio laboral y se le llama “asma ocupacional”.

3º. Por desplazamiento del O_2, como ocurre con los escapes de metano, nitrógeno, dióxido de carbono.

4º. Por descenso de la presión parcial de O_2, tanto de forma aguda y transitoria, como es el caso del mal de las alturas o en su forma crónica, produciendo poliglobulia e insuficiencia cardiorespiratoria.

5º.Por dificultad en el transporte de O_2 por la hemoglobina, tal como ocurre con el monóxido de carbono producido en las combustiones incompletas, incluyéndose aquí el humo del cigarro. En estos casos el monóxido de carbono, que tiene una apetencia por la hemoglobina 200 veces mas que el O_2, desplaza a este inutilizando, de este modo, la capacidad funcional de la hemoglobina. Además la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza a la izquierda lo que hace más difícil la suelta del oxígeno a los tejidos. Se sabe que cuando la concentración de carboxihemoglobina alcanza el 20% aparece mareo, cefalea, torpor mental, llegándose al coma cuando la concentración es del 60% y a la muerte cuando lo es del 80%.

6º. Finalmente, otro mecanismo de insuficiencia en el aporte de oxígeno a los tejidos se debe al bloqueo de la cadena de los citocromos, como ocurre con el cianuro y el sulfídrico.

Están claros los mecanismos patogenéticos de la insuficiencia respiratoria encuadrada en los grupos 3º, 4º, 5º y 6º. Conviene que profundice un poco en la patogenia de la insuficiencia respiratoria de los grupos 1º y 2º.

Adelanto que en todos ellos está presente, con mayor o menor intensidad, la inflamación. En primer lugar la irritación sobre las células de la mucosa del árbol respiratorio lesiona a las mismas, produciendo incluso su muerte y su descamación. Este es un factor primordial que hace que el árbol traqueobronquial sea más sensible a nuevos insultos irritativos potenciándose así la disreacción bronquial y al asma.

Además de la respuesta inflamatoria, que después comentaré con mas amplitud, el broncoespasmo secundario a reflejos neuronales se produce como consecuencia de la pérdida de protección de las terminaciones nerviosas de la mucosa bronquial.

En la obligada respuesta inflamatoria se activan preferentemente macrófagos, leucocitos neutrófilos, linfocitos, pero también fibroblastos (1). Estos pueden conducir, en mayor o menor grado, a la fibrosis. Sirva aquí de ejemplo la fibrosis que aparece por inhalación de sílice.

Por su parte los linfocitos activados producen factores de multiplicación y proliferación celular y, además, 00 ponen en marcha los dos brazos efectores de la inmunorespuesta. Por esto, en algunas situaciones aparecen anticuerpos representados en el laboratorio por las precipitinas séricas. También aparecen linfocitos citotóxicos. Por su parte los macrófagos y los neutrófilos producen moléculas proinflamatorias y citotóxicas –interleucinas, TNF (1) (2), enzimas proteolíticas, radicales libres- , al tiempo que se frena la actividad de las antiproteasas, como ocurre con la alfa-1 antitripsina.

Según la naturaleza del contaminante atmosférico, la intensidad y la duración de su acción, podremos encontrarnos bronquitis, bronquiolitis, alveolitis, granulomas, fibrosis, cáncer.

Me interesa señalar que el lugar topográfico del árbol respiratorio, donde se ejerce preferentemente la acción lesiva, depende fundamentalmente de dos hechos: grado de solubilidad del tóxico y tamaño de la partícula contaminante.

Aquellos tóxicos que tienen una elevada solubilidad, como ocurre con el amonio, el dióxido de azufre y el formaldehido, actúan en los primeros tramos del árbol respiratorio, afectándose también las conjuntivas oculares. Aquellos tóxicos que tienen una solubilidad mediana o baja, como ocurre con el NO_2, $N2O_4$ y el metilisocianato, actúan en los tramos inferiores del árbol traqueobronquial.

Igual ocurre con el tamaño molecular del contaminante. Cuando este es de 15- 20 micras, su acción se realiza fundamentalmente sobre el tramo respiratorio alto. Los comprendidos entre 15-7 micras desarrollan su efecto en las zonas intermedias, traquea y bronquios, y los de menos de 7 micras actúan fundamentalmente sobre el territorio del espacio aéreo terminal.

ASMA OCUPACIONAL.

Uno de los grandes problemas de la patología laboral es el del asma, llamado “asma ocupacional”. Son muchas las sustancias que pueden

desencadenarlo y bajo un punto de vista práctico estas se pueden agrupar atendiendo a su tamaño molecular

(tabla I). El tamaño de la molécula guarda, en cierta medida, relación con el mecanismo patogenético que se desencadena (3).

TABLA I.

Asma ocupacional: etiologia

(Agrupado por el tamaño de la molécula)

BAJO PESO MOLECULAR		
1.	**ISOCIANATOS:**	Tolueno, metilendifenildiisocianato, hexametileno diisocianato
2.	**ACIDOS Y ANHIDRIDOS**:	Eftálico y derivados
3.	**METALES**:	Niquel, platino, cromo, cobalto
4.	**MADERA** (polvo):	cedro rojo, cedro de Líbano, roble, nogal americano
5.	**FARMACOS**:	Penicilina, cefalosporinas, tetraciclina, piperazina, spiramicina
6.	**MISCELANEAS**:	Formol, tioglicato amonico, Etilendiamina
ELEVADO PESO MOLECULAR		
1.	**PLANTAS :**	Polvo de grano, harina, soja, judias
		Granos de café, té, hojas de tabaco
		Latex, semilla de algodón
2.	**ANIMALES:**	Pájaros, palomas, cangrejo
		Animales de laboratorio. Huevos, leche
3.	**INSECTOS:**	Polvo de casa, granos, gusanos de seda, abejas
4.	**ENZIMAS**:	Bramelina, pepsina, pancreatina, tripsina. Heparina
5.	**GOMAS –RESINAS VEGETALES**:	Acacia, guar, Karaya

El asma ocupacional, en atención a su patogenia, se puede agrupar en aquellos que cursan con periodo de latencia y aquellos que no tienen latencia. Los primeros son propios del asma inmune, los segundos no. En los primeros, en un grupo de ellos, la respuesta asmática se produce con intervención de la inmunoglobulina IgE, siendo, en estos casos, las moléculas presentadoras del antígeno las correspondientes al complejo de his-

tocompatibilidad de la clase II (MHC-II). En estos casos los linfocitos que preferentemente intervienen son los T-CD4. En estos casos se produce interleucina IL-4, necesaria para la síntesis de IgE. Curiosamente en general estos asmas están desencadenados por moléculas de peso elevado.

En el otro grupo intervienen, como moléculas presentadoras del antígeno, las de histocompatibilidad de la clase I (MHC-I), siendo los linfocitos T-CD8 los que intervienen preferentemente. No interviene la inmunoglobulina IgE al no formarse IL-4. Los contaminantes que desencadenan este tipo de asma alérgico son los que tienen un peso molecular bajo (tabla II) (4) (5).

TABLA II.

Patogenia del asma ocupacional inmune o con periodo de latencia.

Mediada por IgE : pm. elevado.	
	Eosinófilos en mucosa bronquial
	Linfocitos T, CD4, complejo de histocompatibilidad (MHC) presentador de antigeno – clase II.
	IL-5.
	IL-6.
IL-4	
No mediado por IgE: pm. bajo.	
	Eosinófilos en mucosa bronquial
	Linfocitos CD-8, MHC de clase I
	IL-5
	IL-6
	Interferon □.

El grupo de asmas ocupacionales sin periodo de latencia carecen de base inmune, produciéndose por un mecanismo irritativo, químico, sobre la mucosa del árbol bronquial, ejerciéndose una acción directa sobre mastocitos, neuronas sensoriales y células de los músculos lisos bronquiales. Se incluyen aquí los relacionados con la contaminación atmosférica externa, en los que intervienen el azufre, el dióxido de nitrógeno, el ozo-

no. En este tipo de asma hay que incluir el Síndrome de Disolución Bronquial Reactiva.

Son muchos los polvos inorgánicos que producen, al ser inhalados, patología respiratoria. Estos ocupan un capítulo muy amplio en la patología laboral (6).

En principio, con un grado mayor o menor, todos provocan irritación traqueobronquial y también conjuntival, pudiendo en ocasiones desencadenar una auténtica disreacción bronquial, tal es el caso de las sales de antimonio, de arsénico, de cadmio, de cerio, de cromo, de sulfuro, de fósforo (cluoruro), de pentóxido de vanadio y de cemento.

Otros polvos, junto a este efecto irritativo, producen condensaciones pulmonares claramente visibles en la radiografía. Estos se agrupan en el interesante capítulo de las fibrosis pulmonares secundarias y más concretamente en el de las neumoconiosis (Tabla III) (7).

TABLA III.

Polvos inorganicos que producen condensacion pulmonar radiografica (neumoconiosis, fibrosis).

VARIEDADES DE SiO_2, SILICE CRISTALINA
SILICATOS DE ALUMINIO
SILICATO MONOCALCICO
TALCO, CAOLIN, TIERRAS DIATOMEAS
FIBRAS MINERALES SINTETICAS
MICA, AMIANTO
CARBON (ANTRACO-SILICOSIS)
ALUMINIO, BARIO
HIERRO, ESTAÑO
METALES DUROS (tungsteno, cobalto, titanio, cromo).

Un reducido número de agentes contaminantes pueden provocar cáncer, como en el caso del amianto que preferencialmente produce mesoteliomas pleurales. La patología cancerígena del amianto es importante dado el empleo del mismo en materiales aislantes en la construcción. Precisamente este es uno de los interrogantes que se plantea como posible consecuencia del foco tóxico contaminante de Nueva York, producido por el derrumbamiento de las Torres Gemelas. Junto al asbesto también son polvos inorgánicos capaces de producir cáncer broncopulmonar, el níquel, los cromatos, el cloretileter, el arsénico, los derivados del petróleo (8).

Finalmente merece una consideración la respuesta inmune a polvos minerales, como es el caso de la fibrosis granulomatosa producida por la inhalación de berilio.

CONTAMINACION POR POLVOS ORGANICOS.

Hay un sinfín de trabajos, y también en zonas no laborales, en los que el aire está contaminado con partículas orgánicas, lo que constituye el apasionante capítulo de la contaminación ambiental por polvos orgánicos. Existe una gran variedad de éstos. La patología pulmonar que desencadenan es de gran interés y se encuadra dentro de las "alveolitis alérgicas extrínsecas", también llamadas "neumonitis alérgicas".

En estos casos, en el territorio aéreo terminal, incluido el intersticio, se desencadena una verdadera respuesta inmune

Los polvos orgánicos, que se comportan como antígenos, tienen una procedencia muy variada. Un numeroso grupo está representado por hongos, que contaminan productos vegetales, algunos utilizados en la alimentación de los animales, como el heno enmohecido contaminado por Thermoactinomyces vulgaris o Aspergillus flavus. Otros son productos orgánicos animales procedentes de la descamación o de eyección de los mismos, y otros son los isocianatos procedentes de pinturas o material adhesivo (tabla IV).

TABLA IV. **POLVOS ORGANICOS**

ENFERMEDAD	FUENTE DEL ANTIGENO
Pulmón del granjero	Heno enmohecido
Pulmón del cuidador de aves	Palomo, Periquito,cotorra, etc
Pulmón del cultivador de setas	Setas en cultivo
Alveolitis por acondicionador de aire	Acondicionadores, humidificadores
Bagazosis	Bagazo (caña de azucar)
Suberosis	Corcho enmohecido
Enfermedad de los descortezadores de arce	Corteza de arce húmeda
Sequoiosis	Serrín enmohecido
Enfermedad del polvo de la madera	Ramín (Gonystylus bancanus)
Pulmón de los trabajadores de la malta	Cebada enmohecida, malta
Enfermedad de los tratantes con grano (enfermedad de los granjeros)	Trigo, etc., contaminados
Enfermedad de los trabajadores de la pulpa de la madera	Pulpa enmohecida
Pulmón de los lavadores de queso	Moho del queso
Pulmón de los trabajadores de harina de pescado	Fábricas de harina de pescado
Pulmón de los limpiadores de embutidos	Embutidos humedecidos
Pulmón de los trabajadores de fertilizantes	Basura de plantas
Enfermedad de los procesadores de tabaco	Tabaco
Pulmón de los peleteros	Pieles de astracán y zorro
Pulmón de los trabajadores de café	Granos de café
Pulmón por inhalación de polvo de hipófisis	"Rapé" de hipófisis
Enfermedad de los techos de paja de Nueva Guinea	Techo de paja
Pulmón de los detergentes	Detergentes enzimáticos
Enfermedad de los cuarteadores de pimentón (paprika)	Polvo de pimentón
Aerosol de agua contaminada	Escapes en maquinarias refrigeradas por agua
Pulmón de los tomadores de sauna	Agua de lago contaminada
Pulmón de isocianato	Espuma, adhesivos, pinturas
Enfermedad cóptica	Envolturas de las momias
Pulmón de los cuidadores de roedores	Ratas viejas
Pulmon del nacar	Conchas marinas, botones, perlas
Espartosis (estipatosis)	Esparto, escayolas
Alveolitis de verano en Japón	Ambiente domiciliario húmedo

A: Aspergillus, T: Thermoactinomyces, M:Micropolyspora

La patología que provocan los polvos orgánicos, como he señalado con anterioridad, es de base inmune, en la que interviene tanto la inmunidad humoral, mediada por inmunoglobulinas, como la celular mediada por linfocitos T.

Se trata de un proceso inflamatorio con elevación de la relación CD4/CD8 y formación también de inmunocomplejos. La expresión morfopatológica está representada por una gran variedad de células como linfocitos, plasmáticas, eosinófilos, macrófagos y neutrófilos, que originan un infiltrado alveolo-intersticial poniendo en marcha la producción de granulomas no necrotizantes, sin afectación vascular, pero con fibrosis intersticial en mayor o menor grado. En algunos casos se desarrolla una bronquiolitis con células mononucleadas.

Los hallazgos radiológicos son importantes y en general hay una afectación general global con aumento de densidad de los bronquios y de su diámetro medio. Aparecen opacidades nódulo-reticular preferentemente en los campos medios y ausencia de adenomegalias hiliares (9). El patrón funcional es de carácter restrictivo, con una importante reducción de los volúmenes pulmonares. Disminuye mucho la distensibilidad pulmonar y hay alteraciones en la difusión de los gases. Es obligada la hipoxia, inicialmente con el esfuerzo y después en reposo. La presentación clínica es variada pudiendo ser aguda, subaguda, crónica, progresiva, recurrente y residual.

Es curioso que en el Japón la alveolitis alérgica extrínseca o por hipersensibilidad se produce fundamentalmente en el verano. La frecuencia de esta en la época estival es del 74% y se ha indicado que está producida por una inhalación de trichosporon cutáneo que se multiplica con profusión en las viviendas húmedas, especialmente con temperaturas elevadas (10). Señalaré también que la enfermedad del granjero representa el 8,1% y que la enfermedad de los cuidadores de pájaros, el 4,1% en los estudios realizados en el Japón.

GASES TÓXICOS

Los gases, vapores y humos tóxicos constituyen un grupo de contaminantes del aire cuyos efectos patológicos sobre el árbol respiratorio se pueden manifestar por inflamación broncoalveolar, edema pulmonar y broncoespasmo.

Una situación frecuente y altamente ilustrativa es la que se produce en los incendios. La inhalación de humo con material particulado, pero fundamentalmente con gases tóxicos constituye la agresión fundamental que se produce en los incendios, siendo ésta una causa importante de patología respiratoria e incluso de muerte. Podemos afirmar que es la composición del gas respirado un factor patógeno mas importante que el calor o las llamas.

Una expresión clínica de patología desencadenada por la inhalación de gases, vapores y humos es la llamada "fiebre del lunes". En esta son muy representativos los gases que se producen por el calentamiento de metales como el zinc, cobre, manganeso, cadmio, hierro, níquel, aluminio, antimonio, mercurio (11).

La fiebre del lunes se caracteriza por su aparición brusca, sensación de sed, sabor metálico, escalofríos, fiebre, dolores musculares, debilidad, leucocitosis, tos y opresión torácica. Se trata de un cuadro clínico que recuerda a la gripe, es realmente un cuadro pseudogripal, que aparece a las pocas horas de iniciar el trabajo después del descanso del fin de semana. Lo curioso es que las manifestaciones citadas remiten espontáneamente, no existiendo ninguno de los síntomas a la mañana siguiente y tampoco reaparecen durante el resto de la semana, aunque el trabajador no deje el medio o ambiente laboral. Es como si el organismo se habituase al efecto patógeno del humo y deshabituase durante el fin de semana.

Este mismo cuadro clínico puede ser producido por el humo de polímeros -politetrafluoroetileno-, plásticos,. Esta acción patógena curiosamente está potenciada o ampliada en los fumadores.

En el campo de la Medicina del Trabajo cada vez adquiere mayor trascendencia, por sus consecuencias laborales, absentismo…, el Síndrome de Disfunción Reactiva de las Vías Respiratorias. Este ha sido descri-

to en una gran variedad de ambientes de trabajo. Es muy amplia la lista de agentes contaminantes del aire como gases, vapores, humo… (tabla V).

TABLA V

Inhalaciones causantes del s.d.v.r.
(síndrome de disfunción de vías respiratorias)

DIOXIDO DE AZUFRE
OXIDO DE ETILENO
GAS LACRIMOGENO
ESCAPE DE MOTOR (Diesel)
FOSGENO
ACIDO CLORHIDRICO
HIPOCLORITO SODICO
2-DIETILAMINOETANOL
ACIDO ACETICO GLACIAL
HUMO DE SOLDADURA
ACIDO FOSFORICO
HUMO
PESTICIDAS
FORMALDEHIDO
ACIDO SULFURICO
CLORURO DE ZINC
HUMO DE AMONIO
ATOMIZACION DE PINTURA
VAPOR DE ACIDOS CALENTADOS
SELLADO DE SUELOS
LIMPIEZA DE SUELOS

Este síndrome fue descrito en el año 1982 por Brooks y Berstein (12). En ausencia de procesos respiratorios anteriores aparecen síntomas respiratorios después de una exposición al tóxico, que en determinados momentos alcanza grandes concentraciones en la atmósfera. Los síntomas aparecen antes de las 24 h. de la exposición y es necesario señalar que tienen una larga duración, incluso de 2 a 3 meses.

Los síntomas son de tipo asmático y se expresan por tos, sibilancias y disnea. Las pruebas funcionales respiratorias muestran obstrucción al flujo aéreo y el test de provocación de disreacción bronquial con metacolina es positivo. Es importante señalar que, después de pasado el cuadro clínico, no queda o no existe estado de sensibilización posterior.

En el mecanismo patogenético de este síndrome es crucial la lesión epitelial, que favorece la activación de reflejos axonales, no adrenérgicos ni colinérgicos, con el desencadenamiento de una reacción inflamatoria neurogénica secundaria. Esta respuesta de la mucosa traqueobronquial estimula la liberación de mediadores que alteran la respuesta de las fibras musculares y con ello se provoca la broncoconstricción. Importa señalar que, este proceso, empieza por la lesión epitelial de la mucosa traqueobronquial producida por las altas concentraciones del tóxico en el aire.

Desde el punto de vista morfopatológico hay, en mayor o menor grado, descamación celular bronquial y bronquiolar, produciéndose secundariamente inflamación crónica por infiltrado celular rico en linfocitos y células plasmáticas. Esta lesión aumenta la permeabilidad a moléculas tóxicas y así estas llegan fácilmente a los receptores de irritación. En el infiltrado inflamatorio no hay eosinofilos y tampoco hay tampoco hipertrofia de las glándulas mucosas, ni hiperplasia del músculo liso así como tampoco hay engrosamiento de la membrana basal. Lo importante ahora es señalar que en unos 2-3 meses se produce la normalización orgánica y funcional.

En los últimos años está adquiriendo importancia la llamada sensibilización química múltiple, también llamada enfermedad del medio ambiente, hipersensibilidad química o hipersusceptibilidad química.

La primera descripción se realizó hacia el año 1987 si bien ya se hablaba de ella desde hacia tiempo (13).

Se trata de individuos que tienen una sensibilidad especial o alergia a las sustancias químicas del ambiente. No hay consenso en cuanto a la etiología y patogenia de esta entidad. Hay aspectos fisiológicos, psicológicos o psicofisiológicos, así como sociológicos, que pueden explicar en cierta medida esta entidad.

Esta caracterizada o se describe, como una sensibilización o hipersensibilidad química del Sistema Nervioso Central o del Sistema Inmune. Puede estar desencadenada por un ataque de pánico o un estrés postraumático, una respuesta intensa a olores como perfumes, humo de tabaco, material de la limpieza, gases de escape de automóviles y camiones, sustancias químicas con un fuerte olor. El sistema nervioso, el sistema respiratorio es el que centra mas la atención.

No existe una patogenia clara ni una patología definida pero los síntomas pueden ser tos, disnea, confusión, fatiga, cefalea, artralgias, mialgias e incluso nauseas. Aquí también el síndrome de la fatiga crónica encaja en gran medida. Para su diagnóstico puede ser útil escribir un diario de síntomas.

Puede ser importante separar al trabajador del lugar de trabajo durante un tiempo no muy largo. En el tratamiento el empleo de medidas pisoterapéuticas puede ser eficaz.

CONTAMINACIÓN ATMOSFERICA. EL EDIFICIO ENFERMO.

Considero útil dedicar un espacio de este escrito al problema de la llamada "contaminación atmosférica". Me parece práctico hablar de "contaminación atmosférica externa" y "contaminación atmosférica doméstica".

Históricamente se empieza a señalar la posible relación de la contaminación atmosférica y la patología pulmonar en el siglo XVII, al iniciarse en Inglaterra la Revolución Industrial. Fue John Evelyn el primero en señalar, en el año 1621, esta posible relación, relación que adquiere cada vez mas importancia y veracidad a finales del siglo XIX y a primeros del XX.

Posiblemente la voz de alarma mas sonada fue dada en Londres, en el año 1952, por la aparición de cuadros catarrales, de asma y de insuficiencia respiratoria grave secundarios a lo que llamaron **smog**, término derivado de fog y de smoke. Se señaló que en el medio ambiente londinense el SO_2 había ascendido a valores de 3,75 mg/mm^3 y el humo a 4,5 mg/mm^3.

La experiencia londinense se repitió en varias ciudades populosas. Fueron muy llamativos los episodios de insuficiencia respiratoria en Nueva York, en el año 1953, en Tokio, en el año 1960 y posteriormente en Yokohama, Nueva Orleans, Los Angeles, México, Sao Paulo.

En estrecha relación con esta patología señalo que en el periodo comprendido entre el 27 de noviembre y el 10 de diciembre de 1962, se dieron, en el Hemisferio Norte, unas condiciones atmosféricas que favorecieron el aumento de la patología respiratoria de origen ambiental. El SO_2 se encontró elevado y fueron muchos los enfermos que necesitaron hospitalización por insuficiencia respiratoria. Esta situación atmosférica junto a la producción industrial de SO_2 se relacionó con la lluvia ácida.

Son contaminantes importantes de la contaminación atmosférica externa, el oxido de nitrógeno, el SO_2 y el ozono, que se produce por fotocatalisis. Por otro lado las partículas que se producen en la combustión absorben gases y penetran fácilmente en el árbol respiratorio. Son las industrias, los coches y los incendios forestales las mayores fuentes de contaminación ambiental.

También se producen situaciones peligrosas de contaminación externa de origen natural. Esto especialmente debido a grandes incendios forestales y a las emanaciones volcánicas, como el caso que ocurrió en el lago Nyos (Camerún), lago volcánico en donde en una noche murieron, en el entorno del lago, 1700 indígenas. Se demostró que se había producido una emanación importante de CO_2 desde el fondo del lago (14).

En este apartado de patología respiratoria, producida por polución atmosférica exterior, se señala que el trastorno respiratorio produce fundamentalmente bronquitis crónica y/o enfisema de pulmón. Si bien es cierto esto, es muy importante subrayar para no generar confusión, que la bronquitis crónica y el enfisema de pulmón, entidades que se agrupan bajo el denominador común de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica –EPOC- están fundamentalmente producidos por el humo de tabaco.

Pienso que no se ha dado suficiente importancia a la contaminación atmosférica doméstica en la patología respiratoria, haciendo la salvedad del polvo de casa en la producción de un considerable número de asmas.

Dentro de la contaminación del aire doméstico hay que señalar el humo de las cocinas, el óxido nítrico, el formaldehido procedente de las resinas, los vapores de pintura, el freon que, empleado en la refrigeración, puede producir fosgeno. También hay que señalar microorganismos patógenos, como es el caso de la legionella pneumophila. El asbesto en muchas circunstancias, como derribos, envejecimiento de las paredes … puede incrementarse en el ambiente doméstico. Al humo del tabaco también hay que incluirlo en la contaminación doméstica.

Estos contaminantes pueden producir desde simples manifestaciones irritativas bronquiales hasta cualquiera de los cuadros descritos en los apartados anteriores. Por otro lado, adelanto que la contaminación doméstica puede intervenir en la producción de la patología llamada del "edificio enfermo", realidad muchas veces olvidada.

El "edificio enfermo", termino acuñado por la OMS, se trata de grandes construcciones, dedicadas generalmente a oficinas y que la característica común es la de tener ventilación interna mediante circuito cerrado, no habiendo contacto con el exterior. Es obvio que en estos edificios las torres de ventilación adquieren una importancia capital.

En muchas ocasiones los individuos que trabajan en estos edificios tienen alguno o algunos síntomas de alteración orgánica. Según el Amer. Thor Society, forman parte de este abanico sindrómico síntomas irritativos en los ojos, nariz, garganta, así como también en la piel. Es frecuente la cefalea, así como también suele haber sensación de fatigabilidad fácil. En algunas ocasiones el enfermo nota sensaciones gustativas extrañas y olorosas. Los síntomas pulmonares que aparecen pueden estar representados por opresión torácica, sensación de quemazón, sibilancias y producción de esputos.

Este amplio abanico de síntomas lo pueden presentar todos los que trabajan en el interior del edificio o solamente algunos de ellos.

Los planteamientos laborales de absentismo laboral, así como de concienciación de enfermedad, hacen en muchas ocasiones difícil el tratamiento. Este fundamentalmente consiste en la separación del lugar de trabajo o del edificio, así como medicación tonificante y ansiolítica. La separación del individuo del lugar de trabajo puede ser eficaz, sin embargo es frecuente que al reincorporarse al trabajo se reanuden los síntomas.

Conviene señalar que este cuadro clínico puede confundirse con el síndrome de la fatiga crónica.

ASMA EPIDEMICO (15, 16, 17)**.**

No quiero dejar de señalar en esta comunicación la existencia real del llamado asma epidémico. Se trata de la aparición de un número elevado de crisis asmáticas, en asmáticos, provocado por el incremento brusco de contaminantes ambientales, unos químicos, otros orgánicos, especialmente polínicos. La elevación del contaminante químico o polínico se debe a drásticas modificaciones atmosféricas, por lo que aparecen fundamentalmente durante el tiempo tormentoso.

Las escasas referencias en la literatura médica describen la llegada a los Servicios de Urgencia Hospitalaria de enfermos, en un número muy superior, 5 o 6 veces más a lo habitual, especialmente jóvenes, en situación de crisis asmática. Como factores desencadenantes se ha señalado la elevación del ozono,del SO_2 atmosférico, especialmente en las tormentas de primavera, pero también, y esto es a mi manera de ver mas importante, a la elevación del índice de polinización, hecho que se da especialmente en las tormentas de verano. Me interesa señalar que en el año 2000, en el Servicio de Urgencias del Hospital de Leganés, durante el verano, hubo una auténtica epidemia de crisis asmática, coincidiendo con una elevación del índice de polinización (18).

Paralela a esta situación quiero señalar que en el año 1994 hubo en Barcelona, una epidemia de asma reconocida por la elevación en el número de enfermos que, con crisis asmática, acudieron a algunos hospitales, debido a sensibilización a la soja, hecho que tuvo su origen en la llegada al puerto de Barcelona, y maniobra de descarga, de un barco cargado de soja.

CONSIDERACION FINAL.

La patología orgánica por alteración del aire –composición, contaminación- es de capital importancia. Es el pulmón –árbol traqueobronquial y espacio aéreo terminal- el órgano mas afectado y, como he señalado, la insuficiencia respiratoria mayor o menor es su consecuencia obligada.

En este escrito me he centrado exclusivamente a las consecuencias debidas a los contaminantes del aire. Estos son muchos y se agrupan en polvos minerales, polvos orgánicos, gases, vapores y humos. La patogenia es compleja, siendo la inflamación un factor fundamental en su producción.

En el campo laboral la importancia de la contaminación del aire es muy grande. Son necesarias muchas normas de seguridad, y que éstas se cumplan, para un adecuado control de esta patología y con ello poder reducir el sufrimiento de los enfermos, el gasto sanitario y el gasto social que acarrea.

BIBLIOGRAFIA

(1) ROM WN. Relationship of inflammatory cell cytokines in individuals with occupational inorganic dust. Ind Med 1991;19:15-27.

(2) PIGUET PF. Requirement of tumor necrosis factor of silica-induced pulmonary fibrosis. Nature 1985.

(3) CHAN-YEUNG M, MALO JL. Occupational asthma. *N Eng J Med* 1995;333:107-112.

(4) MAPP CE, SAETTA M, MAESTRELLI P, ET ALL. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J*, 1994;7:544-554.

(5) QUIRCE S, CONTRERAS G, DYBUNCIO A, CHAN-YEUNG M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1100-1102.

(6) GRAHAM DR, MORGAN WK. Occupational pulmonary neoplasms. In: Textbook of pulmonary diseases, 6th ed. Lippincott-Raven Publishers. 1998.

(7) LAPENAS D, GALE P. KENNEDY T ET ALL. Kaolin pneumoconiosis. Radiologic, pathologic and mineralogic findings. Am Rev Respir Dis 1984;130:282-288.

(8) HUUSKONEN MS. Asbestos and cancer Eur J Respir Dis 1982;63:145-152.

(9) LYNCH DA, ROSE CS, WAY D, KING TE. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of High-Resolution CT in a population-based study. *AJR* 1992;159:469-472.

(10) ANDO M, ARIMA K, YONEDA R, TAMURA M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:765-769.

(11) KILBURN KH. Pulmonary responses to gases and particles. En Public Health on Preventive Medicine. 13 ed. 1992. Edit Appletanand Lage.

(12) ALBERTS WM, DO PICO GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1996;109:1618-1626.

(13) CULLEN MR. Multiple chemical sensitivities. En En Public Health on Preventive Medicine. 13 ed. 1992. Edit Appletanand Lage.

(14) KERR R.A.: Nyos, the killer lake, may be coming back. *Science*, 1989;244:1541-1542.

(15) PACKE GE, AYRES JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *The Lancet*, 1985;27:199-204.

(16) AYRES J. Asthma and the atmosphere. *BMJ* 1994;309:619-620.

(17) ANDERSON HR, ATKINSON R, LIMN ES, STRACHAN DP. Epidemic of asthma was not associated with episode or air pollution. *BMJ* 1996;312:1606-1607.

(18) CEREZO OLMO C. Comunicación Personal: Asma asociado a Tormenta. Departamento de Medicina.

Agresiones a través del aire

MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA
Académico de Número
MANUEL DOMÍNGUEZ DE LA CALLE
Farmacéutico

INTRODUCCIÓN

El origen de la contaminación de la atmósfera se debe a causas antropogénicas debidas al egoísmo humano, que pretende obtener beneficios y bienestar aunque sea a costa de alterar un recurso imprescindible para la vida en la Tierra. Pero además el hombre contamina deliberadamente el aire con agresivos químicos y biológicos para provocar enfermedad y muerte de los que considera sus enemigos. Uno de estos agresivos, desgraciadamente de actualidad, es de lo que voy a hablar antes Vds., pero antes voy a presentarles unos antecedentes de este problema:

PASADO. El carbunco es una enzootia de ovejas, cabras, vacas y menos de cerdos y équidos producida por el Bacillus anthracis. En inglés se llama a la enfermedad "anthrax", palabra que como la española carbunco, derivan carbón en griego. Antrax en español designa a una piodermitis forunculosa). Al parecer las V y VI plagas de Egipto que describe el capítulo 9 del Éxodo fueron de carbunco. Igualmente debió tratarse de carbunco la peste del ganado lanar, descrita por Virgilio (siglo I) en la III Geórgica: «cuando vieres desviarse alguna de tus ovejas de las demás buscando la sombra, se retrasa al seguir al rebaño, se tiende mientras están paciendo las demás, ataja al punto el daño».

La enfermedad está producida por el Bacillus anthracis descubierto por Koch en 1876. Es una bacteria inmóvil, gram-positiva, aerobia o anaerobia facultativa de 3 a 8 micras de largo por 1 a 1, 2 de ancho agrupadas en estrepto como una caña de bambú. Su cubierta tiene

un polisacárido de galactosa al que se unen lectinas, lo que permite una aglutinación con antisueros específicos Los bacilos cereus, thuringiensis, mycoides pueden dar reacción cruzada pero su tratamiento con tripsina, mutanolisina subtilisina o con 8M-urea reduce o elimina la aglutinación cruzada con el B. anthracis.

En medios con bicarbonato y anhídrido carbónico produce cápsula que rodea a uno, dos y hasta tres bacilos. La cápsula es un polímero de D-glutámico que le hace resistente a la fagocitosis y ciontribuye a su resistencia a la lisis por proteinas catiónicas del suero; la formación de la cápsula, depende de un plásmido de 110 kb, de Mr $1x10^6$ llamado pxo1, aunque hay cepas como las del Pasteur, que tienen otro, denominado pXO2, con Mr de $60xl0^6$. La curación del pXO2 por cultivo durante 3 días en presencia de 1% de novobiocina produce colonias rugosas debidas a la pérdida de la cápsula, al igual que ocurre con las variantes espontáneas rugosas de la cepa Pasteur 6602. Las variantes espontáneas rugosas conservan el pXO2 y pueden revertir a formas capsuladas, cosa que no pueden hacer las cepas pXO2. La cápsula del B. Anthracis protege al microorganismo de la fagocitosis; es antigénica pero no es protectora.

Crece entre 15 y 42° (optimo 32°C), en caldo y en agua de peptona. Las colonias son redondeas, de borde sinuoso con la superficie seca, En agar-sangre de cordero forma grandes colonias no hemolíticas con aspecto de azúcar glas, formada por microorganismos en cadena, altamente adherentes entre sí, en cuyos contornos se observan las típicas cabelleras de león. Tiene una ligera acción proteolítica que hace que en cultivos en medios semisólidos, sembrados por picadura, crezca como un abeto invertido. El microorganismo sintetiza una pequeña cantidad de lecitinasa demostrable en medios con yema de huevo (el B. cereus mucha). La bacteridia fermenta débilmente, sin formar gas a la glucosa, maltosa y levulosa, sin atacar a la galactosa, a la lactosa y al manitol.

Hay seis serotipos diferentes y muchos genotipos. Jackson y cols. (1997) encontraron por PCR de 198 bacilos una región de ADN que presenta cinco polimorfismos caracterizados por la presencia de dos a seis copias del tándem 5'-CAATATCAACAA-3' de 12 pb, situadas en una secuencia mayor que contiene un open reading completo que codifica

una proteina de 30-kDa igual en todas las cepas salvo en el número de copias (2 a 6) de la secuencia de 4-aminoácidos QYQQ. Otro polimorfismo consiste en que una secuencia de ADN esta repetida una o más veces lo que determina que la proteina pueda tener un número diferente del tándem VNTR, que por cierto tambien tienen los bacilos anthrax-like

HÁBITAT Los tejidos y especialmente la sangre, de los animales con carbunco, contienen una enorme cantidad de Bacillus anthracis, los cuales salen al exterior por las hemorragias que sufren y además por la orina, la saliva, vómitos, heces a menudo con melenas, sanguinolentas y hasta por la leche, si se sigue produciendo. La sangre que sale por los orificios externos contiene varios millones de microorganismos por mililitro. En algunos países musulmanes, como en Marruecos, dado que el Corán prohibe consumir cadáveres de animales, los sangran antes de comerlos, cayendo la sangre a la tierra a la que siembran con millones de microorganismos. También se contamina la tierra con los cadáveres de animales abandonados en su superficie o enterrados someramente o con fertilizantes,a base de huesos u otros productos procedentes de animales carbuncosos que puede contener no la bacteridia sino esporas, a menudo importados.

Los bacilos pueden quedar inhibidos por la competición y efecto antibiótico de la flora telúrica y la de la putrefacción, especialmente de las pseudomonas favoreciendo, que el suelo se libere del B. anthracis, si actúan antes de la esporulación. El hábitat de la espora del B. Anthracis es la tierra; el medio telúrico es el reservorio y en la mayoría de los casos la fuente de infección. La bacteria se encuentra en todo tipo de suelos, con tal de que su pH sea superior a 6 como los calcáreos; un pH ácido elimina pronto a la bacteria. El B. anthracis prefiere una temperatura de 28-30ºC, en invierno con temperaturas inferiores a los 10ºC la bacteridia puede persistir varias semanas, (Minett 1950). También requiere alta humedad relativa y oxígeno. Las esporas sobreviven como mínimo 35 años, incluso en condiciones climáticas adversas no perviven indefinidamente, como se creía. Pasteur, Roux y Chamberland los encontraron en un terreno en el que se había enterrado un animal que había muerto hacía 17 años. Merchant y cols. (1961) encontraron

animales enfermos al cabo de 25 años de haber muerto los casos originarios. Graham (1941), Stein (1955) y Sneath (1962) vieron que las esporas resistían entre 12 y 41 años en escobillones, algodón, papel de envolver, etc. mantenidos en condiciones invariables. Wilson y cols. (1964) observaron la pervivencia de la espora en tierra seca guardada en una botella durante 60 años. Se han aislado esporas de huesos encontrados en excavaciones arqueológicas en el Parque Nacional Kruger de Sudáfrica, que tenían al menos 200 años de antigüedad.

La presencia de esporas en el suelo forma un foco enzoótico, que perpetúa la infección en los animales que allí pastan. Si estos lugares de pasto son poco permeables como los de origen glacial-calcáreo, ricos en materia orgánica y húmedos se concentran gran cantidad de esporas dando lugar a lo que se conoce como "campo malditos", cuya existencia señaló Pasteur en la región francesa de la Beaucé y demostró como se formaban, regando tierra con orina y sangre de animales afectados. Los campos malditos contagiaban a la mayoría de los animales que allí pastaban; además, hay áreas que sin ser “malditas” originan abundantes casos esporádicos, como en el valle inferior del Mississipi, pero en general se puede presentar, en cualquier sitio, incluso en las regiones áridas y semiáridas de Africa, Asia y Sudamérica. En la primera mitad del siglo XX la mayoría de los casos de carbunco en Canadá se produjeron en Ontario y en Quebec a menudo asociados con pastos contaminados con efluentes de las industrias de cuero que usaban cuero importado La desinfección desde 1952, de estos materiales redujo la incidencia. A partir de 1962, los brotes en el ganado se dieron casi exclusivamente en las praderas de oeste; entre 1962 y 1993, se produjeron nueve epizoótias en bisontes que mataron al menos a 1.309 animales en su mayoría toros sexualmente maduros, diferencia sexual que se atribuyó a la sequedad del verano precedida de una primavera húmeda y al estrés causado por el frío, aunque es más verosímil que los toros pastaban más que las hembras, en zonas contaminadas. En Rusia a comienzos del siglo XX se producían anualmente unos cuatro millones de casos en animales de uso agrícola contagiados en más de 10.000 focos. La zoonosis afecta a los animales de las reservas y parques de Suráfrica afectando sobre todo a varias especies de gamos. Hacia 1995 se produjeron entre el 26 de enero y el 26 de marzo (verano) en un área en la parte norte del centro de Victoria (Australia) una

epizootia que afectó a 202 bóvidos y a cuatro ovejas, en 83 granjas de una zona en la que no había habido casos desde 1914, aunque si había habido casos entre 1880 a 1890. La cuarentena, la restricción de movimientos de los animales, incineración de sus cadáveres y vacunación resolvieron la situación.

Son hábitats peligrosos los arroyos, las balsas de aguas efímeras que llegan a secarse, los deltas de ríos como el Ródano, el Danubio, el Ganges o los oued marroquíes, en cuyos lechos se abandonan los cadáveres de los animales que contaminan la hierba de los alrededores, cuando en la estación lluviosa, el río o el oued se desbordan, extendiendo la contaminación. La lluvia arrastra las esporas hacia lugares bajos, concentrándolos. El agua superficial se contamina al pasar por el terreno. Jones (1963) encuentra contaminadas muchas aguas superficiales de EE.UU. En los suelos anegados en los que el agua ha estado suficiente tiempo para desvitalizar o matar las plantas, suele ser difícil aislar el B. anthracis debido a la presencia de B.cereus móvil y acapsulado y de otros muchos microorganismos semejantes.

Es posible el transporte a distancia de las esporas por el viento, por la lluvia, por los animales carroñeros y por fertilizantes elaborados con huesos de animales. En los focos enzoóticos se pueden encontrar diversas cepas de anthracis cuyo ADN tenía distinto número del tandem VNTR demostrable por PCR así como B. anthracis-like. A mi modo de ver esto implica que los bacilos se reproducen mucho en esos suelos o lo que es más probable que la enzootia sea antigua, permitiendo que el terreno se haya contaminado con varias “cosechas” de esporas.

La putrefacción abre los cadáveres, proporcionando aerobiosis necesaria para la esporulación. Los cadaveres abandonados superficialmente, o enterrados a poco profundidad los bacilos esporulan e incluso pueden hacerlo los de los cadáveres enterrados profundamente pues son llevados a la superficie por el laboreo, por las lombrices de tierra,por larvas de insectos o por las hormigas. Si la temperatura es inferior a los 20ºC, el bacilo tarda en esporular, pero si la temperatura supera los 28ºC lo hace pronto. En el suelo la espora puede germinar si las condiciones son favorables, al hacerlo se expone a las agresiones del

ambiente. En los climas cálidos y secos, la espora tiene poca tendencia a germinar.

ESPORULACIÓN.

El Bacillus anthracis produce endosporos que son estructuras esféricas u ovoides (en algunas especies son cilíndricos) formando con la bacteria un esporangio. Las esporas son muy refringentes; requieren que se intensifiquen con mordientes, los colorantes utilizados, pero lograda la tinción, la espora se hace ácido-alcohol resistente. La espora del anthracis, como la de los Bacillus es central, y no deforma a la bacteria.

Para que se produzca la esporulación, se requiere que mantengan buena viabilidad, (la esporulación no se debe al acúmulo de substancias tóxicas) y aerobiosis. Es imprescindible el agotamiento de alguno o de varios nutrientes hidrocarbonados, lípidos o el NPT y el NDP, causado por el nucleótido tetrafosforilado (ppGpp) producido durante el crecimiento. Se puede provocar la esporulación introduciendo microorganismos llegados a la mitad de la fase exponencial, lavados (para eliminar cualquier tóxico externo), y llevados a SS. o a un medio pobre en nutrientes, lo cual excluye la hipótesis de que la esporulación se debería a catabolitos producidos por la utilización de substratos que al comienzo de la fase exponencial la bacteria no utilizaba pero su eliminación por lavado de la bacteria no impide la esporulación. En consecuencia se activa un factor latente, o se inhibe un factor bloqueante de los genes de la esporulación que estaban sin expresarse. Si se adiciona el nutriente limitante antes de que la bacteria alcance la fase estacionaria, se puede retrasar o incluso se impide la esporulación, hasta que se vuelva a agotar dicho nutriente. La presencia del nutriente a partir de la fase IV la esporulación es irreversible. La esporulación está regulado en el tiempo por un esporulón formado por una serie de operones específicos llamados “spo” con más de 125 genes, situados en cuatro zonas del genóforo. Los operones de la bacteria vegetativa están regulados parcialmente por las subunidades "s" de la holoenzima de la ARN-polimerasa que reconocen a los promotores. Los operones están

reprimidos durante el crecimiento vegetativo y se van activando de modo ordenado y secuencial, y una vez que han actuado, se inhiben de nuevo, substituyéndose secuencialmente las subunidades “s” , hasta que en la preespora actúan las subunidades sigma( ) de la ARN-polimerasa. Al empezar la fase estacionaria del crecimiento, se integran señales ambientales, que en el caso del anthracis es la presencia de aire, y se pone en función el " sistema de repetidores de fosfatos", que se basa en fosforilaciones sucesivas, que comienzan cuando tres histidín-proteínquinasas ceden su fosfato a la Spo0F; de la Spo0F-P, el P pasa a la Spo0B fosforilizandola, de la que el P pasa a la Spo0A transformándola en Spo0A-P, que es un regulador transcripcional esencial modulada por fosfatasas específicas, como la Spo0E. La Spo0A-P, interacciona, con promotores y con unos ARN que tienen las holoenzimas A y H provistas de la subunidad s que activan la transcripción de al menos 7 genes y operones que inician la esporulación.

La esporulación se realiza en 7-8 horas (a 37ºC), en siete fases caracterizadas por cambios citológicos y bioquímicos. Cada fase se designa con un número romano, y entre paréntesis la letra “t” con un subíndice que indica el intervalo en horas de cada fase. La esporulación comienza en la fase 0 en la que el bacilo en forma vegetativa al final del periodo de crecimiento exponencial, contiene dos genóforos.

Fase I (t_o a t_1). Los dos genóforos se condensan formando un ancho filamento axial en el centro de la célula, según su eje longitudinal.quedando unido cada uno a uno de los extremos de la célula. En el caso del B.anthracis, se forman dos septos centrales que comienza por cuatro espículas de la pared enfrentados dos a dos (en el Cl tetani el septo es polar). El septo es una invaginación de la membrana y de la pared bacterianas. Las espículas están en una zona donde se forma un anillo de FtsZ que es una proteína contráctil de tipo tubulina; en esta fase se sintetizan y liberan al medio, antibióticos y exoenzimas, entre ellas serin-proteasas, metalo-proteasas, ribonucleasas, y a-amilasa. Se hidrolizan por proteasas proteínas intracelulares, cuyos aminoácidos se emplean para sintetizar proteínas específicas de la esporulación. Al iniciarse el septo se activa en la preespora la nueva subunidad “s” , la “s F”, que induce la aparición de la “s E” en la bacteria madre; la s E causa

la aparición de la " s G" en la preespora, la cual activa una cadena de reacciones que determinan la producción de "s K" en la bacteria original. Mientras tanto, los dos compartimentos siguen dos vías para controlar la transcripción. En la preespora, s F dirige la transcripción de s G , que a su vez dirige la transcripción del gen de la proteína de unión a ADN, la SpoVT. En la célula madre, la s E conecta el gen de otra proteína de unión a ADN, la SpoIIID, que a su vez logra la transcripción y construcción del gen de la s K , que activa el gen de factor transcripcional final, GerE.

Fase II (t_1 a t_2). Se completan los septos, depositándose nueva mureina entre las dos membranas adyacentes. (en los clostridios, un genóforo queda en el compartimento mayor y el 30% del otro se sitúa en el menor que será la preespora); la proteína SpoIIIE es una translocasa que "empuja" al resto del cromosoma dentro de la preespora antes de que se complete los septos. En esta fase continúa la síntesis de los antibióticos y de las exoenzimas

Fase III (t_2 -t_3). El protoplasto de la preespora, se independiza de la célula madre. Se degrada comenzando por el centro,la mureina del septo depositada en la fase II, hasta la periferia, proceso en el que intervienen los productos de varios genes. La membrana citoplásmica de la célula madre va creciendo unidireccionalmente en torno a la preespora, hasta que éste queda libre en el citoplasma de la esporangio.

El citoplasma de la preespora queda rodeado por dos membranas la interior de polaridad normal, y la exterior, derivada del crecimiento de la membrana de la célula madre, de polaridad inversa.Se detiene la síntesis de proteinas que continua en la célula madre.

Fase IV (t_3 a t_4). Se forma casi por completo la corteza de la espora. Se deposita peptidoglicano entre las dos membranas y en la pared; se pierde agua que desde 3-4 g por gramo de peso seco de la bacteria baja a 0,3 g lo que hace que la preespora sea refráctil en fresco. Comienza la síntesis del ácido dipicolínico, y el acúmulo de Ca^{++} y comienza la síntesis del exosporio. Fase V (t_4 a $t_{5,5}$).Los materiales de las cubiertas, sintetizados en las fases II y III en la bacteria comienzan a depositarse por fuera de la membrana externa. En el B. subtilis se van ensamblando capas, formadas por unas 14 proteinas diferentes. A esas proteinas se une en grandes

cantidades, cisteína. Sobre la membrana externa se deposita la proteína SpoIVA que recluta proteínas de andamiaje a la que se une la proteína CotE y a esta la CotD y otras formando laminas visibles en el microscopio electrónico, y finalmente se apone la proteína de cubierta externa CotA que interviene en las capas externas electrón densas. Sobre esta se depositan las otras proteínas de las cubiertas. Continúa el acúmulo de ácido dipicolínico, que sigue captando iones Ca ++ para formar el dipicolinato cálcico. El compartimento mayor introduce activamente iones de calcio y sigue sintetizando dipicolinato, que son transportados a la preespora en donde forman un quelato que al retirar calcio libre estimula el paso de más Ca^{++}, difusión facilitada por ña inversión de la polaridad de la membrana. Al final de la fase V, la preespora ya es resistente al octanol.

Fase VI ($t_{5,5}$ a t_7). En esta fase la preespora madura hasta espora. La corteza adquiere la mureina específica, las cubiertas también maduran, el citoplasma se hace más homogéneo y más electrón-denso. la espora se ha hecho resistente al calor,al cloroformo, a las radiaciones ultravioleta y a la lisozima

Fase VII (t_7 a t_8). La bacteria original se autolisa y se libera la espora madura. El exosporio si existe, se elimina con el resto de citoplasma, de la bacteria original, como un saco vacío, arrugado, unido a las cubiertas.

La espora tiene una concentración de agua inferior a la décima parte de la de la forma vegetativa. La deshidratación se produce al acidificarse el espacio cortical en la fase III por la entrada de iones H^+ en el protoplasto; compensatoriamente salen muchos iones K^+ , junto con moléculas de agua. La pérdida de iones potasio y del calcio por su quelación hace que la corteza se queda sin cationes que no pueden neutralizar las cargas negativas de la mureina cortical; por eso la mureina se expande al repelerse sus cargas negativas hasta que toca a las cubiertas presionando y compactando al protoplasto del que sale más agua, facilitando sus interacciones con los cationes residuales. Asi se forma un gel a base de una matriz formada por macromoléculas y por pequeñas moléculas densamente empaquetadas, unidos entre sí e inmovilizados.

Las ENDOSPORAS están formados por:

1º Protoplasto equivalente al núcleo ("core", en inglés) que contiene un genóforo completo,condensado, los plásmidos y los componentes necesarios para iniciar la germinación.

2º El citoplasma muy deshidratado, está constituido por una malla de dipicolinato cálcico formado por la quelación de iones Ca ++ con ácido dipicolínico, (el Ca^{++} constituye el 1 al 3% del peso seco de la espora y el ácido dipicolínico, exclusivo de las esporas, el 10%.) en cuya trama están los demás componentes. El dipicolínico se sintetiza a partir del ácido aspártico por una desviación de la vía que llevaría a síntesis de la lisina y del ácido mesodiaminopimélico de la pared bacteriana.El citoplasma contiene algunos ribosomas ARNt, cofactores, ARN polimerasa, nucleósidos mono- y difosfatados, ácido 3-fosfoglicérico y varias pequeñas proteínas especiales, las SASP, "small acid-soluble proteins", muy semejantes entre sí, de 60 a 75 aminoácidos, que pueden llegar a constituir el 5% de la proteína total de la espora. Las SASP forman complejos con el ADN al que cubren por completo, a razón de un monómero de SASP por cada 5 pares de bases, cambiando su configuración B a la rara A, que hace resistente al ADN de la acción de los UV. Las SASP son la primera familia multigénica, descrita en las procariotas. Cada proteína está sintetizada por un gen ssp monocistrónico. Los genes de esta familia están repartidos en diversas regiones del cromosoma bacteriano y han surgido por duplicaciones génicas y diversificación de secuencias. Carece de ARNm, de enzimas para las síntesis, de aminoácidos,de bases nitrogenadas libres, de cofactores reducidos (NADH; CoA), de NTP, y de ATP.

3º La membrana citoplásmica es la membrana interna de la espora, que rodea al citoplasma; es una bicapa lipídica carente de fluidez, posiblemente como resultado de su estructura policristalina.

4º La pared está situada por fuera de la membrana interna de la espora, Está formada por un peptidoglicano similar al de la bacteria en forma vegetativa con sus característicos enlaces entre los tetrapétidos.

5º La corteza o córtex, rodea externamente la pared. Es transparente a los electrones, gruesa, a base de láminas concéntricas. Está formada por un peptidoglicano parecido al de la pared y aunque el 30% de la mureina tiene unido al acetilmurámico tetrapéptidos normales, solo el 6% de los

tetrapéptidos tienen puentes entre ellos.El 15 % tiene solo L-alanina. Esto hace que la corteza tenga estructura de gel que sea mas laxa y flexible que la mureina y que sea capaz de expandirse en ausencia de cationes que neutralicen los grupos negativos del diaminopimélico y del glutámico; también explica su rápida autolisis, durante la germinación de la espora. El 55 % de los ácidos acetilmurámico forma lactama que hace al espora muy resistente a la lisozima.

6º La membrana esporal externa, rodea a la corteza. Se forma por una invaginación de la membrana citoplásmica de la bacteria vegetativa madre. Su polaridad es la contraria a la de la membrana interna de la espora.

7º Las cubiertas de las esporas están formados por una o varias proteínas de tipo queratina, muy ricas en aminoácidos hidrófobos y cisteina la mayoria de la cual se apone después de la traducción, por modificación de la proteína inmadura. La cisteina permite numerosos puentes disulfuro, que estabilizan a las cubiertas y las hace muy compactas. Las cubiertas llegan a constituir el 60% del peso seco de la espora; son muy insolubles e impermeables, e impiden la entrada de numerosos agentes químicos, incluidos los que son tóxicos para la bacteria.

8º El exosporio es una estructura superficial que solo tienen las esporas de algunas especies; puede llegar a tener el 50% del volumen de la espora. Su aspecto varía según las especies. El exosporio está constituido por una mezcla de proteínas, polisacáridos complejos, y lípidos.Su capa interna, de unos 16 nm de ancho está formada por el ensamblaje de subunidades de simetría hexagonal, que dejan unas perforaciones de 7,6 nm de diámetro. Su capa externa de 6 nm de grosor dispone de proyecciones filamentosas de unos 25 nm de longitud. El exosporio es muy resistente a los enzimas proteolíticas. Es posible que el exosporio concentre las de las cubiertas.

Las endosporas son células en estado latente, criptobiótico o de dormancia, en el que casi se anula su metabolismo, y la respiración debido a la práctica ausencia de agua. Son practicamente insensibles al medio, lo que les permite pervivir en situación extremas incluso en ausencia de nutrientes. Son muy resistentes a la acción de diversos agentes químicos como el octanol, el cloroformo, desinfectantes, al calor

etc., por la impermeabilidad de las cubiertas, debida a su gran grosor y a su peculiar composición a base de proteínas ricas en aminoácidos hidrófobos y con abundantes puentes disulfuro (cistinas). Las esporas resisten los 100ºC. durante 15 minutos y algunos incluso los 120ºC. lo cual dificulta la esterilización de fómites debido a la presencia de macromoléculas formadas por las reacciones intermoleculares y especialmente con los cationes, debidas a la compactación de sus componentes por la deshidratación. La resistencia a los rayos ultravioleta depende de la absorción ejercida por ácido dipicolínico. El complejo de las SASPs con el ADN impide la perdida de adenina y de guanina y la deshidratación impide que los UV formen dímeros de pirimidinas adyacentes de la misma cadena. del ADN. Aunque los UV generan 5-timinil-5,6,dihidrotimina, este tóxico no mata a la bacteria pues al germinar se activa un sistema de detoxificación de este fotoproducto. la espora resiste a las radiaciones ionizantes debido a la lactama del murámico. la espora resiste a la lisozima y a las radiaciones ionizantes por la lactama del murámico.

EPIZOOTIOLOGÍA El Carbunco es una enfermedad de herbívoros, especialmente de los bóvidos La zoonosis carbuncosa está muy relacionada con el suelo, y aunque los animales se pueden contagiar entre ellos, la mayoría de las transmisiones se realizan a través del ciclo animal-suelo-animal o por medio de la paja, el estiércol, cuadras, pesebres, apriscos, camas, contaminados con esporas. La tierra contaminada es el reservorio, determina focos enzoóticos, que pueden recrudescer la enfermedad. Los animales se infectan principalmente al comer pastos, piensos como harinas de carne, sangre o huesos o al beber agua, contenido esporas procedentes de zonas donde hay cadáveres carbuncosos. Muy rara vez la espora del aire puede entrar por las abrasiones cutáneas de los animales, causadas a veces por artrópodos, aunque es muy rara, la transmisión por artrópodos ya que en ese caso la enfermedad sería epizoótica. Thenko atribuyó a los tábanos el 4,5 % de los casos humanos y equinos de Hungría.

El carbunco animal no suele ser epizoótico, sino esporádico con casos aislados relacionados casi siempre con pastos en terrenos

contaminados. En los 492 brotes señalados en Gran Bretaña, en 1964 se afectó sólo un animal en 456 casos; en el brote de Oklahoma de 1957, el 60 % de los rebaños estudiados perdieron sólo una res.

En 22 casos en el Tchad estudiados por Sirol y cols. (1973), la enfermedad humana se dio siempre en zonas de campos malditos, en donde permanece, y se olvida porque el ganado está vacunado, pero si se deja de vacunar, se producen casos en animales y éstos a su vez contagian al hombre. Las aguas residuales de tenerías, fábricas de lana etc., pueden contener esporas y en los Estados Unidos se han producido brotes en bóvidos por pastos que se regaban con efluentes de tenerías.

La espora puede penetrar por las microerosiones cutáneas, vía más eficaz que la oral, aunque los animales se contagian en la mayoría de los casos por vía digestiva al comer pastos de los terrenos contaminados. El heno y los piensos de harina de huesos infectados conservan al menos 12 años las esporas. Los animales poco susceptibles, como el cerdo, se infectan difícilmente por vía oral. El contagio es más fácil en verano, pues el polvo contiene esporas que penetran por las heridas que hacen las raíces y las hierbas cortas y duras por la sequedad, y además los animales, al pastar, rozan la tierra con el hocico, por lo que ingieren más fácilmente la espora. En los climas templados, la enfermedad se presenta incluso en invierno. Las epizoótias, tienden a aparecer después de cambios climáticos, como fuertes lluvias, inundaciones o sequías. Los animales osteófagos se contaminan más fácilmente.

En las áreas enzoóticas la enfermedad se presenta en forma endemo-esporádica con brotes epidémicos especialmente en verano. En los siglos XVIII y XIX se produjo una epizoótia en el Sur de Europa que devastó la ganadería; en Francia llegó a morir en un año la cuarta parte de sus bóvidos y óvidos. Es posible la presentación de casos esporádicos en zonas declaradas libres de enfermedad debido a la resistencia ambiental de las esporas.

Hay amplias diferencias de susceptibilidad de las diferentes especies; los bóvidos, los cápridos, los óvidos (el carnero de Argelia es muy resistente), los osos, y los herbívoros gregarios silvestres son muy susceptibles. La susceptibilidad depende de: a) la eficacia de la fagocitosis; b) la presencia en el suero de sustancias bactericidas que se

han encontrado en animales resistentes, derivadas de precursores inactivos; es posible que se trate de un polipéptido o de una histona, y c) factores ambientales. Pasteur logró producir la enfermedad en la gallina, sumergiendo una o ambas patas en agua fría, y en las ranas mantenidas a 36-38ºC. Las radiaciones y la cortisona rebajan la inmunidad natural, de modo que incluso cepas poco virulentas pueden producir la enfermedad. La dieta también influye. La lisina se requiere para la fagocitosis (Gray, 1963). Las ratas alimentadas con carne son más resistentes que las que se nutren con grano. Es posible que la resistencia de los carnívoros sea debida a la ingesta de proteínas animales. (se ha señalado que los habitantes de zonas con hambre son más susceptibles a la enfermedad).

Al entrar, la bacteria en el tubo digestivo, Pasteur decía que entraba por las amígdalas, penetra en tejidos y germina a las pocas horas, adquiriendo rápidamente la cápsula, con lo cual resiste a la fagocitosis por los PMN. Al cabo de 1-5 días (20 para el Código Sanitario Internacional) de incubación se produce una sepsis fulminante con excitación y fiebre brusca que pronto pasa a depresión, dificultad cardíaca y respiratoria, temblor, convulsiones, anorexia, trastornos intestinales con dolor abdominal, esplenomegalia y hematuria. Si se trata de una hembra preñada, se produce el aborto, y si lactaba, se suprime la producción de leche o disminuye dando leche alterada o teñida de sangre. La diseminación de la bacteridia ocasiona edemas locales en varias áreas, especialmente en el cuello, sobre las que aparecen pústulas. La sangre se hace incoagulable, presumo que por CID y se producen hemorragias por los orificios naturales. El animal casi siempre muere al cabo de 1-2 días, aunque a veces sobrevive algo más y unos pocos se restablecen. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la dermatitis pustular que afecta a óvidos y a cápridos, causada por el poxvirus Orf.

Los bóvidos, muy sensibles, desarrollan sepsis con esplenomegalia intensa, que llevó a denominar al cuadro bacera (también mal de bazo, mal de sangre). Los anglosajones la llaman block bane o veneno negro, pues bane es una palabra que significa, en lenguas teutónicas, muerte, destrucción o asesinato. Otro nombre que se da a la enfermedad es el de murraine o morriña epizoótica, término que parece proceder del francés antiguo, moraine, que a su vez procedería del latín

morire. El 80 % de los animales muere en poco tiempo, aunque algunos sobreviven desarrollando abscesos cutáneos y pústulas. Los équidos son más resistentes, pero no es raro el proceso en ellos. Desarrollan sepsis subagudas con trastornos intestinales iniciales y luego hematemesis que ocasiona cólicos. En ocasiones aparecen pústulas.

Cuando hay cierta resistencia, el proceso tiende a quedar localizado en la puerta de entrada cutánea. Así, en los cerdos, la enfermedad puede quedar localizada en ganglios, en el intestino o en la piel y puede curar espontáneamente, aunque, si hay afectación de laringe o faringe, la llamada angina carbuncosa puede producir asfixia por el edema gelatinoso que se forma. Se ha encontrado a la bacteria en ganglios submaxilares y mesentéricos de algunos cerdos sanos, sin que se halle en bazo, músculos, etc., lo cual sugiere que ha habido infección sin que se hubiera desarrollado la enfermedad. Redmond y cols. (1997) no encontraron bacilos o solamente unos pocos en la carne de cerdos infectados veintiún días antes por esporas adicionados al pienso aunque llegó a morir el 4%. Se sabe que los elefantes pueden padecer la enfermedad. En los zoológicos se han producido brotes en leones, leopardos, pumas, osos, etc. por comer carnes carbuncosas. Los roedores suelen ser resistentes. El visón aleutiano puede padecer la enfermedad si se le da carne de animales carbuncosos. La inoculación de esporas a ratas mata sólo a un 14 %. El cobaya, en cambio, es un animal sensible Los perros y gatos son muy resistentes, sobre todo los adultos; pueden morir como el cerdo por edema laríngeo.

Las aves, entre ellas los pájaros, son muy resistentes, y lo son algo menos las crías. Se han dado, sin embargo, casos en avestruces (Stein, 1955) y en patos. Shrewsbury y cols. (1952) encontraron la bacteria en las heces de águilas y en el buche del gorrión inglés. Afecta a menudo a animales silvestres. Los animales de sangre fría, entre ellos, los peces, son muy resistentes. Las ranas también lo son, pero si se inocula una rana y se mantiene a 37-38 'C, se desarrolla la infección en ella.

2º CARBUNCO HUMANO. El carbunco es la zoonosis, más típica. El hombre tiene una resistencia intermedia entre la de la oveja y la del perro. Al comienzo del siglo XX se producían en Rusia un millón de casos de

carbunco humano con una letalidad de 25. Actualmente es rara en la UE. En 1958, se produjeron en el Mundo entre 20.000 a100.000 casos. En USA se producían a comienzos del siglo XX una media de 127 cases anuales; en 1966 se dieron 19 casos y actualmente se detecta menos de un caso al año. Cada vez hay más países exentos. Sigue siendo problema en Asia Central en donde aparece la enfermedad en el ganado estabulado y en el silvestre. En Haití hacia 1975 se producían varios cientos de casos anuales. En Zimbawe, en 1979-1980 se produjo una epidemia que afectó a casi 10.000 personas.

En España el carbunco es esporádico con algunos brotes causados al manipular productos animales a menudo importados de países con áreas enzoóticas. En el quinquenio 1941-1948 se declaraban unos 1.500 casos anuales que bajaron a unos 250 casos (tabla 48-2).y en la década 1985-95 a unos 100 casos, concentrados en unas pocas regiones de la Meseta central entre las que se encuentra Extremadura .

Año	Casos declarados	Tasa de morbilidad por 10^6	Defunciones	Tasa de mortalidad por 10^6	Letalidad
1949	1628	58,9			
1950	1172	61,8	41	1,4	
1951	1312	46,7	19	0,67	
1952	887	31,3	18	0.63	
1953	1035	36,3	10	0,35	
1954	1132	39,4	25	0,87	
1955	865	29,9	18	0,62	
1956	682	23,4	17	0,58	
1957	737	25,0	8	0,27	
1958	798	26,9	12	0,40	
1959	632	21,1	2	0,07	
1960	603	20,0	5	0,15	

1961	590	19,3	9	0,29	
1962	640	20,7	7	0,33	
1963	419	13,1	12	0,38	
1964	449	14,2	4	0,12	
1965	455	14,3	5	0,15	
1966	353	10,9	3	0,09	
1967	316	9,7	6	0,18	
1968	350	10,6	5	0,15	
1969	311	9,3	4	0,12	
1970	384	8,4	2	0,06	
1971	198	5,8	0	0	
1972	220	6,4	4	0,11	
1973	198	5,7	1	0,03	
1974	232	6,6	1	0,03	
1975	251	7,1	3	0,09	
1976	216	6,0	2	0,06	
1977	222	6,1	0	0	
1978	227	7,2	2	0,06	
1979	298	8,1			
1980	288	7,7			
1981	261	6,9			
1982	310	8,2			
1983	311	8,4			
1984	344	8,6			
1985	330	7,4			
1986	241	6,2			
1987	275	6,8			

1988	218	5,4			
1989	137	5,4			

Tabla 48-3. Tasas de morbilidad por carbunco humano por Comunidades Autónomas (1983-1985)

Comunidad Autónoma	Tasa media anual por 10^5 habitantes
Castilla-La Mancha	7,24
Extremadura	2,82
Aragón	2,71
Castilla y León	1,39
Navarra	0,98
Madrid	0,42
Rioja	0,38
Andalucía	0,38
Murcia	0,36
Baleares	0,12
Asturias	0,07
Cantabria	0,06
Valencia	0,03
País Vasco	0,02
Canarias	0,00
Galicia	0,00
Ceuta y Melilla	0,00
Cataluña	0,00

ESPAÑA 0,72.

Carbunco cutáneo. La "Pústula maligna" o antrax cutáneo es la forma clínica habitual, que presentan el 96 % de los casos. Se debe a la entrada del bacilo o de la espora a través de soluciones de continuidad de la piel, causadas por espinas, huesos, artrópodos, etc., o por roces repetidos. Por la gran resistencia que tiene el hombre, el proceso queda acantonado en la piel. Besredka decía que «si el hombre no tuviera piel, no padecería carbunco».. La transmisibilidad es baja ya que requiere contactos reiterados y una puerta de entrada, a lo que pensamos se debe que la lesión sea casi siempre única. Fue descrita por Maret, en 1752. Al cabo de 1 a 5 días aunque en ocasiones llega a los diez, aparece en la puerta de entrada una mácula roja de unos pocos milímetros de diámetro, que pasa enseguida a pápula eritematosa, pruriginosa, poco dolorosa, a la que por su parecido con la picadura de una pulga se la llamó «pulga maligna». La lesión es única aunque excepcionalmente han aparecido hasta tres pústulas. Enaus y Chaussier escribieron, hacia 1796, que «la primera impresión del mal es semejante a la ligera picadura de un insecto». A las 10-18 horas aparece a menudo en su ápice una vesícula, pequeña, aunque puede llegar al tamaño de un garbanzo, de base consistente y que, al abrirse por el rascado, da salida a un contenido serosanguinolento, que puede tener algunos PMN, pero nunca pus. En dicha serosidad o en el exudado de las escarificaciones de la pápula se encuentran muy abundantes bacterias. A los dos días aparece en el contorno del eritema una corona más o menos regular de vesiculitas del tamaño de una cabeza de alfiler, al principio claras y brillantes, y que luego, al crecer, pasan a un color azulado con contenido oscuro o teñido de sangre. Es la areola vesicular de Chaussier o collar de la reina. A veces faltan las vesiculitas o están relativamente alejadas de la escara; en otros casos son grandes -bullas- con líquido serosanguinolento. Cuando aparece el anillo de vesículas, la pápula central se ulcera y rápidamente se seca y necrosa, formando una escara al principio amarilla que pasa enseguida a negra, seca, dura y deprimida como un trocito de carbón de 1 a 14 mm debida a la necrosis superficial. En pocas horas, la escara sigue extendiéndose y aumenta el número de vesiculitas, de modo que, hacia el quinto día, la

escara es gruesa, negra y muy adherida a una zona de eritema. El conjunto se parece a un ágata sobre un rubí rodeado de perlitas, y montado en la escarapela roja de un intenso edema de diversa extensión. Los bacilos pueden extenderse a lo largo de los linfáticos, causando linfangitis, sobre todo en las formas graves, e hipetrofia de los ganglios regionales que están ligeramente sensibles, blandos y de color oscuro azulado. El infarto ganglionar puede durar bastante, aunque desaparece espontáneamente y más rápidamente con el tratamiento. Inicialmente hay infiltración de macrófagos que engloban a los microorganismos y a algunos neutrófilos. Pronto se sobrepasa la capacidad fágica de aquéllos y los microorganismos quedan libres en la lesión. La lesión se acompaña de edema, discreto inicialmente, que progresa rápidamente, de modo que hacia el tercer día puede ser grande; cuando afecta tejidos laxos, puede ser enorme, distendiendo y fragmentando al tejido conectivo. Cuando afecta al párpado se inicia con conjuntivitis que rápidamente se hace muy intensa; el edema palpebral, se extiende, en torno al ojo, a cara y frente, adquiriendo un tono azulado. El líquido del edema está constituido por exudados fibrinosos y sanguinolentos. No hay pus, salvo en los casos raros en que hay infección secundaria. Cuando el edema afecta al cuello, puede infiltrar a la glotis y al mediastino, ocasionando disfagia, afonía, insuficiencia respiratoria y colapso y comprimir la tráquea, y extenderse a órbita, pecho y especialmente si la lesión está en el tórax llegar hasta al escroto.

La pústula suele evolucionar favorablemente, desprendiéndose la escara en unos 15 a 30 días, pero puede infectarse secundariamente y en este caso, la lesión cicatriza lentamente. La cicatriz puede ser retráctil, exigiendo cirugía reparadora, si asienta en párpados, boca o flexuras.

Los fagocitos de los sinusoides marginal e intermedio de los ganglios engloban y destruyen a la bacteria, pero en las infecciones intensas se produce dilatación hemorrágica de los sinusoides y se desintegran los ganglios bloqueando los linfáticos. Si la linfagitis es muy marcada, se debe sospechar una infección secundaria.

La localización depende de la puerta de entrada. Por ello predomina en las partes descubiertas y varía según la actividad profesional. Curiosamente, en los dedos y antebrazo, que tanta relación

tienen con objetos contaminados, es rarísima; se ha señalado en carniceros. La localización labial se debe al hábito de mojar cuerdas con saliva metiéndolas en la boca y por eso es frecuente en tejedores e hilanderos. Las lesiones de los 1.234 casos ocurridos en Teruel desde 1941 a 1962 se localizaron (Pinedo) de este modo tabla 48-4.

No son raras las lesiones en zonas intertriginosas, como en el cuello, en los pies y en la zona del cinturón. En porteadores de sacos, las lesiones pueden asentar en nuca y en la espalda, y son muy raras en la ingle.

Localización de las lesiones carbuncosas en el hombre. Porcentajes

	Martínez Saura y cols. Casos atendidos en el Sirol y cols. (1973),(1976), casos en el Tchad	Koch, W. (1935), 22 casos en el Hospital 1.077 casos desde 1927-1979	Lange(1934), Hospital del Rey 937 casos	Ganter, 68 casos	London (1884-1954)	
Cara y cabeza	43,5	45		102	52,81	
Párpados			39,1			
Mejillas			16,4			
Frente		8,9				
Mandíbula			8,9			
Cara		7,4	44,10	9,08		
Labios		3,0				
Cráneo				27,24		
Cuello y nuca	41,5	31	7,4	36,26	13,62	14,07
Miembro superior		12,5	20	7,4	12,74	45,40 27,24
Miembro inferior		1,2	2	1,5	3,92	@,54 4,09
Tronco	1,2	2			1,81	
Sin precisar			1,5	1,96		

Tabla 48-4. Localización de las lesiones carbuncosas
en 1.234 casos humanos vistos por Pinedo desde 1941 a 1962

Localización única	%	Localizaciones múltiples	%
Mano	35,62	Ambas manos	0,24
Antebrazo	19,38	Antebrazo y manos	0,41
Cara	18,01	Antebrazo y brazo	0,32
Cuello	5,75	Cara y cuello	0,16
Párpado	3,87	Cuello y antebrazo	0,08
Brazo	2,90	Ambos antebrazos	0,16
Muñeca	3,73	Cara, cuello y antebrazo	0,08
Labio	1,93	Cara y tórax	0,08
Pierna	1,70	Cara y antebrazo	0,08
Rodilla	0,41	Ambos brazos	0,16
Pie	0,32	Cuello y dorso	0,08
Tobillo	0,16	Cara e intestino	0,08
Muslo	0,15	Ambos senos	0,16
Región lumbar	0,08	Sin especificar	0,73
Región dorsal	0,08		
Cuero cabelludo	0,24		
Intestinal	0,24		
Oreja	0,24		
Nariz	0,81		
Tórax	0,73		
Abdomen	0,32		

El EDEMA MALIGNO es una forma clínica del carbunco, sín pústula y solo aparece un edema precoz y extenso, debido a la inoculaciñon directa del bacilo en el tejido celular subcutáneo, en el que las esporas germinan y los bacilos se multiplican rápidamente liberando las toxinas que producen el pronunciado edema, septicemia y necrosis tisular. Es una forma menos frecuente que la de la pústula y mucho más grave. El edema es enorme, duro, caliente, indoloro, brillante, rosado a rojo violáceo y surcado de manchas debidas a la extravasación de sangre. En su superficie aparecen ampollas irregulares que contienen un líquido cetrino a menudo turbio. Hay adenopatías satélites. El edema maligno asienta más a menudo en los párpados y en la cara, invadiendo rápidamente el ojo, nariz, boca, orejas, mejillas, etc., deformando la cara. Puede dar escara por distensión, diferente de la escara de la pústula. La evolución es muy rápida, suele curar en 2-3 días.

Los pacientes de carbunco cutáneo no tienen demasiadas molestias, aunque suele estár muy afectado el estado general. En la mitad de los casos no suele haber fiebre, que puede llegar a 38,5ºC con escalofríos; en otros casos aparece rápidamente hipotermia lo cual es de mal pronóstico. Puede haber cefaleas, sobre todo al principio, astenia, quebrantamiento, anorexia y oliguria. Son signos de gravedad la presencia de vómitos y un pulso rápido y débil. El estado mental está normal y pese a la gravedad clínica no hay ansiedad. Hay leucocitosis, superior a los 20.000 leucocitos por mm^3 con neutrofilia de un 80 % y discreta desviación a la izquierda. Los anticuerpos aparecen en la convalecencia y no se producen en las formas graves que matan antes de formarse las inmunoglobulinas, predominando la IgG3 en los convalecientes, la IgG1 en los que padecieron la enfermedad, mientras que los vacunados producen las cuatro subclases de IgG. Es rarísimo padecer dos veces el carbunco no por inmunidad sino por la poca frecuencia del proceso.

Complicaciones. Las formas cutáneas del carbunco pueden causar trombosis, especialmente de senos, gangrena miocarditis. El edema puede afectar al cuello, comprimiendo la laringe y la tráquea, y extenderse a

órbita, pecho y hasta al escroto. Cuando afecta el tórax, puede producirse también edema en las zonas próximas y causar edema pulmonar, con asfixia, colapso, hemorragias y fallo renal con necrosis papilar, cuadros que confieren al carbunco una alta letalidad.

El Diagnóstico diferencial del carbunco cutáneo, es innecesario en la mayoría de los casos, pues la clínica suele ser clara. Inicialmente puede confundirse con un forúnculo y con otras estafilococias cutáneas. El forúnculo está centrado por un pelo, es pustuloso y doloroso. Carece de escara. La erisipela está delimitada por un resalte, es dolorosa, y se acompaña desde el principio, con fiebre. El chancro luético no tiene vesículas ni escara. Las picaduras de artrópodos pueden ocasionar un gran edema en la cara. Producen una escara instantánea y pequeña. Al pasar sobre ella una torunda con amoníaco toma color pardo (signo de Girouard). Los flemones dentarios, muy dolorosos, están relacionados con caries u otras infecciones de las piezas dentarias. En los eczemas agudos, el edema es menos intenso. El zoster ocular tiene menos edema y es muy doloroso.

Epidemiología del carbunco cutáneo. El hombre sufre la enfermedad, pero no interviene en su transmisión, ya que no contagia ni a otros hombres ni a los animales. La fuente de infección del hombre son los animales infectados, y sus productos, transmitiéndose por el contacto (inoculación) accidentalmente, o lo que es más frecuente, de modo profesional en agricultores, trabajadores pecuarios, pastores, esquiladores, carniceros, labradores, matarifes y veterinarios, que manipulan el animal vivo o sus productos frescos, y que pueden sufrir salpicaduras de sangre, carne, estiércol, etc. Es en estos trabajadores enfermedad profesional. Enaus y Chaussier, en su "Breve tratado de la pústula maligna", traducido por Piñera y Siles, y publicado en España en 1787, escribieron: «la pústula maligna nunca ataca sino a los vaqueros, pastores, labradores, albéitares, zurradores, carniceros y generalmente a los que tocan y cuidan las reses, manosean sus pellejos, laban (sic) las lanas o las trabajan todavía recién esquiladas». En el Hospital del Rey, ingresaron entre 1927 y 1974 157 casos de varones y 63 de mujeres cuyas profesiones por orden decreciente: Pastores y vaqueros, Obreros del campo, Amas de casa que prepararon carne de animales enfermos y Carniceros y matarifes. Se han

dado casos en trabajadores de muelles y de transporte al cargar embalajes que contenían lanas, etc., o pellejos confeccionados con piel de animales enfermos. Los cueros importados a Liverpool tenían esporas entre el 3,1 % en los procedentes de bóvidos de Argentina a 64 % en las pieles de ovejas de Africa occidental. Sin embargo, entre 1947 y 1952 sólo se produjeron 130 casos en trabajadores que manejaban cueros y pieles. En Oriente Medio se producían casos por secar la piel depilada en casas de baños. Un caso curioso relatado por Faure fue el de un carnicero que desarrolló una pústula maligna en el labio inferior, por haber despellejado a una vaca insuflando con la boca.

Aunque en los animales se da en toda época, en el hombre, la enfermedad aparece casi exclusivamente en el momento de la recrudescencia primaveral de la enzoótia y sobre todo al final de ella en septiembre y después en agosto y julio. Gamter relaciona la aparición de la enfermedad en Marruecos a fines de agosto a que, el calor, sudor, polvo, etc., producen prurito y al rascarse se inoculan las esporas que son esparcidas en esa época por el esquileo. Las bacteridias de la sangre y de otros productos y las esporas del polvo entran por erosiones, especialmente las de las partes descubiertas, más expuestas.

La transmisión puede hacerse por fómites. El Levítico dice que el carbunco se puede transmitir por vestidos, y Virgilio describió una epidemia por el uso de pieles, cuero, lana pelo, cerdas, etc. de reses enfermas en donde la bacteridia resiste unos 15 días, y muchos años las esporas, pues estos no se inhiben por las bacterias. Vicq d'Azir (1748-1794), fundador de la anatomía comparada, en su “Médecine des bétes á cornes”, publicada en París, en 1781, relata un caso en una persona que había manejado la piel de un animal que había muerto de carbunco 6 meses antes. El lavado, el teñido y la confección del tejido en el caso de la lana reducen mucho el riesgo y el tanizado, especialmente la inmersión en cal, destruye a las bacterias. En la Primera Guerra Mundial se dieron casos en soldados rusos que emplearon abrigos de piel de carnero, apareciendo la pústula, sobre todo, en las zonas de roce o en donde estaba la piel macerada. Piédrola describió un caso en una mujer cuya falda se manchó con carne que estaba cocinando. En la guerra civil de 1936-39 enfermaron unos soldados que descansaron en un terreno sobre el que se

había sacrificado ganado enfermo, en la provincia de Toledo. Otros fómites son los instrumentos que usan los -esquiladores, ganaderos etc. Están. expuestos los trabajadores de mataderos que transportan huesos en sacos y los obreros de las fábricas de gelatina (Marchaud, 1967). En estos trabajadores, las lesiones son casi exclusivamente cutáneas, sobre todo en la cabeza, en el cuello y brazos, debido al roce.

Para obtener sebo, cola, gelatina y carbón animal (usado para refinar azúcar, o como adsorbente de tóxicos). se tratan los cascos, los cuernos y los huesos con calor y con substancias químicas que eliminan a las esporas, por lo que no suponen riesgo. Tampoco lo tiene la harina de hueso que se adiciona a los piensos para enriquecerlos en sales cálcicas, pues se tratan con vapor de agua. En cambio el triturado de cuernos y de huesos para fertilizantes,produce mucho polvo que puede ser peligroso. El 85 % de 21 muestras de harina de hueso, importadas a Inglaterra en 1959 desde Pakistán y la India, tenían esporas.

En 1957 se produjeron 5 casos en manipuladores de pelo de cabra en Manchester, con 4 muertes. Una persona que padecía sarcoide de Beck quiescente, solo estuvo expuesto una vez en la que pasó por el recibidor abierto de una tanería (Brachman y cols., 1961).

En diciembre de 1973, un barco hospital de Estados Unidos estaba anclado en Puerto Príncipe (Haití), en donde había habido anteriormente unos 40 casos de carbunco. Una periodista que viajaba en el barco bajó a tierra el día 13, no tuvo contactos con ningún enfermo, pero compró bongos y un gran congo (especie de tambor de madera con funda de piel de cabra, en la que quedaban franjas de pelos intactos). El día 28 desarrolló un carbunco en el párpado izquierdo; en dos tambores se encontró el B. anthracis. Los Centers for Diseases Control encontraron la bacteria en el 5 % de 124 tambores y en dos caretas de piel curtidas. Flye Sainte Marie vio casos en Marruecos ocasionados por almohadas de piel de cabra, que ocasionaron pústulas malignas en el ángulo orbitario y en otras zonas de la cara. Era clásico el carbunco producido por brochas de afeitar confeccionadas con pelos de animales enfermos. El 16,7% de los 120 casos tratados entre 1884 y 1954 en el London Hospital se debieron a brochas. Piédrola cita el caso de transmisión por una navaja de afeitar que se había utilizado para rasurar animales enfermos. Los microorganismos

pueden quedar vivos en los frotis sobre porta y se ha producido al menos un caso de carbunco por esta causa. Se han señalado casos por contacto con piensos o con abonos contaminados, incluso por cosechas cultivadas en suelos con esporas.

Se ha descrito la transmisión mecánica por medio de insectos. La mosca doméstica puede vehicular las esporas pasivamente. Magnin, en 1874, señaló el papel importante de las moscas en la transmisión. Raimbert transmitió la enfermedad al cobaya, al que inoculó triturado de moscas que 24 horas antes habían estado sobre el cadáver de un animal carbuncoso. Poco papel pueden tener las moscas de la carne, tales como las Sarcophila, Wohlbartria o Sarcophago, pues sólo son chupadores sin que perforen la piel de los animales. Davaine logró transmitir la enfermedad al cobaya, al que había inoculado un triturado de estas moscas. Su papel en todo caso sería pasivo.

Los artrópodos picadores al chupar sangre de los animales enfermos o de sus cadáveres absorben millones de bacteridias, ya que la sangre es incoagulable, y pueden así teóricamente transmitir la enfermedad. Los casos debidos a picadura de artrópodos son lógicamente cutáneos y suelen afectar la cara, sobre todo los párpados en donde pican cuando la persona duerme. Piédrola vió un caso en el pecho de una mujer que fue picada mientras lactaba. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los datos se obtienen del interrogatorio de los enfermos, y, si hubo una picadura días antes, más o menos próxima, hay tendencia a indicar la picadura como origen de la enfermedad. Además, la enfermedad es pruriginosa y se parece inicialmente a la picadura de un artrópodo, lo cual aumenta la tendencia a pensar que la causa era esta picadura que se complicó después. Pinedo atribuyó a esta causa el 11,87 % de los 1.238 casos vistos en Teruel, entre 1941 y 1962. Se ha incriminado a la mosca de los arrozales, a la mosca equina, etc. Leroy des Barres transmitió la enfermedad inoculando triturado del ácaro Glycifago del suelo de talleres donde se trabajaba con productos animales. Las larvas y adultos del Dermestes vulpinus eliminan con sus heces la espora carbuncosa. Los cabileños marroquíes confieren al redúvido "Bounif" un papel transmisor. Los tábanos se pueden contaminar al picar a animales vivos (no pican a los cadáveres) pero la bacteria persiste en el artrópodo poco tiempo por

lo que su papel transmisor es poco importante. En Laponia la incidencia del carbunco, es baja y hay muchos tábanos y el Mediterráneo la situación era la contraria. Sirol y cols. (1971) achacaban a la picadura de un tábano en la cara externa del codo a mujer francesa de 39 años en el Tchad, zona en la que apareció a los tres idas una pústula maligna. Un caso literario se debe al novelista Henry Murguer (1822-1861); en su novela "El Zueco" publicada en 1860, relata que un carretero que había recogido el estiércol derramado, "lanzó de pronto un juramento que expresaba mas susto que cólera, y arrojando enseguida al suelo su horca, aplastó una mosca negra y velluda, cuya picadura había dejado en su epidermis un punto negro. ¿Que tiene usted? -Le preguntó Mélie, atraída a su lado por su grito e inquieta por la palidez que cubría su cara. Sin responderle, el carretero entró en la cocina, cogió rápidamente unas tenazas que halló en un rincón del hogar, y las metió en el incandescente brasero. Su silencio y la rapidez de sus movimientos expresaban un terror invencible. Retiró del fuego las tenazas al rojo blanco,y con pulso firme llevo el hierro humeante, a la picadura. Manteniéndolas fuertemente sobre la misma hasta que el terebrante dolor producido por la cauterización le obligó a soltar las tenazas, que cayeron enrojecidas, no ya por el fuego, sino por la sangre de la llaga que acababa de abrir. El carretero pidió por señas que le diesen un vaso de agua, que tomó con avidez de manos de Mélie. -Gracias,-le dijo, dando un suspiro de alivio, y como hablando para si agregó, contemplando su brazo, que había envuelto con un pañuelo. Ahora ya no hay peligro. -¿Lo hubo ,pues?- dijo la muchacha, que todavía no se había percatado de la gravedad del accidente. -¿Usted no había visto que la mosca que me había picado era una mosca carbuncosa?, un animal de carroña. A un hermano mío, le picó una de esas moscas, y al cabo de diez horas estaba muerto y tan negro como el paño que hubiese cubierto mañana mi cuerpo si no hubiera tomado mis precauciones."

b) Carbunco digestivo. Sebe a la ingesta de carne poco cocinada. Es poco frecuente. Algunos casos son orofaríngeos, descritos por primera vez en Argentina; aparecen úlceras en la boca o en amígdala, que causa angina necrosante bilateral con adenopatía, disfagia indolora con cuadro tóxico y alta letalidad. Fue descrita por vez primera en la Argentina. Es forma frecuente en el cerdo. Cuando la bacteria penetra en el estómago, se inflama este de forma aguda, sus pliegues se edematizan y la mucosa

está sembrada de ulceraciones serpiginosas sangrantes, por lo que hay hematemesis, exudación gástrica que produce deshidratación y fiebre.

El carbunco intestinal, infrecuente en el hombre, es la forma habitual en los animales, que no desarrollan la cutánea. En Europa es la causa de menos del 1% de los casos. En cambio en Indonesia (Boer y Djanpedin) es frecuente. La enfermedad está caracterizada por una violenta gastroenteritis con vómitos y deposiciones hemorrágicas y rápido desarrollo de ascitis. Virgilio observó el contagio del hombre por comer carne de animales enfermos.;

La incubación puede ser de unas horas a 3 y hasta 5 días. Puede comenzar con afectación de la garganta con intenso dolor en la garganta , úlceras en las amígdalas, fiebre edema o linfangitis del cuello que pueden causar disfagia y dificultad respiratoria..

Se inicia con un cuadro subfebril, escalofrío, cefalea, astenia, postración, dolores intestinales generalizados pero con mayor intensidad en la fosa ilíaca derecha, con nauseas, vómitos profusos y diarrea, que puede ser sanguinolenta o coleriforme con pérdida de hasta doce litros de líquido (si se rehidrata) al día, lo que causa masiva melena y hematemesis. La temperatura se eleva a 40ºC en forma continua o en accesos aumentando el dolor abdominal. Hay ascitis intensa y hemorrágica, y edema escrotal que puede ascender al tronco. El abdomen está tenso y mate a la percusión, sobre todo en la fosa ilíaca derecha, haciendo pensar en peritonitis. Puede aparecer el signo de Picks, consistente en hemorragias conjuntivales.

Las lesiones son úlceras necróticas de diámetro superior a los 5 cm, localizadas en el ciego, en el estómago y sobre todo en la región ileoterminal, es decir se producen varias pústulas malignas en cuyo entorno se produce un masivo edema de mucosa, en cuyo centro está la escara, que puede constreñir el intestino delgado estando las asas llenas con varios litros de líquido.

Los ganglios mesentéricos de la zona están engrosados y hemorrágicos, pudiendo quedar en ellos las bacterias. Los microorganismos pueden causar septicemias y tromboflebitis mesentérica. A veces hay adenopatía y edemas submentoniano y cervical. La evolución es imprevisible; en unos casos al cabo de 3 a 4

días de alta gravedad, el proceso puede ir mejorando hasta la curación total. Más a menudo, en ausencia de tratamiento, se agrava y aparecen peritonitis o septicemia, cuadros nerviosos, insuficiencia renal, colapso y muerte. La muerte se produce, en la mayoría de los casos como en el cólera, por deshidratación.

El vehículo habitual del carbunco digestivo es la carne o las vísceras poco cocinadas y la leche, si se sigue produciendo; estos productos que pueden contener la bacteridia en forma vegetativa, pero es poco frecuente que tengan esporas, salvo tal vez en la parte externa en contacto con el aire. También puede producirse por agua contaminada. La salazón, la cocción, el asado y los jugos digestivos, destruyen a la forma vegetativa, lo que explica que los pobres que comen carne de animales enfermos o los que consumían corderos enfermos, procedentes de los campos de la Beaucé cuando había carbunco, no enfermaran o que tuvieran la forma cutánea y no la intestinal. En cambio la espora resiste a esos tratamientos. Se han encontrado esporas a los 8 meses de haber sido confeccionado un embutido. Para algunos, el carbunco intestinal sería una variante de la forma septicémica. Sin embargo, es clara la relación con la ingesta.

Para que se produzca la enfermedad, se necesita haber ingerido un gran número de esporas. Loefler encontró que la ingesta de un número pequeño de esporas no suele provocar la enfermedad. Opperman concretó en 33.000 las esporas necesarias para producir la enfermedad por vía oral.

Es muy importante que haya una puerta de entrada digestiva. Chamberland y Pasteur vieron que corderos alimentados con forraje impregnado con cultivos de la bacterídia, rara vez enfermaban, pero que lo hacían fácilmente si se añadía al pienso cardos o barbas de espigas. Los animales osteófagos se contagian más fácilmente.

La enfermedad puede aparecer en forma de brotes en personas que han consumido el alimento contaminado como cualquier toxiinfección alimentarla. Por ejemplo, tenemos el siguiente episodio ocurrido en un poblado de colonización Guadiana del Caudillo del municipio pacense. Entre los días 1 y 19 de septiembre de 1972 enfermaron treinta personas y fallecieron 3 muchachos de 15 a 17 años, con un cuadro gastrointestinal fulminante, habiéndose encontrado en el líquido ascítico de uno de ellos

B. anthracis. En la encuesta epidemiológica se comprobó que el dueño de una pequeña chacinería, su esposa y un hijo habían padecido previamente una pústula maligna contagiada, sin duda por contacto con carne de cabra que había adquirido en la primera quincena de septiembre de 1972, sin control sanitario alguno ni constarle la procedencia de dichas carnes. Parte de la carne fue vendida como tal sin que produjera carbunco en los consumidores y parte la mezcló con carne de cerdo para hacer chorizos que habían comido los afectados. Curiosamente la Voz de Galicia del día 27 de septiembre de 1972 denominaba al proceso "antracosis". Se intervinieron los embutidos elaborados en dicha chacinería, en los que se encontró el Bacillus anthracis, se informó al juzgado poniendo a su disposición las existencias y comunicándosele por considerar que había indicios racionales de delito contra la salud pública. El fiscal solicitó para el carnicero 16 años de reclusión, más multa e indemnizaciones y la acusación privada 18 años y cuatro meses de cárcel, más una indemnización de cuatrocientas mil pesetas a los familiares de cada víctimas, por delito contra la salud públ1ca mientras que la defensa pidió la absoluclón o, condena de seis meses, de arresto por una infracción múltiple. La Audiencia de Badajoz condenó al carnicero a seis años de prisión por imprudencia temeraria y a una indemnización de 900.000 pesetas a los herederos de cada uno de los tres fallecidos y 26.000, y dos indemnizaciones de seis mil pesetas a tres afectados. La sentencia fue confirmada el 4 de mayo de 1974 por el Tribunal Supremo. El carbunco intestinal puede dar pequeñas epidemias. En 1979 se produjo una gran epidemia de carbunco (y peste) en la antaño floreciente región de Kompong Speu en Camboya por haber comido carne de animal enfermo, hecho explicable dada la hambruna en que vivía el pueblo sometido a los jemeres rojos que desde 1975 a 1979, asesinaron a 150.000 personas y obligaron a destruir los edificios modernos, incluidos los hospitales, pues los consideraban como pertenecientes a una «época moderna» imposible de ser aceptada por una sociedad «gloriosa e igualitaria».

c) El Carbunco del endometrio es excepcional. Se han señalado algunos casos por dar a luz en establos o por abortos. Pese a los antibióticos, el pronóstico es infausto, muriendo en 24 a 36 horas por hemorragias cerebrales.

d) La carbuncosis pulmonar es poco frecuente. Se debe a la entrada por vía aerea de esporas que son captadas por los macrófagos alveolares que las transportan a los ganglios traqueobronquiales en donde germinan y liberan sus toxinas causando linfadenopatía hiliar masiva y edema hemorrágico.La clínica puede ir desde un cuadro insidioso pseudogripal a una broncoalveolitis difusa con engrosamientos pleurales con hipoxia, disnea dolor torácico, estado grave con hipotensión, shock y hemorragias al cabo de unos días. El diagnóstico solo se hace si se sospecha la posibilidad de infección con anthracis pues la clínica es inespecífica y solo la dilatacion radiológica del mediastino causada por la hemorragia o la coincidenciaa de derrame pleural o la de meningitis puede hacer sospechar el diagnóstico

Como la exposición suele ser continua, es difícil delimitar el período de incubación, aunque parece ser menor que en la forma cutánea, entre 1 a 5 días, pero a veces ha llegado hasta los 60 dias. El cuadro clínico suele aparecer de modo brusco, aunque a veces está precedido unos días antes por un cuadro catarral o bronquial con malestar, fatiga, cefalea, mialgia y fiebre. Aparecen escalofríos, la fiebre se eleva, vómitos, tos con expectoración, a veces abundante y hemoptoica, que contiene numerosos bacilos y a veces opresión torácica. Al cabo de una hora o de unos días, periodo en el que puede aparecer una discreta mejoría, el cuadro se agrava con síntomas neumónicos, con disnea intensa ,estridor, cianosis, pulso débil, filiforme y taquicárdico, aumenta el dolor torácico debido al edema de torax y de cuello. El distres respiratorio es seguido de sepsis y a menudo de meningitis hemorrágica y rapidamente pasa a shock y a coma produciendose la muerte al cabo de 24 a 36 horas, en casi todos los casos. pese a los tratamientos aplicados, s. Hay casos fulminantes con fiebre elevada, escalofríos, disnea, colapso vascular y muerte en 48 horas. El hemocultivo suele ser positivo. No hay lesiones en el pulmón ni en los bronquios, pues los bacilos quedaron en los ganglios.En la autopsia puede encontrarse, en las vías respiratorias una pústula maligna, pero en general lo que hay es un edema muy extenso de los pulmones con condensación o bien una extensa hemorragia alveolar (Kohut y cols.1964). El pulmón, hepatizado, puede presentar focos metastásicos como consecuencia de émbolos sépticos. Hay engrosamientos pleurales con derrame serosanguinolento. El mediastino

está en todos los casos ensanchado de modo precoz, pero a diferencia de otras mediastinitis no hay dolor. Se producen infiltrados pulmonares por edema y hemorragia.

La radiografía muestra un enorme ensanchamiento del hilio debido a una masiva hipertrofia de los ganglios hiliares, al edema y a la hemorragia del mediastino, que van seguidos de ensanchamiento mediastínico masivo con bordes netos. Puede haber efusiones pleurales, linfadenia, hipertrofia de ganglios axilares y esplenomegalia dolorosa por la septicemia, que suele ser fatal y hemorragias y edema difusos.

Epidemiología del carbunco respiratorio. El proceso se produce por la inhalación de esporas. Turnbull y cols. (1998) vieron que el viento llevaba esporas de los campos malditos al menos a 20 m de donde se habían enterrado animales muertos por carbunco pero a muy baja concentración de modo que no se produce la enfermedad en los que transitan por esos lugares. El polvo que transmite es el formado en los locales en los que se trabaja con pieles, cuero crines, lanas o productos contaminados con sangre. Es posible que los bacilos inhalados produzcan la enfermedad. El proceso afecta a trabajadores con productos procedentes de animales que tuvieron carbunco sin tener contacto con animales. como peleteros, boteros, guanteros, guarnicioneros, traperos, colchoneros, cardadores de lana y cepilleros. Es la enfermedad de Voolsorter, la enfermedad de los cardadores de lana de Inglaterra, la de los traperos de Viena, la de los clasificadores de lana ete. Constituyó un problema grave en el siglo XIX en la industria textil, tanería, etc. Aún recientemente era problema en Irán en los que tejedores de alfombras.

Curiosamente se señaló que la incidencia era mayor en las fábricas bien ventiladas, pues las esporas quedan suspendidas más tiempo en el aire. Olser señaló mayor riesgo cuanto menos grasa tuviera la lana. La baja incidencia se debe a que se inhalaban menos esporas que la dosis mínima infectante. Dahlengren y cols. (1966) demostraron en una industria americana que los trabajadores inhalaban diariamente en una jornada de 8 horas entre 620 y 2.200 partículas de polvo con esporas, de las que entre 140 y 690 tenían un tamaño inferior a 5 micras, por lo que podían llegar al alvéolo sin que sufrieran la enfermedad. La cuarta parte de los cueros importados en Liverpool, en 1958, tenían esporas y, sin

embargo, no se daban casos en los trabajadores. Brachman y cols. (1958) vieron que se podían inhalar en la industria textil mas de 1.400 esporas durante 5 horas sin sufrir la infección. En cambio, una secretaria que trabajaba en un edificio cercano a un taller textil en el que no penetraban esporas, murió de carbunco pulmonar. Es muy posible que la poca frecuencia del proceso se deba también al desarrollo de una respuesta inmune. El 23 % de 72 trabajadores de una industria que utilizaba el pelo de cabra como materia prima tenía anticuerpos, lo cual indicaba que habían sido infectados de modo subclínico.

Se han encontrado esporas en la nariz y en la garganta de personas asintomáticas (Carr y Rew). Es posible que se trate de una región con resistencia local intensa. Las esporas pueden penetrar en el alvéolo, en donde los captan los macrófagos que los llevan a los ganglios regionales. Las esporas pueden quedar retenidos en el pulmón largo tiempo. Gochenour y cols. vieron que las esporas permanecieron en los pulmones del mono expuesto durante 55 a 84 días. No hay entrada por tráquea o bronquios, pues las lesiones que a veces presentan son secundarias a las pulmonares.

Los animales no padecen espontáneamente carbunco pulmonar Experimentalmente se ha logrado en Cynomolgus y en Rhesus. Bradman y cols. (1966) introdujeron a 91 monos en una jaula que recibía el aire de un taller, donde se trabajaba con pelo de cabra, muriendo el 25,3 % con neumonía, edema mediastínico, linfangitis hemorrágica al cabo de 5 a 17 días de comenzada la exposición. El cavia que inhala esporas de una cepa virulenta muere en 36 a 48 horas, El conejo blanca de Nueva Zelanda, es muy sensible a los aerosoles de esporas a dosis letales, encontrándose el microorganismo en grandes cantidades en el bazo, ganglios, pulmones, tracto gastrointestinal, y en las suprarrenales muriendo el animal con hemorragias y edemas. (Zaucha y cols. 1998)

SEPTICEMIA. La forma habitual en los herbívoros es la septicemia primaria. En los enfermos puede haber bacteriemia episódica con fiebre y escalofríos, pero puede presentarse una septicemia secundaria a una pústula maligna y más a un edema maligno y sobre todo en las formas gastrointestinal y pulmonar, de las que al menos la mitad,

desarrolla sepsis, debido a un descenso de la resistencia. Hay fiebre alta en torno a los 40ºC,casi continua, escalofríos violentos y repetidos, taquicardia, vómitos, diarrea que alterna con estreñimiento, cefalea casi inicial y persistente, oliguria, albuminuria y disnea con ligera cianosis, trastornos nerviosos y mentales con delirio. El hemocultivo es siempre positivo, pues hay más microorganismos que hematíes. Hay bacteridia en todos los órganos, sobre todo en el bazo, que está hipertrofiado hay bacilos en los sinusoides hepáticos y en las células de Kupfer. Hay también hipertrofia ganglionar, La sangre está negruzca e incoagulable, tal vez por agotamiento de los factores de la coagulación, por CID con hemorragias en el riñón, suprarrenales, bazo, cerebro, meninges, y en la piel (púrpuras). Hay leucocitosis, de 30.000 a 40.000 leucocitos. Secundariamente a la septicemia puede haber una bronconeumonía hemorrágica. La letalidad es muy alta, muriendo los enfermos por fallo renal por necrosis papilar en 4-5 días pero a veces antes de 24 horas. El Rey Lear en la escena IV del segundo acto increpa a su pervesa hija Gonerila con estas palabras:" eres un tumor, una úlcera pestífera, un hinchado carbunclo en mi sangre corrompida"

El carbunco nervioso es excepcional. Solo se han descrito unos 130 casos. Puede ser una meningitis primitiva a menudo hemorrágica por entrada transetmoidal de la bacteria, pero casi siempre es secundaria al carbunco cutáneo (50%) o al pulmonar (26%) o al intestinal (5%) desde cuyas lesiones pasa la bacteridia a sangre y desde esta a las meninges. Comienza bruscamente con cefalea intensa, vómitos, convulsiones, parálisis locomotora y del VI par, y signos piramidales y locales por compresión debido a hematomas. arteritis aguda con hemorragias diseminadas en el cortex, alteraciones mentales y delirio. Se aprecia exudado seroso o serosanguinolento o subaracnoideo. El LCR es hemorrágico,en la mayoria de los casos, por la ruptura de vasos que pueden estar trombosados, a veces xantocrómico o purulento con PMN alterados y presencia de la bacteridia.

PATOGENIA. La enfermedad empieza cuando la bacteria entra en un organismo sensible. Los bacilos y los esporos son fagocitados por los macrófagos y estos germinan en el interior de dichas células en donde

producen su cápsula y las toxinas. En la mayoría de los casos es la espora, la que penetra, pero para producir la enfermedad debe germinar proceso que tiene lugar en unos 90 minutos. El proceso requiere oxígeno, alta humedad relativa, un mínimo de nutrientes y aunque no esencial, una temperatura relativamente alta, señales que permiten la expresión de los genes de la germinación; esto ocurre cuando entra la espora en un animal de sangre caliente. En el proceso de la germinación se degradan las macromoléculas, se excretan las substancias específicas de la espora como el ácido dipicolínico, el calcio y péptidos. La membrana interna y el córtex desaparecen, quedando sólo la membrana externa. La pared engruesa a partir del material de la pared del la espora y se hace electrondensa; se borran las diferencias entre el cito y el nucleoplasma; aparecen en el citoplasma los ribosomas, y en el nucleoplasma, las bandas de ADN. Se reinicia el metabolismo; se sintetizan proteinas utilizando los aminoacidos procedentes de la hidrólisis de las SASP. A partir de la pared de la espora, se forma la de la nueva bacteria que emerge como Gram negativa; la bacteria aumenta de tamaño, se divide por amitosis y ya las nuevas bacterias son Gram positiva.

Para que la espora pueda germinar deben haberse producido una alteración de sus cubiertas por erosión o por calentantamiento a 100ºC unos minutos o por punción con una fina aguja, por radiaciones ionizantes, por pH bajo, o por substancias con sulfhidrilos libres como el mercaptoetanol. La espora aún en criptometabolismo, se activa al reaccionar con un agente químico externo llamado germinante. Se han señalado a los iones Mn^{++}, Mg^{++}, a la glucosa a otros azúcares, a bases nitrogenadas etc. según la especie bacteriana: la L-alanina es germinante para el B. subtilis. El germinante activa a un receptor alostérico situado en la membrana interna que adquiere una capacidad proteolítica específica que hidroliza a una proenzima unida covalentemente a la mureina de la corteza. La enzima resultante reconoce la lactama del NAM y comienza a hidrolizar a la mureina cortical con lo que comienza a entrar agua en el protoplasto, haciendo perder al espora su refringencia, y su resistencia.

Inicialmente el metabolismo sigue siendo endógeno, sin utilizar substratos exógenos. El 3-fosfoglicerato, que quedaba en el protoplasto, es la fuente de energía de la germinación; pasa rápidamente a 2-

fosfoglicérico, y este a fosfo-enol-pirúvico, liberándose fósforo para producir ATP. La germinación es ya irreversible. El dipicolinato cálcico se descompone, se pierde el ácido dipicolínico y el catión calcio pasa al cortex, donde neutraliza las cargas negativas; este hecho favorece con la contracción del cortex, la rehidratación del protoplasto y su hinchamiento; la mureina cortical se termina de hidrolizar. Las pequeñas proteínas SASPs se hidrolizan por la proteasa específica "GRP", que estaba inactiva y sus aminoácidos se utilizan para sintetizar. Los genes de la forma vegetativa, se transcriben a ARN por medio de la ARN polimerasa.

La germinación termina cuando la espora puede captar nutrientes del exterior y metabolizarlos. Se sintetiza ADN, el protoplasto crece aún más; se apone material a la pared de la espors para formar la pared de la célula vegetativa naciente, la cual emerge por una rasgadura polar o ecuatorial, de las cubiertas.

TOXINAS. Se pensó que la enfermedad era causada por las masas de microorganismos en los capilares los cuales agotarían el oxígeno y los nutrientes. Sin embargo ya Sterne en 1959, encontró que el hígado, puede estar oscuro e hinchado, aunque sus capilares contienen pocos microorganismos y los animales inoculados mueren aún si estaban inmunizados parcialmente o tratados con dosis bajas de antibióticos que eliminan o rebajan mucho la cantidad de bacilos de la sangre. Es decir que la enfermedad no se debe directamente a las bacterias sino a las toxinas producidas por estas. Las toxinas proteicas en general, son moléculas solubles secretadas por bacterias patógenas que actúan sobre la membrana o en el citoplasma de las células blanco en cuyo caso deben modificar las propiedades de permeabilidad de la membrana para alcanzar el citoplasma. Las toxinas carbuncosas, como muchas de las toxinas de otras bacterias y de plantas tiene un dominio, el B por el que se une a la célula y el A provisto de actividad enzimática y por ello tóxica. La mayoría de las toxinas proteícas adoptan una de estas dos estructuras incompatibles entre sí; una, con la estructura que presentan la mayoría de las proteínas de membrana, es decir hélices alfa hidrofóbicas y anfipáticas. La otra posibilidad es la de tener numerosas estructuras beta

capaces de combinarse con componentes de la membrana por oligomerización generando la suficiente hidrofobicidad para insertarse en la membrana y perforar la bicapa lipídica como hacen las porinas bacterianas; es la estructura que tiene toxina alfa estafilocócica, la protoxina antígénica protectora del carbunco, el antígeno protector soluble heptamérico de la bacteridia, la protoxina CytB, la protoxina antígenica protectora del carbunco, y el antígeno protector soluble heptamérico de la bacteridia.

El bacilo carbuncoso sintetiza y excreta, in vitro e in vivo dos toxinas compuestas dos a dos, por tres proteínas, antigénicamente diferentes codificadas por genes plasmídicos. Los pases secuenciales de cultivos a 42,5ºC, como hizo Pasteur para obtener su vacuna, elimina a unos 10 plásmidos (Mikesell y cols. 1983), Ezzeil y cols. 1985) suprimiendo la producción de PA y LF y con ello la virulencia. Las proteinas son: el antígeno protector (PA), el factor letal (LF) y el factor edema (EF).

El FACTOR EDEMA (EF) o I de 89.000 d, fue encontrado por Watson y cols. en 1947 en el líquido del edema, en el plasma y en los tejidos. Smith y Stanley, en 1955, lo extrajeron de sangre de cobaya en fase terminal. En la sepsis se encuentra, en la sangre, formando agregados, cuyas propiedades biológicas y serológicas dependen de su composición o configuración. Sargeant y cols. demostraron la identidad antigénica de las toxinas obtenidas in vitro e in vivo, pero esta mata más rápidamente y es más difícil de detectar que la obtenida in vitro, tal vez debido a los agregados. El EF no aumenta la respuesta de anticuerpos, aunque sea antigénico.

El FACTOR LETAL (LF) o LeTx o III de 90.000 daltones. Favorece el desarrollo del bacilo, ya que disminuye las defensas, con lo cual el B. anthracis invade la sangre. El LF es muy antigénico para la rata; sus anticuerpos protegen de la inyección de esporas y de toxina, aunque al cavia sólo lo protege de la toxina. El FL tiene tres dominios funcionalmente activos situados correlativamente en la estructura primaria de la proteina; el dominio de unión situado entre la Lys39 y la

Met242, el estabilizador entre la Leu517 a la Lys614 y el efector desde este punto a la Lys COOH-terminal. Si se inyecta a la rata una cantidad fija de PA y simultáneamente cantidades crecientes del factor letal, la rata muere tanto más rápidamente, cuanto mayor sea la cantidad de LF inyectada. En cambio, si se inyecta, a ese animal, una cantidad fija de LF a la rata y simultáneamente se inyectan cantidades crecientes de PA, disminuye la pervivencia hasta un tiempo mínimo, a partir del cual una dosis mayor de PA prolonga la vida. El LeTx es el principal responsable de la virulencia. El LeTx pasa desde la sangre al citoplasma celular en el que actúa como una zincmetaloproteasa alterando sus funciones, entre ellas la proteolisis de las proteinquinasas activadas por mitógenos, claves en la transducción. Shin y cols. (1999) vieron que la adición de inhibidores (quinacrina, p-bromofenacil bromuro, manoalide, butacaina) de la fosfolipasa A2 (PLA2) inhibe la citotoxicidad de la LeTx de modo dosis-dependendiente.Tambien la inhibe la genisteina inhibidor específico de la tirosin-quinase pero no la estaurosporina ni la H7 inhibidor de la protein-quinase C. Esto indica papel de la fosfolipasa A2 y la de la proteinquinasa en el mecanismo de la citotoxicidad sobre los macrófagos de la toxina letal. El FL inhibe la maduración meiótica del oocito de la rana inducida por la progesterona al impedir la fosforilación y la activación de la protein- quinasa MAPK activada por mitógenos, cortando por proteolisis el extremo NH2 terminal de los MAPKK 1 y 2, que no pueden activar el MAPK, alterándose la meiosis (Duesbery y cols. 1999). No se ha encontrado en las células tratadas un marcador de apoptosis.

El ANTÍGENO PROTECTOR (PA) o factor II, fue descubierto en 1904, por Baill. Pesa 83.000 daltones. Es inmunógeno, protegiendo a la rata y al cobaya de la inoculación de esporas, pero no evita la acción de la toxina en las ratas Es como su protoxina, un heptámero provisto de numerosas láminas beta. Dispone de cuatro dominios funcionalmente activos, uno de ellos que comienza con lisina 166 (que tiene un NH2 libre) al unirse al receptor rompe proteolíticamente al PA y juega un papel importante en la interacción con LF o EF para formar los correspondientes complejos tóxicos y forma un cauce hidrófobo para que

entren LF o EF. El dominio para el receptor, empieza en la Leu663 hasta el COOH-términal. Baillie y cols. (1998) utilizaron el fago del B subtilis, el Phi 105 para obtener PA.

ACTIVIDAD DE LAS TOXINAS DEL ANTHRACIS. El PA activado es esencial en la génesis de la enfermedad. La activación, como la de las exotoxinas diftérica y la A de las pseudomonas, la hace las proteasas del organismo infectado, que cortan al PA unido al receptor específico de los macrófagos o bien libre en el suero. La proteasa con furina C-terminal (Gordon y cols. 1997), necesita que haya arginina en las posiciones -1 y -4 para poder reconocer al substrato, al que corta en las secuencias RKKR, RQPR, y RVRR, respectivamente, Como las células furin-deficientes conservan alguna sensibilidad al PA y a la toxina diftérica es evidente que hay otras proteasas celulares capaces de activar a las toxinas. La proteasa PACE4, requiere que haya aminoácidos básicos en las posiciones 1,2, y 4 y puede reconocer RAAR y en menor grado al KR y al RR. La PACE4 está en el exterior de las células y tiene papel en la activación proteolítica de la PA. Si el PA se activó al unirse al receptor queda adherido a este un fragmento de 63 kd, al cual se unen el EF o el LF. Si se activa el PA unido al EF o al LF en el suero, al activarse se une al receptor (Brossier y cols. 2000).

Es posible que in vivo se una el PA completo a los otros dos factores y una vez formado el complejo, una proteasa sérica corte al PA uniéndose el complejo activado al receptor del macrófago. Los macrófagos pasan los complejos tóxicos PA-EF y PA-LF a los endosomas,vesícula ácida, desde donde se transloca al citoplasma de la célula blanco en donde ejercen su acción.

Los componentes aislados no pero las asociaciaciones de PA + EF y la de PA + LF, a concentraciones inferiores a 1 μg/ml suprimen, el estímulo que los lipopolisacáridos o el muramil-dipéptido ejercen sobre la producción de superóxido en los PMN expuestos a la N-formilmetionil-leucil-fenilalanina. El complejo PA-FL tiene la estructura de las metaloproteasas aunque no tiene actividad enzimática.

El complejo PA-FE es una adenilato ciclasa calmodulina dependiente que aumenta el AMPc y causa el edema. La asociación de la

EF con la LF es sinérgica aumentando la toxicidad. La toxina inhibe la fagocitosis. Ningún componente de la toxina modifica la quimiotaxis, pero la asociación de PA + EF o la de los tres componentes estimulan la quimiotaxis. El aumento de AMPc de los PMN, inhibe la fagocitosis medida por la inducción de la respuesta inmunoluminiscente y por microscopio de fases y electrónica (Ignaro y cols. 1974, 1975). La asociación PA + LF es letal para los macrófagos (Lepla y cols., 1985). El FL actúa por medio de los macrófagos, ya que su eliminación hace insensible al ratón a la LeTx.

Cuando hay bajos niveles de FL se induce la producción de macrófagos y la de las citoquinas TNF y la de la beta III que causan shock y la muerte súbita que aparece en los enfermos; sin embargo Shin y cols. (1999) no encontraron que los macrófagos del peritoneo del cavia en cultivo primario expuestos al FL sintetizan mucho óxido nítrico. Si los niveles de LF son altos, los macrófagos producen grandes cantidades de intermedios reactivos de oxigeno, aunque el pretratamiento con antioxidantes como la melatonina o con la dehidroepiandrosterona (DHEA) no evita la citotoxicidad, ni la "explosión" de los macrofagos. Cuando hay suficiente cantidad de LeTx los antibióticos no son eficaces.

EXPRESIÓN DE LOS GENES DE VIRULENCIA. El operón del anthracis está formado por tres genes plasmídicos el cya, el lef, y los pag (el pagA codifica al PA), que clonaron Fuet y cols. (2000). son muy similares a los que tiene el operón sigB del Bacillus subtilis Las secuencias nucleotídicas y el orden de sus tres genes,son muy similares a la de los ocho genes que tiene el operón del B. subtilis. El gen codifica un factor de transcipción, que produce el factor sigma (B) del estrés general y dos proteinas de su red regulatoria la RsbV y la RsbW. regulado por un promotor.

Un mismo gene regulador, el regulón (gen cuya misión es optimizar la producción de las enzimas que participan en el crecimiento y en metabolizar substratos no preferentes), el atxA. (que también tiene la E. coli) situado en el plásmido residente pXO1 de 185-kb. Activa en trans al atxA. Vodkin y cols. (1983) vieron que una cepa curada disminuye, al menos 2.500 veces la producción de PA. La clonación de un fragmento

de 6 kb del plásmido pxol por medio del vector EpBR322 hace que la bacteria clonada produzca PA pero la produce en mucha mayor cantidad si se clona en un Bacillus que si se hace en la E. coli. El atxA no se activa por el nivel de la relación CO2/bicarbonato pero en medios cuya tasa de CO2/bicarbonato es alta sextuplica su expresión al pasar de 28 a 37ºC (Dai y cols. 1997). El gen AtxA se expresa por una proteina de 53 kD, que regula a los tres genes que codifican las toxinas y al menos la de un gene necesario para la síntesis de la cápsula. La mutante atxA nulo exhibe fenotipos no relacionados con la síntesis de la toxina y de la cápsula que crece pobremente en medios mínimos, pero en cambio esporula más eficientemente que la cepa original (Hoffmater y cols.1999).

El gen atxA activa al gen pagA que codifica el PA el cual se cotranscribe con un gen de 300bp gene, el pagR, codificador de una proteina que tiene algunas secuencias similares a las de los genes reguladores de otros microorganismos. Sin embargo el aumento del número de copias de AtxA no aumenta la activación de los pag, lo que sugiere que existe, al menos, otro factor regulador del pag y que las proporciones es relativas de semejante factor(s) y AtxA son importantes para la expresión óptima del gen de toxina óptima.

El pagR reprime la expresión del pagA, del atxA y controla la expresión de varios genes. Un anti-AtxA(His) obtenido inyectando a animales con AtxA procedente de la E.coli permite descubrir el AtxA del anthracis.

El EF se codifica en forma inactiva por un gen procedente según Lepola y cols. (1985), de células eucariotas. El EF activo, solo o con el PA, al unirse a un receptor de la superficie celular, activa a la adenilciclasa Ca2+/calmodulindependendiente que produce AMPc y calmodulina; solo la toxina de la B. pertussis activa también a la adenilciclasa.

Price y cols. (1999) identificaron cinco mutaciones puntuales, tres sinónimas y dos sin sentido. La ingeniera genética ha logrado, por intercambio de mutaciones puntuales de los genes de los componentes de las toxinas o por deleciones, modificaciones de la LF metaloproteasa, de la actividad adenilato ciclasa de la EF o de los dominios funcionales de la PA.

SUSCEPTIBILIDAD Hay una inmunidad de especie que hace que los animales no sean susceptibles a la enfermedad. Hay inmunidad natural debida a la fagocitosis por los PMN (los macrófagos, actúan en la patogenia). Todo lo que disminuya la fagocitosis favorece la presentación de la enfermedad. La cápsula impide la fagocitosis y por eso las cepas acapsuladas no provocan la enfermedad. Pasteur hizo a las gallinas susceptibles sumergiendo sus patas en agua fría que disminuye la fagocitosis. Al menos en los ratones las deficiencias del C5 del complemento disminuyen la resistencia.

Los linfocitos T citotóxicos (CTL) reconocen a los antígenos derivados de proteinas expresadas endogenamente o presentadas en la superficie celular dentro del complejo del antígeno mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I Como los CTL son antivíricos y antitumorales es importante lograr su estímulo. Las proteinas exogenas no suelen estimular a los CTL porque esos antigenos siguen la via de las MHC de clase II. Varias toxinas se translocan es decir cambian de MHC en el citosol en donde se realiza su citotoxicidad. El conocimiento de estas toxinas y de sus dominios permitirá producir proteinas modificadas, incluso haciendolas portadoras de otros antígenos que no sean tóxicas pero que retengan la capacidad de translocarse en citosol.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas microbiológicas clásicas son: la tinción de productos de la pústula maligna y un Giemda o un Gram reforzado en extensiones de sangre en las formas pulmonar, gastrointestinal o septicémica.

Cultivo de muestras, especialmente de sangre Los medios ordinarios no suelen permitir el crecimiento, siendo el mejor medio la sangre de bóvidos a 37°C.. Ya se observa el crecimiento a las 6-24 horas. La forma de las colonias y la inoculación por picadura dan una segura pista pero para ello debe estar alertado el laboratorio para emplear medios especificos.

Es mejor que el cultivo la inoculación de muestras con esporas o bacterias a animales de laboratorio especialmente a ratones y cobayas. Si

el material está contaminado como tejidos en putrefacción, la tierra o el polvo se puede tratar con detergentes, que además desengrasan; la escarificación es la mejor vía para material contaminado, pues el anthracis penetra más facilmente que otros microorganismos. A los animales se les puede inyectar previamente suero contra clostridium formadores de gas como el welchii,el septicum y el oedematiens. Si el inóculo contiene anthracis, los animales mueren en 2-3 días; su bazo esta hipertrofiado y oscuro con muchísimos bacterias en sangre y vísceras; si los animales no mueren se clasifica la bacteria como B. cereus o B. anthracis similis.

La serologia permite hacer el diagnóstico retropsectivo En el 80 % de los casos cutaneos y orofaringeos se encuentran anticuerpos.Baltenau y cols. aplicaron la intradermorreacción para hacer el diagnóstico varios años después de la infección, inyectando liquido del edema provocado en el conejo o en el cavia; la respuesta es tanto mas fuerte cuanto mas antigua fuera la lesion carbuncosa. Las personas Mantoux positivas dan una respuesta positiva debil. Los cientificos rusos obtuvieron un antígeno la anthtacina utilizable para la prueba intradérmica.

La busqueda de la bacteridia en el suelo requiere usar las técnicas bacteriológicas usando la serologia, la aglutinación, la inmunfluorescencia y la inmunoradiometría indirecta permiten diferenciar al B. anthracis del cereus común en la tierra. La reacción miostagmínica o termoprecipitación de Ascoli se ha usado para determinar la contaminación de pieles u otros productos biológicos, incluso putrefactos. Se adiciona en un tubito de precipitados, 0,5 ml de solución de precipitinas contra la bacteridia a 0,5 ml de SS en la que se suspende triturado de los órganos, hervido durante cinco minutos y filtrado en caliente y dejado enfriar. Se dejan en contacto diez minutos a temperatura ambiente; en caso positivo de forma un anillo en la unión de los dos reactivos

Para determinar la contaminación con esporas en caso de agresión, se deben tomar muestras de las fosas nasales, de la cara y del cuero cabelludo, lugares en los que se deposita el mayor número de esporas según encontraron Granice y cols. (1999), en monos que expusieron a un aerosol con esporas.

Es importante disponer de pruebas rápidas dada la urgencia de instaurar inmediatamente un tratamiento eficaz, cuando se sospecha que el aire contiene esporas de carbunco o que ya ha entrado en las vías respiratoria o digestiva, pues en su defecto hay que tratar a los afectados ante la menor sospecha. Ramisse y cols. 1999 evaluaron la distribución de la secuencia Ba813 del ADN del cromosoma presente en las especies de Bacillus. La Ba813 estaba sistemáticamente en 47 cepas de B. anthracis, y solo en en el 5% de 60 cepas de Bacillus no anthracis (tres cereus y un thuringiensis), aunque también se encontró el marcador en Bacillus sp. aislados que eran abundantes en suelo de lugares en donde habian ocurrido brotes de carbunco.La PCR puede detectar genes plasmídicos de la bacteria y de la espora y amplicones. La PCR-ELISA permiten reconocer al Bacillus anthracis del suelo usando placas recubiertas de streptavidina y con nucleotidos. Su sensibilidad es de 100 fg de ADN es decir menos de 10 esporas por 100 g de tierra. La inmunofluorescencia directa, tratando el material con globulina anticarbuncosa fluorescente, permite demostrar en diez minuitos la presencia de la bacteria. y fluorescencia permite diagnosticar en diez minutos la presencia de B anthracis. El ELISA enzimático es otra posibilidad. Prometedora es la cromatografía rápida con anticuerpos monoclonales frente a diversos posibles agresivos biológicos (Hand Held Test Kit). Hay un sistema a base de laser transportado por el aire que detecta las nieblas biológicas capaz de analizar y medir el contenido en ADN y en ATP e identificar con inmunoanálisis el microorganismo. Estos dispositivos se pueden instañar en vehículos y hasta en aviones no tripulados. Debe haber médicos centinela capaces de identificar rapidamente los primeros casos de enfermedades que pueden ser consecuencia de agresiones.

Al tomar las muestras y al manejar cultivos o animales inoculados etc., los laborantes deben protegerse para evitar el contagio y la dispersión de la bacteria que esporulará en el medio.

PREVENCIÓN

En los animales, la prevención se rige por los artículos 229-235 del Reglamento de epízootias. España está exenta de carbunco animal, lo

cual no quiere decir que esté erradicado el proceso. Curiosamente, Jones (J Appl Microbiol. 87: 189:1999) decía que el carbunco sigue siendo problema en ESPAÑA , Grecia, Turquia, Albania y Rumania. Si aparecieran casos en animales deben declararse a la autoridad sanitaria, por medio del veterinario y hacer la encuesta epidemiológica, investigando los establos, corrales, encerraderos, pastos y terrenos en donde hayan estado animales enfermos.

Es básico, delimitar los focos enzoóticos, cercandolos si es posible, impidiendo que pasten en él los animales salvo tal vez los équidos más resistentes vacunados. Los animales enfermos y los sospechosos de estarlo deben aislarse por separado y vigilarlos tomando la temperatura rectal inmediatamente antes del ordeño, aislando a los febriles y esterilizando, en todo caso, su leche y debe investigarse si los animales que hayan muerto de forma súbita o inexplicada han podido tener carbunco.

Las cuadras, mataderos, etc., en donde hayan estado animales enfermos, deben desinfectarse; la paja, el estiércol, las vendas y textiles que los hayan tocado animales enfermos deben ser quemados en el propio establo, si no representa riesgo de incendio, antes de la desinfección, para evitar que la materia orgánica inhiba a los desinfectantes. Los desinfectantes útiles son los oxidantes como los hipocloritos o el formol. En la isla de Gruinard, contaminada intencionadamente en la Segunda Guerra Mundial, se trataron unas 4,1 hectáreas (el 2 % de la superficie total) con formol al 5 % disuelto en agua de mar.

Se deben sacrificar a los animales enfermos sin abrirlos para evitar la salida de la bacteria. En Inglaterra está penado abrir los cadáveres de esta enfermedad. Los cadáveres deben incinerarse o saponificarse, y, si no es posible, se les debe enterrar a más de 2 m de profundidad, cubriéndolos con cal viva y, en su defecto, con aceite, en lugares donde no se produzca contaminación del agua ni puedan ser sacados por los animales carroñeros. Si algún animal ha sido enterrado superficialmente, debe sacarse y enterrarse profundamente con las precauciones dichas. El mismo tratamiento debe hacerse en las carcasas y otros restos.

La carne no debe ser aprovechada en ningún caso. Solo los cerdos que padecen una forma limitada de carbunco en los ganglios

mesentéricos, se podra utilizar su carne y vísceras, en las que la bacteria está ausente, previamente higienizas.

El Reglamento Español de epizoótias considera extinguido un foco cuando no han ocurrido casos durante 15 días después del último presentado, norma que sólo es válida si no se produjo contaminación del suelo. En los focos enzoóticos, debe vacunarse al ganado lo antes posible, antes de que hayan transcurrido 10 días de haberse declarado la epizoótia. Debe controlarese las pieles, lanas, etc., que solo deben circular si proceden de mataderos autorizados.

Debe efectuarse una vigilancia sanitaria de los animales, pieles, lanas, etc., importadas. La mayoría de los 483 casos humanos ocurridos en Estados Unidos, entre 1945 y 1955, se debieron a materias contumaces importadas sin tratar. Los anglosajones llaman wet-hides (cuero mojado) a los animales sacrificados presumiblemente sanos y dry-hídes (cueros secos) para los que han muerto por enfermedad, a veces por carbunco. En 1921 se abrió en Liverpool la primera estación paratratar las balas de lana y pelos, que persistió al menos en 1971. Las pieles se deben desinfectar manteniendolas siete días en cubas con lechada de cal adicionada con sales arsenicales o con el método de Seimour-Jones con sublimado y ácido fórmico, o con el de Schttfroch a base de clorhídrico diluido, técnicas que no alteran el curtido. También pueden tratarse con vapores de formol o inmersión en formalina o con hipoclorito. La beta-propiolactona es un buen esporulicida, pero es cancerígeno. Mejor resultado daría el óxido de etileno que destruye las esporas. La depilación con sulfitos y sales arsenicales es también un método aplicable. En algunos lugares, como Melbourne, se aplican radiaciones ionizantes usando una fuente de cobalto 60, que produce 150.000 Ci.

Las lanas, crines y pelos se pueden esterilizar una vez lavadas durante 10 minutos en carbonato sódico al 0,27 % a 40º'C. Se escurren con rodillos y se lavan nuevamente durante l0 minutos con una solución al 6,6 % a 40º C se escurren de nuevo y se pasan dos veces a un baño de formol al 2 % a 40ºC se enjuagan con agua fría durante 3 minutos y se secan en el horno a 120ºC durante 7 minutos, sacándolos en seguida para evitar que se chamusquen.

También se pueden esterilizar en la autoclave a 120ºC durante 3 horas, pero este tratamiento estropea mucho el material.La harina de carne y huesos «verdes» deben someterse a 150º'C.

Los animales enfermos pierden rápidamente su secreción láctea, pero los bacilos y las esporas pueden contaminar a otros animales. La esterilización de la leche destruye las esporas (la pasteurización solo a la forma vegetativa).

Se debe impartir la adecuada educación sanitaria del personal que, por razones profesionales, está en riesgo sobre el modo de manejar los materiales y en todo caso debe trabajar protegido con mascarilla, guantes y mono cuidando especialmente que no se contaminen las heridas que pudieran existir. Los locales en los que haya animales enfermos y en las industrias que manejen productos animales que pudieran contener esporas o en los que se ha manjeado esporos o se han contaminado con fines terroristas deben ser dsinfectados con hipoclorito usando lejia comercial 5 g de cloro por litro distribuida por personal competente y protegido, especialmente los ojos, dada la toxicidad de este producto.

Estos locales deben ventilarse con presión negativa y captación de polvo, su suelo y paredes deben ser fácilmente lavables y deben disponer de lavabos y duchas en número suficiente y los trabajadores emplearlas después de la jornada.

La desinfección de los locales en donde haya habido animales enfermos, afectados, la destrucción de los animales enfermos y del material contaminado y la aplicación de medidas sanitarias apropiadas en los mataderos y fábricas lecheras garantizarán la inocuidad de los productos de origen animal destinados al consumo humano.

Si hay un caso humano debe hacerse la declaración de la enfermedad con comunicación al veterinario. Se debe establecer un aislamiento relativo, pues no se produce la transmisión de hombre a hombre, y evitar la contaminación del personal y la entrada de artrópodos. El tratamiento disminuye el tiempo de eliminación de los microorganismos.

El carbunco es una enfermedad profesional. Está incluida en los Anexos de los Decretos de Enfermedades Profesionales de 1947 y 1961. Por ello, el empresario debe comunicar antes de 10 días a la Inspección

Provincial del Trabajo la baja del operario, y el médico de empresa lo ha de hacer a la Caja Nacional de Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales. La Reglamentación Nacional del Trabajo en Curtidos de 1946 estableció medidas para sus afiliados.

La Orden Ministerial del 12-1-1963 de Trabajo que establece las normas para el reconocimiento, diagnóstico y calificación de enfermedades profesionales, dice que el carbunco, da derecho a reparación por el seguro cuando haya sido adquirido por contacto durante el trabajo con animales enfermos o sus cadáveres, manipulación de sus restos, comercio y manufactura de pelos, lanas y pieles, sea cual fuere el cuadro clínico. En las normas figura el examen de pieles o pelo, por la reacción de Ascoli en tenerías y fábricas de brochas y pinceles, donde haya habido algún caso. El Código Zoosanitario Internacional considera que el carbunco debe ser de declaración obligatoria y que para la exportación de rumiantes, équidos y cerdos y sus productos se debe exgir el Certificado veterinario internacional que esos animales o los animales de los que proceden sus productos, no tenían síntomas durante los 20 días anteriores , que procedian de explotaciones estaba libre de la enfermedad durante 20 días y que habían sido vacunados antes de 20 días y menos de 6 meses

VACUNA. La inmunización debe proteger de las proteinas que intervienen en la germinación de la espora e incluso contra proteinas estructurales, y de forma especial contra el PA, que provoca inmunidad antitóxica a la que contribuyen en menor grado, los factores letal y el del edema como lo confirmaron Tvins y cols. (1966) en cepas carentes del plásmido pXOl o del pXO2. Brossier y cols. 2000 encontraron que el compleejo LF-PA es necesario y suficiente para que se produzca una buena respuesta de anticuerpos contra el LF, sin que se necesite que el LF esté activado, ni unido a la superficie de la bacteria. Hay que tener en cuenta que los anticuerpos antitóxicos no tienen efecto sobre las bacterias capsuladas.

Se dispone de tres vacunas muertas que reducen en un 80% el riesgo en los vacunados frente a la inoculación de la bacteria, sea cual fuere la via de administración de las vacunas, que causando cinco veces

mas reacciones adversas, aunque de pequeña importancia, respecto a los animales a los que se administró placebo. Es posible que se haya desarrollado con fines de agresión variantes frente a las cuales no protegen las vacunbas actuales.A esto atribuyen algunos que en USA no se vacune a la población pero pienso que sería una medida desmesurada.

Al parecer fue Henri Toussaint quien obtuvo la primera vacuna, con bacteridia atenuada, pero difundió poco su descubrimiento; le corresponde a Louis Pasteur el honor de haber obtenido la primera vacuna que fue la anticarbuncosa, en 1881 a base de una cepa virulenta, capsulada anesporulada, atenuada por el calor. La primera inoculación la hacía con cultivos de 48 horas. La dosis para las vacas era 0,25 ml y para las ovejas, 0,15 ml. Pasteur vacunó por primera vez a 48 ovejas, 2 cabras y varias vacas en la granja de «Puilly le Fort», en 1881, ante la Sociedad Agrícola de Melun. Esta vacuna fue ensayada por Gregorio Arroz, veterinario de Obanos (Navarra), al año siguiente. La vacuna protegía, pero si la atenuación era insuficiente, mataba al animal y aumentaba la diseminación del proceso, y si era excesiva, no inmunizaba. Soberheim aumentó la seguridad adicionando a la segunda dosis suero anticarbuncoso. En 1920 se empezó a vacunar tímidamente con la vacuna Pasteur, y en 1927 se sustituyó la vacuna Pasteur por la cepa atenuada 34 F2, llegandose en 1950 a tener vacunados al 96,2% de las cabras y ovejas de Francia. Desde 1950 no ha habido ningún caso hurnano y desde 1968 ninguno animal. Se siguió vacunando para impedir la reaparición de casos contagiados por los suelos contaminados, pero se fue restringiendo la vacunación hasta 1973 en que se suprimió. La vacunación logró erradicar el carbunco en Chipre. En esta isla con unas 500.000 cabezas de ganado lanar y cabrío, que pastaban dispersos por la isla generalmente en lugares apartados. La enzootia que mataba anualmente unas 50.000 cabras y ovejas. La enzootia era debida al abandono de los cadáveres de los animales a los buitres y otros animales, pues enterrarlos era un trabajo pesado, ya que el suelo es rocoso. La vacuna no debe aplicarse sino 15 días después, como mínimo, de haber aplicado suero anticarbuncoso.

Se han obtendo vacunas con esporos, llamadas atenuadas, por proceder de bacilos atenúados. Soberheim atenuó con suero anticarbuncoso y Personeus y cols., con saponina, en su vacuna

Carbazoe. El Instituto Pasteur de París produjo una vacuna de esporas, para bóvidos, cuya atenuación es semejante a la de la segunda dosis de Pasteur. Las vacunas con esporas, supone manejar estas con riesgo para laborantes y el de contaminar la tierra, por lo que no deben fabricarse. El Pasteur obtuvo una vacuna de esporas procedentes de una bacteria avirulenta, válida para varias especies animales con una sola inyección de 0,50 ml para los bóvidos y 0,25 para los demás animales a partir de la tercera semana de vida y en los potros a partir de los dos meses; los animales deben quedar en reposo unos cuatro días después de la vacunación. No deben vacunarse las hembras gestántes; la vacuna produce una ligera disminución de la secreción láctea. La vacuna más utilizada en la actualidad es una suspensión de esporas vivas de la cepa avirulenta Sterne. Una cepa isogenica con la anterior sintetiza LF y EF, atóxicos es un candidato seguro (2001) para ser usado como vacuna. Se han obtenido vacunas recombinantespara poner una sola dosis transformando las cepas DeltaANR y la DeltaSterne, no capsuladas no toxigénicas de Bacillus anthracis, con cuatro diferentes plásmidos recombinantes que expresan el PA con varias intensidades. Su eficaia es paralela al título de anti-PA logrado. La cepa Sterne recombinante se usa para vacunar a los bóvidos La bacteria desprovista del gen del FL no mata a animales y es tan protectora como la cepa Sterne. El B. anthracis que expresa un antígeno exógeno controlado por un promotor inducible in vivo produce inmunidad celular y humoral. Los científicos de la URSS usaron una vacuna a base de esporas atenuadas para animales y para el hombre vacunando por escarification, por inyección subcutanea o por aerosol cuya actividad valoran con el anthraxin. Los trabajadores de la factoria militar de Sverdlovsk estaban protegidos con una vacuna atenuada pues Jackson y cols. (1998) recuperaron ADN de 11 trabajadores que habían fallecido en la epidemia de 1979 en el que la PCR encontró genes de la toxina y del antígeno capsular de una capa de vacuna atenuada y de la bacteridia silvestre lo cual parece indicar que la protección fue insuficiente tal vez por la entrada masiva de esporas. Shlyakhov y cols. (1994) vacunaron a 2596 personas con una vacuna viva humana (HLAV) por vía hipodérmica por escarificacion, y por aerosol que positivizó a los 2-6 días, la intradermoreacción con anthraxina, sensibilización que fue aumentando exponencialmente hasta el día 15

manteniendose constante hasta el vigesimo día, a partir del cual disminuyó mucho la positividad tal vez por destrucción de macrofágos por el factor letal quedando positivos al cabo de un año solo el 22 al 35 %.

La vacuna a base de esporas recombinante parece ser mas eficaz que la obtenida con las formas vegetativas. Cohen y cols. (2000) obtuvieron varias vacunas con bacilos no capsulados muy atenuados capaces de formar esporas, no toxinogénicos que expresaban distintos niveles de PA recombinante (rPA), el cual conservaba las caracteristicas del PA original. Una sola dosis de 5 x 10^7 esporas de la cepa MASC10, que expresa al menos 100 microgramos por ml de rPA, inyectados al cobaya, determina altos titulos de anti PA que persisten al menos 12 meses, protegiendo al animal de la inyección de esporas de la cepa Vollum letal. El uso de Lactobacillus, comensal intestinal, como vector de genes codificadores del PA, inmunógeno atóxico seria una vacuna segura administrable por vía oral, productora de IgA. Ya se ha logrado en el Lactobacillus casei una gran expresión intracelular del PA.

La vacuna anticarbuncosa animal se puede mezclar con la antibrucelósica. También se puede aplicar simultáneamente con la vacuna contra el carbunco bacteridiano producido por el C. chauveii, pero usando jeringas diferentes e inyectándola en otro lugar, para evitar que el formol de la antichauveií altere las esporas de la vacuna carbuncosa.

Schlingman y cols. obtuvieron una vacuna química a base de antígeno protector precipitado por alumbre. La vacuna clásica es el filtrado estéril exento de proteinas, del supernadante de un cultivo de la cepa V770-NP1-R (acapsulada no proteolítica) que contiene el PA y algo de los factores letal y el del edema adsorbida en hidróxido de aluminio. Beznosov y cols. (1997) extrajeron una proteína de superficie de 92 kD de bacterias vegetativas de B.anthracis cepa STI-1 atenuada, con 3% de lauril-sarcosilato sódico a 4ºC, que purificaron por cromatografía de adsorción en hidroxiapatita; inyectada con el adyuvante de Freund, en ratones blancos, reveló buenas perspectivas para su uso como vacuna química. Las vacunas químicas se emplean para proteger a profesionales muy expuestos. Se administran 0,5 ml con la pauta clásica de 0, 2, y 4 semanas repetidas a los 6, 12 y 18 meses seguida de dosis de refuerzo

anual mientras dure la alta exposición, pero la protección es pequeña.. Ensayos en rhesus indican que protege, pero se ignora si será eficaz ante la inhalación de esporas. En caso de agresión con esporas, despues de dar la quimioprpfilaxis, se puede administrar una serie vacunal a las 0, 3 y 4 semanas, Las FAS de USA se empezaron a vacunar en 1997 con la vacuna adsorbida (AVA), que no tiene efectos adversos importantes pero que curiosamente da más reacciones locales en las mujeres. Se ha obtenido PA atóxico en el B. subtilis utilizable para vacunar.

Las vacunas actuales no constituyen el ideal son caras requieren repetir las dosis y pueden causar efectos colaterales transitorios en su mayoria y no protegen completamente contra todas las cepas de anthracis.

Vacunas con PA. Williamson y cols. (1999) obtuvieron una vacuna con el PA, como principal inmunógeno capaz de inducir un título, cuyo log es superior a 10^4 de IgG, la mayoría IgG1 en ratones C57B16 y Balb/c lo que indica que la respuesta se debía predominante a la Th2. La inoculación del plásmido codificador de PA al ratón Balb/c produce IgG a títulos cuyo log no supera 10; el título aumenta ligeramente con una inyección de recuerdo pero si esta inyección era de rPA, se produce un significativo y rápido aumento de la IgG. La inoculación del plásmido pudiera ser un mecanismo para aumentar la respuesta al PA. La inmunización de macacos rhesus con una sola dosis de 50 microgramos de PA recombinante con diversos adyuvantes, causó proliferación linfocitaria y anticuerpos IgG e IgM neutralizantes de la citotoxicidad con títulos máximos a las 2 y 45 semanas. A las seis semanas la exposición a aerosoles con 93 DL_{50} de esporas virulentas demostró una protección superior al 90%. (McBride y cols. 1998)

TRATAMIENTO. El tratamiento debe ir dirigido a eliminar a la bacteridia, evitar la diseminación,la sepsis y el efecto de las toxinas. Antiguamente se usaba el suero de Sclavo,cuyo efecto era piroterápico, luego el neosalvarsán que por eran ni antibacterianos ni antitóxicos. Los antibióticos sólo actúan sobre los microorganismos, sin detener el progreso de la enfermedad, ni el edema ni la toxicidad, incluido el edema una vez que se ha producido suficiente toxina por lo que debe los antibióticos deben administrarse precozmente. Está contraindicado hacer

escisiones o exéresis de las lesiones. El estado general más que el aspecto de la lesión es lo que debe guiar la terapia. Cuando hay que tratar pocos casos es mejor utilizar la vía venosa para los antibióticos. Para el carbunco cutáneo bastan pautas de diez días, pero para el carbunco pulmonar debe mantenerse 60 días. La penicilina, introducida en 1944 por Murphy y cols., bajó la letalidad de 15-20 al 0,6. Ya no son activas las dosis de 10.000 U cada 3 horas. Espectacular es la administración intravenosa por goteo de 3-5 millones de U de penicilina, repitiendo esa misma cantidad cada 4 horas durante 48 y siguiendo luego 3 o 4 días con 1.500.000 U. También es útil iniciar la terapia con la inyección intrmuscular de 900.000 U de penicilina-benzatina y 300.000 U de benzilpenicilina, y seguir aplicando cada 6 horas 250.000 U de bencilpenicilina, durante 48 horas. Para los menores de 12 años 50.000 U IV por kilo de penicilina G. Tambiém puede usarse la amoxicilina Estas pautas eliminan a los microorganismos de la pústula, pero para mayor seguridad algunos aconsejan seguir con 250 mg por vía oral 4 veces diarias durante 4-5 días más, y si había edema grave, puede asociarse una inyección diaria de terramicina retardada. En pacientes alérgicos a la penicilina o si la bacteria es resistente, deben usarse antibióticos de amplio espectro, como la doxicilina a dosis de 100 mg intravenosa dos veces al día, habiendose demostrado su eficacia en monos. También son eficaces la eritromicina, También son eficaces la eritromicina, el cloramfenicol, la vancomicina, y varias cefalosporinas, aunque no las de la tercera genberación. El tratamiento del carbunco cutaneo protege de la septicemia pero no evita la formación de la escara.

No son eficaces las cefalosporinas de tercera generación.La doxicilina a dosis de 100 mg intravenosa os veces al día, es la mejor tetraciclina habiendose demostrado su eficacia en monos. También son eficaces la eritromicina, a dosis de 0,5 g o más cada 4 horas, el cloramfenicol, la vancomicina, y varias cefalosporinas, aunque no las de la tercera genberación. El tratamiento del carbunco cutaneo protege de la septicemia pero no evita la formación de la escara. No son eficaces las cefalosporinas de tercera generación.el cloramfenicol, la vancomicina, y varias cefalosporinas, aunque no las de la tercera generación. El tratamiento del carbunco cutáneo protege de la septicemia pero no evita la formación de la escara. El mejor antibiótico es la ciprofloxacina 400

mg IV cada 12 horas para mayores de 16 años y adultos. No se aconseja dar fluoroquinolonas en menores de 16 años por la posibilidad de producir artropatía permanente pero si se desconoce la sensibilidad de la cepa en cuestión a los antibióticos debe iniciarse el tramiento con ciprofloxacino a dosis de 20-30 mg/kg/dia IV en dos administraciones sin pasar de 10 g diarios. El ciprofloxacino, medicamento de elección se puede utilizar en España para tratar el carbunco pero la FDA aún no ha incluido esta enfermedad en las indicaciones de este antiótico.El tratamiento con ciprofloxacino cuesta 35.000 ptas y con peniclina 60.000 ptas. El tratamiento se completará con la rehidratación en el edema maligno y en las formas gastrointestinal y septicémica, monitorizando los líquidos y los electrólitos y en especial al iniciar los antibióticos por la liberación brusca de toxinas. Oxigenoterapia, medidas antishock y corticoides en las formas meníngeas o con gran edema. Se efectuará traqueotomía precoz antes de que aparezca el edema laringeo, que haría difícil la operación. Como es posible que entren esporas tetánicos a través de la pústula debe hacerse la prevención de esta enfermedad.

Quimioprofilaxis. A las personas que puedan haberse contaminado con carbunco se les debe iniciar quimioprotección y hacer quimioprofilaxis (mejor sería decir quimioprevención) inmediata, pues si aparece la clínica sistémica, los antibioticos tienen poca efectividad. Puede hacerse con 300.000 U de bencilpenicilina y 900.000 U. de benzatina, o mejor con 100 mg de doxiclina o con 500 mg de amoxicilina (si la cepa es sensible a los beta lactámicos) pero mejor es al menos iniciar la quimioprotección con ciprofloxacino o con otra fluoroquinolona pues es posible que se hayan empleado cepas resistentes a beta lactámicos y a terraciclinas. En los niños se aconseja 20 a 30 mg por kilo en dos dosis diarias sin pasar del gramo; se le pude dar 40 mg por kg de amoxicilina si pesa menos de 20 kg y si más como los adultos. Como los antibióticos impiden que se produzca la respuesta inmune es posible que el esporo sin germinar persista al menos 60 días por lo que debe pasarse a la administración oral de antibióticos cuando sea posible durante sesenta días

PRESENTE. La GUERRA BIOLÓGICA. Mientras que el carbunco natural si se mantienen las medidas preventivas que tanto éxito ha proporcionado a la veterinaria, el carbunco podría ser considerada como una enfermedad en vía de erradicación, ha adquirido una inquietante realidad ante la eventualidad de su uso como agresivo, Ante una guerra, los sanitarios debemos en primer lugar evitar que se produzca y estar alerta por si produce una agresión. La amenaza nuclear es la más peligrosa, pero la menos probable, a la que sigue la guerra con armas convencionales. La guerra química dispone de una variada y versátil panoplia de agresivos fáciles de emplear, sin dañar los recursos. La biológica ofrece medios para extender los efectos a poblaciones no atacadas y tampoco afecta a instalaciones y bienes. Los microorganismos conocidos que se piensa pueden ser utilizados como agresivos más temidos son el virus de la viruela (de los que se conservan cepas en el Reino Unido y Rusia), las brucellas, la Francisella tularensis, la Yersinia pestis, etc que en cantidades pequeñas pueden causar efectos muy grandes, son relativamente resistentes en las condiciones de empleo. Se piensa que las esporas resistentes al medio, son fáciles de transportar y de diseminar serían candidatos para ser empleados como agresivos. Los agresivos químicos suelen buscar efectos inmedaitos para romper el frente,desmoralizar al enemigo etc., mientras que los bacteriológicos requieren tiempo para actuar por lo que son menos útiles para el frente pero más utilizables contra la población civil. La contaminación del agua y aún mejor la dispersión de esporas en el aire mediante aerosoles o polvo de la talla deseada, lograda por diversos artificios. (los aspersores agrícolas originan partículas de 100 micras que caen enseguida al suelo).

El carbunco es uno de los agentes que se ha pensado desde hace mucho que pudiera ser utilizado como agresivo en una guerra, dispersando sus esporas en el agua o en el aire por medio de aerosoles. Basta que lleguen a los alveolos de una persona 7.000 esporas para causarle carbunco pulmonar a menudo mortal (del virus de Marburgo bastarian unos dos viriones). Si se pudiera distribuir equitativamente con un gramo se podrían matar a 10 millones de personas en una semana. Las autoridades americanos calcularon que con 100 kilos se podría arrasar el area metropolitana de Washington de forma mas eficaz que un megaton. Las esporas del carbunco se pueden producir fácilmente,se pueden

congelar y liofilizar con un bajo coste. Con una inversión de 3 millones de ptas. Se puede obtener un kilo de esporas. Varios países están trabajando, desde hace mucho, con este microorganismo para atacar añ hombre y a los animales e incluso al medio. Los alemanes en la IGM probaron la efectividad de agresios biológicos y especialmente la de las esporas de anthracis para causar epizootias en los renos noruegos, las ovejas rumanas que se exportaban a Rusia , y (con el B. mallei), contra los bóvidos argentinos (se atribuyó a saboteadores los brotes de carbunco animal aparecidos en Argentina los años 1917 y 1918. En USA se constituyó en 1942, el War Research Service Entre 1951 y 1954, lanzaron *Bacillus globigii y Serratia Marcescen*s en ambas costas de América para demostrar la vulnerabilidad ante ataques microbiológicos, que se continuo con la dispersión de *Bacillus globigi*i,en el metro neoyorquino &&

En 1985, Iraq coemnzó a emplear esporas de carbunco (y toxina botulínica y aflatoxina) **During Operation Desert Shield, the coalition of allied forces faced the threat of chemical and biological agents. Following the Persian Gulf War, Iraq disclosed that it had bombs, Scud missiles, 122-mm rockets, and artillery shells armed with botulinum toxin, anthrax, and aflatoxin. They also had spray tanks fitted to aircraft that could distribute 2000 liters over a target.**

In 1994, a Japanese sect of the Aum Shinrikyo cult attempted an aerosolized release of anthrax from the tops of buildings in Tokyo. In 1995, 2 members of a Minnesota militia group were convicted of possession of ricin, which they had produced themselves for use in retaliation against local government officials. In 1996, an Ohio man was able to obtain bubonic plague cultures through the mail. In 1997, the Defense Against Weapons of Mass Destruction Act directed the Department of Defense to establish a domestic preparedness program to improve the ability of local, state, and federal agencies to respond to biological incidents. During 1998 and 1999, there have been multiple hoaxes involving the threatened release of anthrax in the United States that have resulted in decontamination and antibiotic prophylaxis for the intended victims. Nearly 6000 persons across the US have been affected by these threats. To date, none of these cases

involved actual anthrax bacteria. According to a CDC study, an intentional release of anthrax by a bioterrorist in a major US city would result in an economic impact from $477.8 million to $26.2 billion per 100,000 persons exposed.

Los ingleses construyeron en 1940, un laboratorio en Porton Down, la Unidad BDP, dirigida por Fildes. En 1942. Con esta base, Estados Unidos,Gran Bretaña y Canadá, prepararon en 1941 la "Bomba-N" de unos 250 kg que contenía cien pequeñas bombas de unos 3 kg, que liberaban un aerosol rico en esporas. Se probó en la islita de Gruinard, (Escocia) , en 1942-43 en plena Segunda Guerra Mundial, empleando ovejas como objetivo. En 1947, la densidad de las esporas era prácticamente la misma y en 1984 aún se encontraban muchas y solo a partir de 1985 hubo una disminución importante pero insuficiente por lo que se desinfectó la tierra con formaldehído en 1986. El RU preparó cinco millones de "pasteles de carne" para el ganado con esporas, que se destruyeron al terminar la IIGM, pero sin embargo el RU llevó a cabo cinco ensayos con esporas de anthtracis, la última en las Bahamas en 1955 según Carter (1992) .

Japón instaló durante la IIGM en el Sur de China una factoría en la que trabajaban 3.000 personas en la que obtuvieron "la bomba del anthrax" o "Ha" que contenia 1.500 cilindros xargados con esporas de carbunco o de toxina tetánica (Williams y col. 1989), fábrica que fue demantelada al terminar la guerra; algunos cientificos y muestras fueron llevadas a Fort Derrick.

A primeros de abril de 1979 los médicos de Sverdlovsk ciudad industrial de los Urales (hoy Yekaterinburg), a 1.400 km de Moscow, de 1.200.000 habitantes tuvieron que atender al menos a 200 personas, la mayoria de las cuales trabajaban o vivían en una estecha area en la que se encontraba una instalación militar, afectados inicialmente con un cuadro gripal, pero que rápidamente, sufrín hemorragias cerebrales y pulmonares con alta letalidad. A finales de 1979 se produjo un brote de carbunco en el ganado que pastaba al sur de la ciudad en la prolongación de la zona en la que se habian dado la mayoria de los casos humanos, siguiendo la dirección de los vientos dominantes. Borís Yeltsin, a la sazón, el máximo dirigente de la provincia y las autoridades comunistas locales,

atribuyeron la epidemia al consumo de carne infectada con carbunco, aserto que mantuvieron en un comunicado el 20-3-1980.

En 1988, dos médicos soviéticos manifestaron en una visita a USA que se había detectado un foco epizoótico al sur de Sverdlovsk en marzo de 1979,que había provocado 17 casos de pústula maligna y 79 de carbunco intestinal con 64 defunciones: estos datos indicaban que el origen del brote humano se debia a contacto y sobre todo a ingesta de carne de animales contaminados (La información no decía si es que no calentaban la carne, si no hubo casos pulmonares etc. Sin embargo en 1992 aparecieron en la prensa rusa varios artículos cuestionando el origen alimentario. El portavoz oficial del gobierno contestó que, en 1979, se había trabajado con una nueva vacuna contra carbunco, pero que no habia noticias de ningún accidente. Los soviéticos disponían de un complejo militar, la ciudad número 19, en la que se efectuaban desde los años veinte, pese a ser firmante de la Convención de Armas Biológicas de 1972. experimentos de guerra biológica a través de un enorme consorcio -la empresa Biopreparat- que empleaba a docenas de miles de personas. Los habitantes de la ciudad, los clinicos y los forenses y por supuesto la CIA, sabían que la explicación oficial no era cierta. La doctora Faina Abrámova, a la sazón forenses de Sverdlovsk, autopsió el cadáver de un enfermo, de 36 años, que había participado en unos entrenamientos militares en la ciudad numero 19 que había ingresado con fiebre muy alta, trastornos respiratorios y pérdida del conocimiento. Abrámova, en 2001, ya con 80 años, dijo que que se habían pedido camas para atender a enfermos de carbunco; ella había visto enfermos de este proceso, pero a diferencia del carbunco habitual en este caso afectaba a los órganos internos, sobre todo a los pulmones. A la autopsia acudieron muchos colegas que sentían curiosidad. En los hospitales de la ciudad habian aparecido enfermos con cuadros clínicos semejantes y la ciudad era un hervidero de rumores. Abrámova recuerda que una de sus ayudantes le sususrró al oido que la noche anterior había participado en la autopsia de un cadaver con unos síntomas parecidos. Abrámova comprobó que las lesiones eran semejantes a las de un hombre mayor de 60 años que trabajaba en los laboratorios de Biopreparat. Las primeras defunciones, se dieron a los siete días de haber sido lanzadas a la atmósfera esporas de carbunco. Un técnico había quitado un filtro atascado en la planta, en la

que los fermentadores, cultivaba bacterias de las que obtenían esporas, que luego secaban para ser utilizadas en aerosoles. El responsable del turno olvidó dejar instrucciones para que se reemplazara el fIltro, de modo que durante varias horas, hasta que se detectó el fallo, el potente sistema de secado lanzó a la atmósfera millones de esporas causando muchas muertes en los obreros de la fábrica de cerámica vecina a la ciudad número 19. Esta versión fue confirmada por Ken Alibek, uno de los jefes de Biopreparat, que en 1992 huyó a Estados Unidos y que es asesor del Pentágono en temas biológicos. En la transmisión natural del carbunco solo interviene una cepa, en los agresivos puede haber mezcla de varias. En el brote de Yekaterinburg de 1979 había cuatro de las seis cepas de ántrax conocidas. Las esporas debieron dispersarse por el el viento, pues murieron animales que pastaban a 50 km. Los soviéticos obtuvieron una variante genética más potente del Bacillus anthracis, probada por la CIA, que muy probablmente han conseguido grupos terroristas.

Pilar Bonet en el Pais del 4 de Noviembre de 2001 entrevista a Nadia Málkova hija de Vera Koslov. Al volver Vera del trabajo el día 10 de abril de 1979, se sintió mal; tenía 40ºC y tos y murió amtes de las 24 horas. Nadia no pudo ver a su madre muerta, porque las autoridades sanitarias lo impidieron. El mismo día murieron varios compañeros de trabajo. A los entierros sólo dejaron ir a un hombre de cada familia. Los enterraron en una zona especial del cementerio y los rociaron con cloro que sería hipoclorito. Llegaron al domicilio de Málkova y de otros fallecidos así como en los edificios vecinos a la ciudad número 19. Personas provistas de máscaras y trajes especiales que recogían la tierra, limpiaban las fachadas, asfaltaban la calle sin dar explicaciones. A Málkova y le confiscaron la carne y las verduras de la nevera, y las sábanas de su madre. Unas enfermeras le dieron unas tabletas de tetraciclina, y dos misteriosos funcionarios le obligaron a firmar un documento por el que se comprometía a no contar nada de lo sucedido. Aquello hizo sospechar a Málkova que la versión de la carne contaminada no era verdad. "Mi hijo Andrei que entonces era pequeño, había dormido en la misma cama que mi madre y no se había contagiado, afirma Mákova que no puede contener las lágrimas cuando recuerda aquello. El certificado de defunción, que tardó en obtener, atribuía la muerte de su

madre a "una infección no identificada". Hoy, el número exacto de victimas sigue siendo un misterio. Hay más de 60 casos documentados y posiblemente hasta varias decenas más que podrían haber sido archivados como victimas de afecciones gripales. La doctora Abrámova y el doctor Lev Gridberg participaron en 42 autopsias y lograron guardar la documentación de su trabajo, pese a que que debían entregar todo el material relacionado con las autopsias, (las historias clínicas fueron requisadas), y se sienten felices con las complicidades médicas, que les permitieron burlar a los representantes del Ministerio de Defensa y del Comité de Seguridad del Estado. La complicidad pasaba por el académico Nikíforov, especialista en carbunco, uno de los dos altos funcionarios médicos que llegaron desde Moscú para controlar la situación; Nikíforov, soñaba con poder utilizar los datos de aquella epidemia en sus trabajos científicos. Para ello, estaba dispuesto a ignorar que la enfermedad se había propagado por via respiratoria, un dato secreto, ya que ponía sobre la pista de que se estaban desarrollando aerosoles en el programa de armas biológicas soviético. "Nikíforov permitió que describiéran las lesiones, sin sacar conclusiones", Tras la caída de la URSS, Abrámova y Grinberg publicaron los resultados de su investigación que habían callado durante 12 años, pero que sepamos el laboratorio de Sverdlovsk, donde se produjo el accidente de 1979, sigue funcionando y formando parte de la red de Biopreparat.

. En 1991, Boris Yeltsin, ya presidente de Rusia, ordenó a su Secretario de Ecología y Salud que determinara el origen del carbunco y en 1992 la URSS reconoció que se debió a un accidente en un centro de investigación de armas biológicas situado en el número 4 de la calle Zwezdnaya de Sverdlovsk y ya en mayo Yeltsin comunicó que "la K GB admite que nuestros programas de investigación militar fueron la causa". No hubo más información. El estudio epidemiológico efectuado por Meselson y cols. (1994), confirmó que la transmisión fue por vía respiratoria,por escape de esporas a la atmósfera el dia dos de abril de 1979.

Es muy interesante que en 1992, Boris Yeltsin, promulgara un decreto que prohibía los experimentos biológicos con fines militares.

Entre 1985 y 1991, Irak desarrolló la producción de esporas de carbunco asi como las del Cl. perfringens, cuya bacteria ocasiona gangrenas e intoxicaciones alimenticias, como toxinas botulínicas, y aflatoxina para ser empleados como armas de guerra. El ejército iraquí desplegó 200 bombas y 25 proyectiles balísticos cargados de agentes biológicos durante la operación "tormenta del desierto" aunque no las usaron y en todo caso hubiera sido poco eficaz por la enorme extensión de terreno a cubrir, porque no disponian de mecanismos de dispersión eficaces y porque las tropas americanas estaban vacunadas y disponian de filtros tipo HEPA. Se constituyó un organismo independiente llamado "Escorpión"que contaba con 21 expertos, que concluyó que los agresivos más importantes son el B. anthracis y la toxina botulinica y que estos agentes podían ser usados en cualquier parte y en cualquier momento, por terroristas o en hostilidades clandestinas. La población general no puede confiar en el ejército para su atención. Pese a la derrota de la Guerra del Golfo, a las resoluciones de la ONU y la inspección internacional Saddam Hussein dispone de un importante arsenal biológico. El Departamento de Defensa de USA anunció el 15 de diciembre de 1997, que se iba a comenzar a vacunar en coordinación con el "Anthrax Vaccine Immunization Program" a todos los militares para tener sus FAS protegidos en el 2004 contra el carbunco dado el posible uso bélico de este microorganismo El 12 de abril de 2000, 425.976 personas habían recibido 1.620.793 de dosis de vacuna adsorbida (AVA). Algunos militares expresaron reticiencias en cuanto a eficacia y seguridad para justificar su negativa pese a la posibilidad de ser castigados. Es básico cuantificar el impacto de un ataque con agresivos biológicos.

Kaufmann y cols. (1997) diseñaron un modelo que compara el impacto de tres agentes propuestos como agresivos la espora del carbunco, la Brucella melitensis, y la Francisella tularensis diseminadas por aerosoles en el suburbio de una gran ciudad. El costo estimado por cada 100.000 personas es de 477,7 millones de doláres si la agresión es con la B. melitensis y de 26.200 millones si se produce por carbunco.

A primeros de Septiembre de 2001 EE.UU. a través del Proyecto Baco ha desarrollado una zona de acceso restringido, en el Desierto de Nevada, donde además de experimentar con armas nucleares trabaja con

fines"defensivos" en agresivos biológicos contraviniendo el tratado internacional de 1972 sobre armas bacteriológicas que se iniciaron con el Gobierno de Bill Clinton, y que George Bush proclive a cuestionar la vigencia de muchos Tratados que limitan el desarrollo y el uso de agresivos químicos y microbiológicos internacionales, tiene la intencion de ampliar el desarrollo de esos agresivos.

TERRORISMO. Aunque no como arma terrorista, pero si asesina hay antecedentes del uso del carbunco como agresor. En la citada novela "El Zueco", Henry Murguer cuenta que un campesino ambicioso, para no perder una herencia debía eliminar a su criada a la que había comprometido con su hijo. Con este fin mete en una caja moscas de la cuadra en la que habia dejado un caballo muerto tres dias antes, protegiendose cara y manos para no ser contaminado con ellas y las suelta en el dormitorio de la criada, cuya colcha habia untado con miel, de madrugada rompe los cristales de la ventana para que salieran las moscas que habrían picado a la joven para no dejar huellas. "Baja gritó Derizelles a la criada, que tengo que hablarte. Me visto y voy, respondió esta. Al meter el brazo en la manga de su blusa, le pareció sentir en el hombro un entumecimiento doloroso, pero no se preocupó y se dio prisa para vestirse y reunirse con Derizelles. -Ahora, muchacha, ya has vuelto y pasado mañana, en la misa mayor, podras si quieres, darte el gusto de oir tus amonestaciones.Pero mi hijo y yo pensamos, que no debes dejarte ver todavia. Asi, pues, si alguien viniera a llamarnos no debes abrir a nadie. -¿Se marcha usted?, preguntó la sirvienta, llevandose la mano al hombro.- Voy a despachar algunos asuntos, y no volveré hasta la noche, ya tarde; mi hijo probablemente tampoco estará, pues hoy se cierra la veda. Confio en que. agregó familiarmente, cuando seas su mujer harás cuanto esté en ti para moderar un poco esa pasion ¿Que te pasa, te encuentro un poco pálida? ¿Has dormido mal? No -respondio la Lizón, pasandose la mano por los ojos, pero me siento un poco entumecida pero se pasará en cuanto tome el café. La Lizón se puso en seguida a arreglar la casa; pero al cabo de una hora tuvo que dejarlo, debido al dolor del hombro, que parecía extenderse por el brazo. Se quitó la blusa y examinó el sitio, donde no vio mas que una especie de mancha negra y redonda, que parecia sangre

coagulada, a consecuencia de un golpe o de una caida. Pensó, tal como le habia dicho su futuro suegro, que aquella mancha era resultado del violento vaivén que habia estado a punto de arrojarla del vehiculo, y como en el mismo instante se sintiese dominada por un mareo que la obligó a apoyarse para no caer, atribuyó este otro sintoma, que desde hacia algún tiempo no era en ella raro, a su embarazo. Sin embargo, de hora en hora el mal iba progresando; el dolor se hacia cada vez mas intenso y la hinchazón mas visible. La Lizón pensó lavarse con agua salada, pero cuando, no sin dificultad, se sacó la manga de la blusa, que se le habia quedado algo estrecha, lanzó un grito al ver que la mancha negra que habia notado habiase extendido ya a las proximidades de la muñeca. En menos de un minuto Mélie estaba junto a la sirvienta, que antes de que hubiera podido explicar por que motivo la habia llamado tuvo que sufrir por parte de la muchacha un tropel de interrogaciones y reproches. -¿Qué quieres? ¿Por que me llamas?-pregunto por fin Melie. La Lizón contóle entonces, con palabras entrecortadas y gestos febriles el sufrimiento que experimentaba desde aquella mañana y que iba aumentando, y al terminar, descubriole el hombre y el brazo. -¿Que es esto?. ¿Que es esto? ¿Que mal es este Melie? -¿Lo sabes tú?, dijo. Mientras balbuceaba aquellas interrogaciones, una especie de susurro de alas dejose oir en el cuarto, y una de las moscas que había quedado en la alcoba casi rozó el rostro de Melie, en el momento en que esta se inclinaba para examinar el brazo de la Lizón. La muchacha hizo un movimiento de espanto y se echó hacia atras. -¿Que te pasa?-Le pregunto la Lizón. Melie, sin contestar, cogió su pañuelo, lo retorció y golpeando contra la vidriera donde la mosca agitaba sus alas, retenida por esa especie de atracción que el vidrio ejerce sobre estos insectos, la hizo caer al suelo. La sirvienta la miraba con asombro hacer aquello. Melie, viendo que la mosca permanecia inmovil sobre el suelo de la habitacion, la recogió y la examinó atentamente. Si murmuró, como hablando para si, igual a la del otro día. Se volvió luego hacia la Lizón, que la veia obrar sin comprender, pero, sin embargo instintivamente asustada .-¿Me preguntas que te pasa? Pues bien, tienes la muerte ahi dentro,-dijo Melie, tocando el brazo, sobre el cual los progresos de la hinchazon habian llegado a ser casi visibles. -Y aqui está lo que te mata, agregó, aplastando la mosca con el pie.--¡Melie! ¡Melie gritó Lizón temhlorosa, estoy envenenada exclamó de nuevo la

Lizón, dando un salto hacia la puerta. Pero Melie lo habia previsto, y antes de que hubiese podido franquearla se habia colocado delante, después de haber echado la llave, que se metió en el bolsillo .-Oye Lizón, dijole en voz baja, pero apresurada. Juro ante Dios que tienes la muerte dentro de las venas, no obstante, quiza pudieras verte a salvo si eres socorrida en seguida. Pues bien, jurame ante Dios que renuncias a mi primo". "Al cabo de veinticuatro horas, pese a la Asistencia médica . quiso hacer un esfuerzo supremo para hablar, pero sus ojos comenzaron a girar dentro de sus órbitas, con una rapidez pavorosa, al mismo tiempo que convulsionaba su lengua, retorcia su boca abierta por el siniestro rictus de la agonia"

Nunca se había pensado la posible utilización del carbunco con fines terroristas. Entre abril de 1997 y junio de 1999, unas 200 cartas o llamadas telefonicas informaban del uso de esporas de carbunco para provocar alarma. En muchos de estos incidentes los servicios de emergencia se pusieron en alerta y se descontaminó innecesariamente la piel y los vestidos con lejía a más de 13.000 victimas potenciales. En marzo de 1998 el espionaje briytánico detectp un plan de Bagdad para introducir esporas en el RU en botellas de alcohol o de perfume que determinó el estado de alerta en puertos y aeropuertos. El 30 de octubre de 1999 se recibieron cartas que decían que contenian esporas en varias clínicas de Indiana, Kentucky, y Tennessee. En diciembre, una carta que decia contener carbunco fue enviada a una oficina privada y se avisó en tres ocasiones por teléfono que se habían contaminado los sistemas de ventilación de edificios publicos y privados. En en 14 meses entre 1998 y 1999 se produjeron en USA 47 incidentes documentados por el FBI, de posible exposición al carbunco que afectaron a 5.664 personas. Dos de estos incidentes en una ciudad americana, han sido descritos por Swanson y cols. (2000).

En los primeros días de octubre de 2001 se cursaron en USA una serie de cartas y paquetes postales que contenían esporas del carbunco, que han producido casos cutaneos y pulmonares que han causado hasta hoy 7 defunciones, la primera en el editor de la American Media en Boca Ratón (Florida). La bacteria era una variante, más virulenta, creada en la Universidad de lowa durante la década de los cincuenta, que pudiera

haber conseguido alguna organización terrorista. Curiosamente al menos dos de los «kamikaze» involucrados en el atentado del 11 de septiembre eran suscriptores de algunas publicaciones sensacionalistas editadas la American Media, (10-X) En el edificio se encontraron esporas de la variante. La tercera víctima fue una mujer de 35 años que trabajaba en dicha empresa de Boca Ratón.

El dia 20 de octubre ya se habian encontrado esporas en el metro, en las oficinas de la NBC, en el Senado y en la Cámara de Representantes. Ha habido tres casos de carbunco en cadena de TV de Nueva York y otros tres en otro edificio (hay otro séptimo caso),

El FBI encontró el 20 de octubre una máquina distribuidora de correo, rastros de carbunco de uno de los edificios representativos de la Cámara de representantes, cercano al Capitolio (antes en carta al Senado al democrata Tom Daschle); se dio Cipro a 120 empleados. El FBI encontro esporas en en una oficina de correos del Departamento de Justicia de Landover (Maryland) (amtes del 30 X)

El carbunco pulmonar mató de forma fulminante el 22 de octubre a dos empleados de Correos de esa oficina, pese a haberseles administrado dosis elevadas de antibióticos. Se vigila a los empleados de la oficina de Correos del Capitolio en donde habia llegado una carta con esporas, encontrandose estos en cinco personas expuestas; también había esporas en una oficina postal del Pentágono y el 5 de noviembre se hallaron en un paquete enviado por la NBC a la alcaldía de Nueva York y en la oficina de correos de un hospital de veteranos de Washington por carta dirigida desde la central de distribución de Brentwood por donde había pasado la carta dirigida al senador Tom Daschle. & El 28 de Octubre ingresó en el Hospital Lenox Hill de Nueva York, Katy Nguyen de 61 años trabajadora de dicho centro en el almacén en donde se había depositado correspondencia; la enferma murió el 1 de noviembre. No se encontraron esporas ni en su casa ni en el almacén del Hospital El 31 de octubre se diagnosticó en New Jersey en un empleado de correos una pústula maligna. La Fiscalía de Estados Unidos anunció el 10 de Octubre de 2001 que la investigación sobre los casos de contagio de “ántrax” era de «tipo criminal”.

El Departamento de Estado de USA pensó en una agresión terrorista de los fánaticos islamistas, que habian con ataques suicidas derruido las Torres Gemelas de Nueva York y atacado al Pemtágono el 11 de septiembre.

El Departamento de Estadoamericano, ordenó el 10 de octubre, a sus embajadas y consulados en todo el mundo que acaparen reservas de ciprofloxacino suficientes para tratar a todos sus empleados durante tres días ante el temor de un atentado -bacteriológico. si bien «no se tiene ninguna información que indique que existe una amenaza inminente». según Richard Boucher, portavoz del Departamento de Estado.

Alarma y pánico. Innumerables falsas alarmas se han registrado en diverso ciudades deAmérica e incluso en Canadá. Entre esos episdios hemos espigado estos: El día nueve de octubre en Covington (Kentucky) fueron evacuados ante la aparición de una sustancia extraña en un sobre.l cierre temporal de una oficina dedicada a procesar las declaraciones de Hacienda en Kentucky, con mil empleados por haberse abierto una carta con polvos blancos, que luego se vió que eran inocuos

Por la alarma de la población en el suburbio de Hialeah, en Miami, los equipos de tratamiento de materiales peligrosos ocuparon dos viviendas el día siete cuyos inquilinos, se daban por muertos tras abrir dos sobres con un misterioso polvo blanco. En Nápoles, en el Golfo de Florida, la policía cerró dos edificios tras hallar una sustancia blanca en contenedores de correo y 80 persanas fueron descontaminadas. En un suburbio de Washmgton, se clasuró el dia nueva una estación de Metro durante seis horas, porque un hombre, que se demostró era un perturbado lanzara a la vía un «spray» que luego se demostró que era un limpiador de alfombras. En Manassas (Virginia) cientos de personas acudieron en busca de máscaras antigás después de que se especulara con la posibilidad de otro brote al enfermar una persona por lo que luego se demostró era una gripe. Se desencadenó la alarma en un avión en el que se encontró debajo de un asiento un periódico que contenia un poco de polvo blanco. Un Boeing 757 fue escoltado el 10 de octubre por dos F-16 hasta aterrizar en Louisiana al avisar el piloto a la torre de control que se estaban produciendo dtsturbios,causados por un pasajero al que se descubrió fumando en el lavabo del aparato Fue detenido lordan

Arizmendi, un estudiante de periodismo de padre vasco, libertado a las pocas, debido que por broma había enviado por correo electrónico una misiva de despedida a sus ex compañeros de "The Sum" en cuyo edificio se había encontrado carbunco, que habia causado la muerte de un fotógrafo. en la iiiel que les decía que había dejado sorpresas en la oficina. Las reservas de ciprofloxacino se agotaron en Nueva York. Bayer triplicó la producción de este medicamento y se racionó dando solo 10 tabletas por persona en riesgo.

Se han hecho sospechosos todos los envios postales y cualquier pequeño incidente, El Gobierno federal no contribuye a calmar los ánimos; el fiscal general. John Ashcroft, ha repetido varias veces «Hay que estar vigilantes» .

El 17 de octubre de 2001 se clausuró el Congreso de USA hasta el día 22 por haberse encontrado esporas en el sistema de ventilación de la oficina que recibe el correos, a la que probablemente llegaron desde una carta recibida por el Senador demócrata Tom Dash. Se encontraron esporas en 27 trabajadores de la oficina del y en otros cuatro empleados del Congreso; se administró a mas de 200 empleados ciprofloxacino. En NY se encontro espora en la oficina del Gobernador del Estado. El 18 de octubre en USA apareció un caso de pústula maligna en una ayudante del presentador del principal informativo de la CBS Dan Rather y otro caso en el asistente de otro presentador de TV de la NBC en Nueva York . Una empleada de la oficina postal de Trenton en Nueva Jersey dió positivo la busquéda de esporas el 18-X-2001. El Director de la Oficina de Seguridad Nacional Tom Ridge recordó que de las 1.400 personas analizadas solo cinco han desarrollado la enfermedad. El 27 de octubre habían tomado ciprofloxacino 10.000 personas.

El 18 de octubre de 2001 el Ministro de Sanidad de Kenia informó que una carta dirigida a un empresario de la ciudad de Nyeri, desde Atlanta, tenia un polvo con esporas,contagiandose con ellas 4 familiares a los que se dió quimioprofilaxis y que se habían detectado otras dos cartas con esporas. A Argentina llegó una carta, enviada desde Miami, que no fue abierta; el sobre no estaba contaminado, pero el folleto turístico que contenía, habia sido impregnado con esporas. (se dio quimioterapia a seis

personas que habían contactado con la carta). También se encontraron esporas en correspondencia enviada a la embajada de USA en Perú.

ALERTA MUNDIAL.

El ataque terrorista desencadenado por el ataque suicida a USA originó, un ambiente favorable a todo tipo de alarma, que llega hasta el pánico. Asi, en Berlín el dia 10 de octubre de 2001 la policía acudió a un almacén en el que se sospechaba que había un paquete con carbunco.

Los diversos países han activado sus sistemas defensivos. En lo que hemos podido determinar, dado el sigilo con el que se llevan a cabo estas acciones, en gran parte para no aterrar más a la población, se sabe que Francia han activado los planes Biotox, que pretende incrementar a medio plazo el dinero dedicado a la prevención de riesgos biológicos, formar a especialistas y dotarse de antídotos y el Piratox contra las amenazas . El RU ha adoptado medidas que mantienen secretas. En Italia han obtenido cinco millones de dosis de vacuna antivariólica y han activado un número de emergencia que funcionará 24 horas al dia en el Ministerio de Sanidad. Incluso el Vaticano ha dado instrucciones para evitar el contagio por la correspondencia.

El líder del partido unionista del Ulster David Trimble recibió quimioprofilaxis ante la posibilidad de haberse contagiado durante su estancia en Washington en el mes de octubre.

Una curiosa “broma” tuvo lugar en Marruecos. El 15 de octubre, Hicham Qadiri, un empresario de Agadir, para gastar una broma a su amigo Abdelkader Alj,. Ambos están, a su vez, umdos al príncipe Mulay Hicham, primo carnal de Mohamed VI, por una estrecha amistad.. Para ello le envía una carta que recibe, Abdelkader Alj. La carte contenía un polvo blanco, y un escrito en árabe que decía "Somos un grupo islamista que lleva a cabo la yihad contra los musulmanes depravados. Usted está asociado a un judio sionista que ha concedido ayudas sustanciales al Estado de Israel” Como esos datos eran ciertos, al leer la carta Abdelkader Alj presa del pánico se desnudó ý pidió a sus empleados que le arrojaran agua. En el lnstituto Pasteur de Casablanca, le comunicaron al

día siguiente,que el polvo era pegamento seco. Ante ello hizo la denuncia pertinente e informó a sus amigos entre ellos a Hicham Qadiri el cual confesó la autoria. Abdelkader Alj quiso pero no pudo retirar la denuncia, e incluso la policía quiso que firmara una acusación contra a Mulay Hicham. Preocupado ante esto, Hicham Qadiri se presentó en la comisaria de Casablanca, en donde la policía le sometió a ocho horas de interrogatorio dirigido a hacerle confesar la responsabilidad del principe. Quedó detenido `reventivamente durante tres días, durante la cual logro hablar por teléfono celular con el príncipe. Dejo abierto el teléfono y Mulay Hicham, oyó a la policía decir: "Di que es Mulay Hicham y todo volverá a la normalidad. Enemistado con Mohamed VI desde su entronización, hace 27 meses, y vetado en palacio, solicitó del monarca que cesase la persecuciçonpara rogarle que se parase la ofensiva el cual intevino, suavizando la presión sobre Mulay. El principe, sin embargo ha señalado al general Laanigri como el responsable de esta intriga,

SITUACIÓN EN ESPAÑA

España dispone de un incipiente mecanismo de defensa NBQ iniciado por Sanidad Militar y especialmente por los Profesores Piédrola Gil y Amaro , que posteriormente pasó a ser gestionado por Armas mas eficaces logísticamente pero no en en cuanto a doctrina. La dedicación del antiguo Instituto de Higiene militar a otros fines y la parquedad de sus recursos minimizan mucho la posible defensa contra agresiones biológicas por parte de Defensa. Hay tres unidades de defensa NBQ (nuclear, biológica y química), situadas en Torrelodones, Valencia, y Burgos. Además el Hospital militar Gómez Ulla, de Madrid, tiene dispobibles unas 1.500 camas, de las 2000 de que consta. El Ministerio de Defensa puso en marcha un plan de emergencia ante un posible atentado del integrismo islámico. Se han concertado un número no publicado de camas en los hospitales públicos y se ha establecido una linea permanente de comunicación con el Ministerio de Sanidad. Hay que añadir a esos escasos recursos las mínimas unidades NBQ del Cuerpo Nacional de Policia y de la Guardia Civil. El 9 de octubre de 2001 altos mandos militares y del Ministerio de Sanidad celebraron la primera

reunión para coordinar un plan de prevención contra posibles atentados bacteriológicos. Como primera medida se ha lanzado una alerta epidemiológica a las comunidades autónomas para que se extreme la vigilancia en todos los centros sanitarios ante la hipotética aparición dé casos relacionados con este tipo de ataques. Esta medida se une a las adoptadas por Medio Ambiente en la red de suministro de agua. En Sanidad, la coordinación del plan de acción corresponde a la directora general de Relaciones lnstitucionales y Alta Inspección, Regina Muzquiz.

Ante una situación de alarma, los dedos se hacen huéspedes y así una carta recibida por la Siemens de Tres Cantos a la que se adherian los dedos, hizo que a los que manipularon la carta se les pueso en vigilancia y se les dio quimioprofilaxis. El 17 de octubre la Dirección General de Salud Pública de Madrid tuvo que descartar que hubiera casos de carbunco en la provincia de Madrid. Se sabe que industriales de origen árabe intentaron comprar maquinaria para la elaboración de componentes químicos o fertilizantes, facilmente convertibles en agresivos. (empresas alemanas vendieron antes de la Guerra del Golfo maquinaria a terroristas).

Entre el 10 y eñ 25 de octubre, los bomberos y la Policia de Barcelona habían efectuado mas de 50 servicios para retirar sobres y paquetes que conenian azúcar, polvos de talco,o harina. Las autoridades españolas han recordado (que las bromas relacionadas con envios de estas substancias están castigadas con hasta un año de prisión

El Ministerio de Sanidad el 17 de octubre recomendó que toda carta sospechosa se debe meter en una bolsa de plástico, quien la haya manjeado se debe lavar las manos, si cree que se pudo contaminar su ropa, debe quitarsela y ducharse; se informará a sanidad y a la policia. La Dirección de Correos de España, dirigió a sus trabajadores el 22 de octubre de 2001 una circular con instrucciones para evitar el contagio por envios postales.

Pedro Gallardo, jefe de los 1.584 bomberos del Ayuntamiento de Madrid, aseguró que no están ni "preparados, ni formados, ni capacitados, ni equipados" para socorrer en caso de ataques químicos o bacteriológicos. "Si alguien mete gas en el metro, tampoco tenemos equipo. Los primeros intoxicados seríamos nosotros. Considera que seria

enormemente caro equipar a los bomberos para una situación de guerra, que a su juicio, no es función de un bombero.

Se han dado cursillos en Madrid al SAMUR impartidas por el Ministerio de Defensa.

PREVENCIÓN. Como en todo problema sanitario la prevención puede ser primaria es decir actuando los más próximo al ligar de actuación mas específico y generalmente eficaz sobre el problema concreto. En el caso de una agresión con esporas de B. anthracis la prevención primaria se basa en la descontaminación de la superficie del cuerpo y de los edificos, material etc, mediante hipocloritos o formol. En 1999 los laboratorios nacionales "Sandía" de USA american obtuvieron una espuma formada por una combinación de peróxido de hidrógeno u otros oxidantes que forma miles de mínimas burbujas que rompe los enlaces químicos de los fosfatos y de los sulfatos (utilizables para descontaminar de agresivos químicos) asi como las cubiertas de las esporas (probada sobre las del Bacillus gobigi, similar al anthracis. La espuma es inocua para el hombre. La protección individual se puede hacer por mascarillas, tipo HEPA que cuestán. casi 50.000 ptas. y trajes de protección cuyo precio oscila entre los 13.000 y las 800.000 ptas que requiere tener constancia del ataque y disponer de esos medios en ese momento y lugar lo cual exige una amplisima e inasumible generalización de esos recursos. La quimioprevención con ciprofloxacino y la vacunación previa de la población presuntamente afectada.

Varios años antes del 11 de septiembre habían recibido misivas amenzando con emplear carbunco clínicas, en las que practicaban abortos. Los inductores de la agresión con esporas de B. anthracis no han sido aún identificados. Por haberse producido pocos días despues de la terrible matanza y destrucción de las Torres gemelas se pensó que podria tratarse de otra acción de los fundamentalistas islámicos, pero es más verosímil que provenga de grupos neonazis antijudios o de simpatizantes del causa palestina. Es posible que sean actos irracionales de algún perturbado, de algún erostráto o de un despechado por un agravio real o imaginario. Esto nos lleva a que si es tan fácil atacar con agresivos NBQ, la prevención no puede basarse tener mas fuerza, mas información, etc.,

sino en la educación no solo sanitaria sino moral. Todos los hombres debemos tener grabada en nuestra conciencia el precepto de "no matarás" como irrenunciable y esto en todos los ordenes desde el aborto a la eutanasia, pues si se acepta alguna justificación para matar se abre la puerta a hacerlo por causas que pudieran parecer nobles como el patriotismo, pues si este sitúa prioritariamente alguna reinvidicación sobre la vida está corrompiendo aquello por lo que lucha.

BIBLIOGRAFÍA

(1) BAILLIE LW. (1999) Presentation of protective antigen to the mouse immune system: immune sequelae. *J Appl Microbiol*. 87: 31-57:

(2) BAILLIE LW, MOORE P, MCBRIDE BW. (1998) A heanducible Bacillus sublis bacteriophage phi 105 expression system for the producon of the protective antigen of Bacillus anthracis. *FEMS Microbiol Lett*.163: 437;

(3) BROSSIER F, WEBER LEVY M, MOCK M, SIRARD JC. (2000) Role of toxin funconal domains in anthrax pathogenesis. *Infec Immun*. 68: 178-16;

(4) BOUDGHENE STAMBOULI O, MERAD BOUDI A, AISSA MAMOUN (1999) A. Charbon: une lesion escarroque inhabituelle. *Ann Dermatol Venereol*. 126: 71-89;

(5) CARTER GB. (1992) Porton Down: 75 Years of Chemical and Biological Research. London: HMSO,

(6) COHEN S, MENDELSON I, ALTBOUM Z, KOBILER D, ELHANANY E, BINO T, LEITNER M; INBAR I, ROSENBERG H, GOZES Y, BARAK R, FISHER M, KRONMAN C, VELAN B, SHAFFERMAN A. (2000) Attenuated nontoxinogenic and nonencapsulated recombinant Bacillus anthracis spore vaccines protect against anthrax. *Infect. Immun.* 68: 4549-58;

(7) DANDO M. (1994) Biological Warfare in the XXI Century Ed Brassey Londres

(8) DUESBERY NS, VANDEWOUDE GF. (1999) Anthrax lethal factor causes proteolyc inacvaon of mitogen activated protein kinase kinase. *J Appl Microbiol.* 87: 289-93:

(9) EKÉUS R. (1992) The UN. Special Comissionm on Iraq. Stockholm International Peace Research Institute. Univr.Press.

(10) FARRERAS P, ROZMAN C. (1987) Patología médica. Doyma, Barcelona,.

(11) FOUET A, NAMY O, LAMBERT G. (2000) Characterizaon of the operon encoding the alternave sigma(B) factor from Bacillus anthracis and its role in virulence. *J Bacteriol*. 182: 5036-45;

(12) GEHR, P. (1984) Respiratory tract structure and funetion. *J. Toxicol. Environ. Heafth,* 12, 235,.

(13) GEISSLER E. (1990) Strengthening the Biological Weapons Convention by Confidence-Building Measures. Oxford: Oxford University Press. .

(14) GOLD H. (1996)Unit 731 Testimony. Tokyo: Yenbooks,.

(15) HAIL AS, ROSSI CA, LUDWIG GV, IVINS BE, TAMMARIELLO RF, HENCHAL EA. (1998) Comparison of noninvasive sampling sites for early detecon of Bacillus anthracis spores from rhesus monkeys after aerosol exposure. Mil Med. 164: 833-7;

(16) HANNA P. (1999) Lethal toxin acons and their consequences. *J Appl Microbiol*. 87: 28-57;

(17) HARRISON AB. (1987) Medicina Interna. Interamericana, Madrid,.

(18) HOFFMASTER AR. KOEHLER TM. (1999) Control of virulence gene expression in Bacillus anthracis. *J appl Microbiol*. 87: 279-81:

(19) HUNNINGHAKE GW. KAWANAMI O, FERRANS VJ, Y COLS. (1981) Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *A Respir Dis*. 123; 407:.

(20) JACKSON PJ, HUGH JONES ME, ADAIR DM, GREEN G, HILL KK,KUSKE CR, GRINBERG LM, ABRAMOVA FA, KEIM P. (1998) PCR analysis of issue samples from the 1979 Sverdlovsk anthrax victims. *Proc Natl Acad Sci* USA. 95: 122-49;

(21) LAMB R. (1973) Anthrax. *Br Med J.* 1; 157:.

(22) MCBRIDE BW, MOGG A, TELFER JL, LEVER MS, MILLER J, TURNBULL PC, BAILLIE L (1998) Protective efficacy of a recombinant protective angen against Bacillus anthracis challenge and assessment of immunological markers. *Vaccine*. 16: 810-7:

(23) MESELSON M, GUILLEMIN J, HUGH-JONES M, LANGMUIR A, POPOVA I, SHELOKOV A, YAMPOLSKAYA O. (1994) The Sverdlovsk Outbrak of 1979. *Science*. 266; 1202.

(24) PATRA G, VAISSAIRE J, WEBER LEVY M, LEDOUJET C, MOCK M. (1998) Molecular characterizaon of Bacillus strains involved in outbreaks of anthrax in France in 1997. *J Clin Microbiol*. 36: 3412-4:

(25) RAMISSE V, PATRA G, VAISSAIRE J, MOCK M. (1999) The Ba813 chromosomal DNA sequence effecvely traces the whole Bacillus anthracis community. *J Appl Microbiol*. 87: 22-48:

(26) REDMOND C, HALL GA, TURNBULL PC, GILLGAN JS. (1997) Experimentally assessed public health risks associated with pigs from farms experiencing anthrax. *Vet Rec.* 6; 244-7;

(27) SAIZ MORENO L. (1990) Aspectos epidemiológicoá de las zoonosis. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid,.

(28) SHIN S, KIM YB, HUR GH. (1999) Involvement of phospholipase A2 activation in anthrax lethal toxin induced cytotoxicity. *Cell Biol Toxicol*.15: 19-29;

(29) SHLYAKHOV E, RUBINSTEIN E. (1994) Hypersensibilité retardée charbonneuse post-vaccinale. II--Hypersensibilite retardée chez l'homme vacciné contre le charbon. *Med Trop Mars.* 54: 133;.

(30) SPIERS EM. (1996) Chemical and Biological Terrorism. En: The Centre for Defence Studies. Ed King's College. London.

(31) SWANSON ER, FOSNOCHT DE. (2000) Anthrax threats: a report of two incidents from Salt Lake City. *J Emerg Med.* 18: 22-93:

(32) TURNBULL PC. LINDEQUE PM, LEROUX J, BENNETT AM, PARKS SR. (1998) Airborne movement of anthrax spores from carcass sites in the Etosha National Park, Namibia.*J Appl Microbiol*. 84: 667-76

(33) VARUGHESE M, CHI A, TEIXEIRA AV, NICHOLLS PJ, KEITH JM, LEPPLA SH. (1998) Internalizaon of a Bacillus anthracis protective antigen cMyc fusion protein mediated by cell surface anti cMyc anbodies. *Mol Med*. 4: 87-95;

(34) WALKER DH. (1994) Death at Sverdlovsk: what have we learned? *Am J Pathol.* 144:1135-1141.

(35) WILLIAMS P, WALLACE D. (1989) Unit 73: Army's Secret of Secrets. Ed Hodder and Stoughton..

(36) ZAUCHA GM, PITT LM, ESTEP J, IVINS BE, FRIEDLANDER AM. (1998) The pathology of experimental anthrax in rabbits exposed by inhalation and subcutaneous inoculation. *Arch Pathol Lab Med.* 122: 982-92;

(37) ZEGERS ND, KLUTER E, VANDERSTAP H, VANDURA E, VANDALEN P, SHAW M, BAILLIE L. (1999) Expression of the protective antigen of Bacillus anthracis by Lactobacillus casei: towards the development of an oral vaccine against anthrax. . 87: 309-14: *J Appl Microbiol.*

Salud Humana y Disponibilidad de Agua

PROF. DR. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA

Dr. Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos. Ldo. Filosofía y Letras. Ldo. Ciencias Físicas

Catedrático de Fundamentos Físicos. E.T.S. Arquitectura. Universidad Politécnica de Madrid

Académico de la Real Academia Nacional de Medicina ("Arquitectura e Ingeniería Sanitaria")

En primer lugar deseo dejar constancia de tres sentimientos. Uno, de *gratitud* por la invitación a participar en este foro, mi primera presencia pública en la Real Academia de Farmacia. Dos, de *alegría* por el encuentro con tan eminentes colegas y nuevos amigos. Y tres, de *esperanza* en satisfacer los deseos de los organizadores, que tan amablemente me han concedido el honor de esta participación.

Dispongo de veinte minutos para la exposición oral aunque la extensión de la escritura pueda corresponder a una duración mayor. Pero escribo, según dicen críticamente mis lectores, con una tan alta densidad que obliga a estudiar un difícil texto más que a leer un artículo. Me temo que en esta ocasión el riesgo sea aún mayor, pues mi pretensión podría considerarse como de elaboración de una especie de tratado acerca del agua escrito en unas pocas páginas. En consecuencia, este artículo constituye no sólo una síntesis, sino más bien una síntesis fugaz.

Mirando tanto al título del panel que nos reúne -"El agua y su incidencia sobre la salud"- como al título concreto de mi intervención, dado que con ésta se inicia el debate, creo conveniente empezar hablando propiamente del agua, aunque sea exclusivamente a modo de introducción, recopilando en forma de notas de recuerdo unas características del agua. Así, en resumen, entiendo que debo tratar acerca de tres cuestiones.

Primera, ¿qué es el agua?

Segunda, ¿qué relaciones primordiales tiene el agua con la vida?

Y tercera, específicamente, en el marco de "El agua y su incidencia sobre la salud humana" concentrarme en la relación "Salud humana y disponibilidad de agua".

Y todo ello, obviamente, desde mi ámbito algo híbrido de la física (de la materia y de la cosmología), la ingeniería y la arquitectura, como lindes de los temas de ciencias biológicas que desarrollarán los compañeros del panel.

Primera parte.
EL AGUA: NATURALEZA FÍSICA Y QUÍMICA

En esta primera parte, dedicada al *agua en sí misma*, debo desarrollar tres temas fundamentales y abrir el camino hacia las otras partes de la intervención.

Primer tema, qué es el agua, en el sentido de *a qué* llamamos agua.

Segundo tema, cuáles son las *propiedades caracterizadoras* del agua en la perspectiva de la física clásica.

Tercer tema, cuál es la naturaleza intrínseca del agua, su *estructura*, en la perspectiva atómica y molecular de las física y química del siglo XX, que origina aquellas propiedades caracterizadoras clásicas.

Y el camino: señalar el papel –los papeles- que el agua desempeña en la Naturaleza, en la Tierra, es decir, destacar su importancia.

1. **¿Qué es el agua?**

Se había creído, al menos desde Empédocles y hasta finales del siglo XVIII, que el agua era un 'elemento'; por tanto, algo primordial, como posible engendrador de lo no elemental, y algo último, final, de la "categoría fundamental" de materia (las categorías fundamentales clásicas fueron espacio, tiempo y materia).

En 1783 el químico inglés Henry Cavendish demostró que el agua era un compuesto de oxígeno e hidrógeno, que adquirirían, en consecuencia, la condición de 'elementos' que perdía el agua.

En esencia, con radicalidad y sencillez, hoy se dice que el agua es un compuesto de hidrógeno y oxígeno de fórmula química H_2O con un peso molecular de 18,01534.

No obstante conviene recordar que ésta es la primera y básica acepción de la voz "agua". Pero también, de manera usual, se consideran otras tres voces: *hielo*, *agua, vapor*; de modo que desde esta otra perspectiva agua sería sólo la forma líquida de la acepción anterior de la voz "agua", H_2O, que se presenta en los tres estados clásicos de la materia. No siempre es fácil separar en el tratamiento ambos significados.

2. ¿Qué propiedades tiene?

Aquí el término 'propiedades' se emplea en el sentido de la física clásica, de 'propiedades caracterizadoras de la materia' en cuanto manifestaciones extrínsecas, medibles, de características físicas que facilitan el conocimiento de su conducta. Este tema se enmarca en el que denomino *problema de la caracterización de la materia* (que se estudia prioritariamente en el marco de la física clásica).

El agua pura, a la "temperatura ordinaria" (media en la superficie del planeta Tierra; unos 15 ^oC), se presenta como un líquido inodoro, insípido, transparente y prácticamente incoloro (tal que sólo en grandes masas ofrece un tono débilmente azulado o azul verdoso).

Organicemos, pues, las propiedades clásicas del agua.

a) Propiedades térmicas.

Como principales y por sus valores en "condiciones normales" pueden catalogarse las siguientes.

Punto de fusión: 0 ^oC.

Punto de ebullición: 100 ^oC.

Calor de fusión: 79,7 cal/g.

Calor de vaporización: 539,7 cal/g.

Capacidad calorífica: 1 cal/^oC.g.

Todos estos valores se han venido considerando como notablemente diferentes de los que serían propios para una substancia de la composición (H_2O) y peso molecular (18,01534) del agua. Así, por ejemplo, se afirma con frecuencia que el punto de fusión debería ser aproximadamente –100 ^oC, y el de ebullición –80 ^oC. Asimismo que los valores de estas propiedades térmicas del agua son *anómalos* y de aquí que se diga que el agua presenta una conducta termológica *anómala.* ¿Qué suponen esos valores a los efectos de lo que aquí nos interesa? Pues, también por ejemplo, que se requieren grandes cantidades de calor para fundir hielo, evaporar o hervir agua y elevar su temperatura un número determinado de grados, de modo que el agua del mar es tal que puede absorber y desprender grandes cantidades de calor (en las regiones costeras la temperatura a lo largo del día es más uniforme que en las regiones continentales ya que durante el día absorbe calor reduciendo la temperatura ambiental y de noche cede calor elevando dicha temperatura) y que cuando el vapor de agua se condensa (se licúa) se libera una gran cantidad de calor.

b) Densidad.

En el análisis de los valores de esta propiedad se manifiesta más *descaradamente* la naturaleza *anómala* del agua. Cuando el agua líquida se enfría su densidad aumenta hasta alcanzar su valor máximo a los 4 ^oC, y luego, a medida que continúa enfriándose por debajo de esa temperatura, su densidad disminuye hasta que se llega al punto de congelación (0 ^oC), y a esta temperatura, mientras se produce la solidificación, la densidad disminuye aún más y el agua, en consecuencia, se dilata. Así a 0 ^oC el volumen ocupado por el *hielo* es del orden de un 10% mayor que el del *agua* (líquida) de que se ha formado, y por ello flota.

El valor de la densidad del agua en estado líquido (su valor máximo), a una presión de una atmósfera y a 4 ^oC, es de 1,00 $g.cm^{-3}$; a 0 ^oC, algo menor, $\cong$ 0,994 $g.cm^{-3}$); y en estado sólido (a 0 ^oC y también a una atmósfera), aún menor, 0,9168 $g.cm^{-3}$.

La gran mayoría de las substancias presentan una densidad que, por una parte, aumenta cuando la temperatura disminuye, y, por otra par-

te, es mayor en estado sólido que en el líquido. Las *anomalías* del agua la caracterizan de manera tan precisa como eficaz para menesteres especiales, de tal modo que puede considerarse su conducta como excepcionalmente beneficiosa (desde el punto de vista de la vida, ¡claro!). El hecho de que el hielo flote en el agua influye de manera excelente en el clima del planeta y en la extensión de la capa de hielo; si éste fuera más pesado se hundiría y las capas superiores de líquido continuarían congelándose y además se dificultaría la vida en los océanos. El hielo, en resumen, actúa de aislante que evita que el agua pierda calor suficiente para su congelación.

c) Poder disolvente.

Por lo que se refiere al poder disolvente del agua se comprueba: primero, que un gran número de compuestos son solubles en agua; segundo, que alrededor de la mitad de los elementos químicos se han encontrado de una u otra manera disueltos en aguas naturales; y tercero, que en ningún lugar puede encontrarse agua natural absolutamente pura. Así, por ejemplo, el agua de lluvia, aparte de partículas de polvo arrastradas, lleva gases atmosféricos disueltos, y la del mar tiene hasta un 3,6 % en peso de sales disueltas (en concreto, suele recordarse a estos efectos que el Mar Muerto y el Gran Lago Salado de Utach alcanzan casi el 23 % en peso de sales disueltas).

La capacidad del agua para disolver tantos compuestos tiene gran importancia en los sistemas biológicos, donde actúa como portadora de muchas substancias esenciales en procesos vitales.

d) Tensión superficial.

El valor de la tensión superficial del agua en contacto con aire, de 0,0756 N/m a 0 ^{o}C, es también excepcionalmente elevado (por eso puede soportar incluso objetos más pesados que ella (suele repetirse como ejemplo el caso de la hoja de afeitar) que atravesarían otros líquidos y se hundirían.

Con ese valor se relacionan, contra la gravedad, las propiedades mecánicas de infiltración en los terrenos permeables y de elevación por capilares de raíces y tallos, tan importantes en botánica,

Los valores de las propiedades del agua citadas cuando se encuentra en estado natural difieren de los indicados no sólo por la existencia de pequeñas cantidades de agua pesada debida a la presencia de isótopos del hidrógeno (deuterio y tritio) y de los de oxígeno O^{17} y O^{18} sino también por la presencia de otros elementos asociados de algún modo al agua.

3. Constitución y estructura de la molécula de agua

Como he indicado, algunos valores de las propiedades físicas y químicas del agua son sorprendentes; en concreto las *anomalías* en la densidad (en estado líquido entre 0 y 4 ^{o}C, y en la transición de fase sólido-líquido) y su capacidad como solvente. Estas peculiaridades hacen que se la considere no sólo original entre los compuestos sencillos de la Naturaleza sino, sobre todo, tan útil e importante. ¿A qué se deben estos valores de estas propiedades?

La física del siglo XX nos ha enseñado que la materia, por una parte, es discreta y, por otra, que es estructura. A ella se ha dedicado especialmente la física contemporánea constituyendo la etapa que caracterizamos como de enfrentamiento con *el problema de la constitución.*

¿Cómo está constituida la molécula de agua? ¿Cuál es su organización interna, su estructura? ¿A qué se deben aquellos valores "anormales" de dichas propiedades físicas clásicas? La *causa* de estas peculiaridades del agua, en resumen, es la configuración molecular o *estructura* (debida al papel de los átomos de oxígeno y de hidrógeno en la molécula y de las "agrupaciones moleculares") que le otorga excepcionales propiedades eléctricas.

La molécula de agua no es lineal, es decir, sus átomos no están dispuestos en línea recta. En la molécula H_2O los dos electrones de los dos átomos de hidrógeno están desplazados hacia el átomo de oxígeno de modo que la molécula presenta polaridad negativa en el oxígeno por su mayor densidad electrónica y polaridad positiva en la región de los hidró-

genos debido a la menor densidad electrónica. Se dice que el agua se presenta como ***molécula polar***.

Entre estos dipolos –moléculas de agua- se establecen unas fuerzas electrostáticas llamadas "puentes de hidrógeno" que agrupan moléculas en diversas asociaciones de macromoléculas de modo que expresan un peso molecular elevado y su presentación como líquido en las "condiciones ambientales" actuales del planeta Tierra. Estos enlaces de "puentes de hidrógeno" (aunque más débiles que los covalentes) permiten que el agua se constituya como estructura de tipo reticular que explica sus *anómalas* propiedades físico-químicas macroscópicas.

Los valores tan elevados de las propiedades térmicas (los puntos de fusión y de ebullición, los calores latentes de fusión y de vaporización, la capacidad calorífica), por una parte, y de la tensión superficial del agua, por otra, así como el hecho tan peculiar de que el hielo sea menos denso que el agua, se atribuyen al *enlace de hidrógeno* de las moléculas de agua. Este enlace, que a modo de puente moderadamente fuerte une moléculas vecinas, obedece a la fuerza de atracción que existe entre el átomo parcialmente positivo del hidrógeno de una molécula de agua y el átomo parcialmente negativo de oxígeno de otra molécula de agua vecina. La energía extraordinaria que se requiere para superar esta fuerza de atracción entre moléculas vecinas explica las características anteriores.

La gran *cohesión molecular* se considera ligada a la tensión superficial al mantener asociadas sus moléculas y mostrar una impresionante resistencia a tracción si el agua fuera pura.

4. La importancia del agua

A modo de complemento de este '*ser* del agua', por lo que respecta al 'actuar' en la Tierra, puede afirmarse que es de suma importancia en numerosos tipos de procesos como, por ejemplo, en los geológicos (erosión), en los meteorológicos (océano, hidrología, clima) y en los biológicos (en los que puede considerarse esencial como destacaremos más adelante).

Y por lo que atañe a nuestro Foro, importancia, como veremos, para la salud humana, pero no sólo para la salud sino incluso para la misma vida humana y para toda forma de vida. Veamos con algún detalle esta cuestión.

Segunda parte.
EL AGUA Y LA VIDA: TRES IDEAS FUNDAMENTALES

Como ideas marco que no deben olvidarse nunca cuando se trata de temas relacionados con el agua, por una parte, y con el hecho de la vida y el problema de la salud humana, por otra parte, considero tres como fundamentales. Primera, el agua se manifiesta como "medio", como "caldo de cultivo" en el que surgió la vida en la Tierra. Segunda, el hecho de que los seres vivos estemos constituidos básicamente por agua. Y tercera, el agua desempeña un papel primordial en el metabolismo.

1. Primera idea: el agua en el origen de la vida

El agua se considera como el medio, el ambiente necesario para que surja la vida; pero digo surgir, no necesariamente emerger. En el agua, en la Tierra, como lugar propicio surgió la vida (quizás sucedió reiteradamente). El problema de la emergencia –lo radical- sigue siendo problema, pudo venir de fuera –ser extraterrestre- el germen, pero aquí surge y se desarrolla. La disponibilidad de agua (aparte de otras condiciones) se considera condición básica para que surja la vida. En síntesis, se cree que la vida no podría existir sin la presencia de agua.

En torno a la *existencia de agua* en la Tierra parece conveniente no olvidar algunos supuestos datos. Entre los conocimientos actuales acerca de la "turbulenta infancia" de la Tierra (entre hace unos 4.500 y 3.800 millones de años) "creemos saber" que muy pronto (en apenas unos 100 millones de años) se fueron diferenciando sus elementos más característicos: núcleo, corteza, atmósfera e hidrosfera, y también que muy pronto surgió la vida. Se presenta a nuestra inteligencia una pregunta capital en este inicio de milenio en el que se prepara la humanidad para la bús-

queda de vida extraterrestre: ¿Hacen falta unas condiciones de "espacio-tiempo-materia-energía" muy especiales, muy difíciles, muy extremas –que aún no hemos logrado reproducir- para que surja la vida?, o más bien podría afirmarse que la vida surgió y se desarrolló en los comienzos a pesar de aquellas condiciones tan duras. En síntesis, se sabe que en ese contexto de turbulencia infantil apareció la vida. Como he dicho, pudo venir del exterior, incluso en sucesivas etapas e iniciarse en los océanos primitivos en diferentes ocasiones. Los primeros microorganismos se comportaron como sólidamente adaptados a condiciones extremas y cada día que pasa se les considera con mayores capacidades para vivir en situaciones extremas. Más recientemente, desde hace unos 1000 millones de años (incluso podríamos decir que sólo la mitad), en la Tierra, más estabilizada, se produce una gran "explosión" de diversidad y complejidad de vida.

En cualquier caso, al menos hasta el presente, no parece fácil hacer surgir células (vida) a partir de un *caldo* de substancias químicas por complejas que éstas sean (prebióticas).

La conciencia de grandes cataclismos originales en el Sistema Solar, de choques planetesimales, de expulsión de la Luna, etc., hace pensar en una dispersión inicial de vida en distintos lugares del Sistema Solar en los que hubiera habido agua (Marte) o la haya todavía hoy (Europa y Titán). En resumen, y como lema, se afirma: "Si hay agua, puede haber vida".

En la actualidad, entre los programas de búsqueda de vida extraterrestre (vida inteligente, vida a secas, planetas aptos para la vida) quizás el más interesante sea el que presenta una apariencia más modesta y que puede denominarse como de *búsqueda de agua* (fuera de la Tierra). Y se hace en estos momentos en Marte. También Europa y Titán, satélites de Júpiter y Saturno respectivamente, se consideran buenos candidatos en la búsqueda de vida, es decir, de agua, en el Sistema Solar. En Marte hay *esperanza* de encontrar fósiles de microorganismos de cuando el planeta rojo era una especie de gemelo de la Tierra. Pero en unos 100 millones de años desde su constitución parece que pasó de cálido y húmedo a frío y seco como es hoy. Pero se busca agua (de momento hidrógeno en el subsuelo poco profundo como imprescindible para detectar restos de agua o

hielo o minerales formados en presencia de agua) como medio de existencia de vida.

2. Segunda idea: el agua, constituyente básico de los seres vivos

El agua es la molécula más abundante en los seres vivos: estamos compuestos, sobre todo, de agua.

El fluido interior de toda célula viviente se compone de una solución en agua de varias substancias esenciales. Algunas plantas (algas, lechugas, tabaco, espárrago, etc.) contienen agua en una proporción mayor del 90% de su peso.

En lo que respecta al contenido de agua en los seres humanos suele tomarse como valor de referencia un 70% que permanece prácticamente estable durante toda la vida (aunque disminuye con la edad). Y por lo que respecta a la constitución del cuerpo, la cantidad de agua varía con el tejido; así, por ejemplo, se utilizan como referencias los siguientes valores: dentina, $\cong 3\%$; hueso sin médula, $\cong 25\%$; músculo, $\cong$ 75%; sangre, $\cong 90\%$; líquido cefalorraquídeo, $\cong 99\%$.

En unas condiciones medias (edad, dieta mixta, actividad física, clima templado) el intercambio de agua con el medio es de unos 2,5 l/día. Valores de referencia usuales son: para los ingresos, bebida, 1,2 l; contenido en agua de la alimentación, 1 l; y consecuencia del metabolismo, 0,3 l; y para las pérdidas, transpiración y sudor, 0,5 l; respiración, 0,35 l; orina, 1,5 l; y heces, 0,5 l.

También puede decirse que el ser humano nace literalmente del agua, ya que permanece sumergido en ella durante nueve meses de gestación en el seno materno.

3. Tercera idea: el agua desempeña un papel primordial en el metabolismo de los seres vivos

Ya he indicado la conducta *anómala* del agua. A "temperatura ambiente" (concepto humano sobre la Tierra) es líquida siendo así que

"debería ser" gas como las moléculas de parecido peso molecular. Las propiedades *anómalas* son consecuencia de la peculiar constitución estructural de la molécula de agua, como hemos visto en la Primera Parte: la estructura dipolar de la molécula de agua.

Esta constitución polar es la que hace que sea tan buen disolvente de los compuestos iónicos, es decir, de ácidos, bases y sales. En la proximidad de los iones, las moléculas de agua se alinean de modo que sus extremos positivos se sitúan cerca de los iones negativos y los extremos negativos cerca de los iones positivos. Esta alineación aísla a los iones de carga opuesta y reduce las fuerzas que los mantiene unidos en sus posiciones en el sólido. Y esta reducción de las fuerzas interiónicas permite a los iones separarse del sólido y entrar en la disolución explicando la gran capacidad del agua como disolvente.

De este modo el agua se presenta como esencial en numerosos procesos biológicos y, en concreto, por sus excelentes condiciones de solvente posibilita el metabolismo de los seres vivos.

Tercera parte.
LA DEPENDENCIA DE LA SALUD HUMANA DEL AGUA: LA INGENIERÍA SANITARIA

1. Primera idea: el agua, estrictamente necesaria para vivir

En los parágrafos anteriores hemos comprobado el que puede considerarse punto de partida de esta tercera parte, la estricta necesidad del agua para la vida pero fundado en y referido a la *perspectiva del individuo,* de la *vida individual*. Sin agua no es posible la vida, al menos tal como la conocemos hoy en el planeta Tierra. Es esencial para la vida – vegetal y animal, y, en consecuencia, humana. El agua es estrictamente necesaria para la vida, para toda forma de vida.

Pero ahora, en esta tercera parte, la que interesa es la *perspectiva de la civilización*, de la *vida colectiva*, de las necesidades de las poblacio-

nes humanas. Así, directa y radicalmente, puede afirmarse que la historia de las civilizaciones se ha basado en la disposición y utilización del agua.

La organización económico-social que depende de (o de la que depende) la civilización tiene su origen (historia) y su fundamento (constante histórica) en el agua.

El inicio del proceso de sedentarización, la agricultura y el urbanismo, es decir, las primeras civilizaciones se desarrollaron en los grandes valles fluviales del Norte de África y de Oriente Medio, donde raramente se registran precipitaciones y escasea el agua superficial. Para sobrevivir en estas tierras de grandes sequías los hombres se unieron para ejecutar proyectos en torno al agua; creando la arquitectura hidráulica o ingeniería hidráulica: cavar pozos, abrir y construir canales para riego, presas, acueductos y depósitos.

Pero tampoco puede olvidarse otro aspecto capital de estos usos colectivos del agua desde los orígenes de la civilización que tiene relación con lo que suele considerarse como propio del ámbito de las concepciones éticas sociales. Expresa una extraordinaria tarea de sometimiento de lo individual a la razón colectiva de modo que se subordinan los intereses o egoísmos personales al bienestar social.

La preocupación por el agua ha constituido premisa esencial para el desarrollo de las civilizaciones. La vida depende del agua y en consecuencia también **la salud humana depende del agua**, de su disponibilidad: la "y", copulativa, del título de esta breve y densa intervención, es funcional; la salud humana depende –es función de- la disponibilidad de agua, en cantidad y calidad.

Esta dependencia se convierte en problema –grave- si no se dispone de ella en cantidad suficiente y de calidad aceptable.

2. Segunda idea: el agua es muy abundante en la Tierra ... pero en los océanos y mares donde es *salada*

En la Tierra el agua no sólo es abundante sino que se considera como el más abundante de los compuestos químicos existentes en el planeta. Señalando su abundancia suele decirse que la cantidad aproximada

que existe de ella se distribuye con los siguientes órdenes: unos 1350 millones de km^3 en formas líquida y sólida en los océanos, mares, lagos, ríos; unos 8 millones de km^3 en forma de agua subterránea; y unos 12,5 km^3 representaría el volumen que ocuparía el vapor de agua de la atmósfera si se condensara en forma líquida.

Radicalmente, pues, puede afirmarse que no hay problemas con el agua desde el punto de vista de su existencia en cantidad. Puede considerarse fuente inagotable. Existencia y abundancia son sus características primordiales. Pero ¿es realmente de este agua del que hablamos?

3. Tercera idea: en los continentes el agua natural (no salada) hoy se presenta como escasa y está mal distribuida

El agua natural que la lluvia aporta a los continentes e islas, hasta prácticamente mediados de nuestro siglo y en los países desarrollados, de hecho no se consideraba un bien –en términos económicos- porque se disponía libremente de él, casi en general. Aunque pueda parecernos hoy sorprendente, sobraba. El agua se consideró un recurso *renovable* y prácticamente *ilimitado*.

Y porque sobraba, el agua, en forma líquida, se utilizaba, por ejemplo, como fuente principal de energía (hoy casi solamente para energía de calidad –"horas punta" del consumo eléctrico- en los países desarrollados) y se la llamaba "hulla blanca". Almacenada en embalses con centrales hidráulicas y por medio de turbinas produce en generadores eléctricos una energía que se tilda como de extrema calidad.

Por otra parte, el agua, en forma de vapor, por sus extraordinarias propiedades termodinámicas, se usa como medio de conducción y transferencia de calor.

El desarrollo ha hecho que en la época presente este agua de los continentes, la no salada, sea escasa en su totalidad para las necesidades actuales, y además esté mal distribuida. El progreso se identifica de modo apreciable con la disponibilidad de agua: se necesita disponer de ella para las poblaciones, la industria y la agricultura. Los estudios hidrológicos demostraron hace décadas que aquellas creencias de bien renovable e ili-

mitado son anacrónicas y utópicas: los recursos hídricos son escasos. Y este carácter de escasez pone de manifiesto que se trata de un bien económico, y, por tanto, las consideraciones de naturaleza económica no pueden ya ser ajenas al "problema del agua".

He aquí algunos datos elementales del consumo que sirvan para comprobar el problema, expresándolo en metros cúbicos por habitante y año: en Asia/África, 50; en Europa, 500; en Estados Unidos, 1000. Y el problema se agrava progresivamente por el crecimiento demográfico y por el crecimiento de las "necesidades".

La demanda crece y la oferta (por lo que se refiere a idéntica calidad y análogo precio) no puede seguir al mismo ritmo. La extrapolación de los datos del siglo XX al siglo XXI sugiere que el agua podría convertirse en generadora de conflictos internacionales (como por ejemplo lo ha sido y está siendo el petróleo). Así se ha planteado ya y previsiblemente se planteará con mayor radicalidad en el futuro el problema de la gestión de los recursos hídricos del planeta como pieza capital para la paz.

El agua, en resumen, es un recurso limitado y errático y por eso exige conservación (protección) y aprovechamiento racional.

El caso de España, país semidesértico, puede considerarse paradigmático y utilizarse como uno de los referentes principales para el estudio de estos problemas que se refieren a las necesidades de poblaciones, industrias y agricultura. Las características hidrológicas básicas de nuestro país son: a) los recursos son limitados; b) se presentan con una distribución geográfica muy irregular, es decir, existen fuertes desequilibrios regionales; y c) se presentan también con una distribución temporal muy irregular, es decir, con largas épocas de sequías y otras de inundaciones.

En resumen, hoy el agua puede considerarse como un *bien* escaso. Metafóricamente se la denomina "oro blanco" y "oro azul". El tránsito de "hulla" a "oro" es harto significativo.

4. Cuarta idea: el problema de la disponibilidad

El *agua potable* desde el punto de vista físico-químico debe ser limpia, incolora, inodora, de sabor agradable y con poca (y de determina-

da naturaleza) cantidad de materias disueltas. Debe provenir de fuente protegida contra contaminaciones. El agua potable es esencial para la existencia y el progreso.

He puesto de manifiesto dos problemas: la escasez y la mala distribución. (Aunque sea entre paréntesis debe decirse que estos problemas tienen una fuerte componente de respectividad con las ubicaciones actuales de la población humana. Es obvio, pero esta cuestión propiamente no se plantea, siendo así que también podría dársele la vuelta al problema y decir que son las poblaciones las que están mal distribuidas. Por esta senda nos toparíamos con problemas políticos, territoriales, de estados y naciones, de mucha mayor envergadura que los asociados a las inmigraciones del presente).

En realidad, con más precisión, debe decirse que es **escasa "en cantidades necesarias y en condiciones adecuadas"**, de abundancia y de calidad. Se necesita no sólo como abastecimiento para consumo humano sino también para la industria y para regadíos.

¡Bien! El problema más acuciante es su **escasez**. Pero a la limitada disponibilidad natural se añaden con frecuencia dos características que lo agravan: un aprovechamiento irracional y un considerable despilfarro.

Los problemas fundamentales, en todas partes, son de tres tipos: disponibilidad, conservación y asignación de usos. La gestión del agua, su utilización, es un problema de Estado y de ... Estados.

La disponibilidad y conservación de los recursos hídricos –que son renovables pero no ilimitados- constituye uno de los problemas graves que existen en España. Por ello se impone un uso racional y sostenible. Aquí, por las condiciones geográficas y meteorológicas, los recursos hidráulicos son limitados y erráticos y se presentan problemas estructurales y recurrentes por las sequías que obligan a acometer acciones –difíciles- con objeto de obtener un máximo y óptimo aprovechamiento. Extensa e intensa colección de problemas de carácter hidrológico, económico, político, científico, técnico y ambientales.

El establecimiento de un Plan Hidrológico Nacional en España viene siendo un problema ya histórico. La reciente aprobación de uno no evitará las dificultades de su desarrollo y aplicaciones. Son muchos los

problemas de todo tipo que actualmente salen a la luz: político, social, económico, psicológico, de autonomías, etc.

No obstante conviene recordar que existen tres caminos básicos para enfrentarse al problema por lo que respecta a las aguas continentales: embalses de regulación de aguas superficiales (presas, pantanos), aprovechamiento de acuíferos y trasvases. Esto significa que se trata de una "cuestión de estado", son muchas las dificultades de proyecto, construcción y gestión de distintas naturalezas presentes junto a la necesidad de regular las transferencias de recursos hídricos. Así se solicita un Pacto Nacional del Agua que garantice la continuidad, en su caso, de las transferencias.

El problema más importante siempre, tanto para abastecimiento de poblaciones como para industrias y regadíos, es la **disponibilidad de agua**, la garantía de un suministro seguro en cantidad y adecuado en calidad. Constituye uno de los principales temas de debate en la actualidad – una actualidad que se manifiesta muy duradera desde el pasado y hacia el futuro- que se manifiesta mediante la expresión "política del agua". Pero no quiero ni siquiera rozar los límites del terreno de la política, sólo citar que en gran medida pertenecen a su recinto.

5. Quinta idea: la ingeniería sanitaria como medio de solución

La *Ingeniería sanitaria* se presenta como la disciplina técnico-científica para resolver el conjunto de cuestiones asociadas a la resolución del grave problema de la disponibilidad de agua en cantidad suficiente y de calidad adecuada.

A) Primera gran cuestión: el **abastecimiento de agua.**

La *Ingeniería sanitaria* considera, en primer lugar, las *fuentes* para el abastecimiento a poblaciones, industrias y agricultura. Las aguas se clasifican en *superficiales* (ríos, lagos), *subterráneas* (en áreas continentales) y *saladas* o salobres.

Aguas superficiales son las aguas naturales de lluvia que tras escorrentía por las laderas de las vertientes se concentran en los valles, ríos, lagos, lagunas. Su utilización tradicional exige obras de captación (quizás también de estaciones de bombeo), conducción (canales, túneles, acueductos, sifones, tuberías forzadas), depósitos (de cabecera) y redes de distribución. También, usualmente, de plantas de tratamiento.

Aguas subterráneas son las aguas naturales que se infiltran en el terreno y se depositan en *acuíferos*, embalses subterráneos en estratos permeables que pueden desaguar en pozos o manantiales. Su captación exige pozos y estaciones de bombeo. En áreas costeras e islas los acuíferos se ponen en peligro de intrusión marina si se extrae agua dulce en demasía con bajada del nivel freático.

El *agua de mar*, salada, o las aguas salobres constituyen actualmente un recurso de suma actualidad y creciente pujanza sobre todo en zonas costeras turísticas. Su utilización exige la construcción de estaciones de *potabilización* o *plantas desaladoras*.

Otra fuente potencial (de momento casi no iniciada) la constituyen los *hielos* de los casquetes polares.

Un capítulo de especial relieve en la cuestión del **abastecimiento** lo constituye el **tratamiento** de las aguas.

La *purificación* a gran escala, ámbito común de ingeniería, física, química, biología, farmacia, medicina, constituye una rama específica y fundamental de la ingeniería y arquitectura sanitarias, enmarcada en el más general de la prevención de la salud pública.

El tratamiento de las aguas implica de ordinario diferentes procesos u operaciones básicas: desbaste, precloración, clarificación, filtración, desmineralización, desionización y esterilización. En todos ellos se necesitan, de ordinario, obras de ingeniería sanitaria de cierta envergadura con estaciones y maquinaria adecuadas para cada proceso y substancias. A modo de resumen y sólo con la intención de dejar constancia de aspectos mínimos puede hacerse el siguiente catálogo.

1. Tratamientos de naturaleza físico-química (más intensos y extensos en el caso de aguas subterráneas) tales como: a) desferrización (si

contienen exceso de hierro); b) neutralización (de aguas ácidas); y c) suavización (aguas duras, calcáreas).

2. Tratamientos contra la contaminación biológica, esterilización: a) con cloro o derivados clorados; b) con ozono; y c) con rayos ultravioleta.

3. Tratamiento específico y conjunto de desalación de las aguas salinas y salobres (en concreto y principalmente las marinas en las zonas costeras).

4. Tratamientos complementarios, como por ejemplo el de los fangos de las estaciones de clarificación de agua potable.

Existen también servicios de suministro de plantas móviles (para casos de urgencia) en función de las características del agua de entrada y del tipo de calidad que se requiera.

Otro capítulo de especial relevancia se dedica a los **trasvases** hídricos entre cuencas. Es de suma actualidad en España. Los trasvases no se refieren a las poblaciones sino al agua, con la intención de que compensen la mala distribución de ésta respecto de la distribución "establecida" (como dato) de las poblaciones humanas. El ingrediente ético colectivo está también en juego.

B) Segunda gran cuestión: la **depuración de las aguas residuales**.

La *Ingeniería sanitaria* considera como segundo objetivo, una vez garantizado el abastecimiento de los centros de consumo, la depuración de las aguas residuales que éstos ocasionan antes de su vertido a ríos o mares.

Entre las estructuras que deben considerarse pueden citarse: red de alcantarillado, estaciones depuradoras, canales. Y de nuevo tendríamos que exhibir un extenso catálogo de temas de tratamiento de estas aguas.

Hoy todos los considerados problemas relativos al agua de naturaleza ingenieril tienen solución: en todas partes podría *disponerse* de agua en las cantidades precisas y de las calidades apetecidas. Esto quiere decir

que, en su caso, los problemas serían de naturaleza económica o política. En síntesis, puede desalarse el agua de mar, pueden hacerse trasvases de cuencas, e incluso podrían transportarse a las costas de las zonas desérticas o templadas gigantescos bloques de hielo de las regiones polares (por ejemplo, de la Antártida a la península arábiga o a Mauritania).

Apéndice.
A MODO DE CONCLUSIONES

Primera. La disponibilidad de agua parece que fue el ambiente que necesitó la vida bien para emerger como tal bien para surgir en la Tierra. El aún "misterio" de la vida, el tránsito de la no vida a la vida en el proceso de dinamicidad intrínseca del Cosmos se relaciona con el agua. (La búsqueda de vida extraterrestre se concreta hoy en la detección de existencia de agua).

Segunda. La disponibilidad de agua en la Tierra ha sido medio esencial para que la vida se perpetúe, se desarrolle y se haga progresivamente más compleja.

Tercera. La vida (el hecho de que exista y el hecho de que persista) en todas sus formas (vegetal, animal, humana) depende del agua.

Cuarta. La salud humana depende de la disponibilidad de agua: en cantidad suficiente y de calidad aceptable.

Quinta. Puede afirmarse que en la actualidad no es problema su existencia, ni siquiera su disponibilidad (en cantidad y calidad). La Ingeniería sanitaria puede resolver todos los problemas planteados en todas partes en tanto que problemas técnicos, las cuestiones de difícil o imposible solución se refieren a condiciones de otras naturalezas (económica, política, social).

En esta ocasión y en el contexto del tema general "Salud y medio ambiente" tampoco quisiera olvidar al aire[1]. El aire y el agua –"tanto monta, monta tanto"- se presentan en nuestra época como bienes paradó-

[1] Sólo un guiño al aire. El título del curso de doctorado que dicto en la Real Academia Nacional de Medicina es "El aire: lo primordial del medio ambiente".

jicamente tan abundantes (en cantidad) como escasos (en la calidad requerida en los lugares requeridos), por eso son ya ambos bienes económicos. En expresión matemática puede afirmarse:

Salud humana = f(aire, agua, alimentación, medicamentos)

en perfecto acuerdo con el programa de este "Foro de reflexión y difusión del conocimiento".

En resumen, **la salud humana** aunque no sólo **depende del agua** sí depende de ella de modo estrictamente necesario, **de su disponibilidad y de su calidad**.

Agua y Transmisión Parasitaria

ANTONIO R. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ
Académico de número de la Real Academia de Farmacia

RESUMEN

El agua es uno de los vehículos principales de la transmisión mediata de parásitos que infectan por la vía oral, trans-mucosa nasal y cutánea. La transmisión se realiza mediante las llamadas formas de transmisión: estados cíclicos quiescentes, resistentes, que portan fases capaces de cambio ecológico, infectantes para el siguiente hospedador. Se revisan, desde los arquezoos a los helmintos, las formas de transmisión, su morfología y resistencia, así como el ciclo epidemiológico característico en el que se desenvuelven. La transmisión hídrica está relacionada con la endemicidad de los procesos parasitarios en cada área geográfica, con la receptividad de los hospedadores y con la producción y elaboración de alimentos. Se hace especial énfasis en la transmisión de quistes y ooquistes de especies zoonóticas, capaces de superar los sistemas comunes de acondicionamiento del agua potable, y por ello, capaces de producir brotes en los países desarrollados

1. INTRODUCCIÓN.-

El agua como vehículo de transmisión.

En la figura 1 se resume el papel del agua en los ciclos epidemiológicos de agentes parasitarios antroponóticos o zoonóticos.

El hombre tanto como hospedador definitivo como intermediario de especies de parásitos, adquiere con el agua las "formas parasitarias" de infección. La puerta de entrada principal es la digestiva, pero también sirven a otros parásitos la vía cutánea o la nasal. Cuando el hombre es hospedador definitivo los parásitos alcanzan en él la madurez sexual, se reproducen y crean formas de transmisión. Si el parasitismo es por protozoos con reproducción asexual, el ciclo supone la posibilidad de pasar pronto a otro hospedador, lo que se hace mediante formas resistentes

(quísticas) de eliminación. Cuando la reproducción es sexual, como ocurre en los apicomplejos, las formas de transmisión son huevos quísticos (ooquistes). En los helmintos parásitos la transmisión se realiza por embriones protegidos por embrióforos (cestodos ciclofílidos como las tenias) o mediante huevos y larvas. Las formas parasitarias de transmisión: quistes, ooquistes, huevos y larvas, se eliminan por las heces fecales o la orina. Las mismas u otras formas de transmisión son también eliminadas por los animales que albergan parásitos antropozoonóticos, es decir que pueden caminar desde los animales al hombre. Al respecto y en determinados especies de especial importancia para la transmisión

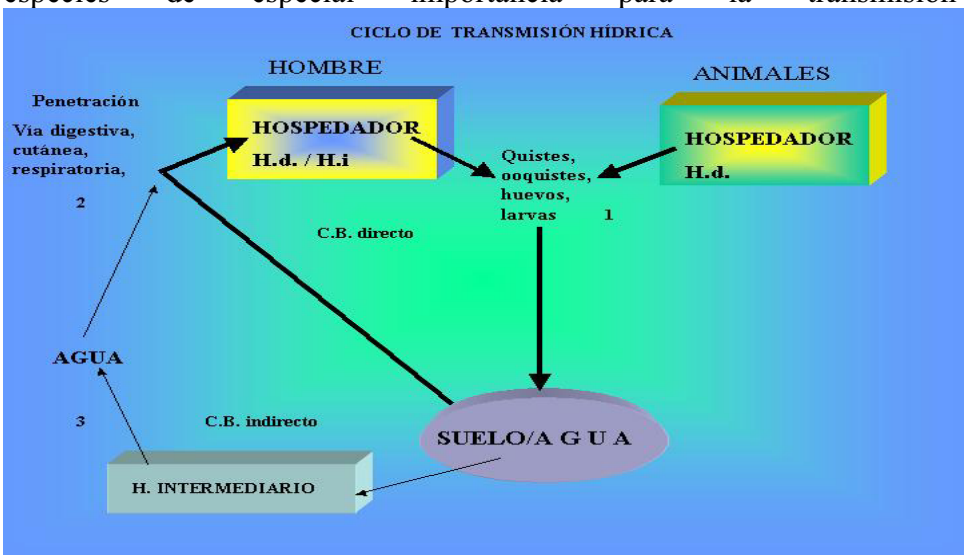


Figura 1.- Esquema del ciclo general de transmisión hídrica de los agente parasitarios, antroponóticos y zoonóticos.
H.d. hospedador definitivo; H.i., hospedador intermediarios. 1.formas cíclicas de transmisión, 2. vías de penetración, 3. formas secundarias de transmisión en los ciclos indirectos

hídrica como *Giardia*, microsporidios o *Cryptosporidium* , tanto el hombre como los animales domésticos pueden estar parasitados por especies o cepas comunes, indistintamente capaces de infectar al hombre o a los animales, saltando de unos a otro, según que la ocasión lo propicie.
Las formas parasitarias de transmisión van al agua (suelo/agua). Algunas necesitan un tiempo y determinadas condiciones ecológicas de temperatu-

ra y oxigenación, para evolucionar hacia formas infectantes, madurar. Otras por el contrario se eliminan ya infectantes, por lo que solo tienen que, vehiculadas por el agua, penetrar en el siguiente hospedador. Esto es lo que sucede en los ciclos biológicos directos. En los indirectos la forma de transmisión es infectante para un hospedador intermediario. Éste, habitante del agua, eliminará posteriormente el estado cíclico infectante. Por ejemplo, las cercarias de las especies de *Schistosoma* que eliminadas al agua penetran a través de la piel del hombre, o las metacercarias flotantes de *Fasciola* que pueden ser bebidas. En algunos parasitismos zoonóticas como la hidatidosis, o la toxoplasmosis, son los huevos embrionados eliminados con las heces de los cánidos, en el primer caso, o los ooquistes eliminados por los gatos, en el segundo, los que contaminan el agua de bebida. El hombre es en estos últimos casos hospedador intermediario de un ciclo que no concluye.

El agua juega también un importantísimo papel como medio donde se desarrollan artrópodos hospedadores intermediarios como culícidos, simúlidos, copépodos, etc. No podemos abordar aquí esta porción del papel del agua en la transmisión de agentes infecciosos, aunque tengamos que omitir procesos tan importantes como el paludismo o las filariosis. Tampoco podemos ocuparnos, pues cae en otra especialidad, de la transmisión hídrica de bacterias, hongos y de virus. Sólo las mencionamos en la tabla 2.

(1) El motivo de esta revisión es exclusivamente los parasitismos de transmisión hídrica directa, tabla 1. Para ello revisaremos los ocasionados por arquezoos, como los diplomonádicodos y microsporidios, seguidos de los causados por protozoos. Entre estos, los amebiformes (Entamoeba, Acanthamoeba) y especialmente los apicomplejos gregarínidos como Cryptosporidium y coccidios como Cyclospora, Cystoisospora, Toxoplasma. Entre los helmintos, los trematodos de transmisión hídrica, los cestodos ciclofílidos, y en los nematodos los de ciclo biológico directo con el hombre como hospedador definitivo o paraténico: Ascaris, Toxocara, Trichuris, etc. [1]

TABLA 1

Un capítulo a parte en la transmisión hídrica y su problemática actual, que tampoco vamos a tratar de modo particular, es el representado por el hecho de que el síntoma gastrointestinal mas común entre los enfermos de SIDA es la diarrea causada por protozoos de transmisión hídrica como: *Cryptosporidium parvum, Cystoisospora belli, Enterocytozoon bieneusi, E.(Septata) intestinalis, Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia duodenalis* amén de bacterias: *Mycobacterium avium-intracellulare, Clostridium difficile, Salmonella, Shigella y Campylobacter jejuni*, y virus: CMV, HSV y el propio HIV

Tabla 2 OTROS PATÓGENOS DE TRANSMISIÓN HÍDRICA

- **BACTERIAS**
  - ***Salmonella spp.***
  - ***Shigella spp.***
  - ***Escherichia coli* patógenos**[1]
  - ***Campylobacter spp.***
  - ***Vibrio cholera***
  - ***Yersinia enterocolitica***
  - ***Francisella tularensis Tipo B***
- **Bacterias Oportunistas**
- ***Pseudomonas aeruginosa***
  - ***Mycobacterium spp.* zoonóticos**
  - ***Aeromonas***
  - ***Acinetobacterium***
  - ***Serratia***
  - ***Klebsiella***
  - ***Flavobacterium***
- **Vía aerógena/ mucosa nasal**
  - ***Legionella pneumophila***
  - ***Aeromonas***
- (1) ***E.coli* O157:H7**

- **VIRUS**
  - **Rotavirus**
  - **Adenovirus entéricos**
  - **Calcivirus**
  - **Astrovirus**
  - **Enterovirus**
  - **Coronavirus**

- **Otros elementos indeseables**
  - Toxinas de cianofíceas (*Microcystis aeruginosa)*
  - Larvas y adultos de Nematodos (nematodos bacteriófagos de filtros)
  - Microorganismos que ocasionan color y sabor al agua
  - Crustáceos hospedadores intermediarios
  - Moluscos, crustáceos y peces comestibles contaminados

2. Formas parasitarias de transmisión

Se conocen así a aquellos estados en el ciclo biológico capaces de abandonar al hospedador y resistiendo las condiciones ambientales hallar un nuevo hospedador donde reiniciar el ciclo biológico. Cada grupo zoológico, de los múltiples que forman el espectro de parásitos del hombre, adopta una solución diferente. Solo convergen en la capacidad de resistir las condiciones adversas del medio, evolucionar hasta formas infectantes y haber sido creadas en gran cantidad; ante la elevada resistencia ambiental hubo un previsor potencial biótico resaltado. En la figura 2 se ilustran las principales formas parasitarias de transmisión

Figura 2. De derecha a izquierda cada flecha señala: huevos de helmintos, formas secundarias de transmisión de trematodos, ooquistes de protozoos apicomplejos, ooquistes de *Cryptosporidium*, quistes de *Giardia*, ooquistes de *Cyclospora*, quiste de *Balantidium*, quiste de *Entamoeba histolytica*, quis-

2.1. Los quistes de los microsporidios

Los microsporidios son unos oportunistas netos. Su encuadre taxonómico actual les sitúa como representantes del grupo hipotético de protistas del que partieron los hongos, con los que comparten algunas características. Son arquezoos, sin mitocondrias que perdieron en su evolución y con ribosomas como los de los procariotas. Su transmisión de célula a célula o de hospedador a hospedador es por esporas. La estructura de una espora se muestra de modo esquemático en la figura 3. Son muy elaboradas y no solo sirven como elementos de transmisión sino que también encierran un sofisticado sistema de infección por inoculación intracelular directa. Son parásitos endocelulares estrictos ya que todo su ciclo se desarrolla en el interior de la célula inicialmente parasitada. La entrada en la célula no se produce por interiorización en una bolsa de membrana celular, como las vacuolas parasitóforas de los protozoos endocelulares, sino atravesando la membrana celular como una aguja hipodérmica, mediante el filamento polar a cuyo través se traslada el esporoplasma, la célula fundadora del ciclo. En algunas especies, *Trachipleistophora anthropothera* entre las descritas en el hombre, hay dos clases: esporas de infección, de producción rápida, para traslado del parásito de una a otra célula dentro del mismo hospedador y esporas de transmisión y resistencia, de mas lenta producción, capaces de salir al medio, contaminando agua y alimentos, hasta encontrar un nuevo hospedador y sus células.

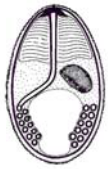


Figura 3.- Esquema del quiste de un microsporidio

En el microscopio óptico, a gran aumento pueden verse ovales, de color grisáceo y refráctiles de tamaño reducido, 4 μm de media. Bajo el microscopio electrónico se ve que la espora cuenta con una doble pared exospora proteínica y endospora quitinosa, que le confieren la resistencia ante las condiciones adversas del medio externo.

Los microsporidios circulan en la naturaleza entre dos medios: el intra-citoplasmático de las células del hospedador que parasitan, donde desarrollan su ciclo activo y el medio externo al citoplasma de la célula hospedadora, donde permanece quiescente esperando la ocasión de una

nueva infección. En realidad no es más que un solo medio, el cictoplasma parasitado, perteneciendo al fisiologismo y comportamiento de los hospedadores los sistemas de dispersión y llegada de las esporas infecciosas. En general el medio externo no tiene un papel ecológico activo. No se necesitan especiales condiciones de medio para la evolución del parásito, sólo para su supervivencia entre hospedador y hospedado. En la figura 4 se resume este ciclo.

.

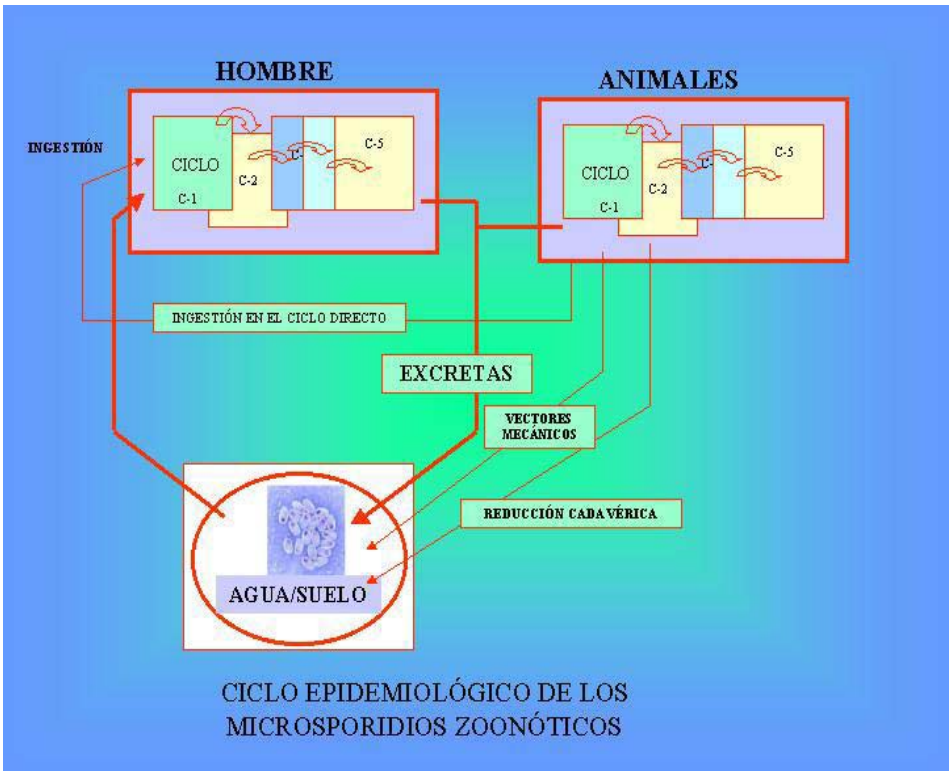


Figura 4.- Propuesta de ciclo epidemiológico de los microsporidios zoonóticos. Además de la infección directa animal hombre, la infección se produce también por contaminación del agua y alimentos con las esporas excretadas o liberadas al medio por otros medios.

La infección se realiza por vía oral o respiratoria mediante esporas de contaminación hídrica, alimenticia o aérea, liberadas por diferentes sistemas entre los que predomina la excreción directa.[2]

En la tabla 2 se resumen las características morfológicas de algunos de los quistes de las especies del hombre que se mencionan en la tabla 3. [3]

Los microsporidios son parásitos zoonóticos, oportunistas, ya que su acción patógena está unida a inmunodeficiencias o lesiones traumáticas previas. Para los taxónomos moledulares, compiten en antigüedad con los diplomonádicos.[4]. Las esporas resisten y superan los medios convencionales de depuración de las aguas. Causan entre el 7 y 50%, dependiendo parece del área geográfica de estudio, de las diarreas entre los enfermos con SIDA [5]

Tabla 2. Especies descritas parasitando al hombre

1. MICROSPORIDIOS con todas las fases del ciclo (espora, merontes y esporontes) con núcleos simples

   1.1 . Con parasitismo sistémico:

   Encephalitozoon cuniculi, meningo-encefalitis y nefritis. Sistémico

   Encephalitozoon helem, de la córnea y sistémico en inmunosuprimidos (SIDA) (1991)

   1.2 . Con parasitismo intestinal (enterocitos)

   Enterocytozoon bieneusi (1985) en inmunosuprimidos

   Encephalitozoon (Septata) intestinalis (1993), en inmunosuprimidos

   1.3 . Con parasitismo muscular (miositis)

   Trachipleistophora hominis (1996) en inmunosuprimidos

   Trachipleistophora anthropopthera (1998), en inmunosuprimidos; con esporas de dos tipos

Tabla 2.2

2. Microsporidios con todas las fases del ciclo (esporas, merontes y esporontes) diplocáricas (con núcleos dobles)

   2.1 .Parasitismo en la córnea

   Vittaforma cornea (1995), lesión corneal

   Nosema ocularum (1991), lesión corneal

   2.2 . Parasitismo muscular (miositis) y sistémicos

   Brachiola vesicularum (1998) en inmunosuprimidos (SIDA)

   Brachiola connori (1997), en un inmunosuprimido congénito

3.2. **Los Diplomonadidos**.-

Tabla 3

Encephalitozoon cuniculi: Esporas uninucleadas. Zoonótico. Posible transmisión hídrica y alimentaria

E.hellem Didier et al 1991. Zoonótico, en aves psitácidas. Posible transmisión directa

E. (Septata) intestinalis Cali et al 1993 Las esporas maduras miden 2 x 1,2 μm, con 5 vueltas de filamento polar. Zoonótico, presente en ungildos domésticos (equinos, suinos, bovinos). De posible transmisión hídrica

Enterocytozoon bieneusi Desportes et al.1985: Esporas uninucleadas con endospora poco desarrollada, 1,08 – 1,64 x 0,7-0,8 μm. Posiblemente zoonótico al infectar al cerdo. Posible transmisión hídrica y alimentaria

Trachipleistophora hominis Hollister, W.S. et al., 1996: Esporas grandes, 4 x 2,4 μm con vacuola posterior, 11 espira de filamento polar

Trachipleistophora anthropopthera Vavra, J. et al.(1998): El Tipo I esporas de 3,7-2 μm, provistas de endospora gruesa, áncora, filamento polar anisofilar, con 7 espiras gruesas externas y dos mas finas internas

El tipo II, esporas pequeñas, casi esféricas, de 2,2 a 2,5 μm con 4 a 5 vueltas de filamento isofilar

Vittaforma corneae (Shadduck et al,1990)Silveira et Canning,1995: esporas diplocáricas de 3,8 x 1,2 μm, con 5 a 7 vueltas de filamento anisofilar

Los Diplomonádidos son, según se deduce de los dendrogramas (filogramas) de parentesco filogénico, que se hallan al comparar el ADN que codifica para la fracción pequeña (16S) de los ribosomas, uno de los grupos mas antiguo entre los protistas [6]. Sus formas de transmisión son quistes de resistencia. En la especie más importante, *Giardia duodenalis,* son ovoides, más pequeños que el trofozoito (6 x 14 μm de media), presentando en su interior restos de estructuras microtubulares. Los inmaduros contienen sólo dos núcleos, mientras que los maduros tienen cuatro. La pared quística está constituida por tres capas, una externa filamentosa y dos capas membranosas internas. La capa filamentosa está formada en un 43 % de carbohidratos de los cuales el 86% es acetil-galactosamina. Dos proteínas formadoras de pared (CWP 1 y 2) constituyen el otro componente de la pared quística[7]. Esta glicoproteína particular es la que confiere la extraordinaria resistencia al quiste.[8] La formación de estas glicoproteínas es un hecho singular ya que Giardia no tiene aparato de Golgi aparente y esta función estimulada por el NO producido por la NO-sintasa inducida, sucede en el citoplasma en el que se organiza una migración específia de vesículas secretoras particulares, formadoras de pared, durante el enquistamiento al paso de los trofozoitos por el área alcalina bañada en sales biliares del yeyuno terminal[5].

La enfermededad causada por Giardia es netamente de origen hídrico, con complicaciones derivadas del carácter zoonótico del proceso. Considerando que se trataba en el sentido clásico de una sola especie, se había achacado a diversos animales la posibilidad de actuar como reservorios: perros, gatos, roedores (ratones, conejos, castores), ganado (ovejas, vacas). Recientemente, mediante el uso de técnicas tales como: ampliación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y análisis de RFLP (fragmentos de ADN obtenidos con enzimas de restricción) y genes de las VSP (proteinas variables de superficie), gen de la glutatión-deshidrogenasa, electroforesis de alozimas, etc. se confirma la existencia de genovariedades (cuasi especies) identificadas en diferentes regiones.

En Europa[9] se les denomina: A) Grupo "Polaco" con tres tipos: I.- Zoonótico, del hombre y ungulados artiodáctilos (vacas especialmente), II.- antroponótico, sólo del hombre y III sólo de animales. B) Grupo "Belga**",** antroponótico, específico del hombre. Coincide esta tipicación con la identificada en América del Norte[10]: variedad A, tipo I del hombre y ungulados, tipo II humano, tipo III de ungulados y variedad B que sólo se aísla de humanos. En Australia[11] se denominan: conjunto A, del hombre, ungulados artiodáctilos, gato, perro, cobayos y castores; conjunto B del hombre, monos, chinchillas, cobayos y castores; finalmente, un último conjunto sólo de animales como el perro, gato, ungulados domésticos, ratas y micromamíferos.

Giardia duodenalis es una especie práctica, a efectos prácticos, pues parece en realidad que se trata de un conjunto de entidades diferentes. Es una mas de las llamadas ahora "complejo de especies" pues, bajo la misma apariencia morfológica, los datos de epidemiología molecualar indican que los agrupamientos A y B deben considerarse *Giardia duodenalis*, siendo especies difentes las otras *Giardia* adaptadas específicamente a otras especies de mamíferos (perro, rata y micromamíferos). En todo caso, los quistes descritos son iguales y juegan el doble papel de actuar como formas de transmisión resistentes y de reproducción ya que el quiste maduro e infectante alberga dos trofozoitos, aun dentro de la membrana citoplasmática del trofozoito materno. No se sabe con certeza si los quistes son infectantes en el momentode ser eliminados, aunque existen evidencias de que transcurren aproximadamente 7 días hasta que alcanzan la madurez (aspecto morfológico definitivo).

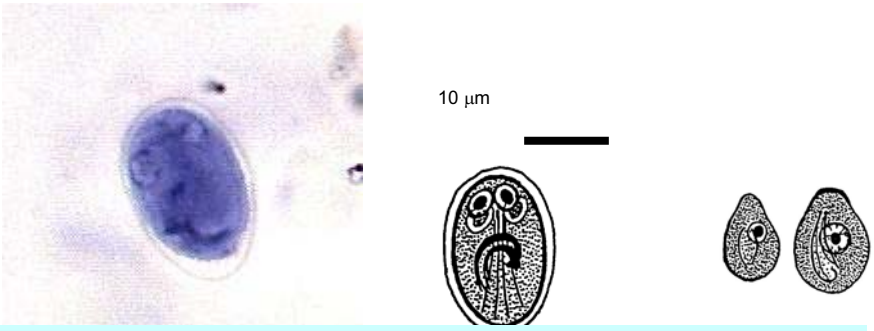


Figura 5.- A la izquierda, esquema y fotografía de quistes de *Giardia.* A la derecha esquema de los quistes de *Retortamonas* y *Chilomastix.*

En la figura 5 se esquematizan las estructuras de algunos de los quistes de este grupo de arquezoos. Los quistes de Giardia (dibujo esquemático y quiste teñido por Negro de Clorazol) a la izquierda de la figura, son ovoides de 6x14 µm. Presentan en su interior restos de los funículos y de los cuerpos medios, acúmulos de tubulina que se emplearán para organizar el citoesqueleto junto con el disco adhesivo ventral del trofozoito Los quistes pueden permanecer infectantes en agua a 8ºC mas de 70 días y un mes a 20ºC, mientras que por encima de 37 ºC sólo resisten 4 días[12]. En la figura 5 se muestran también los quistes de *Retortomonas hominis* y de *Chilomastix mesnili*. De escasa patogenicidad, si es que la tiene, se encuentra con más frecuencia en heces diarreicas que en normales. En general, se consideran comensales oportunistas que refleja la higiene deficiente de las personas que los alojan, o la situación de riesgo en que se encuentran.

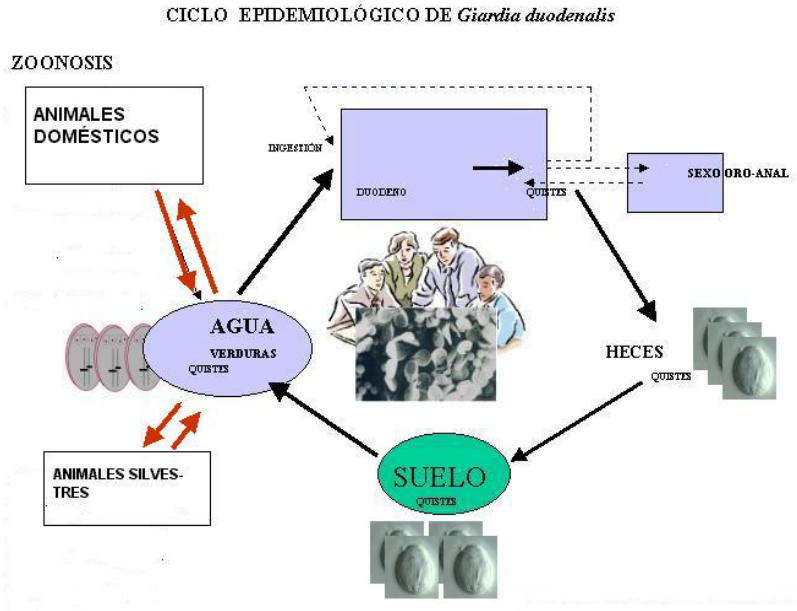


Figura 6.- Ciclo epidemiológico de *Giardia duodenalis*. El ciclo biológico es directo. Las genovariedades zoonóticas son, además del hombre, las responsables de la contaminación hídrica, fuente principal de infección humana

En la Figura 6 se esquematiza el ciclo epidemiológico de *Giardia duodenalis*. La transmisión principal es a través del agua de bebida, y no solo en el área intertropical donde afecta a unos 200 millones de personas de Asia, África y Centro y Sudamérica, con unos 500.000 nuevos casos por año[13], sino también en los países desarrollados[14], considerándose como enfermedad emergente, con brotes extensos entre personas de USA, Canadá, Escocia, Australia... El agua, de bebida particularmente, es el vehículo principal de transmisión reconocido. La giardiosis, junto con la criptosporidiosis son los dos problemas mayores de salud pública de los suministros de agua en los países desarrollados[15] superando sin dificultad los sistemas de depuración. Lo que es importante bajo el punto de vista epidemiológico, es que en los conjuntos A y B de *Giardia duodenalis* hay poblaciones zoonóticas, transmisibles desde los animales al hombre y viceversa. Así, es el parásito entérico mas prevalente en perros y gatos, y lo que es más importante, los rumiantes domésticos. Un animal joven, un ternero infectado puede eliminar por día unos 10^9 quistes, mientras que para una vaca adulta la cifra aunque menor (entre $7{,}6 \times 10^5$ y $7{,}2 \times 10^8$) sigue siendo muy significativa. La práctica del regado de los prados con purines de las granjas contamina los acuíferos superficiales[16]. En el Reino Unido se ha estimado que con los purines, efluentes de mataderos, estiércol, etc. se extienden entre 0,12 a 2×10^5 quistes de Giardia por Hc y día[17]. *Giardia duodenalis* es el agente causal número uno de los procesos parasitarios entéricos del hombre. El 7% de las enfermedades relacionadas con el agua y los alimento, en USA, representando 2,5 millones de casos por año en el mundo, se deben a parásitos y entre ellos, 2000 000 a Giardia[10]. Es el agente parasitario más probable entre los que infectan a las personas en un país desarrollado (Tabla 4)

Tabla 4

Probabilidad	Orden	Agente parasitario causal
Alta	1	*Giardia duodenalis*, con reservorios humanos y animales
	2	*Cryptosporidium parvum*, idem
Moderada	3	Los Microsporidios, *Encephalitozoon,*

	4	*Enterocytozoon* con reservorios animales
Menor	4	*Toxoplasma gondii*, zoonosis, gatos y animales de abasto
	5	*Echinococcus granulosus*, zoonosis, perros

En algunos países desarrollados el número de admisiones hospitalarias debidas a *Giardia* rivaliza con las debidas a *Shigella*[18]

3.3. Las amebas

Clásicamente, bajo el término de amebas, se agrupaban aquellos protozoos capaces de emitir seudópodos para desplazarse y alimentarse. Las amebas de interés médico, relacionadas con la transmisión hídrica pertenecen a cuatro grupos diferentes, muy alejados taxonómicamente entre sí. Por una parte *Entamoeba*, representante de un mini-reino (Parvirreino) de protozoos, con una estructura especial, un centrosoma intranuclear. Por otra las amebas oportunistas, representantes de cuatro grupos muy distanciados, las *Acantatameba* -amebas con pseudópodos como espinas- encuadrados entre los rizopodos Neosarcodinos, otro parvirreino de protozoos; *Balamuthia*, (representantes de los leptomyxidios) y *Naegleria* un género del Subreino Adyctiozoos (ameboflagelados sin aparato de Golgi).

3.3.1.Entamoeba histolytica

Es el agente causal de la disentería amebiana y amebosis sistémica. El vehículo de transmisión principal es el agua de bebida. No existe reservorio animal pues es el hombre el hospedador principal y el principal contaminante

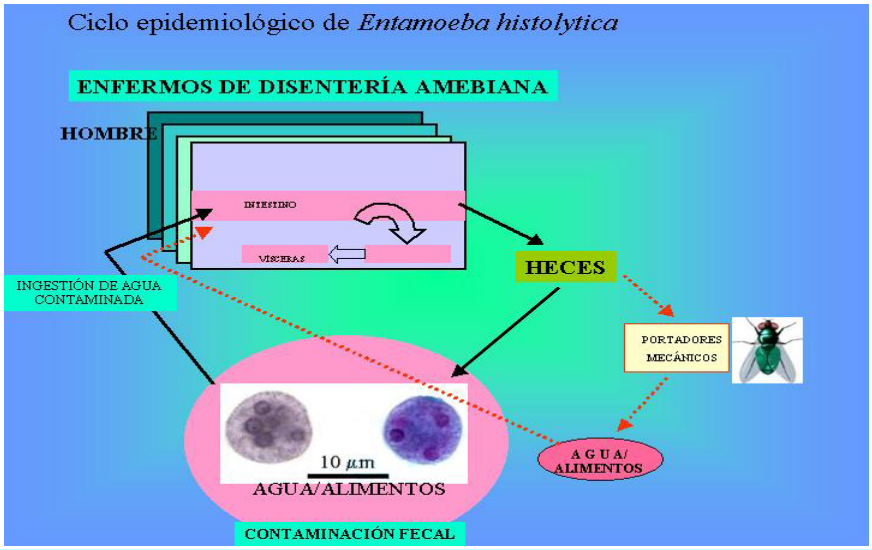


Figura 7.- Ciclo epidemiológico de *Entamoeba histolytica*. Como el hombre es el único hospeador es la contaminación fecal de origen humano, directa o a través de portadores mecánicos, de agua y alimentos, la que sostiene la infección. Sólo la genovariedad patógena de *E.histolytica* causa disentería amebiana

Aunque la resistencia de los quistes de *Entamoeba* es proverbial, comparable a las de los de Giardia, su carácter antroponótico hace que el control de la amebosis sea más fácil, y que aunque potencialmente el ciclo puede cerrarse en cualquier latitud, la amebosis esté ahora restringida a áreas intertropicales donde el saneamiento hídrico es más deficiente o no existe. Por otra parte la diferenciación mediante técnicas bioquímicas (isoenzimas, cultivo axénico), genómicas e inmunológicas (AcM) entre las dos especies gemelas (morfológicamente indistinguibles) *Entamoeba histolytica* y *E.dispar*, la primera siempre patógena y la segunda comensal, ha modificado la prevalencia clásica de la enfermedad parasitaria. No así el área geográfica ligada al ambiente rural, sin el adecuado tratamiento de las aguas residuales y sin agua potable doméstica.

La resistencia de los quistes de Entamoeba es consecuencia de la composición glicoproteica de su pared. Al menos para *E.invadens*[19], un modelo experimental, la glicoproteina tiene unos 100 kDa y la proteína unos 45 kDa, esta proteína tiene dominios ricos en cistina por los que se asocia a la quitina. Hay varias diferencias con el modelo de *Giardia*. El polímero glucídico es quitina, el estímulo y mecanismo molecular de enquistamiento parece distinto y la glicoproteina durante el enquistamiento se forma en un discreto aparato de Golgi.

En la Figura 7 se resume la epidemiología de *Entamoeba histolytica.* El ciclo se sostiene en la resistencia que la pared glicoproteica confiere a los quistes. Los quistes son al mismo tiempo, el albergue de una reproducción asexual ya que el núcleo único original se divide dos veces, dando cuatro núcleos grandes, que teñidos cuentan con una morfología típica por su cariosoma (cuerpo intranuclear) central y la cromatina (los cromosomas espirilizados) formando finos gránulos uniformes bajo la membrana nuclear. Durante este proceso se consumen unas reservas proteicas que también se tiñen bien (cuerpos cromatoides bacilares) y una gran reserva glucídica, de glucógeno, llamada vacuola yodófila. Estas características morfológicas ayudan a diferenciar los quistes infectantes de *E.histolytica/E.dispar* de los de otros comensales, *E.coli* (con 8 núcleos), *Iodamoeba* uninucleados y conservando la vacuola yodófila. Desafortunadamente la morfología sólo no diferencia *E.histolytica* de *E.dispar.* La presencia de cualquiera de estos quistes mencionados, tanto sean de la especie patógena, como de las comensales, son un índice evidente de con-

taminación fecal de origen humano. Si se trata de la genovariedad patógena, la verdadera *E.histolytica*, hay o habrá de modo inmediato disentería.

3.3.2. Las llamadas amebas oportunistas están relacionadas con la contaminación de las aguas de recreo. En la figura 8 (cortesía de Carmen del Aguila de la Universidad San Pablo CEU de Madrid) se muestran unos quistes típicos de *Acanthamoeba* con el inserto de un nadador Son conocidas también como amebas "limax" lo que se debe a la forma que tienen de desplazarse similar a los *limacos* (babosas), arrastrándose o anfizoicas por que su preadaptación al parasitismo facilita que puedan tener una doble vida, libre y parásita.

Figura 8.- Quistes de *Acanthamoeba* sp. Las flechas señalan los micrópilos de la pared interna del quiste

Viven en aguas frescas y naturales, en el barro y el suelo. Se han aislado de aguas embotelladas, de piscinas -resisten la cloración- alimentándose de bacterias, hongos y materias orgánicas.

Hasta mediados de los 60 del siglo inmediatamente pasado, no se descubren los primeros casos de meningoencefalitis, acuñándose el término de encefalomielitis amebiana primaria para distinguirla de la meningoencefalitis amebiana metastática por *E.histolytica*.

Las *Acanthamoeba* son habitantes del suelo, y adoptan las formas de trofozoito amebiano o quiste. Los trofozoitos, además de un gran lobópodo de desplazamiento tienen pseudópodos finos y puntiagudos, de aquí su nombre. Las amebas Leptomyxidias se han reconocido recientemente como patógenos, son también habitantes del suelo. La especie identificada se llamó *Balamuthia mandrillaris*. Mientras que *Acanthamoeba* parece necesitar algún tipo de deficiencia inmunitaria previa o lesión, *Balamuthia* se ha encontrado en personas aparentemente sin estos antecedentes[20]. *Naegleria* esta presente frecuentemente en aguas estancadas y contaminadas con coliformes. Se presenta bajo tres apariencias: trofozoitos amebianos, trofozoitos flagelados y quistes. Cuando el trofozoito se pasa a agua destilada, como ocurre en la naturaleza cuando el agua de lluvia diluye el medio donde se encuentra, se transforma en un trofozoito piriforme con dos acuatro flagelos naciendo del extremo anterior. Esta es la forma infec-

tante. En las lesiones tisulares solo aparece la forma amebiana. Penetra vía la mucosa nasal cuando la persona nada, atravesando la placa cribosa alcanzando el cerebro. Es la causa de la meningoencefalitis amebiana primaria[21]. Siempre que surge una meningiencefalitis amebiana primaria hay una historia previa de baño en agua estancada, o de piscina inadecuadamente clorada. Incluso se la ha aislado en USA del agua corriente doméstica. [22] En la Tabla 5 se resumen los datos protozoológicos y epidemiológicos de la encefalitis granulomatosa amebiana (EGA), la queratitis amebiana (QA) y la meningoencefalitis amebiana primaria (MAP*)*

Tabla 5.- Adaptado de A.J.Martínez et al.1997 Brain Pathology, 7:583-598

DATOS	EGA	QA	MAP
Agente etiológico	*Acanthamoeba spp* *Balamuthia mandrilaris* Trof.= 15-35 μm. Quistes de 12-30 μm con muchos micropilos	*Acanthamoeba castellani* *A.polyphaga* *A.culbersoni* *A.hatchetti* *A.rhysodes*	*Naegleria fowleri* Trof- = 10-20 μm Quistes: 8-15 μm Pocos micropilos; no en las lesiones
Epidemiología y clínica:			
Epidemiología	Sin área definida .Universal En cualquier momento del año	Sin área definida. Universal En cualquier época del año	Universal en climas templados y tropicales Durante el verano
Factores predisponentes	Enfermedades crónicas debilitantes Hábitos deteriorantes Inmunodeficiencias; SIDA	En individuos normales Lesiones corneales Lentillas contaminadas	En individuos normales Exposición a agua o polvo contaminados
Puerta de entrada	Aerógena: pulmón Piel Epitelio neuro-olfatorio	Lesiones corneales	Epitelio neuro-olfatorio

3.4. Las formas de transmisión de los apicomplejos relacionados con la transmisión hídrica

Los quistes de los apicomplejos son auténticos huevos quísticos, de aquí la denominación de *ooquistes***.** Efectivamente, los apicomplejos son un grupo de protozoos endocelulares con reproducción sexual. Taxonómicamente se les encuadra en el grupo Alveolata, con protozoos de vida libre como los dinoflagelados acuáticos o los ciliados, y grupos parásitos como algunos de los ciliados y los haplosporidios. Los dinoflagelados son otros de los grupos especialmente relacionado con la contaminación hídrica con toxinas peligrosas, almacenadas por moluscos y crustáceos. Como veremos mas adelante, también estos últimos invertebrados comestibles almacenan y contribuyen a transmitir quistes de Giardia, virus y ooquistes de Cryptosporidium, éste último es el apicomplejo de mayor interés entre los de transmisión hídrica. No podemos dedicar a los dinoflagelados mucho mas espacio que la mera mención.

Los apicomplejos se llaman así por poseer un ápice complejo, con estructuras singulares (roptrías, micronemas, anillos polares, conoide) bajo el microscopio electrónico de transmisión, empleadas para la penetración celular. El grupo principal entre los mismos son los esporozoos, es decir los que al final del ciclo forman esporas (esporocistos) con esporozoitos (formas infectantes) en el interior de los ooquistes maduros. Estructualmente, figura 9, poseen también un tercer tipo de ADN, el del apicoplasto, un plástido sin capacidad fotosintética, procedente de un simbionte secundario, ahora reducido a una mínima expresión morfológica, pero vital para el apicomplejo. Su presencia explica la sensibilidad de los apicomplejos a moléculas

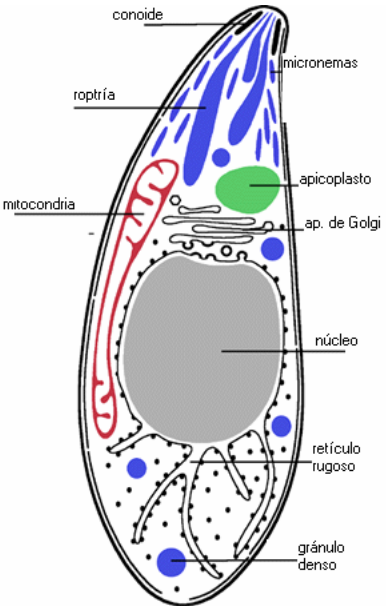


Figura 9 . Esquema de un zooito de apicomplejo, con las estructuras características el el extremo apical

similares a algunos herbicidas, así como el lugar de actuación de alguno de los fármacos descubiertos por ensayos de cribado ciego. Es una nueva diana farmacológica para la búsqueda de.antipalúdicos, coccidiocidas, etc.

3.4.1. Cryptosporidium parvum.

Aunque fue descubierto y denominado en los primeros años del siglo XX (Thizer, 1912) [23], no se reconoce como un patógeno animal y humano hasta la década de los 80, coincidiendo en medicina veterinaria con los sistemas de destete precoz y alimentación láctica artificial de rumiantes (corderos, terneros) y en medicina humana cuando se reconoce como oportunista de patogenicidad resaltada en las personas con procesos que comprometen o anulan la respuesta inmunitaria.

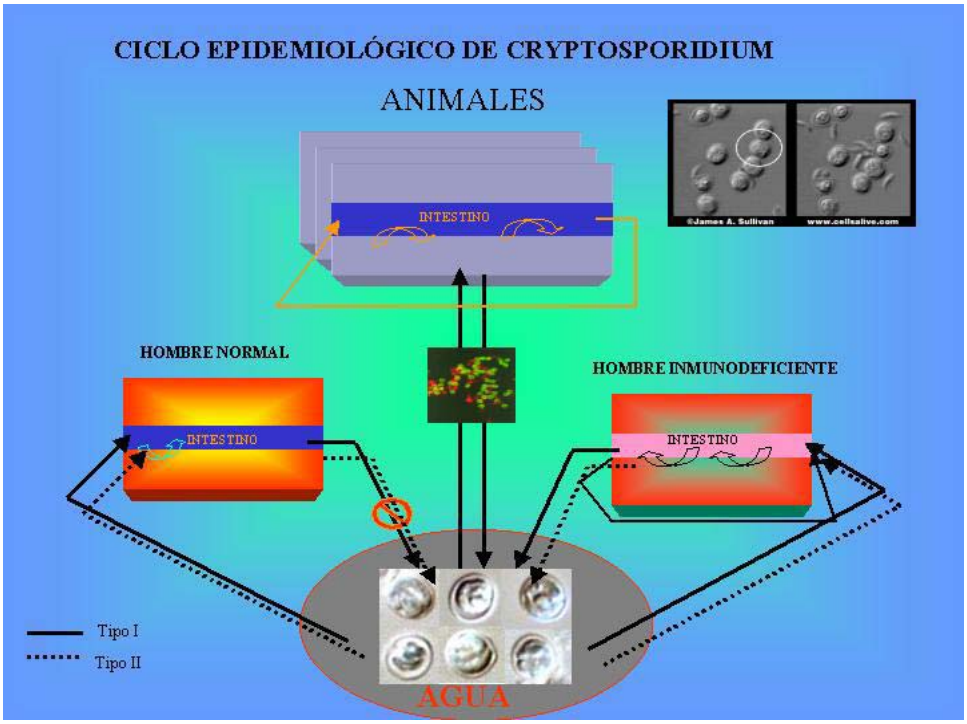


Figura 10 . Se representa el ciclo epidemiológico de *Cryptosporidium parvum*. Las genevariedad I parece netamente zoonótica (antropo y zooantroponótica). Su circulación es animal-animal, animal-hombre, hombre-hombre y viceversa. La variedad II solo afecta al hombre y la transmisión es hombre-hombre.

Ya desde el principio se apreciaron diferencias significativas con los esporozoos (coccidios) intestinales de los vertebrados (protozoos esporozoos llamados así por formar huevos quísticos que producen en su interior esporas con esporozoitos). En los ooquistes de Cryptosporidium no se ven las esporas, de aquí el nombre que se asignó al género. Además, cuando se estudió su ciclo, se observó que no eran netamente endocelulares como el resto de los coccidios, sino que se acoplaban al citoplasma de la célula (enterocito) parasitada mediante un orgánulo de fijación y nutrición, quedando abrazados por un par de microvellosidades, en una situación deno-

minada intracelular extracitoplasmática. También diferían de los coccidios en el número de esquizogonias (divisiones múltiples asexuales) pregámicas, dos cuando lo habitual es al menos tres, y en la estructura de los microgametos, sin flagelos aparentes. Por zoología comparada pensamos que eran más próximos a los gregarínidos, neogregarínidos, propios de los invertebrados, y así se ha demostrado recientemente por filogenia molecular [24]. Otra particularidad es la capacidad de esporular en el intestino, produciendo esporozoitos capaces de iniciar nuevos ciclos de autoinfección. En el hombre y animales inmunocompetentes, la reinfección endógena y la propia infección se curan espontáneamente. Por el contrario, en los inmunosuprimidos, determinadas cepas ocasionan infecciones incontrolables.

Cryptosporidium parvum es un agente zoonótico que se ha aislado del hombre y 78 especies de otros mamíferos[21]. Morfológicamente y por biología molecular se comprueba que es diferente a *C.muris*, la otra especie de los mamíferos identificada por Thizer 1905, así como de *C baileyi* de las aves, capaz sin embargo de infectar personas inmunosuprimidas [25]. Dentro de *C.parvum* se reconocen dos variedades epidemiológicamente diferentes[26]; el tipo I cuya circulación en la naturaleza se señala con rayas continuas en el esquema de epidemiología (figura 10 pág. 22) que es netamente zoonótico y por ello el que más importa en la transmisión hídrica. Dada su capacidad para infectar animales domésticos como los bóvidos y óvidos, además de los animales de compañía y roedores la presencia de ooquistes infectantes es común en aguas superficiales (ríos, arroyos, lagos) alcanzando a las personas no solo por la contaminación del agua de bebida, sino también a través de las agua de recreo (piscinas, balnearios). Es el modelo experimental para ensayos de patogenia, terapéutica, inmunidad, etc., ya que aislado tanto del hombre como de los animales, puede infectar al ratón lactante, terneros neonatos y ratones tratados con dexametasona. El tipo II solo se ha aislado de personas, nunca hasta la fecha de animales, por lo que se piensa que no hay transmisión persona animal directa o indirecta, y solo persona a persona. No se aísla bien ni infecta a animales de experimentación.Ante este panorama[25] se especula con tres posibilidades: 1) que sean dos especies crípticas, con aislamiento reproductivo; 2) que sean poblaciones diferentes, con reproducción cruzada posible pero difícil por aislamiento de hospedador, lo que es muy impro-

bable; 3) que sean poblaciones clonales, conjuntos de clones, mantenidos por falta de recombinación durante la meiosis. Serían como Tibayrenc y Ayala[27] postulan protozoos de multiplicación clonal a pesar de su reproducción sexual. Clones con gran estabilidad y variabilidad limitada.

También parece confirmarse que dentro del rango morfológico y biológico de *C.parvum* conviven otras especies crípticas. Este es posiblemente el caso del criptosporidio del gato (*C..felis*) y el del cerdo[28], que no parece sean capaces de infectar al hombre

Tanto *Giardia* como *Cryptosporidium* son capaces de sobrepasar, incluso con baja turbidez del agua afluente a depurar, los filtros de barrera[29]. Dada la enorme cantidad de ooquistes eliminados por los enfermos humanos y animales durante el periodo de patencia, la escasa capacidad de sedimentación en pantanos o depósitos y la resistencia a las condiciones ambientales, la presencia de *Cryptosporidium* es más ubicua cada día. Como quiera que también el agua bacteriológicamente aceptable, clorada, puede llevar ooquistes infectantes de *Cryptosporidium* conviene extremar el uso, en la depuración del agua de consumo, de barreras múltiples: coagulación, sedimentación y filtración. Los ooquistes de *Cryptosporidium*, como es también el caso de los ooquistes esporulados de otros coccidios, son mas resistentes a las condiciones cambiantes de medio que los quistes de *Giardia.* Observando la vitalidad por la prueba de exclusión/inclusión de colorantes y la viabilidad por infección de ratón lactante, se ha visto que son capaces de pervivir en el agua mas de tres

Cryptosporidium parvum. Sinopsis

1. Ooquistes pequeños 4,4 a 5,5 µm de diámetro. Superan los filtros de arena (60 a 500 µm de luz)
2. Cuentan con gran resistencia, en el agua, entre -4 y 10°C, perma-neciendo infectantes por mas de 3 meses
3. Los animales infectados los eli-minan masivamente (entre 10^7 a 10^{10} ooquistes/día)
4. Hay transportadores pasivos (aves coprófagas) y especies que los almacenan (moluscos comesti-bles como ostras, almejas, meji-llones)
5. Un gran número de hospedadores : especies numerosas para el Tipo I y muchos individuos para el tipo II.
6. Infecciosidad de bajas dosis (1-5 ooquistes en

meses entre –4 y + 4 ºC. Por encima de 25 ºC mueren con rapidez. [30] El calor, la fermentación del estiércol y las bacterias del suelo los destruyen también. Es más peligrosa por lo tanto la dispersión de purines que el abonado con estiércol bien compostado.

Por todas estas causas, ver sinopsis adjunta, adaptada de Slifko[31],durante los últimos años se han citado brotes en todo el primer mundo, desde Australia, pasando por Europa y los Estados Unidos y Canadá. Los numerosos brotes humanos citados entre 1984 a 1986 se recogen en el trabajo de Smith y Rose[32]. Como agente de salida u oportunista, se citan series de observaciones de infección en enfermos de SIDA[33] Forma parte también como agente causal de la diarrea del viajero. Aunque sólo sea como ejemplo, se menciona a continuación lo sucedido en los Estados Unidos de Norteamérica durante 1997-1998.Un total de 13 Estados denunciaron 17 brotes asociados con agua dulce, con 2.038 personas afectadas, sin muertes. Quince brotes (88.2%) se asociaron a manantiales. Treinta y dos brotes de criptosporidiosis en 18 estados se atribuyeron a aguas de recreo, afectando a unas 2.128 personas. Los brotes asociados con aguas superficiales disminuyeron como consecuencia del esfuerzo profiláctico de las industrias de suministro, después del gran brote de Milwaukee en 1994 por consumo de agua del servicio doméstico[34], así como por la aplicación de las nuevas normas sobre "tratamiento de aguas de superficie". Por el contrario, aumentaron los brotes relacionados con aguas de nacientes o del subsuelo. Los brotes causados por parásitos aumentaron tanto en las aguas de superficie como de recreo. De todos los brotes que se atribuyeron a *Cryptosporidium*, el 90% ocurrieron en aguas tratadas (por ejemplo, piscinas y fuentes ornamentales), sospechándose en todo caso la posible contaminación fecal.[35]

En España, en un estudio reciente en aguas superficiales se encontraron 5 muestras positivas a *Cryptosporidium* (en volúmenes de 50 a 200 litros) sobre ocho diferentes ríos y lagos, y en 3 sobre 9 muestras de agua del grifo (volúmenes de 400 a 1000 litros). También se encontró en una sobre dos muestras de agua marina [36]. La contaminación por *Giardia* es mas o menos similar, lo que demuestra que también en nuestro país deben revisarse los métodos de captación y depuración del agua de bebida. Su presencia en enfermos con SIDA se ha citado en todos los hospitales del país, con cifras como del 15 %[37] en Madrid. Otros muchos grupos de

investigadores en hospitales y universidades se han preocupado de la criptosporidiosis en España, tanto bajo el punto de vista veterianario como humano, destacando los dirigidos por el Profesor Rojo[38] en León, de Ares Mazas en Santiago, de Mascaró en Granada, Bautista en Madrid y un largo etc., no se citan pormenorizadamente por no incidir de modo particular en esta revisión sobre transmisión hídrica. La importancia del problema ocasionado por *Cryptosporidium* y su transmisión hídrica está reflejado bien en datos como los suministrados por Pro-Med mail. Sólo en el último año /2000/, este servicio de la Sociedad Internacional para las Enfermedades Infecciosas, ha detectado brotes en USA (Ohio, Florida, Oregón, Texas, Illinois), Reino Unido (Inglaterra, en piscinas), Australia (Victoria y Nueva Gales del Sur, piscinas, agua de la traída), Nueva Zelanda y España, Mallorca (piscinas de un sistema hotelero), etc..

En la figura 11 se resumen las relaciones filogenéticas, la morfología esquemática de los ooquistes (sin escala de comparación),así como la imagen microscópica real de los ooquistes de los apicomplejos de transmisión hídrica. El lugar mas alejado del dendrograma insertado es el que ocupada *Cryptosporidium* emparentado con los apicomplejos que parasitan a invertebrados como los anélidos y artrópodos. *Cyclospora cayetanensis*, un coccidio nuevo patógeno humano, está cerca de los coccidios de las aves, y Cystoisospora (sinónimo de Isospora) se alinea con *Toxoplasma* y *Sarcocysis.*

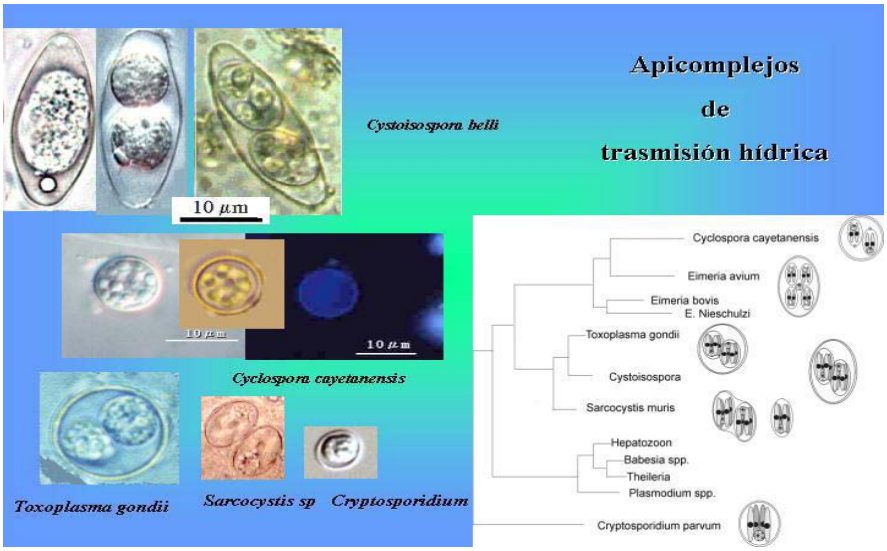


Figura 11 .- Se muestra el conjunto principal de protozoos apicomplejos de transmisión hídrica a través de los ooquistes, fotografías, así como la posible relación filogenética, y el esquema de la composición de los ooquistes

3.4.2. Cystoisospora belli (sinonimia : Isospora belli).

Es uno de los dos coccidios verdaderos que parasitan al hombre. Cuenta con ooquistes relativamente grandes, alargados, (20 a 33 x 10 a 19 µm) fusiformes que se eliminan inmaduros con las heces. Esporulan en el medio formando dos esporas con cuatro esporozoitos cada una. Es un parásito oportunista y se sospecha de su naturaleza zoonótica por dos causas, el parecido morfológico con la especie que se encuentra en el cerdo y por la existencia de fases quísticas extraintestinales, tanto en el hospedador definitivo, hombre inmunosuprimido, como en animales de experimentación. Estas fases extraintestinales son esporozoitos que escapan al epitelio intestinal y forman quistes tisulares (con esporozoitos durmientes, hipnozoitos) en ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y tejido muscular estriado. Precisamente, con las antiguas isosporas de carnívoros y omnívoros, de ooquistes grandes, como *Isospora felis, Isospora canis*, etc. se

creó el nuevo género *Cystoisospora* cuando se demostró que además del ciclo directo a través de ooquistes había un ciclo indicecto con paraténicos, un ciclo típico de relación depredador/presa.

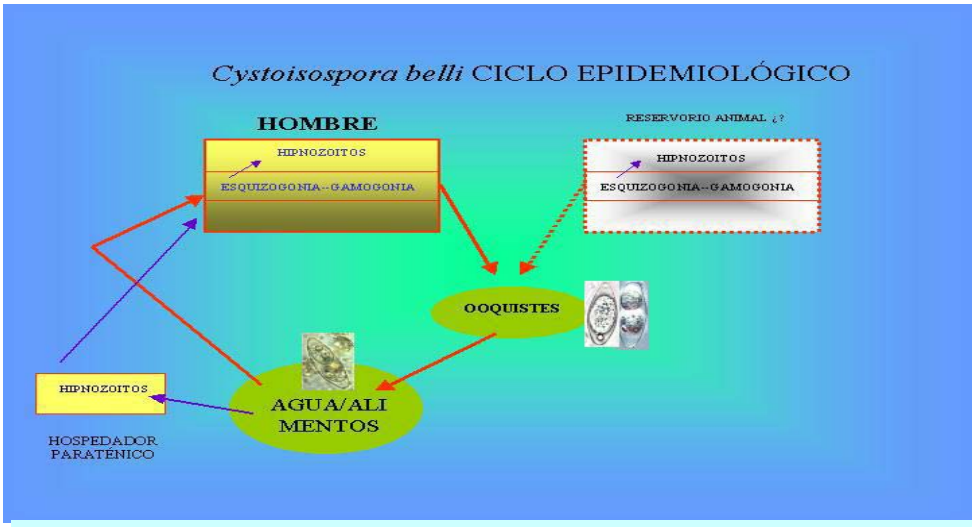


Figura 12. Ciclo epidemiológico de *Cystoisospora belli.* Se considera la posibilidad de que exista un reservorio animal y de que puedan intervenir hospedadores intermediarios paraténicos

Al comprobarse tanto experimentalmente como en enfermos de SIDA, la presencia de estos quistes de hipnozoitos se incluye la especie humana en el nuevo género.

En la figura 12 se resume la posible epidemiología de *C.belli.* Como quiera que parece ser un patógeno oportunista, no había de la especie muchos datos antes de la pandemia de SIDA. Su transmisión hídrica depende de la resistencia de los ooquistes esporulados, comprobada experimentalmente. Estudios controlados sobre la esporogonia de especies de perros, gatos y cerdos, señalan que temperaturas de 40ºC la inhiben. A temperaturas entre 30ºC y 37ºC la esporulación de los ooquistes es rápida (alrededor de 16 h.). Esta última debe de ser la causa de su mayor frecuencia en áreas tropicales. Se la ha diagnosticado en la práctica totalidad de los centros hospitalarios de nuestro país, entre los enfermos con SIDA. No se sabe si la especie tiene un reservorio animal, como hospedador definitivo.

El cerdo cuenta con posibilidades de actuar tanto como hospedador definitivo como hospedador intermediario. No se conoce experimentalmente este ciclo epidemiológico.

3.4.3. Cyclospora cayetanensis-

Es el último de los coccidios identificados como parásitos del hombre como hospedador definitivo. Identificado por Ynes Ortega y colegas en 1993[39], y denominado en honor de la Universidad Cayetano Heredia de Lima, ocasiona procesos diarreicos autolimitantes en personas normales. En la figura 13 se resume el ciclo epidemiológico. Los ooquistes esporulados (dos esporocistos cada uno con dos esporozoitos. La infección

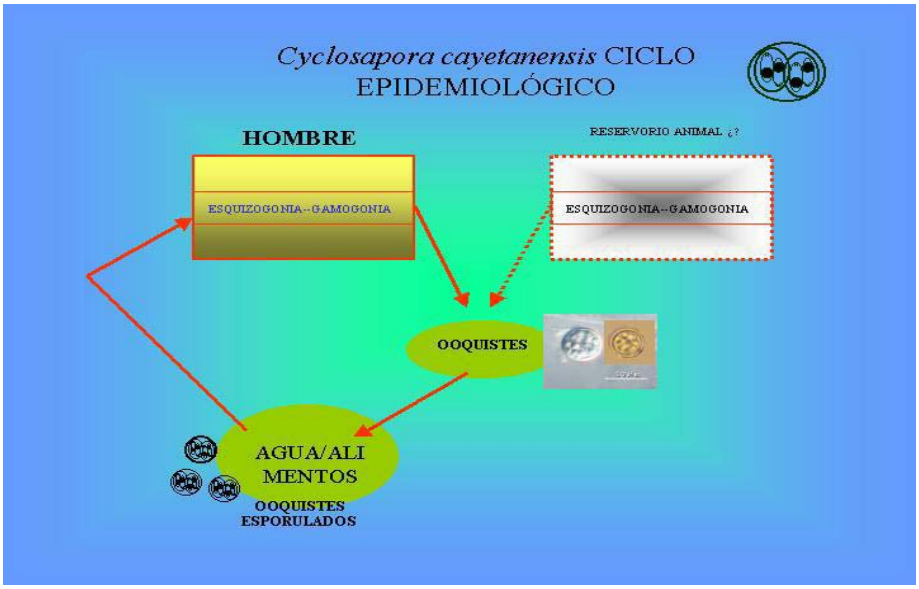


Figura 13 .- Propuesta de ciclo epidemiológico de *C.cayetanensis*. Se desconoce si hay un reservorio animal. Los ooquistes que esporulan lentamente en el agua se hacen directamente infectantes. Para el hombre

humana es frecuentemente de origen hídrico. Así ocurrió con el brote norteamericano y canadiense de 1955 atribuido al consumo de frambuesas de Guatemala que habían sido tratadas con un insecticida diluido con agua contaminada. Existen numerosas observaciones de infección por agua de bebida en Nepal, en USA, en España, adquirida en Nepal con leche no higienizada, posiblemente aguada. Hay evidencias estacionales y de otra naturaleza que relacionan la infección con agua de bebida no tratada y con el baño en lagos y ríos. La relación con el agua es tan estrecha que se busca el reservorio animal entre las aves acuáticas. Esta sospecha se refuerza con el demostrado parentesco filogénico de *C.cayetanensis* con las especies de *Eimeria* de las aves. Muy frecuentemente la infección se acompaña con otros procesos parasitarios de origen hídrico como giardiosis y criptosporidiosis.[40]

3.4.4. *Toxoplasma gondii.*

La vía principal de infección del hombre, para la toxoplasmosis adquirida, es por ingestión de carne de un animal de abasto (cordero, cerdo, etc) infectado portando quistes con bradizoitos, (fase infecciosa terminal del ciclo en el hospeador intermediario) por la ingestión accidental de alimentos o agua contaminada con ooquistes de este coccidio del gato. La otra vía de infección, que explica la toxoplasmosis adquirida en los vegetarianos estrictos, es también, como en los animales de abasto, por agua o alimentos contaminados con ooquistes esporulados de *T.gondii.* En la figura 14 se resume el ciclo epidemiológico en la transmisión hídrica. Como las heces de los gatos son normalmente enterradas por el propio gato, la dispersión y contaminación del agua juegan un papel importante en la infección humana por ooquistes esporulados.

Figura 14 . El gato que es el hospedador definitivo, elimina ooquistes que esporulan en el medio. La infección, ademas de adquirirse por consumo de carne de un animal de abasto, se produce por el agua y alimentos contaminados con ooquistes esporulados

El agua y los alimentos contaminados intervienen en la transmisión, tanto en la infección directa, como en la indirecta a través de los hospedadores intermediarios, que si son herbívoros u omnívoros obtuvieron a su vez la infección por alimentos y agua contaminada con ooquistes. La enorme versatilidad del ciclo de *T.gondii* asegura la prevalencia extraordinaria de este protozoo. Afortunadamente, la mayoría de las cepas son poco patógenas cuando además funciona correctamente el sistema inmune

3.5. En la figura 15 se resumen los principales helmintos cuyas formas de transmisión pueden contaminar el agua de bebida. La transmisión hídrica de helmintos es propia de áreas subdesarrolladas o de lugares subendémicos para alguna de la helmintiasis zoonóticas, como es el caso de la hidatidosis por *Echinococcus multilocularis* en Centro Europa o por *E. granulosus* en los países del Sur de Europa, España y Portugal especialmente.

Figura 15. Formas de transmisión hídrica de los mas frecuentes helmintos parásitos del hombre. Se representan una cercaria de *Schistosoma,* metacercarias de *Fasciola*, huevo normal y decorticado de *Ascaris*, huevo de *Toxocara*, de *Trichuris* y dos

Entre nosotros sigue teniendo una buena importancia la hidatidosis unilocular producida por la ingestión de agua y verduras contaminadas con los huevos embrionados de *Echinococcus granulosus*, tenia del perro. Además del contacto directo con el perro infectado, el origen de la infección es el agua a los alimentos no cocinados, directamente contaminados con heces caninas o indirectamente a través de insectos coprófagos.

En la figura 16 se representa el ciclo epidemiológico de la hidatidosis, en este contexto de la transmisión hídrica. Este ciclo se refiere especialmente a la cepa de *Echinococcus* que se desarrolla entre el perro doméstico y la oveja.

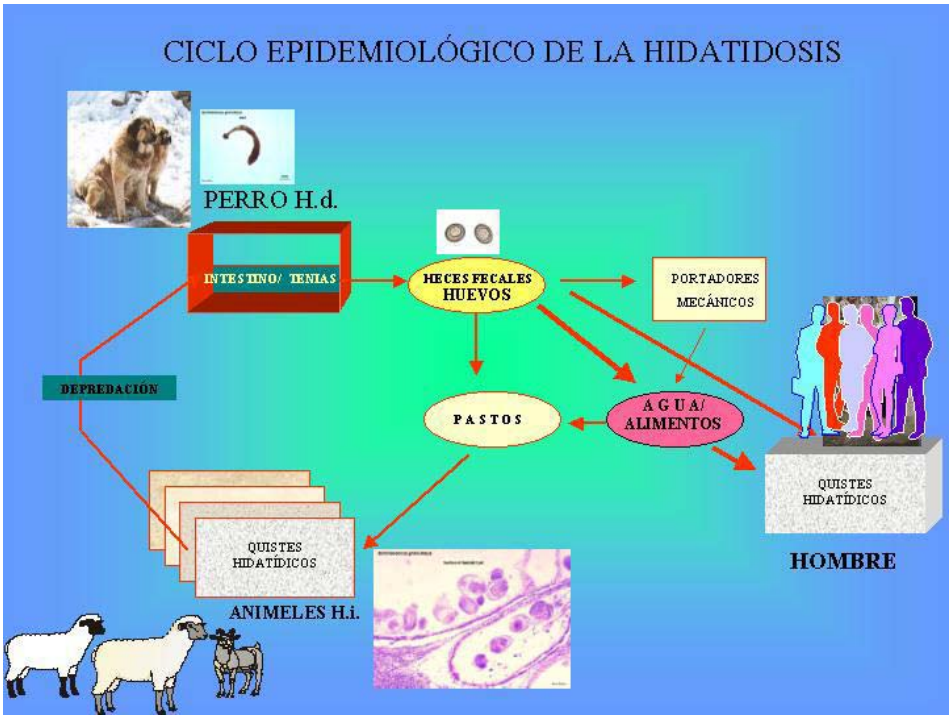


Figura 16.- Se representa el ciclo perro/oveja de *Echinococcus granulosus*. El hombre también es un hospedador intermediario para esta tenia de perro. La llegada de los huevos infecctantes es también por el agua de bebida contaminada

Mientras que la hidatidosis sigue presente, la cisticercosis por *Cysticercus cellulosae* ya solo se ve en personas mayores. La disminución espectacular de la cría domiciliar de cerdos y la despoblación rural, así como la mejora de la vivienda rural, la depuración de las aguas residuales, etc. han hecho desaparecer la teniosis por *Taenia solium* y la cisticercosis concomitante.

El peligro está volviendo con la llegada abundante de emigrantes de Hispanoamérica. En muchas áreas del continente iberoamericano la teniosis es endémica. Como quiera que el hombre es hospedador definitivo del cestodo adulto e intermediario del metacestodo, el cisticerco, la

llegada de personas portadoras de *Taenia solium* puede volver a causar cisticercosis en las personas de este país. Difícilmente se dan las condiciones para el reestablecimiento del ciclo completo dado que, por encima del 80% de los cerdos producidos se crían en granjas industriales, bajo buenas condicones de protección, nunca en contacto con las heces humanas. El ciclo es difícil que se reestablezca, la cisticersosis no.

Los huevos embrionados son resistentes y a partir de las heces humanas pueden también contaminar el agua de bebida. En nuestro país, donde el agua se maneja ahora cada vez mas correctamente es difícil esta vía de transmisión. En la figura 17 se resume el ciclo epidemiológico de *Taaenia solium*

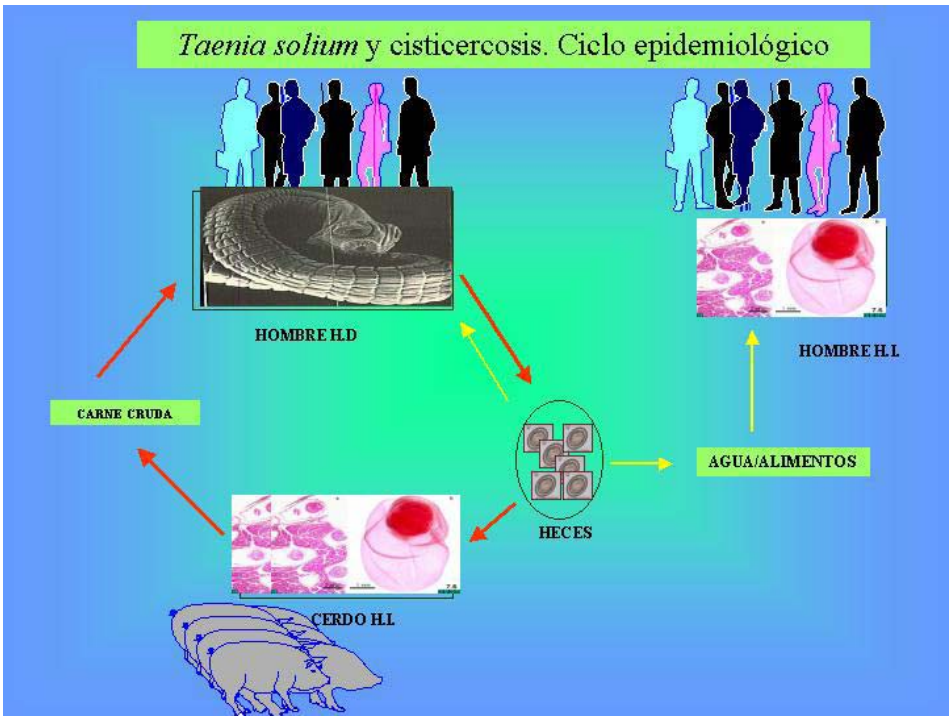


Figura 17 .- Ciclo epidemiológico de *Taenia solium* con el hombre como hospeador definitivo, portando la tenia adulta, adquirida por ingestión de cisticercos parasitando a los cerdos hospeadores intermediarios, y, con el hombre como otro hospedador intermediario mas, causando cisticercosis.

Comentarios sobre la transmisión hídrica

Los procesos parasitarios de transmisión hídrica son comunes en los países del cinturón intertropical tanto en los ambientes rurales como con mayor frecuencia en las ciudades. Cuando los parasitismos susceptibles de transmisión hídrica son endémicos en la población, las posibilidades de transmisión se realzan dado que a la contaminación habitual de origen zoonótico se une la contaminación fecal humana. En estas áreas no hay separación posible entre la transmisión hídrica y la transmisión alimentaria. Ambas están totalmente interconectadas: las aguas de estuario marinas soportan buenas cargas parasitarias, y muchas formas de transmisión como son los ooquiastes y quistes de protozoos son acumulados por moluscos y peces; el consumo posterior de estos animales ocasionan brotes de parasitismo humano. Las aguas continentales (agua dulce) tienen una relación estrecha con la contaminación transportada por aves coprófagas, y todos los animales de granja, particularmente los rumiantes, en la transmisión parasitaria, pero también las aves y los cerdos, las especies mas abundantes de las producciones industriales pecuarias, son responsables de acumulo de "masa de transmisión" para procesos bacterianos y especialmente víricos. El agua y los alimentos contaminados por el agua son el vehículo de la transmisión mediata de estos procesos, tanto hacia nuevos animales susceptibles, como a los humanos, susceptibles o especialmente receptivos, si es que tienen algún proceso concomitante que deteriore su capacidad de respuesta. En condiciones de integridad del sistema inmunitario (natural y adaptativo) hay también grados de susceptibilidad, importantes para la transmisión, dependiendo además del parásito que se trate. Así, cundo la respuesta útil para la rápida eliminación y curación del proceso es dependiente de linfocitos auxiliadores del tipo dos (Th2) , una respuesta mediada por linfocitos auxiliadores del tipo uno (Th1) transforma al individuo o grupo familiar en portador, almacén de parásitos y gran contaminador; esta circunstancia acontece mas con los helmintos. La susceptibilidad realzada, que es importante en la contaminación, sucede también con los animales de granja, de explotaciones industriales; es significativa la coincidencia en el tiempo, no demasiado estudiada, de procesos entéricos animales (microsporidiosis, criptospori-

diosis, giardiosis) aparecidos en asociación aparente con las técnicas de destete precoz y alimentación con leche artificial de rumiantes, con la susceptibilidad humana realzada por procesos varios de inmunosupresión y particularmente el SIDA. Esta última circunstancia no solo afecta a los habitantes de países intertropicales, mas o menos desarrollados, sino que también ha surgido con fuerza en los países desarrollados. En todo caso, para al menos protozoos zoonóticos tiende a crecer: por una parte, a consecuencia del aumento de la población humana, por otra por el necesario aumento de la producción de alimentos con granjas cada vez más numerosas y grandes, más artificiosas, obligadas por la mayor producción y rentabilidad. La población humana especialmente susceptible, deteriorada en su sistema inmunitario alcanza cifras altas, situándose en los países desarrollados entre el 15 y 20%.

En el cómputo global de la epidemiología de los procesos con transmisión hídrica se observa una cierta subestimación dada la escasa relación inmediata causa/efecto por la cronicidad de los procesos o los largos periodos de incubación. En áreas sub-endémicas para Giardia y Cryptosporidium como sucede en nuestro país, muchas infecciones de transmisión vírica pasan desapercibidas, incluso asintomáticas en personas con inmunidad íntegra, lo que no impide que estén aumentando la masa infecciosa (masa de transmisión), que así alcanza mejor al hospedador susceptible. Esto sucede especialmente con enterovirus infantiles, microsporidios, criptosporidio del genotipo II, etc. La presencia de estos agentes es ubicua y su manifestación clínica es siempre concomitante con otros procesos. Parece cierta la afirmación de que también la transmisión hídrica primaria origina otras transmisiones mediatas o inmediatas secundarias, y esto es particularmente en las relaciones entre virus y protozoos

En la figura 18 modificada de la que propone Slifko et al.2000[31] se trata de resumir esta relación continua entre producción-contaminación-transmisión hídrica y por alimentos

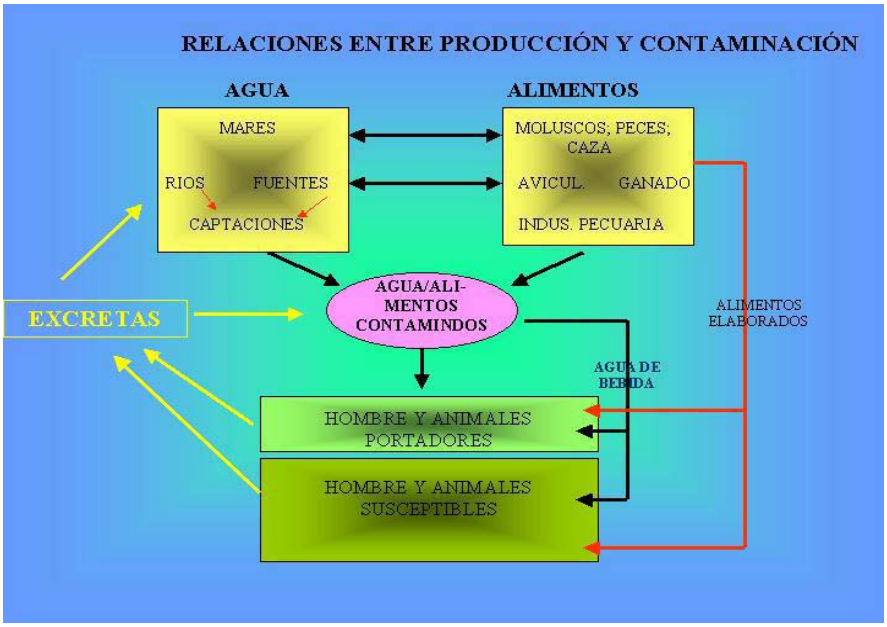


Figura 18.- Relación, véase texto, entre producción-contaminación-transmisión de agua y alimentos. Ciclo de acúmulo de masa parasitaria de transmisión.

En el desarrollo histórico de la contaminación hídrica parasitaria y en general en todo tipo de contaminación, se observa una especie de sucesión adaptativa, de doble origen, por presión selectiva contra determinados patógenos y por aumento de la susceptibilidad colectiva o individual. Así, las bacteriosis de origen hídrico han desaparecido – en las áreas desarrolladas – hasta límites anecdóticos a medida que crecieron los medios de prevención – agua potabilizada, recogida y depuración de aguas residuales, educación sanitaria generalizada. Pero han surgidos sustitutos: virosis y protozoosis de origen hídrico directo o por contaminación de alimentos producidos en el agua. Al mismo tiempo se observa que existe una clara distribución geográfica, no solo en los procesos parasitarios de origen hídrico endémicos (las áreas de prevalencia de *Schistosoma* spp., de *Dracumculus medinensis*, de *Fasciola hepática*, sino también en procesos emergentes como la ciclosporosis (América Central, Nepal, etc),

criptosporidiosis coincidiendo con grandes áreas de producción láctea (Canadá, áreas de USA y Europa).

Control y prevención

El hecho fundamental del necesario control adicional de la transmisión hídrica de procesos parasitarios, en los países desarrollados, es que el agua potable del servicio doméstico, cumpliendo bien las normas de ausencia de contaminación bacteriana de origen fecal, es responsable de un alto porcentaje (alrededor del 30%) de las gastroenteritis, en su mayoría ocasionadas por virus y protozoos[41]. Un ejemplo extremo, movilizador de medidas adicionales de control, fueron brotes como el de Milwaukee en 1994, con 403.000 casos de cryptosporidiosis por consumo de agua del servicio doméstico[42]. Los parásitos responsables de esta evasión de los sistemas de control son Giardia, Cryptosporidium y los microsporidios. Las aguas potables, cumpliendo las normas de las directivas europeas, pueden llevar y transmitir Cryptosporidium. La legislación de Gran Bretaña incluye ahora el diagnóstico preventivo de la ausencia de ooquistes, estando penada la presencia en el agua de suministro, en los proveedores privados de agua, de mas de 1º ooquistes por cada 100 litros de agua[43]

Los Sistemas de filtración con tierra de diatomeas son eficaces para evitar el paso de los quistes de *Entamoeba histolytica* y de *Giardia duodenalis*, también pueden ser eliminados estos quistes si se realiza correctamente la coagulación antes de la filtración por arena (medio granulado) [44] Por otra parte, la resistencia a los desinfectantes de los quistes de Giardia y de Entamoeba se ha revisado a la baja recientemente. No son tan fuertes como se deducía de las técnicas in vitro de exclusión de colorantes vitales. Cuando se examina esta resistencia por técnicas de eclosión quística, ahora habituales, se demuestra que es menor[45], aunque aun estos métodos son poco compatible con el uso práctico del control[46].

El mayor problema lo sigue representando *Cryptosporidium parvum*, particularmente de la genovariedad I, zoonótica. Lo que importa es seguir buenos métodos de diagnóstico, que son para las aguas de consumo y las de recreo, similar a los métodos de diagnóstico en el laboratorio de análisis clínicos, con la salvedad de que debe ser corregido el gran volumen de

líquido a tratar. Los métodos se resumen en la siguiente sinopsis tomada en parte de Smith and Rose [30]

Métodos de concentración:

1. Flotación en solución concentrada de $CaCO_3$, = c.10L de muestra
2. Alternativamente, filtración por discos de polipropileno, de mas de 100 L
3. Idem, separación por la técnica inmunomagnética
4. Idem, separación por citometría de flujo con quimioluminiscencia
5. Idem, empleo de un AcM (monoclonal) marcado con fluoresceína. Cuenta con el inconveniente de la reacción cruzada con Monocystis spp y probablemente otros gregarínidos, lo que es esperable dada su parentesco, antes mencionado.

Una vez detectada la presencia de ooquistes, es preciso conocer el estado de los mismos, su vitalidad, que es como el estado de salud de los ooquistes. Se emplean colorantes vitales. En la técnica definida y completada en el Reino Unido, consideran:

1. Que son ooquistes viables los que toman el colorante DAPI (diamino-fenol-indol), excluyendo el PI (yoduro de propidio)
2. Se consideran ooquistes inviables los que toman ambos colorantes
3. Son potencialmente infectantes los ooquistes que no toman ninguno de los colorantes mencionados, pero se observa que están íntegros mediante contraste de fases o interdiferencial

Finalmente, es preciso conocer la viabilidad de los ooquistes, su capacidad de infectar. En los pertenecientes a la genovariedad I el proceso es sencillo, infección a ratones inmunosuprimidos con dexametasona o terneros recién nacidos (mas caro y mas natural también). Para la genovariedad II no hay modelo experimental que se conozca, salvo el cultivo celular.

Lo que importa es controlar al máximo posible la contaminación del agua, limitando, en las áreas de donde se va a captar agua para el consumo, que se empleen como fertilizante de los prados purines y aguas del baldeo de establos, efluentes de parques de feriales y mataderos, efluentes de salas de sacrifico y limpieza de vísceras, etc.. Evitar incrementar la contaminación con las aguas depuradas de granjas o de poblaciones rura-

les y de ciudades, considerando que la solo sedimentación o la digestión mesófila son poco útiles frente a *Cryptosporidium* , y sí sin embargo, las fermentaciones aerobias termófilas.

En la captación y purificación de las aguas, son eficaces las técnicas bien hechas de coagulación, mas sedimentación, mas filtración, eliminando el 99% de los ooquistes. También es útil la ozonización del agua y prevenir la turbidez. Las medidas de eliminación son más eficaces cuanto menor es la turbidez del agua de entrada

Los métodos descritos sirven también para Giardia, para ambos se están poniendo a punto técnicas aun mas sofisticadas que combinan la inmunofluorescencia indirecta y una doble reacción en cadena de la polimerasa (PCR-anidada). En los sistemas convencionales la reducción de los quistes de *Giardia* es mayor que la que se obtiene para los ooquistes de *Cryptosporidium* (reducciones de 3-log frente a 2-log)[47].

Comentario final.-

La contaminación hídrica con formas parasitarias de transmisión tiene distinto significado según las áreas geográficas. En los países intertropicales en los que en determinadas áreas unos determinados parasitismos son endémicos, el planteamiento primario debe ser reducir la prevalencia (terapéutica específica y estratégica) e implantar las medidas de control. Esto es válido también para áreas intermedias en que estos parasitismos son subendémicos. En los países mas desarrollados, el control se debe dirigir a las explotaciones animales, disminuyendo en lo posible la masa de transmisión y la contaminación del suelo y del agua, al tiempo que se modifican y optimizan los sistemas de depuración, para excluir a patógenos como los indicados

En la patología infecciosa del hombre, que también se debe a parásitos, huelga aclararlo, se ha producido una sucesión causal en el tiempo, como consecuencia de la actividad humana. Cuando se han establecido barreras sólidas que excluyen agentes infecciosos, otros nuevos, emergentes o re-emergentes vienen a sustituirlos. Así, después del éxito de la filtración, cloración y demás medidas de depuración, sobre las bacterias de transmisión hídrica, virus y protozoos, tomaron el relevo. Ambos grupos, tan distantes entre sí, obtienen provecho de su estructura, tamaño y resis-

tencia a los anti-microbianos. A este relevo contribuye la actividad humana y el cambio en la receptividad tanto del hombre como de los animales domésticos, ahora explotados de modo diferente a como se hizo en el pasado. La producción intensiva de los animales de granja: destete precoz, lactancia artificial, alimentación como monogástricos de los poligástricos, hacinamiento y estrés, lleva a condiciones extremas los sistemas orgánicos de estos animales. Por ejemplo, el sistema inmunitario. Si además las condiciones de cría favorecen los ciclos biológicos directos de los parásitos y la escasa variabilidad genética, la diversidad de la respuesta. Siendo muchos mas, al aumentar continuamente el número de explotaciones y su tamaño, las posibilidades de multiplicar agentes patógenos crece extraordinariamente. Cuando estos agentes son zoonóticos, las posibilidades de la contaminación hídrica y de los alimentos humanos y consecuentemente, de las infecciones humanas, aumentan. Las prácticas agrícolas concomitantes a la ganadería industrializada, contribuyen también a este aumento de masa de transmisión. Por otra parte, un sector creciente de la población humana, con capacidad deteriorada de la respuesta inmunitaria, contribuye a aumentar también la incidencia de infecciones parasitarias como las ocasionadas por *Cryptosporidium, Giardia* y posiblemente, las especies de microsporidios. Este es un círculo del que es preciso salir. No se salió de la Edad Media amurallando mas y mejor las ciudades, tampoco mejores sistemas de depuración son el medio que garantiza por siempre la pureza; algún día fallarán. Se tiene que salir por métodos distintos a los del control actual, por eficaz que este sea. La esperanza hay que ponerla en las múltiples aplicaciones de la biología molecular. La resistencia antiinfecciosa, tan laboriosa por selección genética, puede ahora acelerarse y hacerse realidad. Menos animales van a producir mas y mejores productos alimentarios; plantas con nueva capacidad para producir proteínas de alto valor biológico, reducirán la dependencia actual del escalón animal, tan ineficaz en la transformación. Con ello, estos patógenos actuales pasaran a un plano de anécdota, es de esperar que quienes los sustituyan puedan ser también entendidos con rapidez, controlados y excluidos.

BIBLIOGRAFIA

1) Chui, D.W., R.L.Owen (1994) AIDS and the gut. *J.Gastroenterol.Hepatol.* **3**: 291-303

2) Martínez Fernández, A.R. (1994) Microsporidios: protistas parásitos, nuevos patógenos humanos. Monografía. Instituto de España, Real Academia de Farmacia. Madrid

3) Martinez Fernández, AR. (1998). Parasitismos Emergentes. El caso de los Microsporidios. *An.R.A.Ciencias Veterianrias*, **5**:93-103

4) Weiss,L.M. ,C.R.Vossbrinck (1989) . Microsporidiosis:molecular and diagnostic aspects. En Baker,J.R. et al. edits. *Advances in Parasitology*, Vol.**40**:352-385. Academic Press

5) Bryan, R.T. (1995) Microsporidiosis as an AIDS-related opportunistic infection. *Clin.Infect.Dis.,***21**:62-65

6) Sogin,M.L.,H.J.Elwood and J.H.Gunderson (1989) Evolutionary diversity of the eukaryotic small subunit rRNA genes. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. **83**:1383-1387

7) Eichinger,D. (2001) Encystation in parasitic protozoa.*Current Opinion in Microbiol.,***4**:421-426

8) Lujan, H.D., M.R. Mowatt, T.E. Nash (1998) The molecular mechanisms of Giardia encystation. *Parasitology Today* **14**, 446-450.

9) Homan,W.L., F.H. vanEnckevort, F.H.Limper et al. (1992) Comparition of Giardia isolates from different laboratories by isoenzymes analysis and recombinant DNA probes. *Parasitol.Res.***78**: 316-323

10) Nash, T.E. (1995) Antigenic variation in Giardia lamblia, en Boothroyd, J.C. y R. Komonieck, edit. *Molecular Approaches to Parasitology* pp.31-42, Willey-Lis

11) Thompson,R.C.A., R.M. Hopkins, W.L.Homan (2000) Nomenclature and Genetic Grouping of Giardia Infecting Mammals. *Parasitology Today*,**16**: 210-213

12) Bingham, A.K., E.L.J.Jarroll, E.A.Meyer, S.Radulescu, W.Jakubowski, J.C.Hoff (1979). Induction of Giardia excystation and the effect of temperature on cyst viability as compared by eosin-exclusion and in vitro excystation. *Wa-*

terborne.transmission.of giardiasis. Proc.Symp. 18-20 Sept. pp. 226-229. Cincinnati.Ohio

13) WHO (1996) The world Health Report 1996. WHO

14) CDC (1994) *Addresing emergin infectious diseases threat*. Public Health Service, Atlanta.USA

15) Thurman,R., B.Faulkne, D.Veal, G.Cramer, M.Meiklejohn (1998). Water quality in rural Australia. *J.appl.Microbiol.,* **84**:627-632

16) Mead,P.S.,L.Slutsker,V.Dietz et al (1999) Food-related illness and death in the US. *Emergin Infectious Diseases,* **5**: 607-625

17) Hansen,J.S. and J.E.Ongerth (1991) Effect of time and watershed characteristics in the concentration of Cryptosporidium oocysts in the river water. *Appl.Environ.Microbiol.*,**57**: 2790-2795

18) Li, E., S.L.J.Stanley (1995) Parasitic infections of the gastrointestinal tract. *Current-Opinion-in-Gasteroenterol*, 63-68.

19) Jarroll,E.L.,P.T.Macechko, P.A. Steimle, D.A.Bulik, C.D.Karr, H.vanKuelen, T.A.Paget, G.Gerwig, J.Kamerlingn et al.(2001) Regulation of carbohydrate metabolism during Giardia encystmen.*J.Eukaryot.Microbiol.***48**:22-26

20) Martinez A.J., G.S.Visvesvara. (1997) Free-living, amphizoic and opportunistic amebas. *Brain Pathol*;**7**:583-8.

21) Marciano-Cabral F.(1988). Biology of Naegleria. *Microbiol Rev*;**52**:114-33

22) Martinez AJ.(1985). Free-living amebas: natural history, prevention, diagnosis, pathology, and treatment of disease. CRC, Boca Raton (Florida)

23) Tzipori,S., J.K. Griffiths (1998) Natural history and biology of Cyptosporidium parvum. En Baker,J.R. et al. edits. *Advances in Parasitology*, Vol.**40**:6-29. Academic Press

24) Carreño,R.A.,D.S.Martín, J.R.Barta (1999) Cryptosporidium is more closely related to the gregarines than to coccidia as shown by phylogenetic analysis of apicomplexan parasites inferred using small-subunit ribosomal RNA gene sequences.*Parasitol.Res*, **85**:899-904

25) Ditrich,O.,L.Palkovic,J.Sterba,J.Prokopic,J.Loudova,M.Giboda (1991)The first finding of Cryptosporidium baileyi in man. *Parasitol.Res.,***77**: 44-7

26) Ewad-El-Kariem, F.M. (1999) Does Cryptosporidium parvum have a clonal population structure? *Parasitology Today*,**15**:502'504

27) Tibayrenc, M., F.J.Ayala (1991) Towards a population genetics of microorganisms: the clonal theory of parasitic protozoa. *Parasitology Today*,**7**.228-232

28) Morgan,U.M., P.T.Monis, R.Fayer, P.Deplazes, R.C.A.Thompson(1999) Phylogenetic relationships among isolates of Cryptosporidium: evidence for several new species.*J.Parasitol*. **85**:1126-33

29) Karanis, P., D.Schoenen, H.M.Seitz, P.Dolejs, J. K.Edzwald, C.R.O.Melia, G.Oskam (1998). Distribution and removal of Giardia and Cryptosporidium in water supplies in Germany. *Water Scien.Technol.,***37***:*9-18

30) Olson, M.E., J.Goh, M.Phillips, N.Guselle, T.A.McAllister (1999). Giardia cyst and Cryptosporidium oocyst survival in water, soil, and cattle feces. *J.enviromental.quality,***28**:1991-1996.

31) Slifko,Theresa R.,H.V.Smith, J.B.Rose (2000) Emerging parasite zoonoses associated with water and food. *Int.J.Parasitol*,**30**: 1379-1393

32) Smith, H.V., J.B.Rose (1998) Waterborne Cryptosporidiosis: Current status. *Parasitology Today*,**14**:14-22

33) Griffith, J.K. (1998) Human Cryptosporidiosis: Epidemiology, transmission, clinical disease, treatment,and diagnosis. En Baker et al. Edits. *Advances in Parasitology* vol.**40**:37-85. Academic Press

34) MacKenzie,W.R., N.J.Hoxie, M.E.Proctor et al.(1994) A massive outbreak in Milwaukeenof cryptosporidium infection transmitted through the public water spply. *New Engl.J.Med.,***331**:161-167

35) Barwick, R. S., D. A.Levy, G. F.Craun, M. J.Beach, R. L.Calderon (2000). Surveillance for waterborne-disease outbreaks-United States, 1997-1998. *Mor Mortal.Wkly.Rep.CDC Surveill Summ.* **49**, 1-21.

36) Leon, R.de., J.B.Rose, A.Bosch, F.Torrella, C.P.Gerba, de Leon, R. (1993). Detection of Giardia, Cryptosporidium and enteric viruses in surface and tap water samples in Spain. *Interl.J. Envir.Health Res.*,**3**:121-129

37) López-Velez,R., R.Tarazona, A.García Camacho et al. (1995) Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients. *Europ.J.Clin.Microbiol. Infect.Dis.,***14**:677-681

38) Araki,S., S.Martín-Gómez, E.Bécares, E.de Luis-Calabuig, F.Rojo Vazquez (2001) Effect of high-rate algal ponds on viability of Cryptosporidium parvum oocysts. *Appl.Environ.Microbiol.***67**:3322-3324

39) Ortega,Y.R.,C.R.Sterling, R.H.Gilman, V.A.Cama, F.Diaz (1993) *Cyclospora* species – a new protozoan patogen of humans.*New Ingl.J. Med.*.,**328**:1308-1312

40) Ortega,Y.R.,C.R. Sterling, R.H.Gilman (1998) *Cyclospora cayetanensis* . En Baker et al. Edits. *Advances in Parasitology* vol.**40**:399-418. Academic Press

41) Work Grabow (1996) Waterborne diseases: update on water quality assessment and control.*Water SA,***22:**193-202

42) MacKenzie,W.R., N.J.Hoxie, M.E.Proctor et al.(1994) A massive outbreak in Milwaukeenof cryptosporidium infection transmitted through the public water spply. *New Engl.J.Med.,***331**:161-167

43) Barrell,R.A.E., P.R.Hunter, G.Nichols (2000) Microbiological standard for water and their relationship to health risk. *Comm.Diseases Publ.Health.,***3**:8-13

44) Logsdon, G.S., J.M.Symons, R.L.Hoye, W. Jakubowski, J.C.Hoff (1979). Water filtration techniques for removal of cysts and cyst models. *Waterborne.transmission.of giardiasis.* Proc.Symp. 18-20 Sept. pp.240-256. Cincinnati.Ohio

45) Hoff, J. C., W.Jakubowski, J. C.Hoff (1994). Disinfection resistance of Giardia cysts: origins of current concepts and research in progress. *Waterborne.transmission.of giardiasis.* Proc.Symp. 18-20 Sept. pp.231-239. Cincinnati.Ohio

46) Relman, D. A., T. M.Schmidt, A.Gajadhar, M**.**Sogin, J.Cross, K.Yoder, O.Sethabutr, P.Echeverria (1996). Molecular phylogenetic analysis of Cyclospora, the human intestinal pathogen, suggests that it is closely related to Eimeria species. *J.Infect.Dis.* **173**: 440-5.

47) Mayer, C. L., C. J.Palmer (1996). Evaluation of PCR, nested PCR, and fluorescent antibodies for detection of Giardia and Cryptosporidium species in wastewater. *Appl.Environ.Microbiol.* **62**, 2081-2085

El Agua, el Cloro y los Seres Vivos

LEONCIO J. GARCIA ARA
Director de Calidad, Prevención y Medio Ambiente
del Grupo Químico Aragonesas

1. INTRODUCCIÓN

Dentro del marco de este foro de reflexión y difusión del conocimiento, sobre "La Salud, prioridad del VI programa comunitario de medioambiente", voy a exponer a continuación dentro del panel "El agua y su incidencia sobre la Salud" el tema:

"EL AGUA, EL CLORO Y LOS SERES VIVOS"

Tres palabras ligadas de forma natural desde el comienzo de los tiempos.

El **cloro** se descubre en 1774 por el farmacéutico sueco C.W. Scheele, que lo llamó "ácido muriático deflogistificado" (sin hidrógeno), del latín "muria" ó salmuera, gas de color amarillo-verdoso brillante, por la reacción del ácido muriático (clorhídrico) con pirolusita (bióxido de manganeso); murió en 1786 pensando que no tenía usos, pero la investigación y el desarrollo en lo referente a las técnicas de producción y a los usos del cloro siguen estando de máxima actualidad. Rendir homenaje desde aquí a este infatigable investigador, que dejó la escuela a los 14 años para trabajar como ayudante de "botica", con grandes esfuerzos se hizo boticario y desde ese puesto realizó con una humildad meritoria numerosos descubrimientos en la química mineral y en la orgánica.

En 1810 Sir Humphry Davy, considerado como el pionero de la Electroquímica, demostró que era un elemento químico y lo denominó cloro por su coloración amarillo-verdosa del griego "chloros".

Desde la primera mitad del Siglo XX, y coincidiendo con el desarrollo de la química orgánica y la de los grandes polímeros, se da un fuerte impulso a su producción industrial, a los desarrollos tecnológicos para su obtención y a sus numerosísimos derivados; recordar que ya en 1785 en Javel, cerca de Paris y bajo el impulso de Berthollet se preparó una disolución de este gas (no electrolítico), en principio en agua y después en un medio básico (potasa cáustica) denominada "Agua de Javel", que se usó como blanqueante textil; este producto era el origen de la imprescindible "lejía" o disolución acuosa de Hipoclorito Sódico que tan útil ha sido y es, como desinfectante de aguas y como germicida. **(Figura 1)**

(Figura 1)

El **cloro,** elemento Nº 17 de la tabla periódica, es un elemento tan reactivo que no se encuentra en la naturaleza como elemento aislado, salvo en erupciones volcánicas, y sí en innumerables compuestos tanto en los minerales como en los seres vivos; es el undécimo más abundante de la litosfera y el décimo más abundante entre los quince que componen el 99,5% del cuerpo humano; compuestos clorados se encuentran en la sangre, en la piel y en los dientes, así como el ácido clorhídrico en nuestro aparato digestivo.

El VI Programa Comunitario y en su apartado Medioambiente y Salud, referencia el objetivo de conseguir un nivel de calidad ambiental tal que las concentraciones de contaminantes de origen humano, no tengan efectos ni riesgos **significativos** sobre la salud humana.

Reflexionar y hablar del papel del cloro y su relación con el agua y con los seres vivos, va ligado a la Salud de las personas, por ello recordamos lo que dijeron tanto el Profesor Pasteur: "Nos bebemos el 80% de las enfermedades", como posteriormente el Dr. Marañon: " La mayor parte de nuestras enfermedades nos las bebemos".

El **Cloro** o mejor algunos de sus derivados han dado y dan lugar a numerosas polémicas, cosa que no podría ser de otra manera después de tantos años de experiencias y de tan numerosa presencia de estos derivados clorados.

Los hechos, deberán por tanto inclinar la balanza de los **riesgos-beneficios**, observando el enorme esfuerzo que se ha realizado y se está realizando para **prevenir** y de allí la inseparable actuación conjunta en aspectos de Seguridad, Salud y Medioambiente; programas de mejora continua como **Compromiso de Progreso** (Responsible Care) impulsado en España por la Federación Española de la Industria Química (Feique) dan buena prueba de ello.

Como podremos observar, más que nunca se están realizando estudios para la evaluación del riesgo de los productos químicos (Risk Assessment), incluidos los del sector cloro-alcali y derivados, con participación de personal científico muy experto en toxicología, ecotoxicología, medicina y salud, etc, incluso con acciones voluntarias para la reducción de emisiones y con el seguimiento de una abrumadora, ya actual y próxima legislación procedente básicamente de la UE, que deberá necesitar

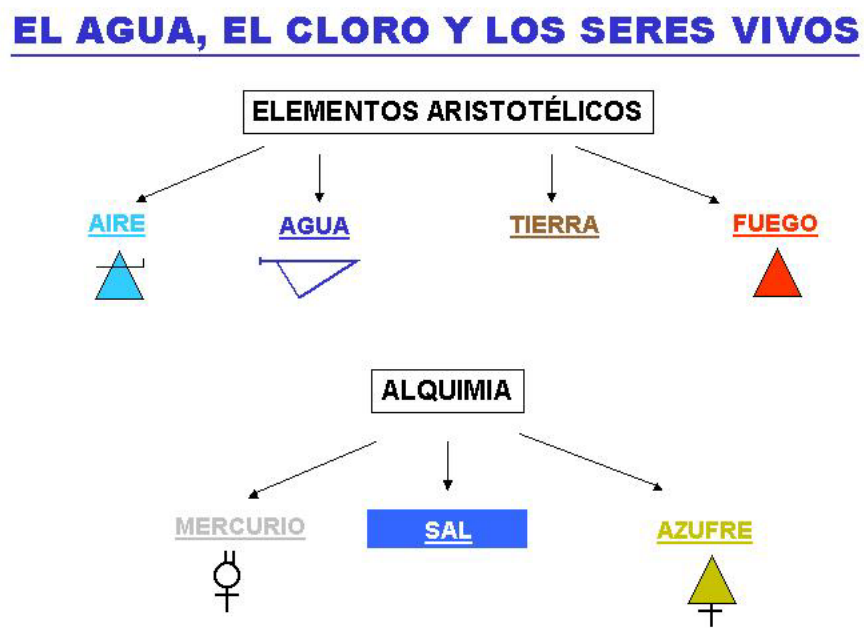
tiempo y mesura para definir y consensuar criterios y para su aplicación práctica; posteriormente por medio de la Gestión de los Riesgos (Risk Management) se podrán tomar decisiones, entre las partes interesadas y ver así la forma de aplicar tanto el **Principio de Precaución** con base científica como la tan de moda estrategia del **Desarrollo Sostenible**.

En mi opinión la compaginación del soporte científico, la transparencia, la credibilidad, las evaluaciones del riesgo, el sentido común, deberían lograr que la sociedad incluidos los medios de comunicación, valoren los beneficios frente a los riesgos lo que será clave para lograr la **confianza** en la química y en los productos químicos. **(Figura 2)**

(Figura 2)

2. LA PRODUCCIÓN DE CLORO

La **sal común**, también llamada el "quinto elemento", tras los otros cuatro aristotélicos: el **aire**, el **agua**, la **tierra** y el **fuego**, formó parte, en la Edad Media de los alquimistas, de la "tria prima" de principios o elementos, por su propiedad de estabilidad y solubilidad, junto, con el **mercurio** que representaba el carácter metálico y la volatilidad y el **azufre** que poseía propiedades combustibles; se encuentra, en los mares, en cantidades prácticamente inagotables y en la Tierra como sal gema, además de formar parte del cuerpo de mamíferos, aves y peces. **(Figura 3) y (Figura 4).**



(Figura 3)

El **gas Cloro** (Cl_2) Nº CA:-7782-50-5-, se obtiene industrialmente por electrolisis de una disolución acuosa de cloruro sódico (Na Cl) o potásico (K Cl), es decir mediante la aplicación de una corriente eléctrica a

las celdas de electrolisis, por las que circula una disolución de sal, denominada salmuera.

(Figura 4)

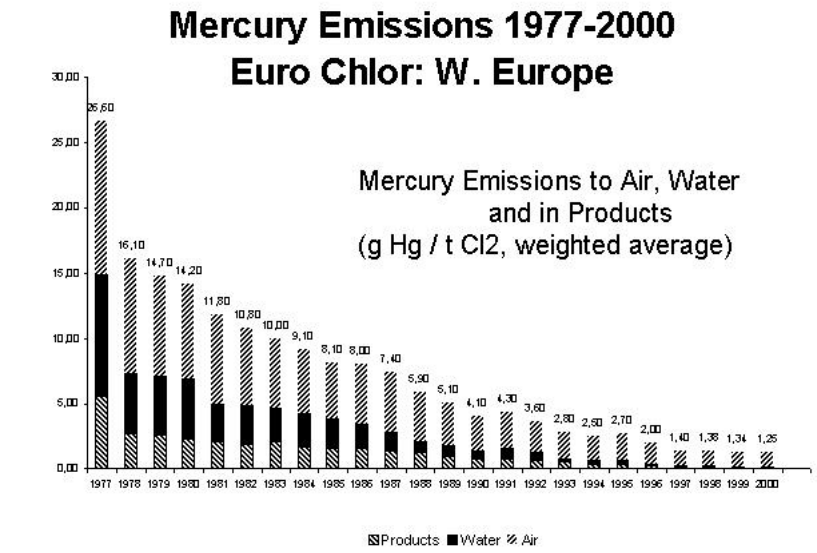
Entre las tecnologías de producción cloro-álcali la más extendida es la veterana de **amalgama** de mercurio (1892), que representa en Europa un 54,5% del total de la capacidad instalada de cloro, la cual es del orden de 11 millones de toneladas frente a la mundial de unos 45 millones.

La producción de cloro de un país es un indicador de su nivel de vida.

Los fabricantes europeos de cloro-álcali, han realizado estas últimas décadas un importante esfuerzo económico y humano para la reducción de sus emisiones, habiendo llegado a una cifra de suma de emisiones al aire, al agua y con los productos, de 1,25 g de mercurio por tonelada de capacidad instalada de cloro lo que supone una reducción del **74%** en los

últimos **10 años** , considerando que su impacto no es significativo ni para el hombre, ni para el medioambiente. **(Figura 5).**

EL AGUA, EL CLORO Y LOS SERES VIVOS



(Figura 5)

En los años 70 ha aparecido la nueva tecnología de producción de cloro, denominada de **membrana**, tecnología que se va optimizando con los años y que va a ser mucho más valorada cuando se incorporen en un próximo futuro técnicas emergentes como el aprovechamiento del hidrógeno in situ; la UE ya la ha definido como BAT para este sector, es decir como **Mejor técnica disponible** de producción; así lo refleja el documento BREF (BAT de referencia) de Octubre 2000 preparado en el Instituto de estudios de Prospección Tecnológica de Sevilla (IPTS), siguiendo lo indicado por la **Directiva**, 96/61/CE para la Prevención y el Control Integrados de la Contaminación (IPPC).

Con los avances tecnológicos de los próximos años y a partir del año 2007, fecha de comienzo de aplicación de la Directiva IPPC, para plantas existentes, se irá viendo en base a las condiciones socioeconómicas locales, así lo indica dicha Directiva IPPC, cual es el momento ade-

cuado para la **reconversión**, esperando se realice de forma **natural** con un límite máximo de terminación en el año 2020.

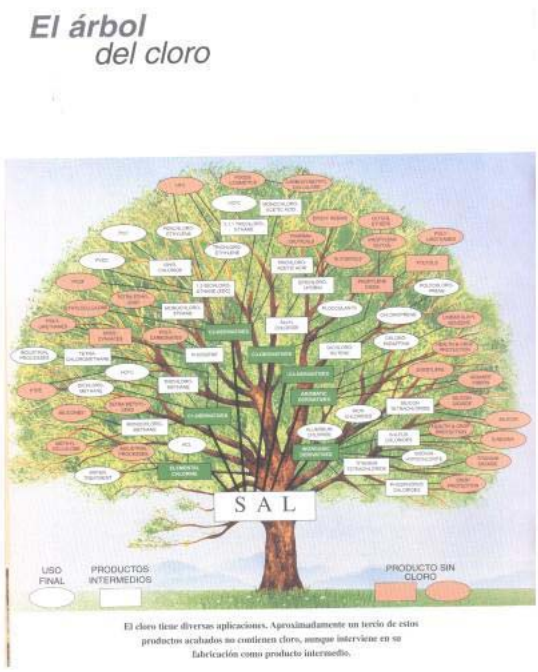
En España ya se dispone de 55.000 t de capacidad instalada de cloro por la vía membrana lo que supone un 7% del total. (1992-2001).

En todo caso destacar que con los planes de optimización y mejora que va a seguir haciendo el sector europeo, básicamente mediante **acuerdos voluntarios** y mientras dure la **reconversión natural** se seguirán las **mejores prácticas** de operación y de mantenimiento incluyendo la mentalización de los empleados para seguir disminuyendo las emisiones y por tanto, para que el impacto ya no significativo, siga en línea descendiente, incluyendo lo relativo a la Salud e Higiene de los trabajadores, con la rigurosa aplicación de la legislación sobre Prevención de Riesgos Laborales.

3. USOS DEL CLORO

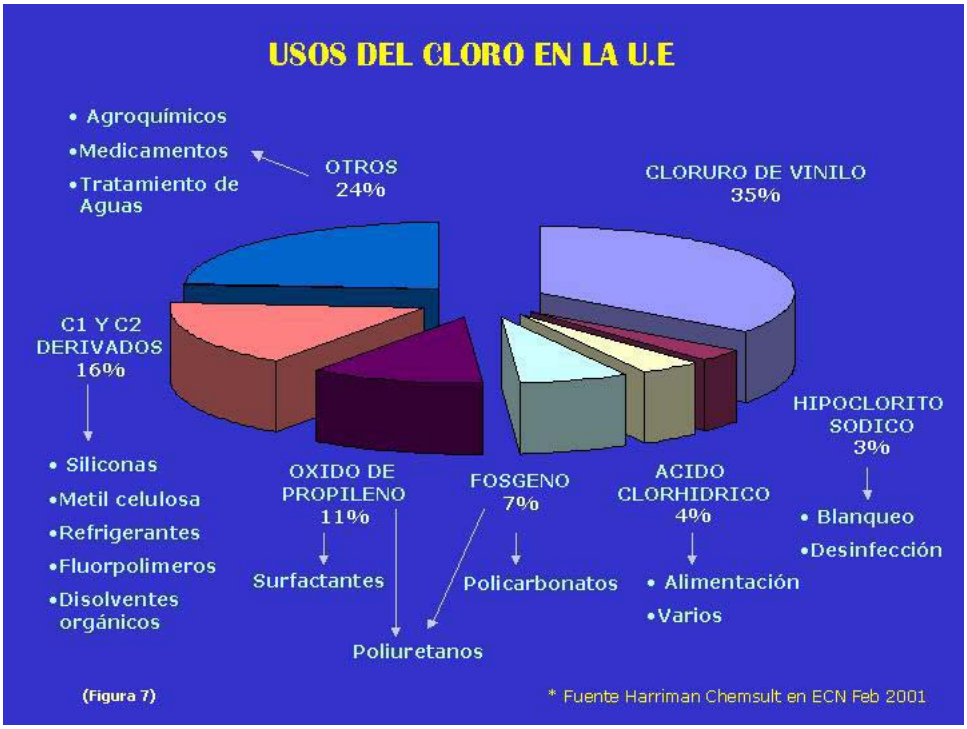
Entre un 55 y un 60% de la industria química está basada en la química del cloro.

El árbol del cloro es una buena representación de los numerosísimos derivados y familias de productos, más de 15.000, tanto de uso final como de productos intermedios, muchos de ellos sin cloro en su molécula pero que han necesitado el cloro para su fabricación. **(Figura 6).**



(Figura 6)

Como puede observarse el mayor uso con un 35% es para la fabricación de **resinas de PVC, tuberías, ventanas, suelos, aplicaciones médicas**, un 24% para usos **agroquímicos, medicamentos** y **tratamiento de aguas**, un 3% para producir **hipoclorito sódico** para **usos de blanqueo y desinfección**, y el resto en temas como **ácido clorhídrico**, **oxido de propileno, fosgeno** y **derivados C1 y C2**. **(Figura 7).**



La sosa cáustica es un importante coproducto con también numerosas aplicaciones en metalurgia, aluminio, vidrio, jabón, detergentes y textil.

4. EL CLORO Y LA SALUD

En 1846 fue usado por primera vez como material desinfectante (agua clorada), en la maternidad del Hospital General de Viena, para el lavado de las manos y evitar la fiebre puerperal.

El 85% de las medicinas, incluyendo gran numero de las decisivas para salvar vidas, usan cloro para su fabricación; es esencial en la lucha contra el cáncer y un elemento clave en la investigación de nuevos medicamentos; de los 400 nuevos fármacos aprobados para uso humano desde 1984, más de 60 contienen cloro.

Antibióticos, síntesis de la vitamina C, tratamiento de la malaria, tranquilizantes, etc, etc, son algunos de los cientos de ejemplos sobre fármacos que están ligados a la química del cloro

El **cloro** es componente vital para los equipos médicos; **un 25%** de los aparatos médicos de los hospitales han usado cloro en su fabricación o contienen cloro: las películas de Rayos X y para mamografías se fabrican con cloruro de plata, el silicio y los semiconductores para material electrónico hospitalario, material de suturas, catéteres, prótesis de titanio, bolsas de sangre, se han fabricado por medio de PVC, teflón, siliconas, etc.

Puede afirmarse que **el cloro es una necesidad médica** y es esencial para la medicina moderna, contribuyendo al logro de una mayor esperanza de vida y a una drástica disminución de la tasa de mortalidad infantil, por ejemplo, según datos de Estados Unidos se ha aumentado en el primer caso desde los 45 años en 1900 a 76 actuales y disminuido en el segundo desde el ciento por mil hasta el 8,2% respectivamente.

El 96% de los productos que se aplican para la protección de cosechas usan también cloro en su fabricación, contribuyendo a la mejora y disponibilidad de alimentos, problema que se irá incrementado con el ya esperado aumento de población.

Posiblemente, gracias al cloro se salvan más vidas que con cualquier otro producto químico.

5. EL CLORO Y EL AGUA

Sin entrar en el análisis de la situación de disponibilidad del agua en general, quiero recordar la publicación nº 3/2000 de los Anales de esta Real Academia de Farmacia sobre "El agua: un recurso agotable" del académico D. Segundo Jiménez Gómez, en donde se pone al día con todo tipo de datos y detalles la situación de este recurso tan apreciado.

El agua contiene frecuentemente cientos de microorganismos perjudiciales para la salud y la vida de las personas.

Las vacunas, los antibióticos y la desinfección, incluida la de las aguas, han sido quizás los tres descubrimientos médicos más importantes debido al genio de los doctores: Pasteur, Fleming y Ernst Chain y que junto con los inestimables trabajos de Berthollet han hecho disminuir las enfermedades infecciosas en el mundo en menos de un siglo y por tanto garantizar la calidad de vida para la especie humana.

El tifus, el cólera y la disentería, han desaparecido prácticamente en el mundo por el uso del cloro para la desinfección del agua; otras epidemias y enfermedades como hepatitis viral, salmonelas, gastroenteritis y malaria se han minimizado drásticamente en el mundo civilizado gracias a la cloración del agua o al eficaz uso de algún derivado clorado; las recientes apariciones en Europa y más específicamente en España de la bacteria de la legionelosis en circuitos de agua de refrigeración se ha podido combatir radicalmente mediante el uso de agua clorada además de la limpieza de las instalaciones; mucho más reciente, la muy veterana "lejía" está jugando, una vez más, un papel importante como desinfectante en la lucha contra el ántrax después de los graves acontecimientos del pasado septiembre.

El primer uso del cloro en un proceso continuo de cloración de aguas de bebida se realizó en Europa (Bélgica) en 1902, si bien en 1896 se usó hipoclorito en la base naval austrohúngara de Pola en el Adriático.

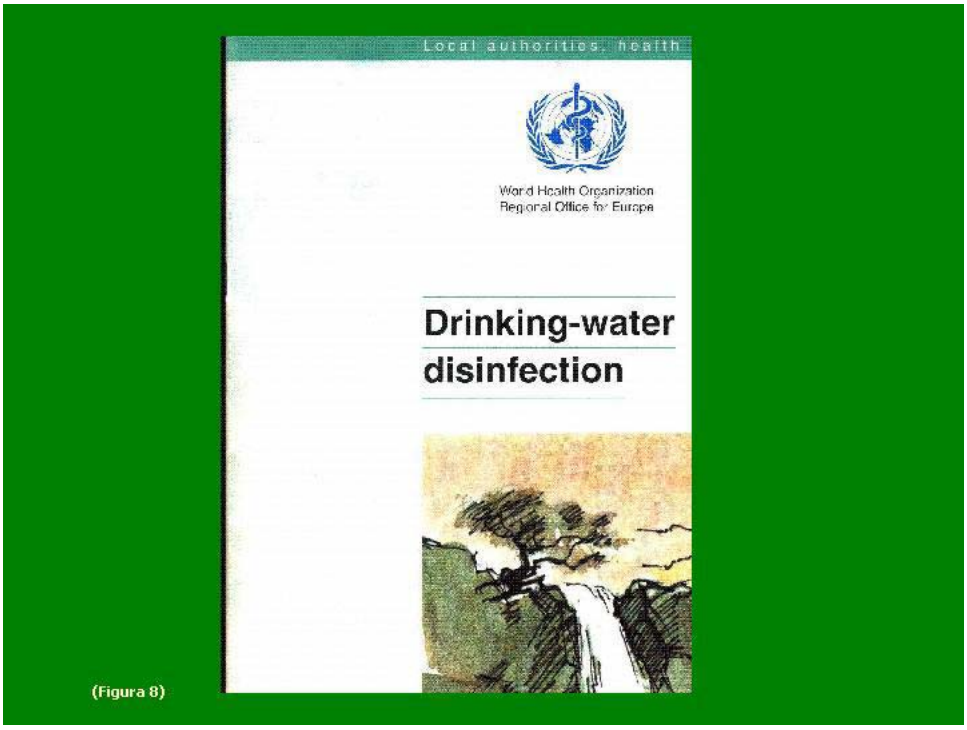
En Estados Unidos los primeros ensayos de cloración de aguas datan de principios de 1900.

El cloro ayuda también a eliminar en gran parte de casos, olores y sabores y garantiza la no proliferación posterior de microorganismos y bacterias en las redes de distribución de agua.

Destacar la importancia del uso de un material plástico como el Policloruro de Vinilo ó PVC fabricado con cloro (57%), material controvertido en estos tiempos, pero respetuoso con el medioambiente cuando se tiene en cuenta todo su ciclo de vida y más en comparación con otros plásticos; es muy resistente a la corrosión, y por ello se usa para la fabricación de tuberías de distribución de agua potable y sanitaria, colaborando eficazmente a la disminución de fugas en las redes y por tanto a la protección de este recurso tan escaso.

En los casos de las numerosas y recientes catástrofes naturales de huracanes y terremotos (Nicaragua, Venezuela, etc), el cloro y el Hipoclorito Sódico han sido determinantes para clorar las aguas y evitar la propagación de enfermedades.

Según fuentes de la Organización Mundial de la Salud (WHO), **3 millones de personas mueren cada año en el mundo por beber agua no potable** especialmente niños, incluso se ha llegado a dar en publicaciones especializadas la escalofriante cifra de 25.000 muertes al día por este concepto; alrededor de 1.000 millones de personas, 1/6 de los habitantes del mundo, no tienen acceso al agua potable y en el continente europeo según también fuentes de esta organización, del orden de 120 millones de personas, en 50 países, no tienen un suministro ininterrumpido de agua de bebida microbiologicamente segura. **(Figura 8).**



(Figura 8)

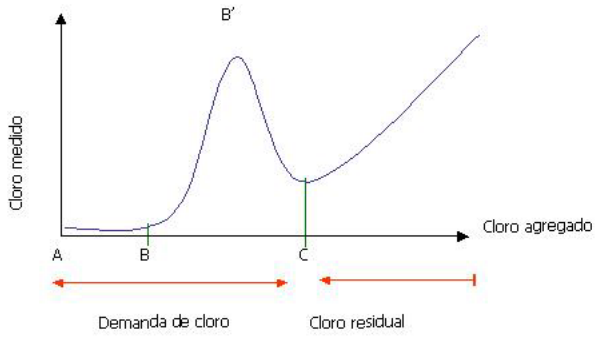
Se estima que 2.400 millones de personas o sea el 40% de la población del mundo no tiene acceso a ningún tipo de saneamiento.

Por una incorrecta interpretación de las autoridades del Perú en 1991, de hipotéticos estudios de la Agencia de Protección del Medioambiente de Estados Unidos (EPA) del año 1970, sobre la posible relación entre cloración de las aguas y cáncer, se produjo una epidemia de cólera al interrumpir la cloración de las aguas; desde entonces se han registrado, 391.000 casos con 19.295 muertes en el continente americano; el cólera que permanece todavía activo en Asia y África ha producido en 1991, según la notificación a la WHO, 50.000 casos, incluyendo 1.286 muertes en Asia y 153.000 casos con 13.998 muertes en África en el mismo periodo; estos son datos oficiales, probablemente menores que la realidad y en todos los casos el agua ha sido la responsable.

El **98% del agua que se bebe** en Europa de suministros públicos está desinfectada y es segura en el **grifo** del consumidor debido a la cloración; solo el cloro es capaz de garantizar esta desinfección final, aun

cuando otros desinfectantes como por ejemplo el ozono o el singular dióxido de cloro generado a partir de clorito sódico, tienen un papel importante en pre-tratamiento en las estaciones de abastecimiento de aguas en base a la calidad de las aguas brutas, con el objeto de minimizar la formación de trihalometanos (THM), productos que se generan por la reacción del cloro con la materia orgánica y que alguno de ellos, en determinadas concentraciones posee características cancerígenas.

Cuando el cloro es añadido al agua, se producen diferentes reacciones químicas, combinándose inmediatamente con la materia orgánica; por lo que la cantidad de cloro residual para desinfección es cero, después comienza la reacción con compuestos nitrogenados, los cuales tienen muy bajo poder de desinfección y fuerte olor; solo el cloro añadido con posterioridad ejerce el poder desinfectante; la suma total es lo que se denomina el cloro-requerido; en muchos casos es necesario agregar entre 5 y 10 mg de cloro por litro de agua para disponer de unos 0,5 mg de cloro activo por litro. **(Figura 9).**



(Figura 9)

La nueva **Directiva 98/83/CE** del Consejo de 3 de Noviembre 98 relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano, y que deberá ser implementada en el 2003, fija un limite de 150 μg/l hasta el 2008 y 100 microgramos de THM por litro a partir de esta fecha, recomendando que se mantenga lo más bajo posible en aplicación del Principio de Precaución; la Organización Mundial de la Salud (WHO) en su reciente Informe sobre el Programa Internacional de Seguridad Química concluye que " No hay evidencia epidemiológica suficiente que soporte un efecto causal que relacione el cáncer de vejiga y la exposición a aguas de bebidas cloradas"; la EPA y la Agencia de Salud de Canadá han alcanzado conclusiones similares; la Guía WHO sobre la Calidad de aguas de bebida de 1993 indica que el riesgo de cáncer como consecuencia de contenidos de diferentes concentraciones de THM, generados en la cloración de las aguas, en una población de 100.000 habitantes, y bebiendo 2 litros de agua por día, durante 70 años, es **extremadamente bajo**.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) concluyó en 1991, que no había evidencias de consecuencias de cáncer por agua de bebida clorada, ni en humanos ni en experimentos con animales.

No cabe duda que el tratamiento de aguas en las estaciones de depuración es todo un arte y por eso la combinación de los tratamientos será diferente en cada caso según la calidad de la materia prima; siempre deben de ser bien venidos, todos los esfuerzos (aun con incremento de los costes económicos) por reducir al máximo posible los trihalometanos por debajo del limite marcado por la Directiva. Algunas pautas que expone la Guía de WHO publicada en 1996, indican que algunos países europeos han adoptado limites de THM entre 25 y 100 μg/l; en Estados Unidos la recomendación es de 80 μg/l.

Con respecto al **cloro residual** y teniendo en cuenta el sabor que da el cloro al agua, algunos países en base a hábitos locales, usan un residual tolerable muy bajo, del orden de 0,1 mg/l (100 ppb). En Estados Unidos este valor se fija en 1 mg/l o sea 1000 ppb, como garantía de una buena calidad de agua; la WHO indica en su Guía que una concentración de cloro residual (suma de H Cl O y $Cl O^-$) de 0,5 mg/l (500 ppb) después de un contacto de 30 minutos garantiza satisfactoriamente la desin-

fección; en Estados Unidos (USEPA) se recomienda 0,2 mg/l de cloro residual después de 4 horas de contacto; también comenta la Guía que con concentraciones de 5 mg/l (5000 ppb) de cloro libre no se han observado efectos adversos para la salud.

Con respecto a legislaciones europeas y estatales que tienen que ver con la política y prevención de la contaminación de las aguas comentar brevemente la **Directiva Marco del Agua** 2000/60/CE de 23 de Octubre 2000 cuya aplicación por los estados tiene limite 22 de Diciembre 2003; se está trabajando a nivel europeo en la definición de una lista de 32 compuestos de acuerdo con lo reflejado en su Artículo 16 " Estrategias para combatir la contaminación de aguas", comenzando por las denominadas:

- ✓ Lista de once sustancias **prioritarias peligrosas**, para posterior reducción de los limites de emisión en fechas determinadas; entre estas sustancias se encuentran cinco derivados clorados.

- ✓ Lista de otras once **prioritarias en revisión**, entre las que se encuentran cuatro derivados clorados.

- ✓ Otras diez sustancias **en estudio** que no poseen en principio características peligrosas prioritarias.

Una posible fecha para la limitación hasta el objetivo de vertido prácticamente cero de las sustancias peligrosas prioritarias es el año 2020.

Todos los derivados clorados de las listas están incluidos en los estudios voluntarios de Riesgos en el Medioambiente marino realizados por los productores europeos de cloro y por tanto estos datos contribuirán a la preparación de los Estándares de Calidad Medioambiental (EQS) y de los Valores Limite de Emisión (ELV) de estas sustancias.

El **Real Decreto 995/2000** de 2 de Junio por el que se fijan **objetivos de calidad** para determinadas sustancias contaminantes y modifica el Reglamento de Dominio Publico Hidráulico aprobado por el R.D. 849/86 de 11 de Abril.

***** También en este caso afecta a algún derivado clorado dentro del capitulo de compuestos orgánicos.

El **Real Decreto 909/2001 de 27 de Julio** sobre prevención y control de la Legionelosis.

Según afirmaciones de Carol Henry, director del International Life Science Institute (ILSI), Risk Science Institute de Estados Unidos.

"LA CLORACIÓN Y LA DESINFECCIÓN DEL AGUA, SON EL MAYOR ÉXITO HISTÓRICO PARA LA SALUD DEL SIGLO XX".

6. BIOCIDAS

"Biocidas" son aquellos agentes con capacidad para eliminar los microorganismos; el término "desinfectante" se usa frecuentemente para definir a un reactivo químico con propiedades biocidas; estos productos se suelen usar en proporciones muy bajas en multitud de campos y productos formulados, por ejemplo productos para la higiene humana, desinfectantes para la vida privada y la salud pública, productos para tratamientos de aguas para piscinas, conservación de alimentos, aire acondicionado, aguas potables, detergentes, protectores de maderas, etc.

La UE ha publicado la **Directiva 98/8/EC** del Parlamento y del Consejo de 16 de Febrero 98 y posterior **Reglamento** EC Nº 1896/2000 de 7 de Septiembre relativo a la 1ª fase del programa, contemplado en el apartado 2 del artículo 16 de la Directiva.

La Directiva considera **biocidas** aquellas sustancias activas o preparados que contienen una o más sustancias activas, presentadas en la forma en que son suministrados al usuario, destinados a destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción ó ejercer un control de otro tipo sobre cualquier organismo nocivo por medios químicos o biológicos.

Afecta a todos aquellos compuestos con propiedades biocidas que estaban en el mercado el 14 de mayo del 2000.

El anexo V recoge una lista de 23 **tipos** de productos que tienen esta consideración con una descripción de carácter indicativo de cada uno de ellos.

Para poder comercializar y usar a partir del 2004 estas sustancias es obligatorio identificar y **NOTIFICAR** , es decir confirmarlos, ante la UE, antes del 28 de marzo del 2002; para ello es necesario realizar y presentar en la UE antes de dicha fecha un **dosier** con información de mercado y datos científicos, básicamente: propiedades físicas y químicas y estudios, tanto toxicológicos y metabólicos, como ecotoxicológicos.

El costo de preparación de los dosieres para cada sustancia está estimado **en principio** entre 50.000 y 350.000 euros pudiendo llegar hasta los 850.000 si se necesitaran estudios adicionales; por ello los productores europeos se han agrupado para presentarlos conjuntamente; en el caso del cloro y del hipoclorito sódico que son dos de los productos afectados se va a hacer a través de Euro Chlor; los productos para desinfección de piscinas (cloroisocianuratos) se van a notificar conjuntamente con los productores americanos; el clorito sódico como generador de dióxido de cloro para la desinfección de aguas se presentará vía el grupo de trabajo del Consejo europeo de la federación de la Industria Química, CEFIC.

7. CLORO Y SERES VIVOS

Los **compuestos organoclorados** son un grupo de productos químicos con muy diverso comportamiento medioambiental y actividad biológica, dependiendo de sus propiedades físico-químicas; consecuentemente un numero limitado de ellos son los que presentan **suma** de características peligrosas, **persistentes**, **toxicas** y **bioacumulables (PTB's)**; son los denominados COP's (en inglés POP's), ó contaminantes orgánicos persistentes, o sea, PTB's con potencial de transporte a larga distancia, además algunos de ellos pueden causar desordenes endocrinos que, al alterar el sistema hormonal, pueden dañar los sistemas reproductivo e inmunológico de los individuos expuestos y de sus descendientes; otros se degradan fácilmente sin efectos peligrosos.

Con fecha 23 de Mayo de 2001 se ha firmado por 126 países (pendiente de ratificación) el **Convenio de Estocolmo** dentro del Programa Global de Medio Ambiente de las Naciones Unidas (UNEP), que a nivel regional se denomina, Programa Económico de las Naciones Unidas para Europa (UN-ECE); su objetivo es eliminar los compuestos COP's, habiéndose listado en principio doce (9 **pesticidas** – Aldrin, endrin, dieldrin, toxafeno, clordano, mirex, DDT, heptaclor, hexaclorobenceno, 2 **subproductos industriales** – dioxinas y furanos - y 1 **industrial** – PCB's-).

Los 9 pesticidas ya no se usan en España, existe legislación para el seguimiento y control de los dos subproductos no deseados, (dioxinas y furanos), específicamente en lo relacionado con la incineración y en el caso de los PCB's (bifenidos policlorados) aun cuando el protocolo habla de su limitación de uso para el 2025, en España se han realizado planes para su eliminación con limite 2010.

La división de productos Químicos del Programa de las naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), con sede en Ginebra, está realizando evaluaciones regionales del peligro que las sustancias tóxicas persistentes presentan para el hombre y el medio ambiente, estando subvencionadas por el Fondo para el Medio Ambiente Mundial (GEF) y varios gobiernos; el proyecto se basa en el uso de cuestionarios para la recogida e interpretación de datos ya existentes en varios países; el proyecto divide a los países en 12 regiones, estando España dentro de la IV; el informe global que priorizará los peligros y riesgos se espera esté disponible a finales del 2002.

El efecto de cualquier producto químico clorado o no, depende de la relación dosis/ respuesta; está claramente demostrado que los ecosistemas marinos disponen de capacidad suficiente para la metabolización de numerosos compuestos organoclorados, sin efectos adversos, pues sus concentraciones son menores que los valores limite peligrosos; estos organoclorados son de origen natural o antropogénico.

Entre los doce compuestos COP's, que el Convenio de Estocolmo ha decidido limitar y eliminar, destaca el DDT (dicloro-difenil-tricloroetano), que ha sido "amnistiado", autorizándose la producción y uso controlado en países del tercer mundo en donde la malaria se ha re-

producido y en donde la aplicación de la vacuna del Dr. Patarroyo, tiene una eficacia actual del 38%.

De unos 3 millones de personas que mueren al año en el mundo por efecto de la malaria, 1 millón corresponden a jóvenes y niños.

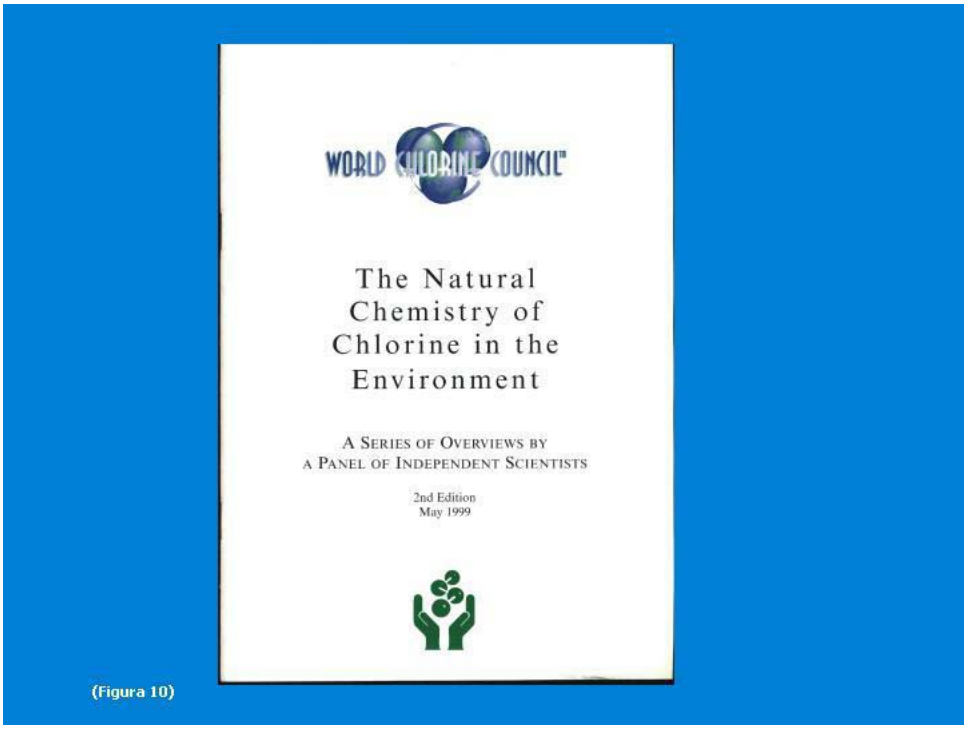
Se han cumplido 100 años del descubrimiento del agente que causa esta enfermedad, el mosquito anofeles, y sin embargo se está hablando de que en el año 2020 puede aparecer en zonas que ya estaba erradicada como son el Mediterráneo y la costa este de los Estados Unidos.

Desde los años 43 al 65 el DDT salvó 500 millones de vidas; es por tanto un buen ejemplo de lo que significa el balance **riesgo/ beneficio**, después de realizar una **gestión del riesgo** y por tanto una adecuada y responsable **toma de decisiones**.

La mejora de las técnicas analíticas, el mejor conocimiento de los procesos biológicos y químicos en la naturaleza y la sistemática de las investigaciones detectan entre 30 y 40 nuevos compuestos organoclorados nuevos al año del origen natural.

Aparte de los importantes intercambios por el ciclo natural del cloro: de la sal y de los organoclorados, entre la tierra y la atmósfera (océanos, etc) de origen no antropogénico, en 1999 son ya 3.000 los compuestos organohalogenados de origen natural identificados; más de 1.800 son clorados; en los últimos 15 años se han realizado grandes progresos para entender su abundancia, localización, diversidad y funciones, la publicación del Consejo Mundial del Cloro (WCC) en su 2ª edición, de Mayo del 99, titulada "The Natural Chemistry of Chlorine in the Environment" da buena prueba de ello; recoge doce artículos de prestigiosos científicos, de siete países, que se indica a continuación, siendo los nombres de sus artículos en base a su localización:

(Figura 10)



- ✓ **En la baja atmósfera: fuente potencial de compuestos organoclorados**.

  W.C. Keene. USA. La inyección de los aerosoles de la sal en el aire marino, generados por los vientos en la superficie de los océanos es la mayor fuente global de cloro atmosférico; se estima mediante simulaciones que se mueven unos 2 billones de toneladas de Cl por año, una parte retorna a los océanos con las lluvias y deposiciones directas pero otra importante cantidad realiza numerosas transformaciones y reacciones químicas con diferentes impactos.

- ✓ **En las precipitaciones y aguas superficiales.**

  A. Grimvall. Suecia. Compuestos orgánicos halogenados, la mayoría clorados, forman parte de las precipitaciones (lluvias y nieve), habiéndose medido en las zonas del norte de Europa

concentraciones medias del orden de 5 a 10µg/l, demostrándose que las fuentes naturales juegan un papel importante en la distribución de este grupo de compuestos; con respecto a las aguas superficiales con concentraciones entre 5 y 50 µg de

Cl por litro, la mayoría preceden de los arrastres y contenidos en el humus por degradación de materias orgánicas naturales.

- ✓ **En las aguas subterráneas.**

  C. Gron- Dinamarca. Valores típicos de organohalogenados (parte clorados) entre 1 y 15 µg/de Cl^-/l han sido detectados en las aguas subterráneas, no contaminadas por la influencia industrial en Dinamarca, demostrándose mediante técnicas especiales su presencia en sedimentos de hace miles de años; todo ello sin menospreciar la importancia de evitar y minimizar la influencia antropogénica.

- ✓ **En el suelo.**

  G. öberg. Suecia. Se ha detectado Cloro en los suelos de Suecia en concentraciones de 0,2 a 3 mg/g de carbono y su relación con la descomposición de la materia orgánica natural, una vez analizadas las influencias del impacto humano.

- ✓ **En los sedimentos.**

  G. Müller. Alemania. La presencia de organoclorados naturales en sedimentos podría explicarse por la deposición de materiales biogénicos, en particular plantas y detritus, habiéndose encontrado en sedimentos lacustres concentraciones entre 30 y 100 mg de Cl/ kg, siendo incluso mayores en el Mar Negro; la concentración en algas marinas ha llegado incluso a contenidos de 3.400 mg/kg.

- ✓ **En los organismos vivos.**

  G. Gribble. Alemania. Más de 3.100 organohalogenados son producidos por los organismos vivos de los que más de 1.800 son clorados; estos productos son biosintetizados por organismos marinos, plantas, árboles, hongos, líquenes, bacterias, algas de agua dulce, insectos, anfibios y algunos mamíferos incluido el hombre; los océanos son la mayor fuente; el el estu-

dio de muchos de ellos está aportando gran información para los científicos y para su uso en la síntesis de nuevos fármacos.

- ✓ **En los océanos: organoclorados volátiles.**

  R. Moore. Canadá. Existen flujos de unos 400 compuestos organohalogenados entre los océanos y la atmósfera y entre ellos el cloruro de metilo, y cloroformo y bromoformo, con la participación en su generación del fitoplacton.

- ✓ **En las plantas y hongos terrestres.**

  D. Harper UK. Aproximadamente 300 organoclorados naturales han sido aislados de los hongos y plantas terrestres; la importancia de biosíntesis y biodegradación de los compuestos halogenados con la participación del cloruro de metilo, así como la compleja generación de productos repelentes de insectos, antibióticos, etc.

- ✓ **Hongos como fuente de organoclorados aromáticos.**

  J. Field. USA. La importancia de los hongos terrestres en la generación de compuestos clorados aromáticos y su participación en el equilibrio de la naturaleza, con una producción estimada anual de 1t de biomasa de hongos en base seca por hectárea de bosque en Europa del Norte.

- ✓ **La Halogenación enzimática.**

  K. H. Van Pée. Alemania). La incorporación de átomos de halógenos en los compuestos inorgánicos por medio de los organismos vivos es una reacción enzimática catalítica; su interés en la biosíntesis de los antibióticos halogenados y las etapas de halogenación, peroxidasas y biotransformación.

- ✓ **Cloración de proteínas en enfermedad coronaria.**

  J. W. Heinecke USA. La evidencia de las reacciones de oxidación en los tejidos humanos, así como la generación de ácido hipocloroso como potente cytotoxina para bacterias, virus y hongos y por tanto su importancia en la defensa contra agentes patógenos; las reacciones de halogenación catalizadas por la myeloperoxidasa constituyen un camino para la oxidación de las proteínas in vivo.

- ✓ **Formación natural de Dioxinas y Furanos.**

  C. Rappe. Suecia. La formación de dioxinas y furanos en reacciones de origen natural como los procesos de combustión de bosques y reacciones bioquímicas, como en la preparación del compost y en sedimentos de tiempos remotos.

Ejemplos de compuestos organoclorados en los seres vivos, son: desde la rana de San Antonio del Ecuador, que sintetiza la epibatidina, un analgésico 200 veces más efectivo que la morfina, a las medusas del mediterráneo, los hongos que descomponen la madera o las babosas de los mares tropicales, muchos de ellos son la base de futuros medicamentos.

8. CONCLUSIONES

El hombre, creado por Dios, como eje racional del Universo ha usado y sigue usando los recursos naturales, los cuales son cada día más limitados para mejorar su calidad de vida, luchando contra las enfermedades e intentando imitar y dominar a la naturaleza; en este camino no todo lo ha hecho perfecto, a pesar de los saldos positivos que hemos comentado, pero ha sacado multitud de experiencias y conocimientos y por tanto intenta por un lado remediar en lo posible sus equivocaciones, y por otro prevenir, todo ello en un tiempo y entorno muy diferente a épocas anteriores y de ahí la nueva estrategia para trabajar con **Sostenibilidad**.

El gran aumento esperado de la población del mundo y la lucha contra la pobreza en un escenario cada vez más global necesitará la agudeza y el espíritu de lucha de los grandes científicos que nos precedieron y que con medios muy distintos a los actuales lograron abrirnos las puertas de lo que hoy disfrutamos.

Ejemplos de programas en curso **de una acción responsable de una industria responsable** son:

- ✓ **La Iniciativa de Investigación de Amplio Alcance** (LRI) un nuevo programa internacional entre la industria química europea (CEFIC), la de Estados Unidos (CMA) y la Japonesa (JCIA), de investigación de la Salud humana y del Medioambiente con un presupuesto anual de 25 millones de dólares. Es-

te programa se lleva a cabo en colaboración con el mundo académico y los gobiernos, así por ejemplo colabora el ECETOC, que es el Centro Europeo de Ecotoxicología y Toxicología de los productos químicos; este programa ha identificado cuatro áreas prioritarias:

- Evaluación de la exposición medioambiental y humana.
- Metodologías de evaluación de riesgo.
- Carcinogénesis química.
- Modificación endocrina.

Todo ello ayudará a recuperar la confianza pública, mejorar su reputación y defender su actividad, con transparencia en la información sobre los riesgos, la manipulación segura, la utilización de sus productos y la forma adecuada de la eliminación de sus riesgos, con participación en el debate público y contribuyendo al conocimiento científico.

- ✓ Los **estudios de Risk Assessment** realizados por Euro Chlor siguiendo las guías de la UE para 25 productos relacionados con el medioambiente marino; el origen es el Reglamento (EEC) 793/93 sobre la evaluación y el control del Riesgo de las Sustancias Existentes, de 23 de Marzo del 1993.
- ✓ **La acción voluntaria de la industria química ICCA-HPV** (Consejo Internacional de Asociaciones Químicas-Productos de Alto Volumen de Producción) para el estudio de los riesgos de más de 1.000 productos químicos de alto volumen de producción, armonizando datos de acuerdo con la Organización para el Comercio y Desarrollo Económico (OCDE) y con objetivo de finalización en el 2004, en la que el Consejo Mundial del Cloro (WCC) coordina unos 150 productos clorados (en Europa la industria cloro-álcali trabaja en unos 35).

Son por tanto, un buen ejemplo, del compromiso de mejorar el conocimiento para poder **tomar las mejores decisiones**, dedicando importantes recursos.

La UE está trabajando en el **Libro Blanco** para la revisión de la futura política de los productos químicos, con la intención de presentarlo a finales de este año; su objetivo es reemplazar a las sustancias peligrosas; lleva consigo un sistema denominado REACH para **Registro**, **Evaluación** y **Autorización**, tanto para sustancias nuevas como para las existentes; la primera fase termina en el 2005; este programa debería cruzarse con las anteriores acciones voluntarias de la industria, para evitar duplicidad de esfuerzos así como legislaciones que pueden llegar a ser complicadas, muy costosas, de difícil aplicación practica pudiendo incidir en la falta de competitividad y con importantes consecuencias socioeconómicas, lo que no ayudaría a la bienvenida **estrategia de Sostenibilidad**.

BIBLIOGRAFÍA.-

(1) DOCUMENTACIÓN GRUPO ARAGONESAS – Paseo de Recoletos Nº27. Madrid (28004).

(2) DOCUMENTACIÓN EURO CHLOR – Bruselas (www.eurochlor.org)

(3) CHLORINE. It's Manufacture, Properties and uses – Sconce 1962.

(4) HANDBOOK OF CHLORINATION – White 1972.

(5) LE CHLORE: Hygiene et security - INRS – 4ª Ed. 1979.

(6) LOS RESIDUOS DE ORIGEN VITAL ¿PROBLEMA O RECURSO- Segundo Jiménez Gómez – Ingreso en Real Academia de Farmacia – 5 Dic. 91.

(7) CHLORINE AND LIFE: present and future of chlorine industry.

(8) UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CATALUÑA 1995.

(9) CHLORINE AND HEALTH – American Council on Science and Health-1995.

(10) Competividad y Calidad, objetivos imprescindibles de la Industria Química. Federico López Mateos – Ingreso en la Academia de Doctores. 22 de mayo 1996.

(11) PURE AND APPLIED CHEMISTRY – IUPAC, White book on chlorine- Vol. 68 Nº9 – Sept. 96.

(12) DRINKING WATER DISINFECTION- WHO- Regional office for Europe 1996.

(13) THE NATURAL CHEMISTRY OF CHLORINE IN THE ENVIRONMENT WCC – 2ª Ed. 1999

(14) AGUA POTABLE: ESTRATEGIAS DE DESINFECCIÓN- *Química e Industria* – Junio 99.

(15) CHLORINE. Principles and Industrial Practice, P. Schmittinger-2000

(16) DIRECTIVAS Y REGLAMENTOS UE sobre Aguas de Consumo Humano, Marco del Agua / Biocidas e IPPC.

(17) REAL DECRETO 995/2000 sobre objetivos de Calidad del agua y 909/2001 sobre legionelosis.

(18) ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA Nº3/2000, El Agua un recurso agotable.- Segundo Jiménez Gómez.

(19) LA EVOLUCIÓN DE LA TECNOLOGÍA Y SUS EFECTOS SOBRE EL MEDIO AMBIENTE. - Arturo Romero Salvador. Ingreso en la Real Academia de Doctores, 10 de octubre 2001.

(20) REVISTA DEL MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE :"Información de Medio Ambiente".

(21) LA DESINFECCIÓN DEL AGUA DE CONSUMO CON HIPOCLORITO SÓDICO – Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Cataluña.

(22) LA REGLAMENTACIÓN SOBRE DESINFECCIÓN DEL AGUA. Mantenimiento del cloro residual en la red. Cloraminas F. Ramírez – Canal de Isabel II- IMU-Feb 01.

Biotecnologías limpias en Agricultura

Mª ROSARIO DE FELIPE ANTÓN
Centro de Ciencias Medioambientales. CSIC

- AGRICULTURA Y MEDIO AMBIENTE

En todos los países especialmente en los mas industrializados, la opinión pública se muestra cada vez mas preocupada por la degradación del medio Natural, y es tema debatido en los foros internacionales, que en los últimos años llevan celebrando una serie de reuniones e iniciativas a los más altos niveles científicos y políticos para discutir los principales problemas medioambientales a escala mundial.

En general los españoles empezamos a ser sensibles a los problemas ecológicos y estamos convencidos de que sin la participación ciudadana no es posible avanzar para obtener el menor daño de nuestro entorno natural y evitar su repercusión sobre la salud del hombre. Preservar el entorno ecológico en el tercer milenio es proteger la salud para todos en un medio ambiente saludable.

Los principales problemas medioambientales actuales afectan al medio atmosférico, acuático y terrestre. El fenómeno del cambio climático está recibiendo gran atención por su incidencia en todos los ecosistemas y agrosistemas y en la pérdida de la biodiversidad. La contaminación de suelos y aguas exige una mayor concienciación ciudadana e institucional para evitar riesgos que resultan seriamente peligrosos para la salud humana y el Medio Ambiente. A continuación vamos a considerar la repercusión de las técnicas agrícolas sobre los parámetros citados.

Tradicionalmente los agricultores han vivido y trabajado en armonía con la naturaleza, manteniendo sus tierras con abonos orgánicos y protegiéndolas con técnicas naturales. Pero en los últimos 50 años la Agricultura ha sufrido una revolución tecnológica que ha desembocado en

una mecanización generalizada, en el uso creciente de fertilizantes y agroquímicos para conseguir un aumento de la productividad agrícola. (Figura 1).

Figura 1.- Ejemplo de Agricultura Intensiva. En la agricultura sostenible el objetivo no es una producción máxima sino una Agricultura más respetuosa con el Medio

Se ha convertido en una "agricultura intensiva" provocando la existencia de excedentes y problemas de contaminación por el uso abusivo de fertilizantes y pesticidas. Ha sustituido las labores que antes hacían los animales por máquinas cuyo uso acelera los procesos erosivos y degradación de los suelos. (Figura 2). Esta intensificación ha producido mayores rendimientos de los cultivos, pero ha repercutido muy negativamente sobre los ecosistemas agrarios, contribuyendo también al desequilibrio energético (combustibles fósiles) y medioambiental. La contaminación se ha extendido no sólo al suelo sino a las aguas subterráneas y de ahí a las aguas superficiales donde la acumulación de sustancias químicas procedentes de fertilizantes como los nitratos y fosfatos en los acuíferos y la transformación de los primeros en nitrosaminas perjudica gravemente la salud, no pudiendo utilizarse esta agua para el consumo público. Además

el nitrato es junto al fósforo uno de los principales agentes responsables de las alteraciones que pueda sufrir el entorno medioambiental, al modificar el equilibrio nutricional de los sistemas acuáticos.

Figura 2.- Mecanización de las labores del campo. El abuso de la mecanización acelera los procesos erosivos de los suelos

Igualmente, incluso más significativos son los efectos tóxicos de los agroquímicos: pesticidas, herbicidas, fungicidas, etc. empleados para combatir malas hierbas, plagas de nematodos u otros agentes patógenos de plantas que también contaminan los acuíferos y llegan a las aguas de bebida.

Además la Agricultura intensiva reduce inevitablemente la vida salvaje en las áreas rurales e induce al deterioro de los habitats con la extinción de especies vegetales y animales, lo que conduce a la pérdida de la Biodiversidad.

Sin embargo, el mantenimiento de cierta actividad agrícola es un requisito esencial no solo para la producción de alimentos sino para pro-

teger el equilibrio ecológico, especialmente en zonas desfavorecidas y para evitar incendios forestales, terrenos baldíos, terrenos inundados, etc.

Pero se hace necesario producir evitando efectos nocivos, mantener limpia la naturaleza, sin pensar en grandes producciones, sino más bien atendiendo a la calidad del producto obtenido y sobre todo intentando una agricultura mas respetuosa con el Medio Ambiente. La Comunidad Europea ha reformado la Política Agraria Comunitaria (PAC) limitando las áreas de cultivo a los agricultores, para lo cual están recibiendo remuneraciones especiales por las prestaciones ecológicas que realizan. Esta política de retirada de tierras agrícolas responde a la preocupación social por la conservación del medio natural: aumento de la biodiversidad, conservación de los suelos, regulación del régimen hídrico, evitar la contaminación e impulsar la reforestación para evitar la erosión de los suelos abandonados.

Todo ello conduce a una "Nueva Agricultura", a una Agricultura Sostenible con capacidad de mantenerse o prolongarse en la agricultura del futuro. El desarrollo sostenible en general es aquél que satisface las necesidades del presente, sin comprometer la capacidad de las futuras generaciones para satisfacer las propias, "ver el mundo en su conjunto". Esto supone un cambio de mentalidad en toda la sociedad, pues podemos llegar a puntos de no retorno. Lo importante es no hipotecar el bienestar de nuestros hijos y de los hijos de nuestros hijos, etc.

Como alternativas a la Agricultura intensiva las biotecnologías basadas en el uso de los microorganismos del suelo como activadores de crecimiento, está adquiriendo un especial relieve y también las biotecnologías basadas en la Ingeniería Genética, de transformación de microorganismos y de plantas. Dentro de estos dos tipos de biotecnologías limpias se encuentran los Biofertilizantes, el Biocontrol y la Bioseguridad.

- Interacciones planta-microorganismo

El crecimiento de las plantas está condicionado por la existencia de una amplia gama de microorganismos que actuando principalmente desde la rizosfera, favorecen la nutrición y la salud de las plantas y por

tanto el correcto funcionamiento de toda la biosfera. La rizosfera se define como aquélla zona de intensa actividad microbiana alrededor de las raíces cuya influencia estimula el crecimiento y aumenta la densidad de microorganismos respecto al resto del suelo.

Los microorganismos se pueden agrupar, según la relación con la planta en: a) *organismos perjudiciales*, incluyendo los patógenos que invaden y matan las plantas y los *oportunistas*, b) *organismos beneficiosos*, a veces simbióticos que aumentan la fertilidad, estimulan el crecimiento o protegen contra los patógenos y c) microorganismos sin efecto directo en las plantas, que incluye entre otros organismos neutros, los *organismos saprofitos* que viven sobre material vegetal muerto.

Todos estos microorganismos compiten entre sí por los nutrientes y por el espacio, convirtiendo la rizosfera en un campo de batalla, en un ambiente que cambia por efecto de las raíces y de la propia actividad microbiana.

Los microorganismos intervienen en todas las fases del manejo integrado de la Agricultura. Los microorganismos beneficiosos pueden ser utilizados por sus características como biofertilizantes, bioprotectores o en biorremediación. Tanto los conocidos fijadores de nitrógeno, como los hongos formadores de micorrizas o los llamados PGPR, presentan un gran interés en el contexto de la Agricultura sostenible, como biofertilizantes.

Nuestro laboratorio viene trabajando desde 1985 en fijadores de nitrógeno y desde 1995 en el efecto de las rizobacterias y hongos micorrícicos en el crecimiento vegetal. Las rizobacterias estimulantes del crecimiento, llamadas en inglés PGPRs (plant growth promoting rizobacteria) colonizan la raíz y promueven el crecimiento de las plantas, bien específicamente mediante la secreción de hormonas o indirectamente inhibiendo organismos fitopatógenos o mejorando la asimilación de nutrientes principalmente fósforo y nitrógeno. Las rizobacterias *Bacillus* y *Pseudomonas* han demostrado en condiciones de invernadero su capacidad para desencadenar una aceleración en el reciclado de nutrientes al mismo tiempo que estimulan el desarrollo de un sistema radical más eficaz para la absorción de nutrientes. Además del efecto favorable sobre la fisiología de la planta, estas bacterias han demostrado su capacidad para evitar la entrada de pa-

tógenos, probablemente por un proceso de ocupación de nicho (Lemenceau y Alabouvette, 1993), aunque también hemos comprobado su capacidad para producir sideroforos, así como la capacidad de inhibición de hongos fúngicos "in vitro".

La sustitución de los fertilizantes químicos o los plaguicidas por el uso de microorganismos que pueden cumplir una función similar, evita la contaminación ambiental que conlleva su utilización. Esta práctica es respetuosa con el medio y económicamente bastante mas asequible que el uso de agroquímicos. Además en condiciones deficitarias de crecimiento de las plantas, en suelos con problemas, bien por estrés hídrico, salinidad, suelos áridos y degradados, la inoculación con microorganismos resulta muy beneficiosa para paliar este estrés.

El avance de la Biología Molecular, ha permitido la manipulación de genes y la obtención, por tanto, de cepas bacterianas que sobreexpresan un determinado carácter o la incorporación de genes para mejorar un determinado problema (resistencia a stress hídrico, salinidad, etc.). Uno de los mayores retos de la nueva agricultura es generar plantas que utilicen mejor el nitrato y así precisar de un menor aporte del fertilizante nitrogenado. Hay grupos de investigación que están trabajando en este sentido en España, y que se basan en la sobreexpresión enzimática del gen de la nitrato reductasa.

Se hace necesario en los estudios de las interacciones planta-microorganismo conseguir una descripción precisa y completa de estos complejos sistemas. Este conocimiento nos permitiría contestar a la pregunta: ¿Podemos manipular los microorganismos o las plantas para conseguir una óptima asociación que resulte en mejoras de la productividad y salud de las cosechas?

A continuación se analizan algunas biotecnologías limpias relativas a la mejora del cultivo de plantas, mediadas por microorganismos, relativas a Biofertilizantes y Biocontrol.

BIOFERTILIZANTES

1. FIJACIÓN BIOLÓGICA DE NITRÓGENO (F.B.N)

El espectacular incremento de los rendimientos de cereales en países desarrollados entre 1950 y 1990 es atribuible directamente a un incremento de diez veces en el uso de fertilizantes nitrogenados. En gran parte este aumento se debió al desarrollo de genotipos vegetales con una alta respuesta a la fertilización química, sobre todo la nitrogenada. Este uso masivo de fertilizantes nitrogenados ha generado toda una serie de problemas de contaminación ambiental, que junto a una creciente preocupación social por la conservación del medio ambiente han provocado que el objetivo de conseguir una agricultura sostenible sea mas atractivo que el conseguir incrementos de productividad. De ahí el interés por sistemas agrícolas, que acumulan alto contenido de nitrógeno. Entre estos sistemas la simbiosis entre plantas leguminosas y rizobios tiene cuantitativamente el mayor potencial y el mayor impacto en Agricultura y en el ciclo del nitrógeno.

Las plantas leguminosas son las únicas plantas con importancia agronómica, capaces de fijar nitrógeno en sus raíces (Figura 3).

La utilización de leguminosas para la regeneración de zonas áridas, semiáridas y suelos abandonados es de sumo interés, por su facultad de mejorar las características físicoquímicas del suelo y además fijar nitrógeno. Se estima que aproximadamente 100 leguminosas agrícolamente importantes contribuyen anualmente con casi la mitad del total del nitrógeno fijado biológicamente. En el mundo se estima que sólo las leguminosas grano ocupan cerca de 150 millones de Has con una producción anual de 200 millones de toneladas.

Otros sistemas fijadores de nitrógeno, no simbióticos, tienen también potencial significativo para sustituir los fertilizantes nitrogenados y contribuir a la sostenibilidad de los sistemas agrícolas. Brasil es tal vez el país líder en el mundo en la no utilización de fertilizantes nitrogenados. La contribución de la FBN a cosechas importantes como soja, cereales y caña de azúcar determina que este país exhiba las menores dosis de aplicación de nitrógeno mineral (10 kg/Ha) haciendo de Brasil uno de los países menos contaminados por nitratos.

1.1 ¿Cómo se realiza este proceso biotecnológico?

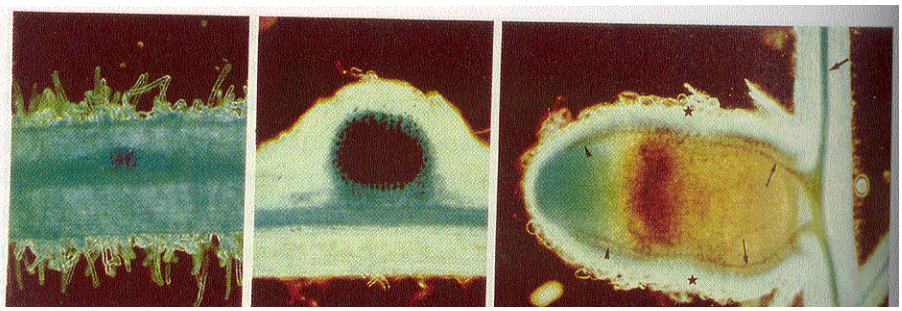
Las bacterias del suelo que entran en simbiosis con las raíces de las leguminosas son bacterias Gram negativas, del género *Rhizobium*. Hoy día se conocen cuatro géneros de bacterias que viven en simbiosis con las plantas: *Rhizobium, Bradyrhizobium, Azorhizobium* y *Synorhizobium*.

Aunque existe cierta especificidad entre la bacteria y la planta a la que infecta, sin embargo hay algunas bacterias que nodulan en varias leguminosas y algunas plantas noduladas por diferentes bacterias.

Las bacterias infectan las raíces de estas plantas de forma diferente: a través de la epidermis, por heridas producidas en la emergencia de las raíces laterales y de forma más común a través de los pelos radiculares, mediante la formación del canal de infección. (Figura 4). Las raíces responden a la infección, dividiéndose las células del cilindro cortical y formándose un meristemo nodular. (Figura 5). Estas células serán invadidas por las bacterias liberadas del canal de infección y se formará un nue-

vo órgano llamado nódulo exclusivo de las leguminosas. Las bacterias al ser liberadas se rodean de una membrana, la membrana peribacteroidal, cedida por la planta, transformándose en bacteroides. La *unidad fijadora de nitrógeno*, constituida por uno o mas bacteroides rodeados de una membrana peribacteroidal es el *simbiosoma*.

Figura 4.- Infección de raíces de alfalfa por *Rhizobium meliloti.* Canal de infección observado por Microscopía electrónica de transmisión (MET). R, Rhizobium.



macrosimbionte suministra a los bacteroides, los fotosintatos necesarios en forma de energía, ATP para que la fijación de N_2 pueda realizarse. (Figura 6). Los bacteroides (microsimbionte) envían a la parte aérea de la planta los compuestos nitrogenados elaborados, en forma de ureidos o amidas según el tipo de nódulo. Existen dos tipos de nódulos: determinados e indeterminados y corresponden a leguminosas de climas templados y leguminosas tropicales. La soja está en el primer grupo nódulo determinado y la judía, guisante, alfalfa, trébol, etc., pertenecen al segundo grupo, nódulos indeterminados. En todo momento el proceso de la simbiosis estará gobernado por la planta. Como es de suponer todos los pasos del proceso: infección, invasión de las plantas dentro de la corteza, formación del primordio nodular, desarrollo del nódulo, etc., están gobernados por genes. Ambos simbiontes emiten señales de reconocimiento. Podría decirse que se establece un diálogo molecular entre la planta y la bacteria, con un cambio de señales químicas entre los participantes. Las raíces en una primera etapa excretan *flavonoides*, que en conjunción con la proteína transcripcional Nod D situada en la membrana del *Rhizobium* inducen la expresión de los genes Nod. En una segunda etapa, las bacterias por medio de los genes estructurales Nod producen señales de nodulación, el llamado factor Nod formado por lipooligosacáridos que inducen varias respuestas en la raíz, como la curvatura del pelo radicular previo a la formación del canal de infección y la inducción del primordio nodular en la planta. El nódulo fija nitrógeno atmosférico mediante el enzima *ni-*

trogenasa situada en los bacteroides. El N_2 es transformado en NH_3 por el enzima que posteriormente pasará a ureidos o amidas según el tipo de planta y será transportado por los vasos conductores a la parte aérea. El oxígeno es uno de los factores limitantes del proceso y para su regulación el nódulo dispone de diferentes mecanismos, entre ellos la *Leghemoglobina* que transporta el oxígeno a las bacterias transformándose en oxileghemoglobina, y libera el oxígeno a medida que es necesitado, manteniendo una atmósfera microaeróbica, ya que la nitrogenasa se inactiva por exceso de O_2.

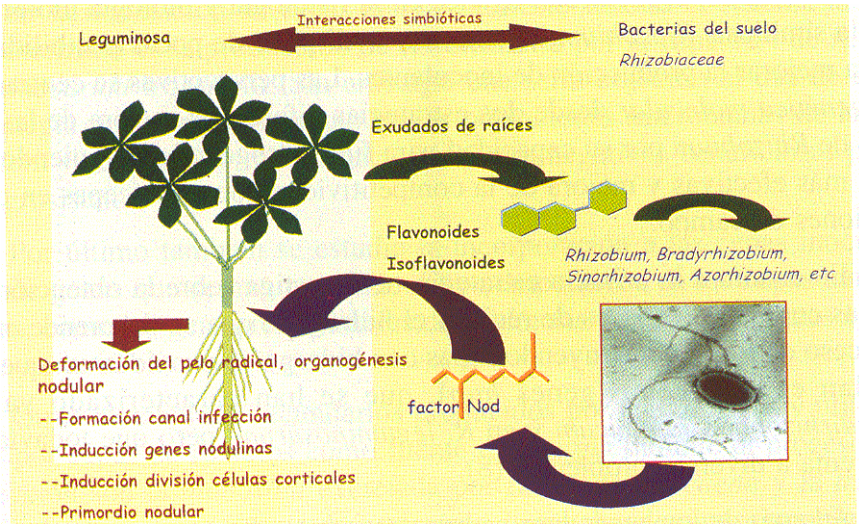


Figura 6.- Señales de reconocimiento entre los dos simbiontes leguminosa-Rhizobium en las fases iniciales de la simbiosis.

El proceso de la fijación de nitrógeno es bastante complicado, pero el Departamento de Fisiología y Bioquímica Vegetal del Centro de Ciencias Medioambientales (CSIC) ha contribuido al conocimiento de la estructura-función de este complejo proceso, mediante la aplicación de técnicas bioquímicas, celulares y moleculares.

1.2 Objetivos biotecnológicos - Estrategias

Poco a poco las empresas del sector agrícola (Universal Planta S.A., Agrimor, Medplant Genetics, A.G. Ambiental S.L., Cotevisa, etc.) van interesándose por la producción de inoculantes de *Rhizobium* para transferir a la Agricultura esta biotecnología. El objetivo a perseguir es la obtención de inoculantes de *Rhizobium* más eficientes y que compitan con las cepas nativas del suelo, adaptables de antemano a las condiciones ambientales, consiguiendo una mayor nodulación de las raíces.

A pesar del espectacular avance en la fisiología y biología molecular de la simbiosis *Rhizobium*-leguminosa se dispone de pocas posibilidades para mejorar la producción de inoculantes. Las perspectivas se centran en la *genética molecular* desde dos estrategias diferentes: mejora de las cepas de *Rhizobium* por su capacidad para fijar nitrógeno, consiguiendo cepas más efectivas y mejora de la competitividad con otras cepas en condiciones de campo.

En cuanto a la primera estrategia, se investiga sobre la obtención de cepas con genes capaces de reciclar el hidrógeno que se desprende en el proceso de FBN, construyendo cepas con hidrogenasas oxidativas que reciclan el hidrógeno (genes *hup*), que se han caracterizado ya en *Bradirhizobium japonicum* y en *R. leguminosarum*, pero que todavía se enfrenta a diversos problemas.

Además de los genes *hup*, se han descrito también otros métodos que mejoran la efectividad de las cepas. Se han obtenido mutantes de *B. japonicum* por mutagénesis química con capacidad para fijar nitrógeno superior a las cepas silvestres, o cepas de *R. leguminosarum* resistentes a la acidez, que fijan mas nitrógeno que la cepa parental. La adición exógena de flavonoides a los inoculantes es otro de los procedimientos prometedores para incrementar la nodulación de los inoculantes comerciales.

Los investigadores siguen buscando genes que mejoren las limitaciones de los diferentes pasos del proceso. Recientemente se ha demostrado que se consigue mas fijación de N_2 incidiendo sobre mutaciones de ciertos citocromos de *R. leguminosarum* debido probablemente a la producción de cadenas respiratorias más energéticas en el ambiente microae-

róbico del nódulo. Sin embargo se desconoce el comportamiento de estas cepas en el campo al competir con rizobios nativos.

La capacidad de competir con otras cepas por la nodulación se conoce con el nombre de competitividad y representa un problema económico importante. Es primordial que la cepa de *Rhizobium* seleccionada sea efectiva en condiciones de campo. Una de las estrategias actuales es **construir leguminosas que restrinjan la nodulación de cepas nativas** y permitan la nodulación por las cepas inoculadas. Otras estrategias consisten en la posibilidad de utilizar cepas que producen **antibióticos** para inhibir la nodulación de cepas nativas. En este sentido el sistema mejor caracterizado es la producción de **trifolitoxina** por la cepa T24 de *R. leguminosarum* bv trifolii. Sin embargo una seria objeción al uso de esta estrategia reside en su impacto en las poblaciones microbianas de la rizosfera ya que puede inhibir bacterias Gram-negativas beneficiosas para el agrosistema.

Por último también se estudia la incorporación a las cepas inoculadas de genes que se han demostrado muy competitivos en las cepas autóctonas, como los genes responsables de la síntesis de rizopina (genes *mos*) y de su catabolismo (*moc*).

Otros metabolitos secundarios producidos por leguminosas y utilizados por cepas de rizobios como fuente de energía durante el proceso de infección son la *mimosina* excretada por raíces de *Leucaena* y la *trigonellina*, una betaina excretada por raíces de muchas leguminosas. Se conoce que los genes de trigonellina han resultado muy competitivos en raíces de alfalfa con la cepa *S. meliloti.*

1.3. Extensión de la FBN a cereales

El 50% de la población mundial basa su alimentación en un monocultivo, maíz, arroz, trigo, cebada, etc. La utilización de microorganismos beneficiosos como biofertilizantes tiene un gran interés, dado el escaso poder económico de los países subdesarrollados para la compra de fertilizantes agrarios, y aunque únicamente las leguminosas fijan nitrógeno a través de la simbiosis con bacterias del género *Rhizobium*, también

mediante asociaciones naturales, microorganismo-planta, se puede fijar nitrógeno en cereales y otros cultivos, como la caña de azúcar.

1.3.1. Asociaciones naturales (Rizocenosis)

A. Bacterias epifiticas

Las bacterias colonizan la superficie de las raíces donde aprovechan azucares y otros compuestos exudados por la planta para fijar ciertas cantidades de N que eventualmente son asimiladas por las plantas. Estas bacterias se denominan *epifiticas*, viven asociadas a las raíces y se han aislado de gramíneas tropicales, de regiones subtropicales y zonas templadas, incluyendo cereales. El genero *Azospirillum* fue uno de los primeros que se aisló en Brasil. Actualmente existe el inóculo comercial con el nombre de Serealin.

Su acción beneficiosa sobre el crecimiento se debe a su capacidad de producción de fitohormonas y estimulación del crecimiento radicular. La coinoculación de *Azospirillum* con *Rhizobium* ha dado un efecto positivo sobre el crecimiento de leguminosas, aumentando la nodulación y la fijación de nitrógeno.

La mejora de estas asociaciones bacteria-planta pasaría por forzar la adhesión de estas bacterias asociativas a las raíces mediante la manipulación con lectinas.

B. Bacterias endofiticas

Estas bacterias penetran y viven en el interior de gramíneas al contrario que las anteriores. Las bacterias endofiticas permanecen en las raíces después de su esterilización superficial. En general, estas bacterias colonizan espacios intercelulares pero no penetran en las células por lo que no puede hablarse de simbiosis. Entre ellas están el *Acetobacter* y *Herbaspirillum* que son endofitas de la caña de azúcar y contribuyen a la nutrición nitrogenada de la caña. *A. diazotrophicus* vive en los espacios

intercelulares de la caña de azúcar y probablemente se mueve por los vasos del xilema. De modo similar las bacterias del genero *Azoarcus* son capaces de invadir las raíces de arroz pero se desconoce el mecanismo de acción de esta bacteria. Dada la gran importancia del arroz para la alimentación en los países pobres, también es relevante citar la asociación *Azolla - Anabaena*, alga verde azulada, que ayuda a mantener la fertilidad de los campos de arroz, pero en cantidades insuficientes (0,05 %). Recientemente se ha descubierto que *Azorhizobium caulinodans* que forma nódulos radiculares y aéreos con la leguminosa tropical *Sesbania rostrata*, invade las raíces de cereales como el trigo, penetrando a través de grietas y colonizando los espacios intercelulares. En ensayos de campo se ha visto un aumento extraordinario del rendimiento de grano, lo que despierta fundadas expectativas sobre su potencial.

También se ha comprobado que algunas cepas de *R. leguminosarum* aumentan la productividad de ciertas variedades de arroz en condiciones agronómicas y existe un gran optimismo de que se pueda reducir el uso de fertilizantes nitrogenados en el cultivo del arroz a través de este tipo de asociaciones naturales.

1.3.2. Obtención de nuevas simbiosis

Este es uno de los retos más importantes que tienen los investigadores que estudian la fijación biológica de nitrógeno. Consiste en inducir en los cereales estructuras similares a los nódulos de leguminosas. Para ello se necesita un conocimiento muy profundo sobre este proceso, p.ej. ¿porqué los factores de nodulación no inducen la formación de nódulos en estas plantas?. La *Parasponia andersonni* es la única planta no leguminosa nodulada por *Rhizobium*.

Sin embargo, el hecho de que ciertos genes esenciales para la nodulación por *Rhizobium* son también necesarios para la formación de micorrizas arbusculares en plantas no leguminosas hace pensar que dichos genes están también presentes en cereales como el arroz o el trigo. Se han realizado experimentos de transferencia de genes de nodulación (ENOD 12) a plantas de arroz y se ha observado que se expresaban en las raíces

de las plantas transgénicas, lo que indica la presencia de factores de nodulación en estas plantas.

Cabe también preguntarse el papel de las fitohormonas, que inducen división celular en las leguminosas para la iniciación del nódulo y que no ejercen este papel en las no leguminosas. Se han realizado ensayos tratando las raíces con fitohormonas y posterior infección con cepas de *Rhizobium*, *Azospirillum* o *Azorhizobium* lo que ha conducido a la formación de estructuras nodulares, conocidas como **pseudonodulos** que no fijan nitrógeno, porque las bacterias no sobreviven en las células infectadas.

En la actualidad los retos que se plantean en la agricultura sostenible son: 1) Mejora de la eficiencia de fijación de nitrógeno mediante el uso de bacterias muy competitivas. 2) Desarrollo de bacterias y plantas fijadoras de nitrógeno capaces de la descontaminación de agua y suelos para su uso en bioremediación y fitorremediación y 3) Extensión de las ventajas de la simbiosis en leguminosas a otros cultivos (arroz, maíz, etc.)

2. HONGOS MICORRICICOS

La mayoría de las plantas presentan micorrizadas sus raíces. Los hongos micorricicos hacen disponibles para las plantas los nutrientes del suelo y las protegen contra efectos ambientales adversos, bioticos y abióticos.

Las *ectomicorrizas* tienen un gran valor en el ámbito forestal. En los sistemas agrícolas la mayoría de las plantas forman *micorrizas arbusculares* (AM). Pertenecen a este tipo los hongos del orden Glomales. El hongo penetra en las células internas del cilindro cortical de las raíces donde se diferencia en estructuras ramificadas conocidas como arbúsculos, manteniendo una estructura miceliar en el exterior de la planta. De esta forma, existe una conexión continúa entre el suelo y el interior de la planta, para facilitar la toma de agua y nutrientes poco disponibles por su baja solubilidad, principalmente fósforo y algunos micronutrientes (Cu, Zn, etc.).

En la simbiosis microrriza-planta, al igual que en la simbiosis *Rhizobium*-leguminosa se pone de manifiesto un intercambio de señales entre los simbiontes de reconocimiento y aceptación mediados por la expresión de genes. Se especula sobre la similitud de estas señales en ambos sistemas.

Dados los efectos de las micorrizas arbusculares como biofertilizantes y bioprotectores de los cultivos, su uso apropiado reduce la aplicación de fertilizantes y fitosanitarios. Pero una de sus características más importantes consiste en que las plantas micorrizadas pueden superar situaciones de estrés sobre todo en suelos degradados, por la erosión, incendios forestales, escasez de nutrientes, estrés hídrico, suelos contaminados con metales pesados, etc. Se estudia actualmente su capacidad para activar factores antioxidantes en las plantas de tipo enzimático: catalasa, peroxidasa, superóxido dismutasa, etc. De este modo la planta podría superar condiciones de estrés haciendo frente a los radicales libres (O_2^-, $^{\circ}O_2$, etc.).

Así pues la micorrización aparece como una atractiva práctica para recuperar suelos degradados mediante la introducción de plantas preparadas para la adaptación a esos suelos. Sin embargo para lograr la máxima eficacia es necesario identificar de antemano la micorriza autóctona de la zona, e inocular las plantas con este hongo, para evitar la competitividad con los hongos nativos del suelo.

La dificultad estriba en que ninguna de las cerca de 150 especies, sistematizadas del Orden Glomales, ha podido ser cultivada axenicamente, por lo que no ha sido posible la preparación de inoculantes comerciales. A esto hay que añadir que se trata de simbiontes obligados por lo que su aplicación tiene limitaciones.

Para la obtención de inoculo, dado que los hongos micorricicos no pueden multiplicarse en el laboratorio como las bacterias endosimbioticas, es necesario utilizar una planta hospedadora. La mezcla de suelo, de propagulos del hongo, esporas y micelio, unida a las raíces de la planta hospedadora, se utiliza como inoculo. Con este tipo de inoculos se han micorrizado con éxito plantas de cítricos, aguacates y olivos.

También es muy recomendable utilizar conjuntamente micorrizas y microorganismos protectores contra patógenos como las PGPRs (*Pseu-*

domonas, Bacillus, etc) como agentes de biocontrol y estimuladores del crecimiento vegetal.

BIOCONTROL

Control por microorganismos

El uso de pesticidas químicos para controlar plagas y enfermedades de cultivos va a ser prohibido por ley en un futuro muy próximo, retirando algunos productos del mercado, como consecuencia de su regulación.

El reto en este campo es buscar soluciones, que permitan un control efectivo de las enfermedades y minimicen las consecuencias negativas para la salud y el medio ambiente.

El **control por microorganismos** constituye una alternativa muy poderosa frente al uso de pesticidas sintéticos.

En la introducción a esta charla ya se mencionó que uno de los mecanismos de acción de las PGPRs era la inhibición de organismos fitopatogenos.

De entre las PGPRs usadas en biocontrol, la bacteria *Pseodomonas fluorescens* (Gram negativa) es de las mas conocidas, produciendo una amplia gama de metabolitos con capacidad antimicrobiana. Su mecanismo de acción es conocido y puede ser bien por competencia nutricional a través de la producción de *sideroforos* que secuestran hierro y que no pueden ser usados por organismos patógenos, bien por *la inducción de resistencia sistémica* inducida, restringiendo la penetración del patógeno en la planta, optimizando su defensa, o bien por la producción de *antibióticos*, *fenazinas, pioluteorina*, *ácido cianhidrico*, etc. efectivos contra enfermedades fúngicas, como la podredumbre negra de la raíz de tabaco causada por *Thielaviopsis basicola.* La resistencia sistémica inducida (SIR) previene la patogenicidad antes de que la planta sea atacada por el patógeno.

Por lo general, **las mezclas de cepas nativas y la generación de cepas genéticamente modificadas** para acelerar la producción de metabolitos antimicrobianos son las dos estrategias mas atractivas para mejorar la capacidad de las PGPRs como agentes de biocontrol.

También las bacterias Gram positivas del género *Bacillus* y *Streptomyces* han resultado muy eficaces en el control de enfermedades, aunque han recibido menor atención que las pseudomonas fluorescentes. El *B. thuringensis* es un agente de biocontrol que representa el 90% del mercado mundial de bioinsecticidas. En los estadíos de esporulación produce unos cristales constituídos por proteínas (endotoxinas) dotadas de propiedades insecticidas. Las *endotoxinas* forman parte de formulaciones comerciales de bioinsecticidas. Se han obtenido mutantes de tabaco con el gen de endotoxinas, resistentes en un 75-100 % al ataque de los insectos. (Figura 7). Otras especies de *Bacillus* forman parte de productos de biocontrol: *B.subtilis* efectivo contra patógenos de *Fusarium* y *Rhizoctonia. B.cereus* eficaz en el marchitamiento de la alfalfa y la podredumbre de las raíces de soja, producidas por *Phytophthora*.

Figura 7.- Plantas de tabaco. La mutante con el gel de endotoxinas, ha resultado resistente al ataque de los insectos.

La mayoría de estas bacterias Gram positivas producen antibióticos como mecanismo de control de la enfermedad, pero es necesario investigar a fondo estas interacciones para conocer sus mecanismos de acción y diseñar nuevos productos de biocontrol de patógenos en la Agricultura. Muchas veces el fracaso de la utilización de estas bacterias potencialmente útiles en biocontrol se debe a la falta de conocimiento de los mecanismos de antagonismo con el patógeno y la interacción en la planta. También puede deberse el fracaso de su utilización, en encontrar una formulación adecuada para su aplicación. Estas formulaciones son diferentes, bien en forma de polvos (Streptomices) o bien como preparados celulares concentrados y congelados como en el caso de *Pseudomonas* sp.

Cerca de 40 productos están actualmente disponibles en el comercio para el control de organismos fitopatogenos. Los microorganismos implicados se recogen en la tabla 1 que incluye hongos y bacterias:

TABLA 1

Lista de organismos usados en biocontrol

Hongos	**Bacterias**
Ampelomyces	*Agrobacterium radiobacter*
Candida oleophila	*Bacillus subtilis*
Coniothyrium minitans	*Burkholderia cepacia*
Fusarium oxysporum	*Pseudomonas fluorescens*
Gliocladium virens	*Pseudomonas syringae*
Phlebia gigantea	*Streptomyces griseoviridis*
Pythium oligandrum	
Thichoderma harzianum y otras especies	

CONCLUSIONES FINALES

El potencial de los microorganismos del suelo parece ilimitado, pero aún son pocos los estudios encaminados a conocer sus propiedades y mecanismos de acción sobre las plantas. Únicamente se han identificado un 7% de las bacterias del suelo y un 0,8% de los hongos totales. Pero la Naturaleza es muy sabia y tiene por si sola soluciones para todos los problemas. Corresponde a la ciencia estudiar mas a fondo los procesos de interacción microorganismo - planta y descubrir mas bacterias y hongos beneficiosos para la agricultura.

¿Por qué es interesante inocular los cultivos?

1º.- Para mejorar la nutrición de las plantas, especialmente en zonas áridas, semiáridas, déficit hídrico, salinidad, etc.

2º.- Para controlar las enfermedades y plagas, ayudando a las plantas a defenderse contra patógenos.

3º.- Aunque no tan importante como los anteriores, para introducir metabolitos secundarios en el suelo, como flavonas, flavonoides y otros compuestos químicos excretados por las bacterias del género *Rhizobium*, pudiendo considerarse estas plantas como fábricas de producción de estas sustancias.

4º.- En suelos marginales y en ambientes hostiles, el efecto de los inoculantes bacterianos puede hacer posible el desarrollo de cultivos de interés económico. Este aspecto es relevante en países de Agricultura de subsistencia.

Por último, también se estudia el potencial de bacterias simbióticas y no simbióticas en bioremediación de suelos contaminados con hidrocarburos y metales pesados.

BIBLIOGRAFÍA

(1) AZCON-AGUILAR, C.; PALENZUELA, J.; GARCÍA, L.; BAREA, J.M. (1999). "Aplicación de las micorrizas en horticultura". *Phytoma*, 110, 46-56.

(2) BAREA, J.M.; PÉREZ-SOLÍS, E.; DEL VAL, C.; AZCON-AGUILAR, C. (1999). "Importancia de las micorrizas en el establcimiento y protección de suelos degradados". *Phytoma* 111, 24-30.

(3) BAREA, J.M. (1998). "Biología de la rizosfera". *Investigación y Ciencia*. Enero, 74-81.

(4) BROCKWELL, J. Y BOTTOMLEY, P.J. (1995). "Recent advances in inoculant technology and prospects for the future". *Soil. Biol. Biochem*. 27, 683-697.

(5) DOWLING, D.N. Y O'GARA, F. (1994). "Metabolites of *Pseudomonas* involved in biocontrol of plant diseases". *Trnds Biotechnol*. 12(4), 133-141.

(6) EMMENT, E.A.B. Y HANDELSMAN, J. (1999). "Biocontrol of plant disease: a (Gram-) positive perspective". *FEMS Microbiology Letters* 171, 1-9.

(7) HARRISON, M.J. (1999). "Molecular and cellular aspects of the arbuscular mycorrhizal simbiosis". *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 50, 361-369.

(8) RUIZ-ARGÜESO, T.; PALACIOS, J.M.; IMPERIAL, J. (2000). "Uptake hydrogenases in roots nodule bacteria". In Ed. Horizon Scientific Press, Wymondham, U.K. (in press). In E. Triplett (ed.), Prokaryotic Nidtrogen Fixation: A Model System for the Analysis of a Biological Process. Horizon Scientific Press, Wymondham, U.K.

(9) VAN LOON, L.C.; BAKKER, P.A.H.M. Y PIETERSE, C.M.J. (1998). "Systemic resistance induced by rhizosphere bacteria". *Annu. Rev*. *Phytopathol*. 36, 453-483.

Fauna Silvestre, Acuicultura y otros Recursos

AMALIO DE JUANA SARDÓN
Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias

La problemática que nos plantea el tema es muy amplia, aunque también muy sugestiva por lo que no podremos hacer nada más que algunas aproximaciones buscando el factor común de su contribución a la alimentación humana, como base fundamental de la salud, y la conservación o recuperación del medio ambiente.

Está claro que la producción animal ha sido capaz de cubrir la demanda de productos de origen animal de alto valor biológico en los países desarrollados e incluso dar lugar a la producción de excedentes, hasta el punto de tenerse que adoptar medidas limitantes para evitar los costes de la superproducción (almacenamiento, primas a las exportaciones, etc.).

La necesaria diversificación de las producciones, la obtención de productos específicos que cubran algunas demandas minoritarias o más exigentes. La conveniencia de utilizar algunos recursos (pastos, agua) la contaminación por parte de las explotaciones ganaderas intensivas, hacen que se analicen otros medios de producción. En este contexto es donde pueden ubicarse el aprovechamiento de los extensos pastizales por la fauna silvestre e incluso doméstica, de los recursos de agua para la acuicultura y la utilización de otras fuentes más minoritarias de obtención de alimentos.

El área de pastos

Según los datos estadísticos disponibles (1996) de los 50,5 millones de hectáreas de superficie total de España, podemos agrupar las áreas susceptibles de aprovechamiento mediante el pastoreo como se recoge en la Tabla I.

TABLA I

Superficie de pastos (en ha)

Fundamentalmente utilizadas mediante pastoreo:		
Praderas naturales	1.270.800	
Pastizales	5.203.900	6.474.700
Monte abierto (1)	4.130.300	
Erial a pastos (2)	4.028.200	8.158.500
Parcialmente utilizables mediante pastoreo		
Monte maderable (3)	7.240.000	
Monte leñoso (4)	5.041.900	
		26.916.000

(1) Se utilizan principalmente para pastoreo.

(2) Pastos accidentales con muy poca capacidad de mantenimiento de peso vivo. Podrían ser objeto de mejora piscícola.

(3) El pastoreo está más o menos limitado

(4) Monte bajo y matorral, aprovechando para leña y pastoreo.

La superficie fundamentalmente utilizada para pastoreo representa un 29 por 100 del total. Si tomamos también en cuenta la utilizada parcialmente supone un 53 por 100.

Además de los terrenos indicados, existen otras superficies importantes en extensión y recursos en las que, parcial o estacionalmente, se practica el pastoreo, como son:

Cultivos herbáceos (rastrojeras y restos de otras cosechas)	10.590.200 ha
Barbechos	3.860.600 ha

Con mucha menor importancia podemos señalar las riberas (de ríos, arroyos), las cañadas, etc.

Gran parte de estas extensas áreas de pastos están catalogadas como zonas de montaña y muchas consideradas como áreas marginales.

La amplia disponibilidad de superficies marginales abandonadas del cultivo como fruto de la P.A.C.; la necesidad de reducir los costes de producción, las limitaciones impuestas a las explotaciones intensivas por su acción contaminante, ha llevado a dar una importancia creciente a la extensificación de las explotaciones con las especies adecuadas para el aprovechamiento de los recursos naturales de pastos. También esto lleva a un mayor interés por los recursos cinegéticos y explotación para carne de la fauna silvestre, especialmente de ungulados.

El aprovechamiento de los distintos recursos de estas áreas tiene distintas finalidades. En primer lugar debemos destacar la importancia de la fauna silvestre desde el punto de vista de las actividades cinegéticas. Se considera que gran parte de las tierras no aprovechadas tienen escaso valor agrícola, pero mantienen gran importancia como sistemas sustentadores de vida, entre ellos la caza. La posibilidad económica del mantenimiento de estas áreas representa una contribución muy importante a la conservación del medio ambiente.

Las especies menores de animales silvestres (galliformes y lagomorfos), de predominante valor venatorio, tienen un alto significado ecológico en cuenta que están entrañablemente ligadas al paisaje rural y a una agricultura de bajo impacto ambiental.

De los datos estadísticos de que disponemos se deduce que el aprovechamiento para la caza constituye un importante aspecto económico por toda la serie de actividades anejas a que da lugar. Entre otras, genera 1.298.860 licencias de caza. En la Tabla II figuran los terrenos específicos de caza de que disponemos.

TABLA II

Terrenos específicos de caza

Refugios de caza	131
Reservas de caza	47
Cotos de caza	31.689
De caza controlada	88
TOTAL	31.955

El número y peso de las piezas cobradas en 1996 se recogen en la Tabla III.

TABLA III

Número y peso de las piezas de caza cobradas

Especie	Número	Peso (en Tn.)
Caza mayor (1)	156.959	6.942,7
Caza menor (2) (mamíferos)	5.487.564	6.402,1
Caza menor (3) (aves)	14.365.077	2.841,1
TOTAL		16.185,9

(1) Ciervo, jabalí, otras

(2) Liebre, conejo, otras

(3) Perdiz, codorniz, otras.

Desde el punto de vista del abastecimiento la cantidad total de carne obtenida es poco significativa puesto que representa sólo el 0,39 por

100 de la producción total de carne, más de 4 millones de toneladas procedentes de las especies clásicas de abasto.

Sin embargo, desde el punto de vista económico, los recursos cinegéticos se valoran en unos 700.000 millones de pesetas y generan 90.000 puestos de trabajo.

La caza, con sus requisitos y modalidades, los planes cinegéticos, las medidas de protección y fomento, la conservación del patrimonio genético de las especies y subespecies de la fauna autóctona, la clasificación y delimitación de los terrenos cinegéticos (reservas regionales de caza, cotos de caza y zonas de caza controlada) y los terrenos no cinegéticos (refugios de fauna, zonas de seguridad y vedados) están ampliamente regulados.

Nosotros nos vamos a centrar en el análisis de diversos aspectos relativos a la explotación zootécnica de algunas de las especies de ungulados silvestres.

Entramos así en el concepto de **zootecnia alternativa**. En principio se viene considerando como tal la explotación dirigida de rumiantes silvestres (ciervos, gamos, corzos, etc.) y del jabalí. Bajo esta acepción el objetivo es la producción de carne a menores costes por la menor incidencia de los principales factores de la producción, la alimentación, la mano de obra y las inversiones en albergues o alojamientos. También permitiría revalorizar aquellas áreas en las que, principalmente por sus características orográficas y climáticas, la explotación ganadera tradicional es difícil y se hace antieconómica o, como mínimo, no competitiva.

En una segunda acepción se entendería como el aprovechamiento por especies domésticas de algunas zonas de montaña no aptas para el cultivo, susceptibles de aprovecharse por el ganado en un régimen extensivo, evidentemente con rendimientos menos elevados, pero obtenidos con animales perfectamente adaptados a medios difíciles, que llevaría aparejado el empleo de especies y razas autóctonas contribuyendo a su conservación o recuperación.

En ambos casos el tipo de explotación permite aprovechar recursos forrajeros sin otro posible destino, que constituyen la base económica de la explotación. Al mismo tiempo, en determinadas áreas contribuiría a la conservación del medio ambiente y a la prevención de los incendios

forestales. Constituye uno de los modos eficaces de fijar población en áreas difíciles contribuyendo a evitar la desertificación.

Como vemos, al margen de las funciones tradicionales de la zootecnia de proporcionar alimentos, materias primas y servicios, asume cada vez más en la actualidad otra importantísima de naturaleza ambiental. En líneas generales contribuye mediante el estiércol a la conservación de la fertilidad y de las buenas condiciones agronómicas del suelo, limitando la necesidad de recurrir a abonos químicos; concurre a disminuir el fenómeno de la erosión mediante el aprovechamiento y extensión de los pastos y tutela el paisaje agrario tradicional.

La actividad ganadera resulta fundamental para la conservación del paisaje agrario el cual, en numerosos casos, está condicionado por las exigencias de la explotación del ganado. Es difícil pensar en las áreas de los pastos de montaña, en las rastrojeras de nuestros secanos, sin la presencia de animales en pastoreo. En estas áreas el paisaje rural es particularmente el ganadero, rompe la monotonía y se inserta armónicamente en los ambientes naturales. Es evidente que los animales en el pasto son parte integrante del paisaje, pero al mismo tiempo fuente de producción y de atracción turística, así como indispensables para la obtención de los productos típicos de muchas áreas (quesos, chacinería, etc.).

Con el reciente concepto de **zootecnica biológica** se quiere significar que se utilizan únicamente métodos y técnicas naturales que no pueden perjudicar, directa ni indirectamente, al medio ambiente ni al consumidor y que son respetuosos con el bienestar animal. En esta línea se deben utilizar alimentos eco-compatibles a base de productos naturales, sin incorporación de ingredientes químicos.

El aprovechamiento de las áreas marginales y por ende la explotación de la fauna silvestre, estarían en línea con el concepto de zootecnia biológica, ya que el factor fundamental que caracteriza a las producciones biológicas es el aprovechamiento de alimentos naturales, como el pasto. Por otro lado habría que condicionar los aspectos sanitarios, la elección y uso de fármacos, y los programas de sanidad animal.

Especialmente desde los años ochenta se está prestando mucha atención a la recuperación y aprovechamiento de las denominadas áreas marginales. A tal objeto parece interesante la posibilidad de cría y explo-

tación de animales de la fauna silvestre, con preferencia el gamo (Dama dama L), el ciervo (Cervus elaphus L) y el corzo (Capreolus capreolus L) por sus características metabólicas, su adaptación a las variadas condiciones climáticas y ambientales en muchas áreas de nuestro país, su rusticidad y frugalidad que les permite superar situaciones de estrés alimentario relativamente importantes, lo que conlleva una cierta flexibilidad en el establecimiento de su régimen de alimentación, en cuanto a la suplementación necesaria, su capacidad de utilización de los recursos espontáneos con escasa especialización en su alimentación, así como no requerir costes elevados de mano de obra o instalaciones costosas para el manejo.

El gamo es un animal dotado de notable capacidad de adaptación a ambientes distintos, aunque prefiere territorios caracterizados por áreas boscosas interrumpidas por extensos claros, con manto de hierba no demasiado frondoso. Los montes adehesados con pasto son su mejor hábitat. Utiliza el pasto de forma bastante uniforme, sin elección señalada de determinadas especies vegetales.

Es un animal asustadizo que asume reacciones comportamentales con riesgos de estrés, con fugas e hiperagitación que hay que evitar, sobre todo en aquellos momentos críticos que pueden interrumpir sus biorritmos normales (formación del harén, celos, partos, etc.) y habituarles a la presencia humana.

El ciervo puede vivir sobre diversas clases de terrenos. El bosque de hoja perenne o caduca, además de ofrecer un refugio seguro, proporciona bajo forma de hoja fresca una notable cantidad de masa verde. Se comporta como un animal bastante gregario. Si se le deja vagar libremente utiliza un amplio espacio de entre 100 y 300 hectáreas, aún cuando no falten las disponibilidades forrajeras. En el invierno la tendencia natural es a reducir el área territorial, lo que permite regular mejor las reservar forrajeras recluyendo a los animales en espacios más pequeños.

Para la adecuada programación de una explotación de fauna silvestre es prioritario conocer el territorio: la naturaleza del terreno, sus características agro-climáticas, la composición florística de la vegetación, una estimación de las producciones obtenibles de los bosques y de los pastos, para llegar a establecer la carga conveniente de animales y deducir la posible suplementación alimentaria precisa.

Es evidente la necesidad de conocer cada vez con más precisión y en cada una de las especies a explotar, sus características fisiológicas de comportamiento y de productividad, como la relación óptima entre machos y hembras, la aparición de los celos, la edad al primer parto, la fertilidad, el número de nacidos, los incrementos de peso, la curva de crecimiento y la edad más adecuada para el sacrificio y comercialización.

Gradualmente han ido apareciendo estudios acerca de las exigencias nutritivas de estas especies y de sus hábitos de comportamiento alimentario, imprescindibles para su adecuado manejo.

De diversos estudios se deduce que la actividad ligada a la alimentación es mayor durante las primeras horas de la mañana y al atardecer; la apetecibilidad hacia un gran número de especies vegetales propias de las áreas de montaña; su elevada capacidad de ingestión, con una mayor actividad en el gamo; algunas diferencias en la capacidad de solubilización del líquido ruminal del gamo y del ciervo en comparación con la oveja, con una cierta superioridad a favor del ciervo; mayor ingestión voluntaria, mayor cantidad de sustancias nutritivas diferidas y más acusada selección de las porciones proteicas en perjuicio de las fibrosas en el gamo, en comparación con la oveja; buena capacidad de digestión de los componentes fibrosos por parte del gamo y exigencias energéticas de los gamos y ciervos netamente superiores a las de los rumiantes domésticos.

El limitado desarrollo de los órganos del aparato digestivo haría pensar en una capacidad limitada de ingestión o a consumos alimentarios fraccionados durante la jornada, como se observa en el comportamiento de los ciervos que pastan a intervalos regulares, como media de 7 a 8 veces al día, alternando con periodo de descanso y de rumia. Las dimensiones bastante reducidas del complejo rumen-retículo revelan una capacidad limitada de acúmulo, mientras que la notable masa intestinal hace presumir una buena capacidad digestiva. En los estudios sobre la canal (Poli, 1987) se observa que los órganos digestivos representan poco más del 8 por 100 del peso de la misma, siendo por tanto mucho más reducidos que los correspondientes a los animales domésticos, mientras que los órganos torácicos presentan sensiblemente la misma proporción. Con relación al aparato digestivo del gamo es el tramo intestinal el que presenta la mayor tasa de crecimiento.

Se han llevado a cabo algunos estudios sobre el desarrollo en los ungulados silvestres, valiosos para determinar el momento óptimo de sacrificio. El crecimiento diferencial no se separa mucho de los modelos estudiados en las especies domésticas fisiológicamente más próximas si se excluye el relativo a las extremidades posteriores, que es más precoz, lo que indicaría la obligada necesidad de desarrollo de las regiones anatómicas mayormente responsables de la actividad motora típica de estas especies. Precisamente el crecimiento diferencia de los músculos y huesos y su incidencia progresiva sobre el peso de la canal, especialmente en las regiones de mayor valor (cadera, lomo), aconsejaría una utilización relativamente precoz de estos animales.

La cadera y la espalda se desarrollan más precozmente que otras regiones y, por lo tanto, inciden proporcionalmente en mayor porcentaje sobre la canal a pesos inferiores; especialmente el magro de la cadera, en relación con el magro total separable, resulta el más precoz, mientras que a medida que progresa el peso vivo tiende a aumentar la incidencia de las piezas de menor calidad. Esta modalidad de crecimiento diferencial recomiendan para el sacrificio la utilización de animales jóvenes que proporcionan el mejor rendimiento en carne.

Especialmente conveniente en condiciones de explotación extensiva, ya que redundaría en un ahorro de la alimentación y la correspondiente reducción de la carga por superficie de pasto, eventualmente en beneficio del número de hembras reproductoras explotadas.

La canal presenta una óptima composición en términos de porciones comestibles, igual o superior a la encontrada en los rumiantes domésticos; si se considera únicamente el magro, presenta un porcentaje sobre la canal superior al encontrado en aquellos. A estos propósitos se deben considerar los aspectos cualitativos de la carne a las distintas edades y la conveniencia económica de mantener en la unidad de superficie el mayor número posible de hembras reproductoras, que tendría como consecuencia la posibilidad de sacrificar animales jóvenes en crecimiento a edades no superiores a los 12-18 meses.

Duranti (1986) aborda un estudio de la canal en el gamo obteniendo un rendimiento en frío del 58,5%, con un rendimiento en piezas de primera calidad del 65,7%, con un elevado contenido proteico, en torno al

23% y una cantidad muy escasa de grasa, un 0,5% en piezas de cadera, lomo y espalda.

Casoli (1986) realiza también un amplio estudio de la canal en el gamo y llega a conclusiones análogas obteniendo rendimientos a la canal en frío que oscilaban entre el 53,5% y el 56,6%, en función del peso al sacrificio. Encuentra una notable diferencia porcentual entre el cuarto anterior y el posterior, a favor de éste. El contenido proteico oscilaba entre el 21 y el 22% y el de grasa entre el 0,8 y el 1,2%. La composición en aminoácidos es análoga a la de los ungulados domésticos, si bien algo inferior a la de procedencia bovina y caprina, siendo el aminoácido limitante la metionina.

También en el ciervo, el rendimiento a la canal es bueno, normalmente del 54 al 56%, citándose casos de hasta el 66%. La canal presenta una relación carne/grasa próxima al 73%, con un escaso contenido de grasa, alrededor del 5%. Su nivel de colesterol es el más bajo de todas las carnes rojas. Es muy aromática, en lo que influye la alimentación, y muy apetecible. Normalmente es tierna puesto que los animales se sacrifican jóvenes. Se suele realizar el sacrificio entre lo 7 y los 10 meses de edad, con destete precoz, o a los 14-16 meses, e incluso hasta los 18, en sistemas más extensivos. En el primer caso a pesos vivos de 40-60 kg; en el segundo se consideran pesos óptimos de 80-100 kg para los machos y de 70-85 para las hembras.

Un aspecto muy importante de la explotación y manejo de la fauna silvestre es la **sanidad**, en su doble vertiente, como factor limitante de la producción y bienestar de la misma y porque el buen nivel sanitario de las poblaciones silvestres reduce las posibilidades de transmisión de enfermedades infecto-contagiosas y parasitarias a los animales domésticos y al hombre.

En la fauna silvestre se reconocen prácticamente el mismo número de enfermedades y su causalidad que en las análogas domésticas.

Nos podemos encontrar con problemas de invasiones parasitarias que se desarrollan bajo las mismas pautas que en los rumiantes domésticos. Especialmente importantes en el ciervo es la dictiocaulosis (*Dictyocaulus viviparus*) que influye mucho en la denominada mortalidad invernal, y las protostrongilidosis, Les afectan también la criptoporidiosis

(*Cryptosporidium*) y la sarcosporidiosis (*Sarcocystis cervicanis*). Aunque poco frecuente se ven afectados también por la hidatosidis (*Echinococcus granulosum*) y la cisticercosis.

Entre otros estudios sistemáticos recientemente MAIA (2001) ha estudiado la helmintofauna en el ciervo y gamo en una reserva de caza portuguesa (bioclima mediterráneo) y comprueba la presencia de cuatro especies de helmintos: Tremátodos (Fasciola hepática) común a ciervos y corzos, con menores tasas de crecimiento; Céstodos (Cysticercus tenicuilis), y Nemátodos (Oesophagostomun venulosum y Haemonchus contortus) con una mayor frecuencia de la fasciola, del 15 al 33%.

En cuanto a extoparasitosis se suelen presentar especialmente al final del invierno y en coincidencia con la muda. Sarna sarcóptica en el rebeco y la cabra montés, tiña (dermatofitos), garrapatas, etc. Por similitud con nuestras condiciones de medio aludimos también al trabajo de Pais Caeiro y cols. (1991) que da a conocer la existencia de trece especies de *Txodidae* y dos de *Argasidae* en 18 especies silvestres de Portugal, destacando *Hyalomma lusitanicum* en el conejo silvestre, liebre y ciervo; *Rhipicephalus sanguineus* en el ciervo; *Hyalomma marginatus* en el jabalí; *Rhipicephalus pusillus* en el jabalí, liebre y ciervo; *Txodes ricinus* en el jabalí, conejo silvestre y ciervo, llamando la atención sobre el interés de continuar un rastreo más profundo por la importancia de las especies silvestres pueden tener en la transmisión de enfermedades al hombre y a los animales domésticos.

Dentro de las enfermedades infecciosas cabe señalar las enterotoxemias (Clostridium perfringens). La tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis) con cierta difusión en la fauna silvestre, se ha señalado en el ciervo, gamo y jabalí. El tejón (Meles meles) parece que interviene como reservorio de infección. La paratuberculosis (M. Paratuberculosis) en el ciervo y la pseudotuberculosis (Tersinia pseudotuberculosis). La brucelosis señalada en corzo, ciervo, gamo y jabalí. Muy a tener en cuenta es la fiebre catarral maligna (herpesvirus) que puede causar graves pérdidas económicas, con elevada mortalidad y ceguera en los animales que se recuperan. La alta densidad y las situaciones de stress facilitan el contagio y la gravedad de la enfermedad. También se ha señalado en la fauna silvestre (cérvidos) casos de encefalomelitis espongiforme por agentes no

convencionales, tipo BSE y "scrapie". Parece tener un menor tiempo de incubación.

El tracto intestinal de los animales domésticos y silvestres es el principal reservorio de Campylobacter jejuni y C. coli, que afecta al hombre directamente por contacto o indirectamente a través del consumo de carne.

Entre las enfermedades carenciales ha sido bastante frecuente la ataxia enzootica, que se asocia a una carencia de cobre.

En el jabalí debe observarse la posible aparición de peste porcina clásica e incluso africana, con peligro de contagio a explotaciones de ganado porcino. Se precisa una vigilancia epizootológica y "screening" (cribado) serológicos de jabalís capturados o abatidos.

Dentro de las medidas sanitarias se deberán aplicar todas las precisas de profilaxis higiénica y sanitaria, especialmente en las de carácter zoonósico, interrumpiendo el ciclo de contagio y estableciendo las oportunas estrategias terapéuticas. Son esenciales las medidas de cuarentena ante la introducción de nuevos animales que pueden ser portadores asintomáticos.

En la vigilancia del estado sanitario de los ungulados silvestres es muy importante cuidar las condiciones de alimentación y la conveniencia de disponer de regadíos contra las inclemencias de las estaciones. Se recomienda realizar análisis cropológicos sistemáticos.

LA ACUICULTURA

El pescado en general constituye una fuente muy importante de aporte proteico, por su cantidad y calidad, para la alimentación humana.

El consumo de pescado y sus productos por habitante y año está en torno a los 30 kg, muy por encima de la media de los países europeos y próximo a la media ideal, según los expertos de la FAO. El consumo durante el año 2000 aumentó aproximadamente un 4 por 100 sobre el del año anterior.

Los desembarcos naturales españoles superan la cifra de 1.500.000 toneladas, siendo los terceros en importancia entre los países de Europa occidental.

Se estima que las necesidades oscilan en torno a los 2.000.000 de toneladas. Dadas las circunstancias de toda índole que rodean a la pesca extractiva, es difícil que su volumen puede aumentar en el futuro dadas las condiciones generales restrictivas (agotamiento de caladeros, extensión de las aguas territoriales, etc.). Por lo tanto parece obligado intentar cubrir el déficit mejorando e intensificando la acuicultura. En el momento actual nos comportamos como importadores de pescado.

La producción actual de la acuicultura marina y continental se resume en la Tabla IV.

El total de la producción de la acuicultura representa alrededor del 20 por 100 de la pesca extractiva.

Los centros de acuicultura continental (1996) figuran en la Tabla V.

TABLA IV

Estadística de producción en acuicultura (en Tm)

	Marina		Continental	
Especies	1999	2000 (provisional)	1999	2000 (provisional)
Peces	14.498,3	17.792,2 (1)	30.407	33.471 (4)
Crustáceos	137,8	110,0 (2)		
Moluscos	276.099,9	247.612,8 (3)		
TOTALES	290.736,0	265.515,0	30.407	33.471
TOTAL GENERAL (marina más continental)			321.143	298.986,0

(1) Principalmente Dorada (8.242 Tm)

(2) Camarón

(3) Principalmente Mejillón (243.274 Tm)

(4) Casi exclusivamente Trucha (33.068 Tm)

TABLA V

Centros de acuicultura continental

	Piscifactorías	Astacifactorías
Privados	167	1
Públicos	37	3
TOTAL	204	4

Las posibilidades para nuestra acuicultura son muy amplias dada la demanda, la posibilidad de mercados exteriores y las condiciones geográficas, con más de 5.800 km de costas, unas 250.000 hectáreas de aguas embalsadas y notables posibilidades a lo largo del curso de nuestros ríos o utilizando sus aguas para la instalación de centros de acuicultura.

Las especies marinas más cultivadas, por orden de importancia, son las siguientes: Dorada (Sparus aurata L.), Túnidos, Rodaballo (Psetta maxima, L.), Lubina (Dicentrarchus labrax L.) y con mucha menor producción Anguila (Anguilla anguilla) y Salón (Salmo salar). Por lo que se refiere a los moluscos destaca ampliamente el Mejillón (Mytilus edulis).

El la acuicultura continental predomina con mucha diferencia la producción de trucha (Salmo gairdneri y S. trutta) seguida por la tenca (Tinca tinca L.), la anguila y el esturión (Acipenser sturio).

La valoración en sentido zootécnico de las producciones de la acuicultura es de fecha reciente. En Europa comenzó a alcanzar alguna importancia a partir de 1950, pero su desarrollo fue especialmente significativo durante la década 1970-1980. (Kinghorn y Gjedrem, 1982). Se ha consolidado entendida como el conjunto de prácticas culturales de los organismos acuáticos: algas, moluscos, crustáceos y peces.

Se considera en el momento actual que la acuicultura "utiliza el agua como instrumento de producción aplicando métodos, tecnologías y conocimientos de tipo zootécnico". Se la puede considerar como un instrumento de programación y uso de los recursos hídricos, permite modular la producción y puede representar una respuesta a problemas como la tutela del medio ambiente y el desarrollo de actividades productivas alter-

nativas. Aún cuando las instalaciones pueden ser de tipo extensivo, actualmente predominan las de tipo intensivo caracterizadas por un modelo productivo y de organización de carácter zootécnico-industrial.

La acuicultura en este contexto tiene una doble misión. Directamente constituye una fuente de producción de alimentos de alto valor biológico, y por otro lado contribuye de forma notable a preservar el medio ambiente. Dice Reichelt (1982) que la acuicultura, si bien persigue una finalidad económica privada, responde también a intereses públicos, sociales y de defensa del ambiente, porque necesitando los peces aguas limpias, el propio acuicultor está interesado en la pureza de los cuerpos hídricos.

Los conocimientos científicos y técnicos han experimentado un avance muy señalado en los últimos años. La alimentación es uno de los aspectos que está recibiendo mayor atención por la investigación. Se han establecido las necesidades de casi todos los elementos esenciales (aminoácidos, vitaminas).

Los peces tienen unas necesidades energéticas más limitadas puesto que no tienen que recurrir a mecanismos de termorregulación y porque el sostenimiento y los desplazamientos en el agua requieren menos energía. Presentan, por lo tanto, unas necesidades de mantenimiento inferiores que los animales homeotermos y aprovechan una mayor proporción de energía neta para el aumento de peso. Por otro lado, tienen también menores pérdidas de energía como consecuencia de su catabolismo proteico cuyo producto final es el amoniaco que se libera en el agua sin que se interponga la síntesis de urea o de ácido úrico.

En la producción intensiva de peces se utiliza una alimentación muy rica en contenido proteico (del 40 al 55%) que favorece el crecimiento y mejora el índice de conversión. Contribuye a un mejor nivel sanitario y favorece la resistencia al estrés y a la carencia de oxígeno. El nivel de grasa en la ración oscila del 8 al 20% y el contenido en fibra debe ser bajo.

En las primeras semanas el alimento debe estar constituido por zooplacton. Los alevines en sus primeras fases se adaptan mal a los piensos comerciales y su empleo puede ser causa de alta mortalidad y un crecimiento más lento. El desarrollo de piensos para las fases de crecimien-

to-cebo hasta alcanzar el tamaño comercial sigue las mismas pautas que en los animales domésticos.

De las dietas en pasta, utilizadas preferentemente en los sistemas extensivos, se ha pasado al empleo de piensos extruidos. Esta clase de pienso es más fácil de almacenar, se consigue una mejor conversión del mismo y se reduce mucho la contaminación del agua.

El alto contenido proteico exigido por los peces obliga a buscar fuentes proteicas compatibles con el coste de producción, lo cual no es fácil.

Existe la posibilidad de reciclar deyecciones animales en sistemas integrados, lo que ha sido práctica tradicional en algunos países de Oriente, donde está en uso desde hace bastante tiempo, con buenos resultados. Se aplica abonando los estanques de crecimiento-cebo a dosis variables al objeto de estimular la producción de nutrientes en las charcas. Tiene el riesgo de la difusión de agentes patógenos.

En las instalaciones de cría (puesta e incubación) se controla el fotoperiodo y la temperatura para conseguir la puesta fuera de estación, lo que permite la producción de huevos durante un periodo más largo. De la mayoría de especies que se cultivan en la actualidad sólo unas pocas se reproducen de forma natural en condiciones de cultivo. Esto determina la necesidad de introducir técnicas de inducción artificial de la reproducción. El manejo hormonal incluye la administración de gonadotropinas exógenas, fundamentalmente la sérica de yegua gestante (PSMG). Bignani (1994) ensaya como promotor la hipófisis deshidratada de carpa, fácil de preparar y de bajo coste.

Se ha utilizado la somatotropina en la cría de langostino, con muy buenos resultados en el crecimiento.

Los primeros planes de mejora genética de los peces se han llevado a cabo, sólo recientemente, en algunos países como Noruega y Estados Unidos y únicamente para algunas especies, salmón, trucha, tilapia, carpa y pez gato. Los principios generales básicos son los mismos que se aplican en los animales domésticos. Se han determinado los coeficientes de heredabilidad para algunos caracteres en diferentes especies. Los parámetros que se toman en consideración siguen las mismas líneas: tasas de crecimiento diario, eficiencia de conversión del pienso, tasa de supervi-

vencia y buena aptitud reproductora. Se siguen sistemas análogos de acoplamiento: aislamiento y mejora de líneas, cruzamientos entre líneas e incluso algunos cruzamientos interespecíficos. También se han realizado ensayos de técnicas que permiten la manipulación cromosómica y génica.

Uno de los factores potencialmente limitante de la producción piscícola es el sanitario. Especialmente en el cultivo intensivo la influencia adversa de las enfermedades sobre la rentabilidad económica es cada vez mayor, al encontrarse los animales sometidos a un mayor riesgo de contagio y propagación de síndromes patológicos diversos que pueden llegar a revestir caracteres epizoóticos graves. Es más escasa la presentación, o por lo menos la detección de enfermedades en los peces explotados en aguas marinas y en sistemas más extensivos.

Las condiciones sanitarias que se exigen actualmente en los establecimientos de acuicultura son muy rigurosas, tanto para la autorización, como para el mantenimiento de las mismas. Están reglamentadas medidas mínimas de lucha contra las enfermedades de los peces (R.D. 1882/1994; R.D. 1488/1994 y R.D. 138/1997) destacando entre las enfermedades objeto de estas medidas la anemia infecciosa del salmón, la septicemia hemorrágica rival, la viremia primaveral de la carpa, la necrosis hematopoyética infecciosa, la necrosis pancreática infecciosa y la forunculosis.

No existen datos concretos que indiquen que las enfermedades de los peces sean transmisibles al hombre o nocivas para él. Importa señalar en este momento la imprescindible depuración de los moluscos bivalvos antes de su envío al mercado.

La inmunoprofilaxis en acuicultura es fundamental para evitar los perjuicios económicos. Se puede vacunar a través de la vía parenteral, inmersión o baño. Las ventajas son la reducción de los costes terapéuticos en caso de aparición de focos, mejorar las tasas de crecimiento y del índice de conversión del pienso.

Las medidas de vigilancia sanitaria deben ser muy estrictas, no sólo por el interés económico de la propia explotación sino también porque con los efluentes de las instalaciones se pueden contaminar amplios tramos de los cursos de agua. Una razón más de la imprescindible depuración de las aguas antes de su vertido.

Una correcta relación de la acuicultura intensiva con el ambiente requiere una limitación de sus efectos sobre los cursos de agua. En esta actividad se cuenta con la ventaja de que el productor es plenamente consciente de que es imprescindible cuidar el medio ambiente y exigir las medidas oportunas, puesto que en acuicultura minimizar la contaminación es esencial para la supervivencia de las especies explotadas (Chi, 1996).

La mayor importancia que van tomando los problemas ambientales, derivados de la intensificación de las explotaciones, impone una particular atención para una correcta gestión de los efluentes antes de su descarga terminal en aguas continentales o marinas. Es cierto que en acuicultura se está muy atento a los problemas de impacto ambiental en cuanto que el agua representa el factor productivo primario, es su propio ambiente. Sus características cualitativas son esenciales a los fines de la explotación. De lo contrario se comprueba una repercusión negativa inmediata sobre el estado sanitario de la explotación y su productividad.

En casi todos los países se han establecido medidas reguladoras para reducir el impacto ambiental de las instalaciones intensivas. En España la acuicultura se incluye entre las actividades que requieren una evaluación simplificada del impacto ambiental (Ley 5/1999) y como actividad productora de vertidos, que deberá contar con autorización y vigilancia de la Confederación Hidrográfica correspondiente (R.D. 484/1995).

Antes de su posible vertido a los cuerpos hídricos superficiales sus características físico-químicas deberán ajustarse a los límites legales establecidos y someterse a los procesos de depuración, especialmente de los sólidos en suspensión (deyecciones, residuos de los piensos, animales muertos y algas), por medio de instalaciones de clarificación, filtrado y decantación. Los estanques de decantación deberán estar adecuadamente dimensionados al objeto de reducir la velocidad de paso del agua y permitir la sedimentación de los sólidos en suspensión.

Las operaciones de limpieza periódica de los tanques y retirada diaria de los animales muertos o con síntomas de enfermedad son imprescindibles para mantener las condiciones higiénicas adecuadas.

Junto con la limpieza hay que proceder a su desinfección periódica y, en ocasiones, recurrir a los sistemas de vaciado sanitario para evitar el microbismo de las instalaciones, especialmente en caso de epizootias.

El volumen y acumulación de residuos que se producen depende de la carga de animales, modalidad de la alimentación, tipo de pienso, edad de los animales, tratamientos medicamentosos y del recambio hídrico.

Los desperdicios de pienso en condiciones normales de explotación son elevados. Según algunas estimaciones (D'Agaro, 1996) se elevan a unos 150-300 kg (peso en seco) de deyecciones de la misma cantidad de peces.

Para reducir la cantidad de materias contaminantes, especialmente de pienso y heces, cabe mejorar la eficiencia de la conversión del pienso mediante la alimentación diferenciada para cada fase de explotación, con las adecuadas relaciones proteína/energía que permitan una mejor biodisponibilidad de los nutrientes, reduciéndose la eliminación de nitrógeno y de fósforo; la elección de ingredientes más digestibles; el empleo de piensos extruidos que dan lugar a una menor cantidad de polvo y mayor estabilidad en el agua; restricción del uso de fármacos, antibióticos y otros productos químicos.

De las preocupaciones de la Comisión de la U.E. y del Seminario sobre la proliferación de algas nocivas en las aguas marinas y salobres se concluye que la contribución de los vertidos acuícolas es relativamente baja en comparación con la de otras actividades humanas (agricultura, industria, población) y suele concentrarse en la proximidad inmediata de las fuentes de emisión.

En el futuro la influencia sobre el medio ambiente adquirirá mayor importancia y la tendencia será a la mejora de los centros de acuicultura, el tratamiento de los efluentes y la erradicación de los riesgos sanitarios de las piscifactorías.

OTROS RECURSOS

Con distinto criterio se considera también como zootecnia alternativa la explotación de otras especies menores, con gran capacidad de transformación de alimentos de escaso valor, y que pueden contribuir a la producción de alimentos de origen animal de buena calidad y bajo coste.

Además, son poco o nada agresivas al medio ambiente o que incluso contribuyen a su mejora. Entre ellas podemos considerar incluidas a la apicultura, la cría del caracol y de la rana.

Apicultura

Los últimos datos estadísticos disponibles (1996) referidos a la apicultura los recogemos en la Tabla VI

TABLA VI

Número de colmenas y producción

Clase y número de colmenas		Producción (en Tm.)	
Fijistas	147.000	Miel	27.312
Movilistas	1.707.000	Cera	1.747
TOTAL	1.854.000		

Las colmenas movilistas representan el 92% del total y proporcionan el 96% de la producción de miel. Su rendimiento medio es de unos 16 kg. El consumo medio de miel por habitante/año oscila en torno a los 700 gramos.

El comercio exterior se caracteriza por un desequilibrio a favor de las importaciones, con 9.214 Tm de miel natural en 1996, y unas exportaciones de 7.451 Tm. Existen condiciones favorables para un incremento de producción.

Desde el punto de vista de la alimentación humana la miel es el producto más importante de la colmena, pero también tienen cierta importancia el polen, la jalea real y los propóleos. Las abejas utilizan como alimentos energéticos el néctar y la miel. El polen constituye el alimento proteico y se utiliza también en alimentación humana como suplemento dietético, con ciertos efectos terapéuticos. La jalea real es un producto de

secreción glandular de las abejas nodrizas, destinado fundamentalmente a la alimentación de las larvas futuras abejas reinas; se utiliza también como suplemento dietético en alimentación humana y se considera que ejerce algunos efectos terapéuticos. Los propóleos son sustancias de tipo resinoso, con poder bactericida; aparte de su papel en la defensa de la colmena se utilizan también para el tratamiento de enfermedades de la piel.

Las abejas tienen otra función fundamental para el equilibrio ecológico: la polinización. Para esta función específica en determinados cultivos, se suele recomendar colocar una o dos colmenas por hectárea, a veces más dependiendo del cultivo y del vigor de las colmenas, situadas de tal forma que cada una cubra una zona con radio de unos 250 metros. Se comprueba un aumento de los rendimientos de las cosechas que pueden llegar hasta cerca del 30%.

Caracoles

El consumo de la carne de caracol va en aumento, sobre todo de las especies Helix aspersa y Helix pomatia.

El consumo es notablemente elevado en algunos países, especialmente en Francia e Italia, llegando en el primero a cifras superiores a las 40.000 Tm anuales. En España se estima un consumo de unas 10.000 Tm. La producción interior no es capaz de cubrir la demanda. La disminución de la oferta tradicional por las condiciones socio-económicas de los países del Este europeo, Norte de África y algunos de Oriente Medio, ha encarecido el mercado elevándose los precios, factores que han estimulado la producción bajo cánones zootécnicos, (Subbioni, 1998). Como consecuencia el aumento de producción ha sido muy notable en algunos países con condiciones adecuadas para esta explotación.

La producción de caracoles como actividad zootécnica alternativa data de los años 1960-1970. Se ha comprobado la posibilidad de desarrollar en cautividad el ciclo completo del Hélix aspersa, especie mediterránea de talla media. La otra especie, Helix pomatia, típica de las regiones más septentrionales, se adapta peor a la explotación en cautividad.

La expansión del mercado se ha visto favorecida por las nuevas técnicas de producción, que permiten regular el abastecimiento, y las de transformación industrial, que han hecho posible presentar al consumidor caracoles limpios, cocidos y preparados. Existe un notable comercio exterior, tanto de caracoles vivos, como de caracoles en lata y de carne de caracol congelada. Pueden transportarse y almacenarse vivos durante un cierto tiempo.

La carne de caracol es muy nutritiva. Su contenido proteico oscila del 13,5 al 14,5% , con un bajo porcentaje de grasa, del 0,7 al 1,7 y un aporte calórico bajo, unas 83 calorías por cada 100 gramos.

Hasta ahora ha prevalecido, y para algunos continúa en plena vigencia, un sistema semi-intensivo al "aire libre", en cercados sobre el terreno y con alimentación forrajera obtenida en el mismo, que estiman única solución verdaderamente practicable para producir caracoles.

Recientemente se está imponiendo un sistema más intensivo, que se realiza bajo cobertizo de tipo invernadero, con módulos (bateas o bancales) elevados sobre el nivel del terreno. La alimentación está basada en los forrajes que se producen en los mismos módulos, suplementados con piensos específicos. Los bancales se llenan con tierra de estructura suelta, para facilitar las actividades reproductoras, mezclada con humus de lombriz, que se puede producir en la misma explotación.

Este sistema tiene frente al anterior la ventaja de una mayor producción por la protección que proporciona, ya que el caracol presenta baja resistencia a las temperaturas extremas, y por la defensa que presta frente a los depredadores naturales (aves, roedores, etc.) que determinan el 85% de la mortalidad. Por otro lado, el aprovechamiento de la superficie neta de explotación pasa del 30 al 75% y la producción vendible del 15 al 85%. Gracias a la protección de la cubierta se puede programar la reproducción, prolongar la estación de crecimiento y reducir el tiempo necesario para alcanzar el peso comercial, obteniéndose el producto en el mejor momento del mercado. Las instalaciones son bastante sencillas y las inversiones relativamente bajas.

El índice de conversión del pienso está en torno al 2,15. El ciclo completo de producción dura unos nueve meses.

La cría del caracol es económica y tiene poca o ninguna influencia negativa sobre el medio ambiente.

Ranas

Si bien con mucha menor importancia, la fuerte demanda del mercado por la carne de rana en algunos países, ha estimulado, desde hace unos veinte años, el desarrollo del sistema semi-intensivos o intensivos para su cría y cebo. Existe un buen mercado para el producto fresco o congelado.

Con los nuevos sistemas y técnicas se consiguen porcentajes altos de supervivencia y elevadas cantidades de carne de rana de calidad uniforme para el mercado.

Son muy sensibles a los problemas sanitarios, siendo imprescindible la adopción de medidas higiénicas muy severas, especialmente en las grandes concentraciones. Las necesidades de espacio para el crecimiento-cebo son relativamente limitadas.

El alimento debe tener un alto contenido proteico. El ciclo de cebo es de unos 150 días para alcanzar pesos comerciales de 60-65 gramos.

Esta actividad no crea especiales problemas medioambientales.

En conclusión, tanto las especies cinegéticas, como la explotación ordenada de ungulados silvestres, además de suministrar carne para la alimentación humana, aprovechando y revalorizando recursos alimenticios en pastoreo contribuyen mediante la limpieza del bosque y el mantenimiento del pasto, a la conservación del medio ambiente. Al mismo tiempo, las deyecciones al ser depositadas directamente sobre el terreno, se reciclan, mantienen la fertilidad del suelo y no contribuyen a la contaminación ambiental.

Por otro lado, tanto la acuicultura, como la explotación de otras especies menores, éstas en menor escala, contribuyen a la obtención de alimentos y su impacto sobre el ambiente es reducido o incluso coadyuvan a su defensa y conservación.

BIBLIGRAFÍA

(1) ANUARIO DE ESTADÍSTICA AGROALIMENTARIA (1996) MAPA. Madrid.

(2) BADINO, F. Y COLS. (1982) Foraggicoltura e Zootecnia marginale. Bologna. Edagricole. Bologna.

(3) CASOLI, C. Y COLS.(1986) Rivielvi alla macellazione e caratteristiche quanti-quialitative della carne di daino (Dama dama L.) *Zoot. Nutr. Anim.* XII (5): 411-422.

(4) CUELLAR CARRASCO, L. (1984) Acuicultura e Ictiopatología, Actas. Vol. II. Págs. 205-222. *Real Acad. Ciencias Veter.* Madrid.

(5) D'AGARO E. (1996) L'allevamento ittico che risppetta l'ambiente. *Inform. Zoot.* 43 (15): 64-65.

(6) D'AGARO, E. (1994) Genetica ad ittiocoltura. *Inform. Zoot.* 41 (20): 23-26.

(7) DURANTI, E. Y COLS. (1984) Primo contributo sulla utilizzazione zootecnica delle aree marginali con daini. *Zoot. Nutr. Anim.* X (2): 151-162.

(8) DÍEZ GÓMEZ, P. (1996) Las tecnologías agrarias y su influencia en el medio natural. *Real Acad. Cienc. Veter.* Madrid.

(9) ELMSLIE, L.J. (1986) Los caracoles y su cría. *Rev. Mundial de Zootecnia* 1: 20-26.

(10) GAGLIARDI, G. (1986) Igiene & Desinfecione in acquacoltura. *Inform. Zootec.* 43 (18): 41-44.

(11) GIORGETTI, A.(1987) Caratteristiche di macellazione e della carcassa di daini di diverse tá. *Zoot. Nutr. Anim.* XIII (4): 449-453.

(12) GIORGETTI, A.(1986) Sviluppo scheletrico e musculare nei daino. *Zoot. Nutr. Anim.* XII (6) 473-478.

(13) HANSON, R.P. Y HANSON, M.G.(1983) Animal Disease Control The Iowa State University Press. Ames. Iowa (USA).

(14) KENNETH WHITWHEAD, G. (1972) The Wilds Goats of Great Britain and Ireland. Davidad & Charles. Newton Abbot.

(15) KINGHORN, B.P. GJEDREM, T. (1982) Farmed Fish. En "Livestock Production in Europe. Elsevier. Amsterdam. Págs. 263-269.

(16) MAIA, J. (2001) Helmintofauna do veado (Cervus elaphus L.) e do gamo (Dama dama L.) na Tapada Nacional de Madra. *Rev. Port. Cienc. Veter.*96 (538): 81-84.

(17) NEGRONI, G. (1996) Tutti i segeti per allevare rane. *Inform. Zoot.* 42 (1): 48-49.

(18) PAIS CAEIRO, V. M. Y COLS. (1991) Ixodoidea de la fauna silvestre en Portugal. *Rev. Port. Cieno Veter.* 86 (497): 20-30.

(19) POLI, B.M: Y COLS. (1987) Sviluppo dei tessuti e degli organi nei daino. *Zoot. Nutr. Anim.* XIII (1): 79-83.

(20) POLI, B.M. Y COLS. (1991) Prosposte di studio e primi resultati per la stima delle exigenze nutritive di daini e cervi in ambiente appenninico. *Zoot. Nutr. Anim.* XVII (4): 267-268.

(21) REICHELT, H. Y GAETANI, A. (1982) L'altra Zootecnica. Edagricole. Bologna. Italia.

(22) RINEY, T. (1982) Study and Management of Large Mammals. John Wiley & Sons. Chichester. Inglaterre.

(23) RODRÍGUEZ REBOLLO, M. (1985) Patologíe e Higiene Animal. Inst. Est. Agrar. Pesqueros y Alimentarios. Madrid.

(24) RUIZ PÉREZ, M. (1990) Panorama ambiental de las Comunidades Europeas. Quercus. Madrid.

(25) SAINZ MORENO, L. Y COMPAIRE FERNÁNDEZ, C.(1985) Animales y contaminación biótica amviental. Inst. Est. Agrar. Pesqueros y Alimetario. Madrid.

(26) SUBBONI, F.(1998) Le chiochiole preferiscono vivere in terra. *Inform. Zoot.* 45 (21): 62-65.

(27) TISDELL, C.A. (1982) Wild Pigs: Environmental Pest or Economic Resource. Pergamon Press. Sydney.

(28) TRAUTTMANSDORFF, K.E. (1982) X Game. En "Livestock Production in Europe. Elsevier. Amsterdam. Págs. 257-262.

Agricultura Transgénica[1]

JUAN-RAMÓN LACADENA
Académico de Número de la Real Academia de Farmacia

1. MEJORA GENÉTICA DE PLANTAS

Los orígenes de la Genética están íntimamente relacionados con la investigación de los hibridistas experimentales de plantas. Como dijo Bateson como presidente de la Conference on Hybridization and Plant Breeding (Londres, 1906) cuyos resúmenes fueron publicados como Third International Conference on Genetics, la actividad de los hibridistas y mejoradores de plantas había dejado de ser un "misterio" para dar lugar a una nueva ciencia para la que él mismo propuso el nombre de **Genética**. A partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel en 1900, la aplicación de los conocimientos genéticos impulsó el desarrollo de la Mejora.

En un sentido amplio, podría decirse que la **Mejora de Plantas** se remonta a los tiempos más antiguos mediante la aplicación intuitiva de procesos de selección. Así, se puede citar como ejemplo concreto el caso del descubrimiento hecho en la "Cueva de los murciélagos" de Méjico donde se encontraron restos de mazorcas de maíz correspondientes a estratos geológicos sucesivos que mostraban un aumento gradual de tamaño correlativo con la sucesión cronológica. Estos hechos indican sin duda alguna que el hombre del Neolítico, haciendo uso de su inteligencia racional, aplicaba ya un proceso de selección en el maíz que cultivaba.

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

[1] El presente trabajo está basado en otros previos del autor (Lacadena, 1997, 1998, 2000 a, 2000 b, 2001)

hombre en unas circunstancias determinadas. Aspectos parciales de ese objetivo final son:

- **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.
- **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
- **Domesticar nuevas especies**, transformando las especies silvestres en cultivadas con utilidad y rentabilidad para el hombre.

Los métodos convencionales de la Mejora Vegetal 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 se hicieron una realidad a escala comercial a partir de la mitad de la década de los noventa: es la **Agricultura transgénica**.

2. LA REVOLUCIÓN VERDE

Se puede decir que Malthus se quedó corto cuando predijo la catástrofe para la humanidad porque estimó que la población humana crecería según una progresión geométrica mientras que los alimentos lo harían en

progresión aritmética, siendo así que la demografía humana ha crecido a un ritmo más exponencial que geométrico. En este contexto es importante resaltar que los 6.000 millones de habitantes de la tierra del año 2000 se transformarán en 9.000 millones en el año 2050, de los que un 90 % habitarán en Asia, África y América Latina. Sin embargo, las malas predicciones de Malthus no se cumplieron, entre otras causas, por el incremento de las producciones agrícolas gracias, por una lado, a los avances tecnológicos y, por otro lado, a la aplicación de los conocimientos genéticos a la obtención de variedades cultivadas más productivas (Mejora Genética de Plantas). Un magnífico ejemplo de esto último es la denominada "Revolución Verde" llevada a cabo por Norman E. Borlaug, mejorador de plantas y Premio Nobel de la Paz en 1970, que salvó del hambre a las poblaciones humanas en muchas zonas de la tierra.

Como no es éste el lugar de extendernos en detallar en qué consistió la Revolución Verde, sin embargo, puede ser suficiente incluir los siguientes datos[2]:

La revolución verde: aspectos positivos

- Importantes incrementos en la producción de cultivos básicos
  - En poco más de una década se pasó en Méjico de un rendimiento en el cultivo de trigo de 750 Kg/Ha a 9.000 Kg/Ha
  - Las variedades de arroz obtenidas en el IRRI duplicaron la producción en países como la India, Filipinas y Pakistán
  - En sólo cuatro años (1965-1969), la superficie cultivada con las nuevas variedades de trigo y arroz llegó a alcanzar los 15 millones de hectáreas
  - En el período 1961-1981, la India triplicó su producción anual de trigo
  - En 1967 Pakistán ocupaba el segundo lugar entre los países receptores de ayuda alimentaria externa; dos años más tarde Pakistán era un país exportador de arroz

[2] Datos cedidos por el Prof. Vicente Moreno, IBMCP, C.S.I.C. - UP Valencia, y presentados en el *Simposio Internacional "Un Siglo de Genética (1900-2000)*", Fundación Ramón Areces, Madrid, 21-22 marzo 2000

  - En el período 1963-1983, China consiguió aumentos en el rendimiento medio del arroz de 2 a 5 Tn/Ha y el del trigo de 1 a 2,5 Tn/Ha

- 800 millones de personas sufren actualmente hambre o escasez de alimentos, pero sin la ayuda de la Revolución Verde esta cifra habría alcanzado los 2.000 millones
- Desde 1970 los precios de los alimentos básicos han disminuido en torno al 70%

No obstante, persisten algunos problemas tras la Revolución Verde, como son:

Problemas pendientes tras la revolución verde

- 800 millones de personas, sobre todo mujeres y niños, consumen menos de 2.000 cal/día
- 180 millones de niños tienen problemas graves relacionados con la falta de alimentos
- 100 millones de niños tienen una grave deficiencia en vitamina A (problemas relacionados con la vista, piel, mucosas y sistema inmune)
- 400 millones de mujeres (15-49 años) tienen deficiencia en hierro (la anemia es la causa del 20% de los abortos o muerte prematura en Asia y Africa)

Teniendo en cuenta los rendimientos actuales y el aumento de población, si no se hace nada en los próximos años la cifra de personas hambrientas en el tercer mundo puede ser escalofriante. Se ha estimado que en el año 2020 habrá una cifra adicional de 1.500 millones de personas con hambre en el mundo.

Esta estimación pesimista plantea los **objetivos que la Mejora de Plantas** debe abordar **en el futuro,** tal como se indica a continuación:

- **Países no desarrollados**

- Variedades adaptadas a las características de cada zona y con una productividad que se ajuste a la demanda de alimentos por parte de la población

- Las nuevas variedades deben suministrarse a coste cero o casi simbólico

- **Países desarrollados**

- Mejora "a la carta"
- Rapidez en obtención de resultados

- **Medios técnicos**

- Nuevos desarrollos en el campo de la Biotecnología
- Integración de métodos clásicos (Mejora convencional) y biotecnológicos (Ingeniería genética molecular: Planta transgénicas, Agricultura transgénica)

- **Medio ambiente**

- El desarrollo de nuevas variedades tiene que tener en cuenta:
  - La escasez de agua
  - La salinización de las tierras de cultivo (especialmente en zonas con regadío)
- Mejora sostenible
- Recursos fitogenéticos
- Variedades autóctonas
- Preservación y aprovechamiento de las fuentes de variación intra- y extraespecífica

- **Condición social**

- Compatibilizar los intereses de los sectores público y privado (objetivos, protección, registro y patentes)
- Concentración de poder en pocas manos

La cuestión que se plantea es cuál será el papel de la Agricultura transgénica en la solución de los problemas pendientes indicados.

3. PLANTAS TRANSGÉNICAS

La transmisión de la información genética en los organismos superiores se produce normalmente de padres a hijos vía reproducción sexual (*transmisión vertical*), sin embargo la **trangénesis** permite la *transmisión horizontal* de la información genética ya sea mediante técnicas de microinyección del ADN, utilización de vectores virales, bombardeo de células con microproyectiles portadores de ADN, etc. Los genes (*transgenes*) que se transmiten por estas técnicas pueden proceder de la misma o de distinta especie o, incluso, reino biológico; sin embargo, muchas veces se restringe el término de transgénico a aquellos individuos que han incorporado en sus genomas genes de otras especies mediante técnicas de transmisión horizontal.

La utilización de plantas transgénicas en programas de Mejora se va incrementando de día en día. En un principio, algunos expertos habían llegado incluso a predecir que hacia el año 2005 el 25% de la producción agrícola en Europa lo sería de plantas transgénicas. Hoy, sin embargo, ante el rechazo social promovido por importantes grupos de presión es impredecible hacer una estimación tan a corto plazo. En la guerra incruenta de los cultivos transgénicos, la primera batalla la ganaron –podría decirse que por sorpresa– las grandes compañías multinacionales productoras de las plantas transgénicas, pero la segunda batalla se ha inclinado de parte de los grupos de presión ecologistas y algunas ONGs (The Ecologist, 1998; Riechmann, 1999, 2000). ¿Cuál será el resultado final de la guerra de los transgénicos? Yo creo que, aunque con cierto retraso, finalmente se impondrá la cordura por ambos bandos y que, con las debidas precauciones tomadas caso por caso, las plantas y los alimentos transgénicos se aceptarán como una realidad más del avance biotecnológico para beneficio de la humanidad. Los datos que se presentan más adelante parecen indicar claramente el avance y consolidación de los cultivos transgénicos en especies como la soja, el maíz, el algodón y la colza.

Como se mencionaba anteriormente, 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 cru-

zamiento con un individuo que lleve el gen deseado y luego, mediante un proceso continuado durante varias generaciones 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!

4. LA INGENIERÍA GENÉTICA MOLECULAR EN LA MEJORA DE PLANTAS

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. No obstante, no debe olvidarse que, una vez introducido el gen deseado, los procesos de selección son similares a los empleados en los métodos convencionales de la Mejora.

La *transgénesis* o *transferencia génica 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* (*biobalística*) 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 (ver Carbonero, 1997). En el Cuadro adjunto se indican algunas de las realizaciones obtenidas:

Especies de plantas cultivadas transgénicas (Fuente: *Investigación y Ciencia*, enero, 1999)

Especie	Método de transformación	Especie	Método de transformación
Alamo	*Agrobacterium tumefaciens* Biobalística	Kiwi	*Agrobacterium tumefaciens*
		Lechuga	*Agrobacterium tumefaciens*
Albaricoque	*Agrobacterium tumefaciens*	Lino	*Agrobacterium tumefaciens*
Alerce	*Agrobacterium tumefaciens*	Maíz	*Agrobacterium tumefaciens* Biobalística Electroporación
Alfalfa	*Agrobacterium tumefaciens*		
Algodón	*Agrobacterium tumefaciens*		
Apio	*Agrobacterium tumefaciens*	Manzana	*Agrobacterium tumefaciens*
Arándano	*Agrobacterium tumefaciens* Biobalística	Melocotón	*Agrobacterium tumefaciens*
		Melón	*Agrobacterium tumefaciens*
Arroz	*Agrobacterium tumefaciens* Biobalística Electroporación Microinyección	Mostaza	*Agrobacterium tumefaciens*
		Papaya	Biobalística
		Patata	*Agrobacterium tumefaciens*
		Pepino	*Agrobacterium tumefaciens*
Brócoli	*Agrobacterium tumefaciens*	Petunia	*Agrobacterium tumefaciens*
		Rábano	*Agrobacterium tumefaciens*

Canola (colza)	*Agrobacterium tumefaciens* Electroporación Microinyección	Remolacha	*Agrobacterium tumefaciens*
		Soja	*Agrobacterium tumefaciens* Biobalística
Caña azúcar	Biobalística		
Cítricos	*Agrobacterium tumefaciens* Polietilenglicol	Tabaco	*Agrobacterium tumefaciens* Biobalística Electroporación Polietilenglicol Ultrasonicación
Clavel	*Agrobacterium tumefaciens*		
Crisantemo	*Agrobacterium tumefaciens*		
Espárrago	*Agrobacterium tumefaciens*	Trébol blanco	*Agrobacterium tumefaciens*
Frambuesa	*Agrobacterium tumefaciens*		
Fresa	*Agrobacterium tumefaciens* Electroporación	Trigo	Biobalística
Girasol	*Agrobacterium tumefaciens*	Trigo sarraceno	*Agrobacterium tumefaciens*
Guisante	*Agrobacterium tumefaciens*		
Hinojo	*Agrobacterium tumefaciens*	Zanahoria	*Agrobacterium tumefaciens*

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 soja, algodón, maíz, colza, etc. a las que se les ha incorporado un gen

que produce la tolerancia 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.

Dentro de un programa de *Mejora de calidad* cabe mencionar que se han obtenido plantas transgénicas de arroz capaces de sintetizar β caroteno precursor de la vitamina A (Ye *et al.*, 2000). Como se decía en un lugar anterior, este último avance científico puede ser de gran importancia para solucionar problemas sanitarios en aquellas zonas donde el arroz es la fuente principal de alimentación: al menos 26 países de Asia, África y América Latina donde viven grandes masas de población.

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*, "Plant-product and crop biotechnology", vol.13, nº 9, pp. 313-409, 1995).

Resumiendo, puede decirse que los genes (*transgenes*) hasta ahora utilizados en las plantas transgénicas y que son cuestionados corresponden a cinco categorías (Chesson y James, 2000):

- RESISTENCIA A INSECTOS
  - Proteína Bt
- RESISTENCIA A HERBICIDAS
  - Amonio de glufosinato ("Basta", AgrEvo)
  - Glifosato ("Roundup", Monsanto)
- GENES MARCADORES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS
  - Canamicina / Neomicina
  - Estreptomicina
  - Ampicilina
  - Amicacina
- GENES DE ANDROESTERILIDAD
  - Genes *barnasa* y *barstar* que afectan a la funcionalidad del polen. Esta tecnología, denominada "terminator", fue abandonada por la

compañía Monsanto antes de hacerla efectiva ante la mala imagen que produjo

- GENES SILENCIADORES
  - Antisentido (inhibición de la poligalacturonasa en la maduración tomate)

4.1. La Soja y el Maíz Transgénicos

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.

Cerca del 50% de la soja cultivada en los Estados Unidos es transgénica, de la que aproximadamente 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) comercializó 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 esta última 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 glufosinato de amonio (que es componente activo del herbicida "Basta"), lo es también al "taladro", un insecto (*Ostrinia nubilabis*) 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 beta-lactámicos (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 (Courvalin, 1998). En este aspecto hay que decir que no hay evidencia científica alguna de que ello pueda ocurrir en la práctica aunque fuera teóricamente posible (Casse, 2000; Beever y Kemp, 2000). Podría decirse que la probabilidad es cero. En este contexto me parece interesante resaltar que al realizar el análisis de las secuencias del genoma humano realizado por Celera Genomics (Venter y colaboradores) y por el Human Genome Project (Collins y colaboradores) en 2001 se encontró que en el genoma humano existen varios centenares de genes procedentes de bacterias por transferencia horizontal. Sin embargo, yo no tengo noticia de que se haya utilizado este dato científico como arma arrojadiza contra un posible peligro de las plantas transgénicas.

En lo que todos están de acuerdo es en señalar que mucho más peligroso que las plantas transgénicas portadoras de construcciones genéticas con marcadores de resistencia a antibióticos puede ser la utilización masiva de antibióticos en la cría animal.

La comercialización del maíz transgénico está autorizada en los Estados Unidos (donde supone en torno a un 30 % del maíz cultivado), Canadá, Japón y también en la Unión Europea desde Enero de 1997.

En el Cuadro adjunto se indican las primeras realizaciones comerciales de cultivos transgénicos:

Plantas agrícolas transgénicas en vías de comercialización (Carrillo, 1997)

Cultivo	Compañía/Institución	Gen / Carácter	Primeras ventas
Algodón	Calgene	Resistencia a Bromoxynil	1995
	Monsanto	Toxina de *Bacillus thurigiensis*	1996
	Monsanto	Tolerante a Glifosato	1996
Calabaza	Asgrow	Proteína cubierta de virus	1995
Colza	Calgene	Láurico	1995
	Agr Evo	Tolerante a glufosinato	1995
	Mogen	Semilla de bajo fitato	1996
	Monsanto	Tolerante a glifosato	1996
	PGS	Androesterilidad	-
		Tolerante a glufosinato	-
Lino	Univ. Saskatchewan	Tolerante a glifosato	-
Maíz	Agr Evo	Tolerante a glufosinato	-
	Ciba Geigy (Novartis)	Toxina de *Bacillus thurigiensis*	1997
	Monsanto	Toxina de *Bacillus thurigiensis*	1997
	Northrup-King	Toxina de *Bacillus thurigiensis*	-
Melón	Asgrow	Proteína cubierta de virus	1996
Patata	Monsanto	Toxina de *Bacillus thurigiensis*	1996
	AVEBT	Almidón modificado	1996
Soja	Monsanto	Tolerante a glifosato	1996
Tabaco	Rone-Pouleuc	Resistencia a Bromoxynil	-
		Proteína cubierta de virus	1995
Tomate	Calgene	Poligalacturonasa (maduración)	1994
	Zeneca / Peto Seeds	Poligalacturonasa (maduración)	1995
	DNAP	ACC sintetasa	1995
	Monsanto	ACC desaminasa	1998
	China (¿?)	Proteína cubierta de virus	1995

En este contexto es importante señalar que, en una estimación global de 1998[3], el 33% del comercio mundial de semillas, que suponía unos 23.000 millones de dólares, estaba controlado por las diez primeras empresas del mundo, de las que solamente las tres más importantes (DuPont, Monsanto y Novartis) representan un 20% del total. Además, las cinco compañías más importantes (AstraZeneca, DuPont, Monsanto, Novartis y Aventis) controlan el 60% del mercado mundial de pesticidas, el 23% del mercado de semillas y, prácticamente, el 100% del mercado de semillas transgénicas. Por otro lado, las diez primeras empresas agroquímicas del mundo controlan el 91% del mercado mundial. Todos estos datos de concentración de poder económico en la agricultura plantean problemas éticos importantes y, en ocasiones, puede conducir a situaciones de prepotencia que pueden provocar reacciones violentas en la sociedad como ha sucedido indudablemente con los cultivos transgénicos.

4.2. Beneficios y riesgos potenciales que pueden implicar las plantas transgénicas

Aunque los riesgos potenciales de las plantas transgénicas se pueden agrupar en dos tipos, ecológicos y sanitarios, en el presente contexto únicamente se hará referencia a los primeros.

Al considerar los aspectos ecológicos de la utilización de los cultivos transgénicos hay que tener en cuenta tanto los beneficios como los riesgos potenciales, tal como se indica a continuación (basado en Hails, 2000):

a) PLANTAS RESISTENTES A HERBICIDAS DE AMPLIO ESPECTRO

- **Beneficios potenciales**
  - Elimina la necesidad del tratamiento pre-emergencia. Reduce las labores de cultivo. Reduce la erosión, mantiene la humedad del suelo y ayuda a conservar la microfauna y la flora.

[3] Fuente: UNESCO y Ernst & Young, según El País

- El glifosato y el glufosinato, que son los principios activos de los herbicidas utilizados con las plantas transgénicas, son menos persistentes que cualquier otro herbicida, reduciendo por tanto los residuos tóxicos en las aguas subterráneas.
- La estrategia de poder combatir sistemáticamente las malas hierbas puede llegar a controlar algunos biotipos endémicos resistentes a herbicidas como *Alopecurus myosuroides*.

• **Riesgos potenciales**

- La introgresión de genes de resistencia a herbicidas en especies silvestres afines.
- El tratamiento con herbicidas de los márgenes de los cultivos podía perjudicar a la biodiversidad y favorecer el desarrollo espontáneo de plantas tolerantes.
- La utilización de los herbicidas de amplio espectro puede repercutir en la fauna (por ejemplo, aves) al suprimir la presencia de las plantas de las especies no cultivadas que infestaban los campos de cultivo.
- Podría ser aconsejable diversificar los tipos de herbicidas para mantener la biodiversidad de las poblaciones silvestres dentro de unos mínimos de presión de selección.

b) PLANTAS CON GENES *Bt* RESISTENTES A INSECTOS

• **Beneficios potenciales**

- Reducción en el uso de insecticidas químicos tóxicos.
- Reducción en el impacto sobre insectos no nocivos (por ejemplo, abejas), parasitoides y predadores.
- Control más efectivo del la plaga al expresarse la proteína *Bt* en todos los tejidos de la planta en cualquier momento.

• **Riesgos potenciales**

- Posibilidad de que la población de insectos evolucionara a formas resistentes por la presión de selección favorable a los individuos mutantes (*carácter preadaptativo* de la mutación).
- Posible impacto sobre otras especies de insectos no nocivas.

– Posible efecto sobre el valor adaptativo de las plantas resistentes al insecto. Una liberación ecológica en un centro de diversidad de la especie podría reducir el acervo genético necesario para ulteriores planes de mejora.

c) PLANTAS TRANSGÉNICAS (GEN *cp*) RESISTENTES A PATÓGENOS VIRALES

- **Beneficios potenciales**
  - Reducción del uso de productos químicos tóxicos para controlar los insectos vectores del virus patógeno.
  - Reducción concomitante en el impacto sobre otros insectos no vectores del virus.
  - Control más efectivo de la resistencia al ataque viral al expresarse constitutivamente en la planta (cualquier tejido y en todo momento).
- **Riesgos potenciales**
  - Consecuencia de la liberación ecológica: impacto sobre la supervivencia y fecundidad.
  - Transencapsidación: La cápside viral incluye sedes de reconocimiento para insectos vectores. Un virus nuevo puede usurpar la cápside ajena y acceder a otros huéspedes vegetales.
  - Recombinación: El ARNm del gen cp podría recombinar con otro virus que hubiera infectado a la planta huésped, dando lugar a un nuevo virus infeccioso. No se sabe con qué frecuencia puede ocurrir este fenómeno en condiciones naturales.
  - Sinergismo: Posibilidad de que otros virus infecciosos puedan interaccionar con el producto transgénico, dando lugar a un efecto peor que la infección simple.

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 gené-

tica 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).

En este contexto, el caso de la mariposa “Monarca” (*Danaus plexippus*) tuvo un gran impacto emocional en la sociedad. En mayo de

1999, Losey y colaboradores publicaron que solamente un 56% de las larvas de dicha mariposa sobrevivían tras ser alimentadas durante cuatro días con polen de plantas trangénicas de maíz de la variedad N4640-Bt (que expresa el gen Bt también en el polen) disperso sobre hojas de la planta de algodoncillo (milkweed, *Asclepias curassavica*), mientras que el experimento paralelo realizado con polen de plantas normales de maíz no afectaban a la supervivencia de las larvas (100%). Según tales autores, las larvas de la mariposa "Monarca" se alimentan en la naturaleza de hojas de algodoncillo y esta planta aparece frecuentemente en los bordes de los campos de cultivo de maíz, habiendo una coincidencia cronológica entre la época de polinización del maíz (finales de junio a mediados de agosto) y la de alimentación de las larvas; por tanto, se infiere el posible efecto colateral del cultivo del maíz transgénico sobre una especie inofensiva de insecto como es la mariposa "Monarca". Como consecuencia de esta publicación, la Comisión Europea anunció medidas de precaución paralizando la autorización del cultivo de la variedad de maíz transgénico.

El trabajo de Losey y colaboradores ha sido criticado por otros investigadores (Chesson y James, 2000) en relación con la falta de coincidencia de las épocas de polinización y de crecimiento de las orugas de la mariposa Monarca, sobre sus hábitos de alimentación, cantidad de polen depositado sobre las plantas huésped, y con el hecho de que, por ejemplo en Europa, dos de las tres variedades de maíz transgénico autorizadas no expresan la toxina Bt en el polen. Además, de cualquier manera, habría que contraponer los datos experimentales con lo que ocurriría si plantas de maíz no transgénico fueran tratadas con el insecticida que lleva la toxina Bt como se viene haciendo en la práctica agrícola convencional del cultivo de maíz normal susceptible al insecto del taladro. ¿Dónde se produciría mayor mortandad de larvas?

También, por otro lado, es conveniente señalar que previamente se había comprobado que el gen Bt resultaba aparentemente inofensivo para el hombre, las abejas y otros insectos benignos. Lo cual es una tranquilidad si tenemos en cuenta que no sólo hay maíz Bt, sino que también están autorizados los cultivos de patata Bt y algodón Bt.

4.3. Biodiversidad y Bioseguridad

Desde el punto de vista de la biodiversidad y de la bioseguridad, las plantas transgénicas han sido también objeto de una fuerte contestación a escala mundial promovida por importantes grupos de presión ecologistas, que empezaron con la Convención de Bioseguridad de Cartagena de Indias (Febrero 1999), continuaron con el boicot a la reunión de la Organización Mundial de Comercio en Seattle (Noviembre, 1999) y terminaron con el Protocolo de Bioseguridad de Montreal (Enero, 2000). A continuación se indican las reuniones internacionales a escala mundial que están relacionadas con la biodiversidad y la bioseguridad (ver Fresno, 2001; Barahona, 2001):

- **Cumbre de la tierra o Convenio de Biodiversidad (Río de Janeiro, 1992)**
  - Objetivo: "Conservación y uso sostenible de la diversidad biológica"
- **Segunda conferencia del Convenio de Biodiversidad (Yakarta, 1995)**
  - Objetivo:"Establecer negociaciones para la creación de un Protocolo de Bioseguridad"
- **Convención de Biodiversidad (Cartagena, Colombia, Febrero 1999)**
  - Objetivo:"Protocolo de Bioseguridad", como Acuerdo Internacional sobre Medio Ambiente de las Naciones Unidas. Fracasó por oposición del Grupo de Miami (Estados Unidos, Canadá, Australia, Argentina, Chile y Uruguay)
- **Reunión en Viena (Septiembre, 1999)**
  - Objetivo:"Expresión del deseo político de 'rescatar' el Protocolo de Bioseguridad, convocando un encuentro de los ministros de medio ambiente de todo el mundo". Se acuerda la fecha del 24 al 28 de enero de 2000 en Montreal
- **Organización Mundial de Comercio (Seattle, Noviembre 1999)**
  - Objetivo: Estados Unidos y Canadá intentaron que se acordara que "las exportaciones e importaciones de transgénicos fueran regula-

das por las normas de comercio internacional y no por normas de protección ambiental". Fracasó.

- **Protocolo de Bioseguridad (Montreal, 24-28 enero 2000)**
  - Objetivo: "Crear normas ambientales internacionales para prevenir los riesgos causados por los organismos modificados genéticamente (OMGs)". Regula el comercio internacional de OMGs a fin de evitar riesgos para la salud y el medio ambiente
  - Productos afectados: Todos los que entran en contacto con el medio ambiente, desde las semillas a los peces transgénicos, y los productos agrícolas no transformados (maíz, soja, colza y algodón transgénicos)
  - Productos no afectados: Los alimentos parcialmente elaborados con OMGs, como la salsa de tomate, los fármacos y las vacunas
  - Procedimiento previsto: El comercio no es libre. Los países importadores pueden establecer medidas de control. Todo cargamento de semillas transgénicas necesitará un permiso previo del país importador
  - Principio de precaución: Los países podrán vetar la llegada de un producto, tras analizar los estudios científicos relacionados con su seguridad. Además, el país importador puede solicitar al exportador una evaluación de riesgo
  - Etiquetado: El Protocolo exige un etiquetado en los cargamentos donde se detalle que "pueden contener" OMGs, pero no en una etiqueta específica, sino en la general del producto
  - Jerarquía del Protocolo: El Protocolo no está subordinado a ningún acuerdo internacional (especialmente, los que dependan de la Organización Mundial de Comercio)

4.4. Agricultura transgénica: Algunos datos estadísticos

A continuación se incluyen diversas tablas en las que se recogen datos estadísticos mundiales de los años 1998 a 2000 referentes a los cul-

tivos transgénicos más importantes como son la soja, el maíz, el algodón y la colza.

Superficie sembrada con cultivos transgénicos (millones de Ha, MHa) en 1998 y 1999

País	1998	1999	Aumento	Observaciones
Estados Unidos	20,5	28,7	40,0 %	Soja = 15 MHa ≈ 50% de superficie total cultivada Maíz Bt = 10,3 MHa ≈ 33% de la superficie total cultivada
Argentina	4,3	6,7	55,8 %	Soja = 6,4 MHa ≈ 90% de superficie total cultivada
Canadá	2,8	4,0	42,9 %	Soja = 3,4 MHa ≈ 62% de la superficie total cultivada
China	< 0,1	0,3	> 200 %	
Australia	0,1	0,1	--	
Sudáfrica	< 0,1	0,1	--	
Méjico	< 0,1	< 0,1	--	
España	< 0,1	< 0,1	--	Maíz Bt = 25.000 - 30.000 Ha (Valle del Ebro, Castilla - La Mancha, Extremadura) La soja no se cultiva, pero se importa
Francia	< 0,1	< 0,1	--	
Portugal	0	< 0,1	--	
Rumanía	0	< 0,1	--	
Ucrania	0	< 0,1	--	
Total	27,8	39,9	43,5 %	

Fuente: ISAAA (Octubre, 1999)

A pesar de la fuerte oposición de los grupos ecologistas y algunas ONGs en contra de las plantas transgénicas, la realidad es que, tal como

se indica en el cuadro anterior, la superficie cultivada se incrementó de 1998 a 1999 en un 43,5%, pasando de 27,8 a 39,9 millones de hectáreas. También se ha incrementado el número de países con cultivos transgénicos: uno en 1992; 6 en 1996; 12 en 1999. Los cultivos transgénicos mayoritarios en 1999 fueron la soja (54 %), el maíz (28 %), el algodón (9%) y la colza (9 %). Finalmente, el valor económico de las ventas totales de cultivos transgénicos en el año 1999 fue de 380.000 millones de pesetas; estimándose en 500.000 millones para el año 2000 y en 1.320.000 millones de pesetas para el año 2005.

De los datos suministrados por el International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA) (James, 2000) se infiere que, pese a los nubarrones que se cernían o ciernen sobre las plantas trangénicas, los cultivos transgénicos continúan estableciéndose en la agricultura mundial en los términos que se indican a continuación:

- **Datos globales sobre cultivos transgénicos**

Año	Superficie cultivada (millones de hectáreas, MHa)	% correspondiente a países industrializados	% correspondiente a países en desarrollo	Número de países con cultivos GM
1996	1,7			6
1997	≈12	86	14	
1998	27,8	84	16	9
1999	39,9	82	18	12
2000	44,2	76	24	13
2001*	≈ 50			15

* Los datos del año 2001 no están aún totalmente elaborados (fuente: ISAAA, 18 Octubre 2001)

De los datos presentados se deduce que en los seis años transcurridos desde que en 1996 se cultivaron las primeras cosechas transgénicas hasta el año 2001, los cultivos transgénicos se han multiplicado 30 veces, pasando de 1,7 M Ha a unos 50 M Ha. Los incrementos anuales desde 1998 al 2001 han sido del 43,5%, 10,8% y 13,1%, respectivamente. Esta-

dos Unidos, Argentina, Canadá, China, Australia y África del Sur son los países que han apostado más fuerte por los cultivos transgénicos.

La fuerte controversia de los cultivos transgénicos produjo algunas "víctimas" en la guerra incruenta a la que antes se hacía mención. A continuación se indican las primeras prohibiciones de cultivos transgénicos que se produjeron en diversos países del mundo como consecuencia de la presión sociológica:

País	Cultivo transgénico prohibido	Fecha
Austria	Maíz Bt de Novartis	Febrero 1997
Luxemburgo	Maíz Bt de Novartis	Febrero 1997
Noruega	Maíz Bt de Novartis y todos los cultivos transgénicos con marcadores de resistencia a antibióticos	Octubre, 1997
Francia	Ha paralizado el cultivo comercial de transgénicos, excepto los maíces de Novartis, Monsanto y AgrEvo	Noviembre, 1997
	Todos los cultivos transgénicos que tengan especies silvestres afines en Europa	Julio, 1998
	Colza transgénica	Noviembre, 1998
Grecia	Colza de AgrEvo	Octubre, 1998
India	Prohibición provisional experimentos de campo de cultivos transgénicos	Febrero, 1999
Suiza	Experimentos de campo del maíz de AgrEvo	Abril, 1999
Brasil	Prohibición de comercialización de soja transgénica de Monsanto	Julio-Agosto, 1999
Portugal	Dos variedades de maíz transgénico	Diciembre, 1999

Tal como se indica en el cuadro anterior, los países de la Comunidad Europea son todavía reticentes hacia los cultivos transgénicos aunque ya recientemente se haya levantado la moratoria impuesta en años anteriores. En mi opinión, creo que muchas veces las decisiones políticas que han prohibido los cultivos transgénicos han sido por motivos electoralistas. Pese a todo, en la Unión Europea se han aprobado hasta el año 2001 catorce cultivos transgénicos entre los que podemos citar la soja (que se

importa y procesa, pero no se cultiva), el maíz resistente al taladro (*Sesamia* y *Ostrinia*), tabaco, colza y achicoria tolerantes a herbicidas, claveles, etc. (Barahona, 2001). En España, las declaraciones de los partidos políticos, los gobiernos autonómicos o las propuestas parlamentarias, muchas veces contrarias a los cultivos transgénicos, no se han traducido, sin embargo, en normativas legales que prohíban la explotación comercial de los cultivos transgénicos.

La Comunidad Europea, representada por su Comisario de Investigación Phillipe Burquin (2001), ha dedicado un considerable esfuerzo científico en la evaluación de los riesgos y seguridad (bioseguridad) de los organismos modificados genéticamente (GMO), incluyendo los cultivos transgénicos, tal como aparece en la página web correspondiente (http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/gmo/index.html). Así durante el período 1985 a 2000, correspondiente a los cinco primeros Programas Marco, se han llevado a cabo 81 proyectos de investigación sobre bioseguridad que han involucrado a más de 400 equipos de trabajo con una inversión de unos 70 millones de euros.

Ha continuación se indican algunos datos estadísticos que pueden resultar de interés en el análisis de la situación global mundial:

- **Datos comparativos entre países industrializados y países en desarrollo**

	Superficie cultivada de cultivos transgénicos (en MHa)		
Año	**Total**	**Países industrializados**	**Países en desarrollo**
1999	39,9	32,8	7,1
2000	44,2	33,5 (Δ = 11%)	10,7 (Δ= 51%)
Aumento	4,3	0,7 (16%)	3,6 (84%)

Habida cuenta que, tal como se decía anteriormente, en el año 2.000 la población mundial era de 6.000 millones de habitantes y que para el año 2.050 se estima que será de 9.000 millones, de los que un 90% vivirán en Asia, África y América Latina, tiene especial relevancia el hecho de que el incremento de superficie cultivada con cultivos transgénicos en países en vías de desarrollo en el año 2.000 haya sido de un 51% en términos relativos (de 7,1 MHa en 1.999 a 10,7 MHa en 2.000) frente al 11% de crecimiento en los países desarrollados. En términos globales, el aumento de superficie cultivada con plantas transgénicas en el año 2.000 fue de 4,3 M ha, de las que un 84% (3,6 MHa) corresponden a países en desarrollo.

- **Distribución por países de cultivos transgénicos en el año 2000**

País	Superficie cultivada (millones de hectáreas, MHa)	%
USA	30,3 (Δ = 1,6)	68
Argentina	10,0 (Δ = 3,3)	23
Canadá	3,0 (Δ = – 1,0)	7
China	0,5 (Δ = 0,3)	1
		99%
Australia	0,15	
África del Sur	0,1	
Méjico	menos de 0,1	
España	menos de 0,1	
Alemania	Disminución importante en el año 2.000	
Francia		
		1%
Rumanía		
Bulgaria	menos de 0,1	
Uruguay	menos de 0,1	
Ucrania	menos de 0,1	
Portugal	Sí en 1.999; sin cultivo en 2.000	

- **Distribución de cultivos transgénicos en los años 1999 y 2000 (superficie cultivada en millones de hectáreas, MHa)**

Cultivo	Año		Observaciones
	1999	2000	
Soja	21,6	25,8	USA aumentó 1,5 MHa, llegando al 54% de la superficie total de cultivo de soja del país (30,2 MHa) Argentina aumentó 2,7 MHa, llegando al 95% del total del país (9,6 MHa)
Maíz	11,1	10,3	USA y Canadá disminuyen Argentina aumenta la superficie sembrada, pasando de representar un 5% de la superficie total del país a un 20%
Algodón	3,7	5,3	USA aumenta, pasando del 55% al 72% de la superficie total del cultivo en el país China aumenta hasta un 10% de la superficie total del cultivo en el país Méjico, Australia, Argentina y África del Sur, ligero aumento
Colza	3,4	2,8	Canadá disminuye 0,6MHa USA aumenta ligeramente
Total	39,8	44,2	

- **Adopción global de los cultivos transgénicos principales en el año 2000**

Cultivo	Superficie sembrada con plantas transgénicas (MHa)	% aproximado que representa sobre la superficie total sembrada de tal cultivo
Soja	25,8	36 % de 72 MHa
Algodón	5,3	16 % de 34 MHa
Colza	2,8	11 % de 25 MHa
Maíz	10,3	7 % de 140 MHa
Total	44,2	16 % de 271 MHa

- **Distribución de cultivos transgénicos de soja, maíz y algodón por caracteres en los años 1999 y 2000**

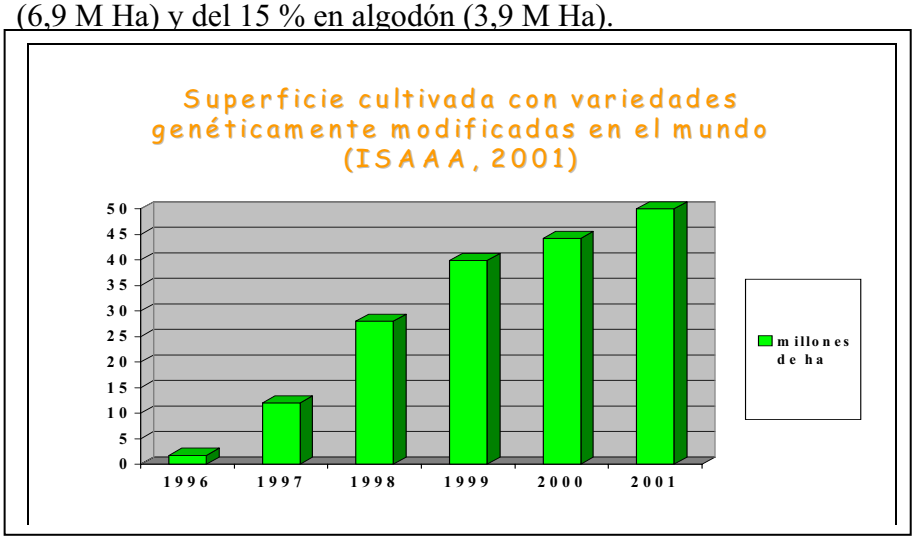
Carácter	1999	2000
Tolerancia a herbicida	28,1 MHa (70%)	32,7 MHa (74%)
Resitencia a insectos (Bt)	8,9 MHa (23%)	8,3 MHa (19%)
Tolerancia a herbicida y Bt	2,9 MHa (7%)	3,2 MHa (7%)
Total	39,9 MHa (100%)	44,2 MHa (100%)

- **Cultivos transgénicos dominantes en el año 2000**

Cultivo	Superficie cultivada (MHa)	Países productores principales
Soja tolerante a herbicida	25,8 (59%)	USA, Argentina, Canadá, Méjico, Rumanía, Uruguay
Maíz resistente a insectos (Bt)	6,8 (15%)	USA, Canadá, Argentina, África del Sur, España, Francia

Colza tolerante a herbicida	2,8 (6%)	
Maíz tolerante a herbicida	2,1 (5%)	
Algodón tolerante a herbicida	2,1 (5%)	
Algodón Bt y tolerante a herbicida	1,7 (4%)	
Algodón Bt	1,5 (3%)	
Maíz Bt y tolerante a herbicida	1,4 (3%)	
Total	44,2 (100%)	

Pese a las "dificultades ambientales" con que se enfrentan las compañías multinacionales productoras de semillas, en su informe de resultados financieros correspondientes al tercer trimestre del año 2001, la compañía Monsanto ha comunicado que la superficie cultivada con las nuevas variedades derivadas de sus modificaciones genéticas han crecido en un 17 % en los Estados Unidos, lo que representa 33,6 M Ha. Los aumentos en 2001 han sido del 21 % en soja (18 M Ha), del 8 % en maíz (6,9 M Ha) y del 15 % en algodón (3,9 M Ha).



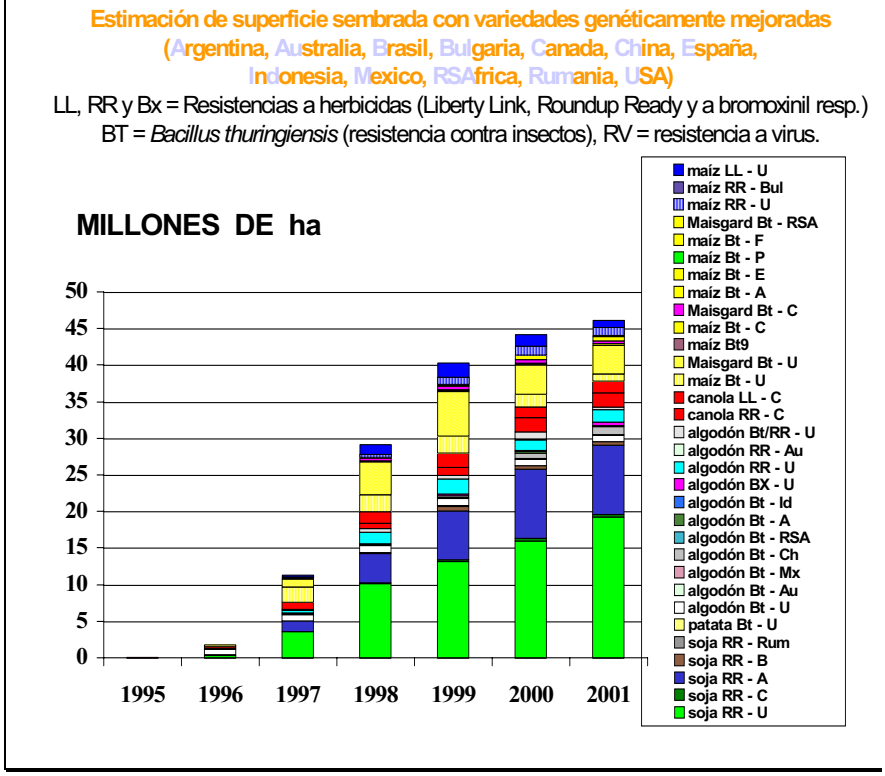


Gráfico cedido por el Dr. Jaime Costa (Monsanto Agricultura España, SL)

5. EL RIESGO: MANIPULACIÓN GENÉTICA Y MANIPULACIÓN SOCIAL

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 "eco-

logismos" demagógicos, que permita el avance de la ciencia, evitando a la vez peligros y riesgos innecesarios. De cualquier 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

En relación con el riesgo, es importante hacer hincapié otra vez en el **principio de precaución**, que fue en gran parte el caballo de batalla de

la reunión de Montreal (enero, 2000) que estableció el Protocolo de Bioseguridad. A la hora de aplicar correctamente el principio de precaución es fundamental tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Distinción entre producto y proceso
  – Es el producto, no el proceso, lo que debe ser sometido a debate
- Distinción entre peligro y riesgo
  – El peligro indica la posibilidad de que se produzca un hecho
  – El riesgo indica la probabilidad de que tal hecho ocurra
- Una moratoria sería justificable a condición de definir claramente sus objetivos y su duración, a fin de evitar la prohibición pura y simple que tal nombre ocultaría

Finalmente, podrían mencionarse también las paradojas que se están produciendo en el debate social de la plantas transgénicas (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.

6. EPÍLOGO

Pese a la posición mayoritaria de la comunidad científica en defensa de los cultivos transgénicos, no cabe duda que la presión social en su contra sigue siendo aún importante.

Norman E. Borlaug, el premio Nobel de la Paz 1970 a quien antes he mencionado, se ha manifestado duramente en contra de lo que llama "multitud anti-ciencia" (Borlaug y Dowswell, 2000). Recojo sus palabras:

> "La ciencia y la tecnología son crecientemente atacadas en las naciones ricas, donde algunos ecologistas mal informados proclaman que el consumidor esta siendo envenenado hasta la muerte por los actuales sistemas de producción agrícola de alto rendimiento. Aunque intento convencerme de que esto no es así, a menudo me pregunto cómo es posible que tanta gente supuestamente 'educada' sea tan ignorante en lo referente a la ciencia. Parece haber un miedo creciente a la ciencia, *per se*, a medida que el ritmo de los avances tecnológicos aumenta.
>
> [...]
>
> ¿Qué debemos pensar cuando los científicos se alían con movimientos políticos anti-ciencia, como es el caso de la multitud antibiotecnológica? ¿Qué debemos pensar cuando los científicos prestan sus nombres a propuestas acientíficas? ¿Debe extrañar que la ciencia esté perdiendo su prestigio?
>
> [...]
>
> Los elitistas medioambientales extremos parecen estar haciendo todo lo posible para detener el progreso científico. Grupos pequeños, bien financiados, vociferantes y anti-ciencia están amenazando el desarrollo y la aplicación de nueva tecnología, ya sea desarrollada a partir de la biotecnología o por otros medios más convencionales de la agronomía.
>
> [...]
>
> Con toda seguridad, los líderes y científicos agrícolas tienen la obligación moral de advertir a los líderes políticos, educativos y religiosos sobre la magnitud y seriedad de los problemas de las tierras cultivables, los alimentos y la población que tenemos por delante. Si fallamos en hacer esto de manera contundente seremos negligentes en nuestra obligación e involuntariamente estaremos contribuyendo al amenazante caos de incalculables millones de muertes por inanición. El problema no desaparecerá por sí solo; de continuar ignorándolo, la solución futura será más difícil de alcanzar."

Duras palabras con valor acrecentado, viniendo de quien vienen: un Premio Nobel de la Paz.

No resisto la tentación de terminar este trabajo haciendo referencia al libro de Dominique Lapierre y Javier Moro titulado "Era media noche en Bhopal" (*Editorial Planeta, S.A*. y *Círculo de Lectores,* 2001) en el que se describe la tragedia que se vivió la noche del 2 al 3 de diciembre de 1984 en la ciudad india de Bhopal como consecuencia del escape de gas tóxico en una fábrica de la multinacional norteamericana Union Carbide en la que se fabricaba el pesticida agrícola "Sevin" que, según la propaganda comercial dirigida al agricultor indio, "cada rupia que te gastes en comprar Sevin, te hará ganar cinco rupias". El escape de la nube de gas tóxico produjo unos treinta mil muertos y quinientos mil heridos: posiblemente, la catástrofe industrial más mortífera de la historia. Pues bien, en el capítulo escrito a modo de Epílogo (pp. 388-390) se describe cómo una de las parejas protagonistas de la historia narrada deciden hacerse agricultores, abandonando Bhopal. Y lo cuentan en los siguientes términos:

> "Un día del otoño de 1998, Dilip y Padmini recibieron la visita de un comerciante de pesticidas que no habían visto nunca antes. Llevaba un mono de tela azul marcado con un escudo. Padmini, que había aprendido a leer gracias a la hermana Felicity, descifró sin esfuerzo el nombre inscrito en el centro del escudo. Era el de una de las mayores empresas químicas del mundo.
>
> – Soy el representante de Monsanto –declaró-, y he venido a traeros un regalo.
>
> Con estas palabras, el hombre sacó de su motocarro una bolsita llena de semillas negras que puso en las manos de Dilip.
>
> – Estas semillas de soja han sido especialmente modificadas –explicó-, contienen proteínas que les permiten defenderse contra todos los insectos, incluidas las orugas [...]
>
> El "benefactor" desplegó en unos instantes todo un catálogo de productos milagrosos ante la joven pareja de campesinos indios. Sin embargo, su visita no tenía ningún fin humanitario. Era fruto de una estrategia de marketing concebida a veinte mil kilómetros de distan-

> cia, en California, donde se encontraba la sede de Monsanto, líder de la nueva revolución biotecnológica. Treinta años después de Eduardo Muñoz y su Sevin, Monsanto mostraba su intención de copar a su vez el mercado indio.
>
> [...]
>
> En cuanto a los riesgos para la salud que esa manipulación transgénica representaba, ni el enviado de Monsanto ni sus jóvenes clientes eran capaces de imaginarlo. ¿Acaso no era la India un campo de experimentación de ensueño para nuevos aprendices de brujo? Si todo lo que el vendedor les había dicho era cierto, Padmini y Dilip estaban convencidos de que su vida iba a cambiar para siempre. Podían encender bastoncillos de incienso al dios. El porvenir les pertenecía."

Confieso que este final inesperado del libro –podríamos decir que traído por los pelos- me impactó, aunque no comparto su mensaje subliminal.

Para terminar este escrito me gustaría incluir las reflexiones que en ocasiones anteriores he hecho al comparar la evolución biológica con la evolución cultural (Lacadena, 1978):

> "Si nos referimos ahora a la evolución cultural podemos volver a plantear la misma pregunta inicial: ¿la evolución cultural significa progreso? Tampoco aquí la respuesta puede ser taxativa: unas veces sí, otras veces no; depende del criterio con que se evalúe el concepto de progreso cultural. La tecnología, la urbanización, etc. son, sin duda, avances culturales que, sin embargo, pueden tener efectos negativos en la calidad de vida como son la deshumanización y la masificación: la pérdida, en definitiva, de la individualidad e idiosincrasia humanas. Sin embargo, el proceso parece irreversible: lo mismo que la evolución biológica produce un proceso de complejidad creciente tal como se razonaba anteriormente, en la evolución cultural es posible que ya no sepamos vivir sin los confortables adelantos técnicos de una sociedad industrializada y urbanizada, a pesar de que muchas veces nos podamos sentir agobiados por el propio progreso. Por ello, hago mías las palabras que hace bastantes años escuché al profesor Juan Oró:

> Pido a la tecnología moderna la facilidad de intercomunicarme con mis semejantes sin que el ruido de los aviones me enloquezca ni las radiaciones maten mis células. Pido utilizar la energía fósil sin que la contaminación devaste nuestras costas, o la energía nuclear sin que ello produzca en mis descendientes anomalías genéticas eternas".

A estas peticiones podríamos añadir la siguiente, aquí y ahora: "pido utilizar la biotecnología de la Agricultura transgénica sin que ello perjudique nuestro entorno ecológico ni atente contra la salud del mundo".

7. REFERENCIAS

(1) BARAHONA, E. 2001. El protocolo de Cartagena. En (Javier Gafo †, ed.) "Aspectos científicos, jurídicos y éticos de los transgénicos", *Dilemas éticos de la medicina actual,* vol. 14, pp. 85-103, *Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas, Madrid*

(2) BORLAUG, N.E.; DOWSWELL, C. 2000. El agua y la agricultura. Una visión sobre la investigación y el desarrollo en el siglo XXI. En *Los regadíos españoles. II Simposio Nacional (Madrid, Febrero 2000), Editorial Agrícola Española, S.A., Madrid,* pp. 38-50

(3) BURQUIN, P. 2001. EC-sponsored research on safety of Genetically Modified Organisms. A review of results. Introduction. http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/gmo/index.html

(4) BUTLER, D.; RELCHHARDT, T. 1999. Long-term effect of GM crops serves up food for thought. *Nature*, 398:651-656

(5) CARBONERO, P. 1997. Plantas transgénicas. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat.*, 91:115-120

(6) CARRILLO, J.M. 1997. Plantas agrícolas transgénicas. ¿Beneficio o peligro?. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat.*, 91:121-128

(7) CASSE, F. 2000. El maíz y la resitencia a los antibióticos. *Mundo Científico*, 210:32-36

(8) CASTAÑERA, P.; ORTEGO, F. 2000. El maíz transgénico en España. *Mundo Científico*, 210:43-47

(9) CHESSON, A.; JAMES, P. 2000. Los alimentos con OGM ¿están exentos de peligros? *Mundo Científico,* 210:23-31

(10) CHÈVRE, A.M. ; EBER, F. ; BARANGER, A. ; RENARD, M. 1997. Gene flow from transgenic crops. *Nature*, 389 : 924

(11) COURVALIN,P. 1998. Plantas transgénicas y antibióticas. *Mundo Científico*192:20-24

(12) DIXON, B. 1999. The paradoxes of genetically modified foods. *British Medical Journal*, 318:547-548

(13) FRESNO, A. 2001. Aspectos jurídicos y legislativos sobre transgénicos. En (Javier Gafo †, ed.) "Aspectos científicos, jurídicos y éticos de los transgénicos", *Dilemas éticos de la medicina actual,* vol. 14, pp. 69-84, *Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas, Madrid*

(14) GARCIA OLMEDO,F. 1998. La tercera revolución verde. Plantas con luz propia. *Editorial Debate S.A..*,209 pp.

(15) HAILS, R.S. 2000. Genetically modified plants – the debate continues. *Trends in Ecology*, 15:14-18

(16) JAMES, C. 2000. Global status of commercialised transgenic crops: 2000. *ISAAA Briefs No. 21*: Preview, ISAAA: Ithaca, NY

(17) LACADENA, J.R. 1978. Evolución de la Humanidad. *Crítica* (*Madrid*), 658:15-18

(18) LACADENA, J.R. 1997. El mercado de transgénicos. *Nueva Revista* (*Madrid*), 52 : 61-75

(19) LACADENA, J.R. 1998. Plantas y alimentos transgénicos. *Rev. Soc. Intern. Bioética (SIBI, Gijón)*,1:17-23

(20) LACADENA, J.R. 2000 a. Alimentos transgénicos: Verdades y mentiras. En *Alimentación y Salud* (B. Sanz, coord.), *Monografías de la Real Academia de Farmacia nº 6, Madrid,* pp. 343-359

(21) LACADENA, J.R. 2000 b. Conmemorando un siglo de Genética (1900-2000). *Anal. Real Acad. Farm*., 66:485-540

(22) LACADENA, J.R. 2001. Plantas y alimentos transgénicos. En (Javier Gafo †, ed.) "Aspectos científicos, jurídicos y éticos de los transgénicos", *Dilemas éticos de la medicina actual,* vol. 14, pp. 15-47, *Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas,* Madrid

(23) LOSEY, J.E.; RAYOR, L.S.; CARTER, M.E. 1999. Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature*, 399:214

(24) RIECHMANN, J. 1999. Argumentos recombinantes. Sobre cultivos y alimentos transgénicos. *Los Libros de la Catarata,* Madrid

(25) RIECHMANN, J. 2000. Cultivos y alimentos transgénicos. Una guía práctica. *Los Libros de la Catarata, Madrid*

(26) THE ECOLOGIST. 1998. The Monsanto files. Can we survive genetic engineering?, 28 (5) (traducido al castellano en la revista *Gaia*, nº 15, 67 pp., Diciembre 1998)

(27) TRENDS IN BIOTECHNOLOGY. 1995. Special Issue : "Plant-product and crop biotechnology". Vol. 13, No. 9, pp. 313-409

(28) YE, X.; AL-BABILI, S.; KLÖTI, A.; ZHANG, J.; LUCCA, P.; BEYER, P.; POTRYKUS, I. 2000. Engineering the provitamin A (β-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science*, 287:303-305

Salud humana y xenobióticos animales

BERNABÉ SANZ PÉREZ
Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid
Y
PASCUAL LOPEZ LORENZO
Catedrático de la Universidad de Zaragoza

INTRODUCCIÓN

El gran desarrollo alcanzado en las últimas décadas por la producción animal de los países industrializados ha ido paralelo con los avances y logros conseguidos por las ciencias que le sirven de base (Biología molecular, Genética, Fisiología, Farmacología, Nutrición, Bioinformática y otras). Gracias a ellos la industria animal cuenta actualmente con una tecnología inimaginable en la ganadería de mediados del siglo pasado.

En los países miembros de la UE cada año son más los animales explotados en régimen intensivo o semiintensivo. La mayor densidad de animales por explotación que ello conlleva, ha ido acompañada de una disminución del número de granjas o explotaciones pero no de los rendimientos por animal (carne, leche, y huevos) que han seguido creciendo. Ello ha sido posible gracias a cinco factores fundamentales:

1. La selección de razas sarcopoyéticas y lecheras genéticamente mejoradas.
2. Un mejor control de las enfermedades animales.
3. La disponibilidad de mejores piensos y de técnicas de racionamiento por ordenador.
4. Mejores alojamientos animales y técnicas de manejo animal más racionales.

5. Empleo de productos farmacológicos y promotores del crecimiento, tanto naturales como xenobióticos.

Otro factor que ha influido mucho en la moderna producción animal ha sido el creciente rechazo de la grasa de la dieta humana por un sector importante de la población de los países desarrollados que demanda alimentos magros o sin grasa, en unos casos por la mala prensa de la última a la que considera responsable de ciertas enfermedades degenerativas y cardiovasculares, y en otros porque la moda impone el mimetismo de la belleza y esbeltez de las modelos de pasarela. De otra parte la mayoría de los consumidores siguen demandando carnes tiernas, jugosas, magras y rosadas.

Han sido, pues, las demandas de los consumidores que siempre trata de satisfacer la industria alimentaria y sobre todo la búsqueda, por parte de los ganaderos, de mayores beneficios con la misma inversión y actividad laboral, lo que ha llevado al empleo de muchos productos químicos en alimentación animal.

RESIDUOS

Es bien sabido que los xenobióticos cuando penetran en el organismo animal se reparten por sus tejidos, en donde dan lugar a residuos del producto administrado o de sus metabolitos que terminan incorporándose al organismo humano vía los alimentos. En la *tabla I* se muestran los principales residuos de xenobióticos de los alimentos de origen animal.

TABLA 1

PRINCIPALES RESIDUOS DE XENOBIÓTICOS EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

1. Medicamentosos.
    - Antiparasitarios internos y externos
    - Antibióticos
    - Ataráxicos o tranquilizantes

- Otros (sulfonamidas, nitrofuranos, etc.).

2. Promotores del crecimiento.
   - Compuestos hormonales
     - Antitiroideos
     - Hormona del crecimiento
     - Hormonas sexuales.
   - Agentes de reparto (agonistas β-adrenérgicos).
3. Sincronizadores del celo.
4. Aditivos de los piensos.
5. Radionúclidos.
6. Otros varios.
   - Plaguicidas
   - Metales pesados
   - Difenilos policlorados
   - Hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.

Del enorme arsenal de xenobióticos utilizados en las prácticas agraria y ganadera aquí trataremos únicamente de los que se aplican a los animales de granja como promotores del crecimiento. A los lectores interesados en otros xenobióticos les recomendamos las revisiones de Potthast (1993), NRC (1994) , y García y col. (1997).

ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO

En medicina humana los antibióticos se utilizan exclusivamente con fines terapéuticos; en cambio en los animales de abasto se emplean, además, como promotores del crecimiento (Schwarz y col. 2001). En ocasiones se usan también como profilácticos antiinfecciosos (intervenciones quirúrgicas, transporte animal, destete de lechones, comienzo del periodo seco de las vacas lecheras, etc.). Sin embargo, la última aplicación ha sido muy criticada

por su contribución a la posible aparición en la leche de bacterias resistentes y a la difusión de genes de resistencia.

El empleo de los antibióticos con fines terapéuticos, profilácticos y como promotores del crecimiento ha creado una serie de problemas de salud pública como:

- Cambios de la flora intestinal humana y consecuentemente presencia de disbiosias que pueden ser graves en personas especialmente sensibles (Tannock, 1988).
- Fenómenos alérgicos en individuos predispuestos a esta patología (Steele y Beran, 1984).
- Desarrollo de cepas bacterianas antibiótico resistentes (Levy, 1987).
- Destrucción o inhibición de microorganismos tecnológicamente importantes (cultivos iniciadores) (Wilson, 1994).
- Posible aparición de nuevos tipos de alteración alimentaria al destruirse los microorganismos responsables de la "alteración normal" y ser sustituidos por una microflora distinta (Sanz, 1998).

Desde 1975, cuando en Europa comunitaria se prohíbe el empleo de los antibióticos β-lactámicos como promotores del crecimiento, a pesar de estar permitidos en EEUU y hasta 1999, año en el que los antibióticos autorizados como promotores del crecimiento se redujo a cuatro (flavofosfolipol, monensina sódica, salinomicina sódica y avilamucina), la resistencia bacteriana a consecuencia del empleo de estos antimicrobianos como promotores del crecimiento ha disminuido mucho. Sin embargo, su empleo fraudulento todavía podría tener graves consecuencias.

Para evitar los posibles problemas derivados de la presencia de residuos de antibióticos en las canales de los animales de abasto y para garantizar su seguridad sanitaria se ha revisado la legislación alimentaria de la UE. Antes de autorizar el empleo de antibióticos como promotores del crecimiento debe establecerse su "nivel de residuos máximo (MRL)" que es "el nivel de residuo máximo aceptable en las canales que no causa ningún efecto perjudicial en salud pública" (Woodward, 1993). En los experimentos toxicológicos y microbiológicos este "nivel sin efecto observable (NOEL)" es la dosis por debajo de la cual no se presentan efectos adversos.

Tres han sido las razones principales que han llevado a la UE a fijar los límites máximos de residuos de fármacos veterinarios permitidos:

- Como garantía de seguridad de los alimentos de origen animal.
- Como base para establecer los periodos de suspensión o retirada de los medicamentos.
- Como norma para supervisar los residuos y el comercio de los alimentos.

Los antibióticos que se emplean con fines terapéuticos en medicina humana y animal son los mismos pero hay ciertas particularidades que determinan los que deben utilizarse en veterinaria (Schwarz y Chaslus-Dancla, 2001):

1º) En medicina veterinaria siempre debe tenerse muy en cuenta el coste del tratamiento. Razones económicas determinan que ciertas estructuras antibióticas "viejas", como penicilinas y tetraciclinas, sigan utilizándose mucho. En 1997 los tres tipos de antibióticos más empleados fueron tetraciclinas, macrólidos y penicilinas.

2º) Ciertos antibióticos, como las cefalosporinas, están infrautilizadas en veterinaria en comparación con su empleo en medicina humana.

3º) En las últimas décadas se han incorporado muy pocas moléculas antibióticas al arsenal terapéutico veterinario, entre ellas tiamulina, florfenicol, y fluoroquinolonas. El ácido nalidíxico solo se emplea per os en Italia, España y Portugal, en cambio el oxolínico y la flumequina se usan en toda Europa, salvo en Alemania. La sarafloxacina, utilizada en los peces, solo la emplean en Irlanda y el Reino Unido.

4º) Ciertos antibióticos como apramacina, florfenicol, tilosina, timilcosina y tiamulina únicamente se emplean en veterinaria.

5º) Moléculas de reciente introducción en medicina humana todavía no lo han sido en veterinaria y tardarán en hacerlo, piénsese que las cefalosporinas de tercera generación (amicacina y minocilina) todavía no se emplean en clínica de grandes animales. Otras, como quetólidos, glicilciclinas y oxazolidonas se reservan exclusivamente para terapéutica humana.

ORIGEN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

El organismo animal constituye un medio favorable para el desarrollo microbiano. Las bacterias que se encuentran en cualquier región corporal de un animal sano, por ejemplo el intestino, constituyen la *flora normal* de la que forman parte microorganismos simbióticos, comensalistas y oportunistas (Wray, 1986). Una gran parte de la flora intestinal es incultivable por lo que el conocimiento de las especies bacterianas que la constituyen es todavía bastante deficiente (S∅rum y Sunde, 2001). De aquí que sea muy poco y fragmentario lo que se sabe de sus relaciones y equilibrio ecológico. Se conoce, no obstante, que la microbiota intestinal normal varía con la especie animal, la alimentación recibida y las condiciones de alojamiento de los animales, entre las que destaca la densidad de población.

El empleo de los antibióticos como promotores del crecimiento ha sido muy controvertido debido al posible desarrollo de resistencias bacterianas a los mismos. En 1969 el informe Swann recomendaba en el RU que el empleo de los antimicrobianos, como promotores, debería realizarse con mucha prudencia para evitar que surgieran bacterias resistentes (Anónimo, 1969). El ejemplo más llamativo del efecto secundario perjudicial de los promotores antimicrobianos fue el desarrollo de resistencia a la vancomicina, en los enterococos de pollos tratados con pienso que contenía avoporcina. El empleo como promotor del crecimiento de este antibiótico ha sido prohibido en la UE desde 1997.

Los primeros antibióticos conocidos procedían, en gran parte, de mohos y bacterias del suelo por lo que antes de su utilización clínica muchos microorganismos ya se habrían enfrentado a ellos en su medio natural. Por tanto, es posible que las bacterias ya desarrollasen entonces algún tipo de resistencia frente a los antibióticos. Tres son los mecanismos principales de los que se sirven las bacterias para desarrollar resistencia frente a los antibióticos:

1. Adquiriendo genes de resistencia de las propias bacterias productoras de antimicrobianos y modificándolos para optimizar su funcionalidad en su nuevo microorganismo hospedador. Los microorganismos productores de antibióticos albergan genes de resistencia como mecanismo autodefensivo frente a sus propios

productos; generalmente se localizan en el ADN cromosómico. Por tanto, su difusión a otras bacterias implica la incorporación de estos genes en elementos genéticos móviles, como plásmidos y transposones; ambos se han detectado en bacterias de la "era preantibiótica" aisladas del entorno. Cuando los genes de resistencia se transfieren a las especies y géneros bacterianos próximos pueden sufrir mutaciones en sus nuevos hospedadores, lo que da lugar a una gran variedad de determinantes de resistencia, estructuralmente heterogéneos pero funcionalmente homogéneos. Como ejemplo de esta evolución tan divergente a partir de un ancestro común pueden citarse las salidas o "eflujos" del citosol, de proteínas asociadas con la resistencia a la tetraciclina de las bacterias Gram positivas y Gram negativas (Roberts, 1996).

2. Desarrollando genes de resistencia mediante una mutación multifásica de los genes que desempeñan alguna función en el metabolismo celular. Como resultado se modifican los genes, de forma que los sustratos de sus productos son, en vez de los metabolitos de las rutas biosintéticas o biodegradativas, solo ciertos agentes antimicrobianos. Se piensa (Davies, 1997) que ha sido así como se han desarrollado las enzimas implicadas en la inactivación de los aminoglucósidos y del cloranfenicol, esto es, las acetiltransferasa, adeniltransferasa y fosfotransferasa.
3. Modificando sus estructuras diana mediante una mutación monofásica (resistencia a la estreptomicina) o mediante mutaciones multifásicas (resistencia a la fluoroquinolona), con lo que se convierten en resistentes a los efectos inhibitorios de sus respectivos antibióticos (Alekshun y Levy, 2000).

La introducción de nuevos antibióticos en clínica humana y animal se acompaña o va seguida de la aparición de bacterias resistentes a los mismos, lo que resalta su gran capacidad para responder pronto y eficazmente a la presión selectiva ejercida por los nuevos antibióticos. En los últimos años se ha visto que las bacterias también desarrollan resistencia frente a los productos sintéticos que carecen de análogos naturales. Así se pone de manifiesto la capacidad bacteriana para sobrevivir en ambientes de condiciones distintas e incluso en presencia de sustancias tóxicas como los antimicrobianos

(Bennett, 1995). El intercambio de genes de resistencia entre los miembros de una población bacteriana acelera mucho su difusión, tanto entre las bacterias patógenas como entre las comensales inocuas.

La aparición de bacterias antibiótico-resistentes, lo mismo en la flora intestinal normal que en la microbiota de las canales de los animales de abasto, a los que se les administraron antibióticos con el pienso, subrayan la importancia de los alimentos de origen animal en la difusión de bacterias resistentes a los antibióticos y en la transferencia de los genes correspondientes a la especie humana. Van der Waaij y Nord (2000) sugieren que la flora bacteriana normal del intestino posee, además de genes de resistencia, cierta capacidad destructiva de los antibióticos. Esta propiedad podría ser uno de los factores de resistencia a la colonización intestinal por otras bacterias. De aquí que S∅rum y Sunde (2000) hipoteticen que la flora intestinal, resistente a los antibióticos, podría frenar la invasión de bacterias patógenas gracias a esa "resistencia a la invasión" incluso en animales que hubieran recibido antibióticos por cualquier otra causa. De todas formas se necesitan más investigaciones para aclarar el posible protagonismo de la microbiota intestinal normal en el mantenimiento de la homeostasis entérica.

El desarrollo de resistencia microbiana y su transferencia a otras bacterias ha sido tratado, entre otros, por Hackbarth y Chambers (1989), Georgeopapadokou (1993), Bager y Helmuth (2001), Carattuli (2001) y Schwarz y Chaslus-Dancla (2001).

Productos alimenticios y antibióticos.

El empleo de antibióticos en terapéutica veterinaria se hará siempre bajo control veterinario y solo cuando sean realmente necesarios. En sus envases y prospectos deberían figurar siempre los tiempos de suspensión o retirada que deben cumplirse con gran meticulosidad. Los antibióticos de tratamiento mamario deberían llevar un colorante que denunciase su presencia en la leche. Los antibióticos promotores del crecimiento responden mejor en los animales sometidos a malas condiciones higiénicas, por lo que su mejora hace innecesario el empleo de estos antimicrobianos. De aquí que se haya restringido su empleo a los que no se absorben o bien se metabolizan rápi-

damente sin dejar residuos; se procurará que sean distintos de los utilizados corrientemente en terapéutica humana.

Al estudiar los efectos del calor en la actividad de los antibióticos se ha comprobado que el procesado culinario corriente no inactiva ni a los residuos de los antibióticos más termolábiles. Sin embargo, el tratamiento esterilizante de los alimentos enlatados sí que los inactiva, salvo en los casos de la neomicina y de la estreptomicina (Moats, 1988).

COMPUESTOS HORMONALES

Los compuestos hormonales anabolizantes ejercen un efecto manifiesto en el metabolismo ya que aumentan las funciones anabólicas (sintéticas) en detrimento de las catabólicas, lo que se traduce en un mejor desarrollo animal (Hoffman y Evers, 1986). Esto se debe al aumento de la retención de nitrógeno (balance positivo) y a que la *ratio* de los nutrientes del pienso retenidos en el organismo, por una parte, y de los excretados, por otra, se modifica a favor de los primeros; en consecuencia, aumenta el peso de los animales y también la ganancia ponderal por kg de pienso consumido. El mecanismo íntimo de acción de los agentes anabolizantes hormonales varía de unos a otros. Por ejemplo, los andrógenos actúan directamente en las fibras musculares uniéndose a sus receptores, mientras que la acción de los estrógenos es de tipo general al estimular la síntesis proteica; también se piensa que estimulan el hipotálamo y la prehipófisis aumentando en ésta la secreción de hormona del crecimiento (Roche, 1983).

Las principales hormonas anabolizantes se muestran en la *tabla 2*

Antitiroideos

Son sustancias que inhiben la síntesis de hormona tiroidea (tiroxina). Se administran mezclados con el pienso durante 40 días antes del sacrificio de los animales, por ello se conocen vulgarmente como "finalizadores cárnicos".

TABLA 2

Hormonas y sustancias análogas empleadas como promotores del crecimiento

Grupo	Ejemplos
- Esteroides naturales:	
• Andrógenos	Testosterona y sus ésteres.
• Estrógenos	17-β-estradiol y sus ésteres.
• Progestágenos	Progesterona.
- Esteroides sintéticos:	
• Con acción androgénica	Metiltestosterona, trenbolona y su acetato.
• Con acción estrogénica	Estradiol (benzoato y monopalmitato).
• Con acción progestágena	Acetato de melengestrol.
- Derivados del estilbeno	Dietil estilbestrol (DES), Hexestrol (HEX) y Dienestrol.
- Hormona del crecimiento (HC) y sustancias afines	Somatotropina, liberadores de HC, Somatomedina, Somatostatina, Somatocrinina.
- Compuestos antitiroideos	Tiocianatos y tionamidas (tioureas)

Producen un síndrome de hipotiroidismo caracterizado por apatía, engrosamiento de la piel, edemas subcutáneos duros, retención de agua (mixedema), hipertrofia tiroidea y a veces cardiaca, debilidad muscular y un rápido aumento de peso.

El empleo de estas sustancias constituye un auténtico fraude ya que la ganancia ponderal se debe a la retención hídrica en los tejidos muscular y

subcutáneo y a un aumento de la grasa subcutánea (Martín y col. 1992). La utilización de antitiroídeos como promotores del crecimiento animal está prohibida en la UE desde 1981 (Directiva 81/602/CEE; CEE, 1981). Afortunadamente su administración ilegal ha disminuido mucho en los últimos años gracias a los controles sistemáticos del peso del tiroides de los animales sospechosos, llevados a cabo en el matadero.

Hormonas del crecimiento o somatotropinas

Se trata de polipéptidos (de 190-199 aminoácidos) segregados por la hipófisis anterior que regulan importantes procesos metabólicos relacionados con el crecimiento y la lactación de los animales. Las técnicas de ingeniería genética han permitido producirla a gran escala por lo que se comercializa a un precio razonable (Hardin y col., 1995). Cuando se aplica a los animales aumenta en ellos la síntesis proteica y disminuye hasta un 80% la deposición grasa. Sus efectos últimos son una mayor retención de nitrógeno, mayor acreción muscular, mayor retención de calcio y fósforo, menor concentración de urea sanguínea, con menor excreción urinaria de esta sustancia.

Desde el punto de vista de la seguridad de sus residuos para la especie humana, conviene señalar que se trata de sustancias especie-específicas que se inactivan durante la digestión, debido a su naturaleza peptídica (García y col., 1997). En 1993 y tras numerosas pruebas toxicológicas, el gobierno de EEUU aprobó la comercialización de la leche procedente de vacas tratadas con somatotropina bovina, obtenida por ingeniería genética. No obstante, su empleo en los animales de abasto no se permite en los países de la UE (CEE, 1994).

Estrógenos

Son compuestos hormonales que inducen en el tracto reproductor femenino los cambios que acompañan al estro o celo animal. De acuerdo con esta definición, se consideran estrógenos a los compuestos esteroideos de 18 carbonos ya sean naturales (como el 17-β-estradiol) o sintéticos, (como el estradiol) y a los derivados del estilbeno (como el dietilestilbestrol), junto

con ciertas sustancias de origen fúngico y vegetal que tienen en común el provocar los cambios citados.

Estrógenos naturales.

Son las hormonas sexuales femeninas que tienen como núcleo estructural el anillo del ciclopentanoperhidrofenantreno. Se producen en los ovarios de todos los vertebrados y su principal representante es el 17β-estradiol. Sin embargo, este producto, no se utiliza independientemente como promotor del crecimiento sino combinado con los andrógenos y protestágenos.

El efecto de los estrógenos en el crecimiento y en el recambio proteico animal depende de muchos factores, como especie animal, edad y dosis administrada. Los rumiantes responden mejor que los monogástricos, aumentando muy pronto de peso al suministrarles estradiol, en cambio en la especie humana y en otras especies animales se inhibe el crecimiento (Debackere, 1989; Hancock y Wagner, 1991).

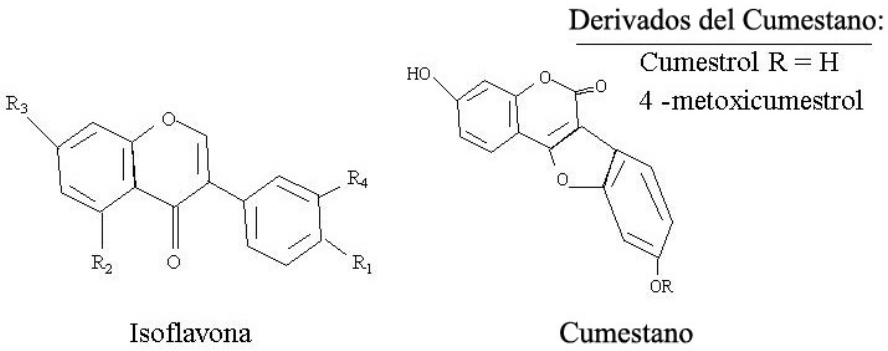
De acuerdo con el título de esta lección hoy nos referimos casi exclusivamente a las hormonas sexuales xenobióticas. En la revisión de Lone (1997) se estudian con detalle las hormonas sexuales naturales.

Estrógenos xenobióticos y sintéticos

Estrógenos vegetales.

Se sabe desde hace años que son muchos los vegetales que poseen acción estrogénica. Entre los alimentos humanos corrientes, en los que se han detectado sustancias estrogénicas, se encuentran zanahorias, trigo, arroz, avena y otros cereales, legumbres (semillas de soja y garbanzos), patatas, manzanas, cerezas y ciruelas (Lindner, 1995) y muchos aceites, como el de maíz, cacahuete, soja, coco y oliva. Hoy se conocen unas 300 plantas con acción estrogénica, destacando entre los forrajes y piensos animales la alfalfa, trébol rojo, bastantes legumbres, cebada, maíz y bulbos de tulipán.

Los estrógenos vegetales se incluyen en dos grupos: derivados de isoflavona y derivados del cumestano.



Derivados de la Isoflavona

Nombre	R1	R2	R3	R4
Genisteina	OH	OH	OH	H
Daidzeina	OH	OH	H	H
Biochanina A	OCH_3	OH	OH	H
Formononetina	OCH_3	OH	H	H
Prunetina	OH	OCH_3	OH	H
Pratenseina	OCH_3	OH	OH	OH

De Linder (1995)

Las concentraciones de estrógenos varían mucho de unas plantas a otras, siendo las leguminosas las que con mayor frecuencia llegan a los animales, tanto en forma de forrajes como formando parte de los piensos. Además de los compuestos de la tabla, debe citarse entre las isoflavonas la genistina.

Los efectos biológicos de los estrógenos vegetales son semejantes a los de los naturales pero mucho menos potentes. En circunstancias normales el peligro de una acción estrogénica a consecuencia de los productos conte-

nidos en los alimentos es mínimo, dadas las pequeñas concentraciones que presentan los vegetales, lo que exigiría su ingestión continuada y sostenida durante mucho tiempo. Al comparar la potencia biológica de los estrógenos vegetales, basándose en su afinidad por los receptores estrogénicos del citosol de las células uterinas de rata, se estableció la siguiente graduación: cumestrol > genisteina >daidzeina > biochanina A > formononetina. Como era de esperar los estrógenos vegetales abundan más en la dieta de los vegetarianos que en la de los omnívoros, pero todavía se desconocen sus efectos en la salud; a este respecto, tienen gran importancia ciertos factores: microbiota intestinal, tiempo de tránsito entérico, tiempo y duración de la exposición a la dieta vegetariana e interacciones con otros ingredientes de la dieta.

En la orina de las personas que han ingerido alguna sustancia estrogénica vegetal se ha encontrado un glucurónido o sulfoconjugado de cumestano, conocido como "equol" (Axelson y col., 1982), cuya concentración aumenta al hacerlo y prolongarse la ingesta de la sustancia estrogénica, por ejemplo 40 g de soja durante 5 días. Se necesitan más investigaciones para evaluar las consecuencias de ingestas de mayor duración y profundizar en el conocimiento del metabolismo, farmacocinética y posibles residuos en las especies ganaderas. A este respecto hay que señalar que en los rumiantes, tanto las isoflavonas como los cumestanos sufren profundos cambios en el rúmen lo que disminuye su poder como promotores del crecimiento.

Estrógenos de origen fúngico.

Se pusieron de manifiesto por primera vez en 1928 cuando Mc Nutt y colaboradores comprobaron que el consumo de maíz enmohecido les producía a las cerdas vulvovaginitis y trastornos en la función sexual. Poco más tarde Stob y colaboradores aislaron de los cultivos del hongo *Gibberella zeae* el compuesto responsable que recibió el nombre de zearalenona. Además de la especie fúngica citada, también la originan ciertas especies de *Fusarium (F. graminearum, F. roseum, F. oxysporum*, etc*), Stachylotrys chartrum, Paecilomyces terrícola* y *Acremonium strictum*. La ingestión de piensos contaminados con estas especies fúngicas por vacas, ovejas, cerdas y gallinas les origina hiperplasia uterina, infertilidad, disminución del tamaño de las crías y con frecuencia mortalidad neonatal.

La zearalenona se acopla a los receptores estrogénicos del citosol y del núcleo de las células uterinas y también a los receptores citosólicos del hígado. Se trata de un estrógeno débil cuya potencia, estimada con el ensayo uterotrópico (Kumagai y Sumizu, 1982), corresponde al 0,1% de la actividad del 17β-estradiol. Los cerdos son la especie más sensible pero son igualmente reactivos perros, roedores y monos.

La reducción química de la zearalenona rinde una mezcla de 7α-zearalenol y de 7β-zearalenol. El producto comercial o Ralgo (marca registrada) se compone de un 98% del isómero 7α, que es el más activo. En EEUU se vende en forma de comprimidos de 12 mg para implantación subcutánea en la base de la oreja de los cerdos, la misma dosis que se implanta subcutáneamente a los corderos mayores de 6 meses. La dosis de los novillos de engorde es de 36 mg por implante subcutáneo. En 1969 la FDA estadounidense autorizó por primera vez la implantación de zeranol en novillos de cebo.

La mayoría de los trabajos con implantes de zeranol en novillos y corderos señalan un mayor peso vivo (en torno al 9,5%), y una mejor conversión del pienso (6,5% aproximadamente). Además retrasa la madurez sexual de los animales y cambia el comportamiento animal. Sin embargo, Van der Wal (1976) sostiene que las novillas frisonas no cambian significativamente el crecimiento ni la retención de nitrógeno. En 1955 investigadores de EEUU comprobaron que el zeranol alteraba la deposición de calcio a juzgar por los cambios del tercer metacarpiano y de sus características físicas y mecánicas.

Estrógenos de síntesis.

De todos los estrógenos sintéticos disponibles los mejores promotores del crecimiento son los derivados del estilbeno, es decir, dietilestilbestrol (DES), hexestrol (HEX) y dienestrol. Sin embargo, a medida que se profundizaba más en su toxicidad y efectos cancerígenos, su empleo se prohibía en casi todos los países.

El DES se sintetizó en 1938 (Dodds y cols.), comprobándose dos años más tarde que implantado subcutáneamente en pollos, terneros, corderos y lechones mejoraba la ganancia ponderal diaria. En 1950 se comprobó que

también era activo *per os*. Mientras los estrógenos de síntesis dan lugar en los mamíferos a canales más musculosas y menos grasas, con lo que mejora su calidad, en las aves aumenta también la ganancia en peso pero las canales son más grasas que las de los animales sin tratar. Hexestrol y dienestrol tienen los mismos efectos pero menos manifiestos, de aquí que los animales tratados con ellos no alcancen la calidad de los que reciben DES.

El DES tiene dos isómeros (*cis* y *trans*) con diferente actividad en pruebas de crecimiento, siendo el isómero *trans* el más potente. Las vesículas seminales de novillos Hereford tratados con este isómero son de mayor tamaño que las de novillos a los que se administra *cis* – DES.

Andrógenos

En producción animal se incluyen bajo este nombre tanto las hormonas producidas naturalmente por las células de Leydig de los testículos y a veces también por el ovario (testosterona), como las sintetizadas industrialmente. Independientemente de su origen, ambas ejercen funciones androgénicas y anabolizantes.

Andrógenos naturales.

Se trata de las hormonas sexuales masculinas. En todas las especies animales, desde los peces a las personas, los andrógenos se sintetizan fundamentalmente en las células testiculares de Leydig, a partir del colesterol ligado a las lipoproteínas extracelulares de baja densidad. Además de testosterona, que es el andrógeno principal, en los testículos se producen igualmente, androstenodiona y deshidroepiandrosterona, ambas tienen una potencia androgénica muy inferior a la de la testosterona.

Los andrógenos actúan directamente en las células musculares, que son incapaces de convertir la testosterona en dihidrotestosterona además, su funcionamiento no está mediado por otras hormonas; por estas razones son anabolizantes. Desde hace años se sabe que la testosterona es anabolizante. Sin embargo, la hormona apenas se ha empleado, independientemente, como

promotor del crecimiento pero combinada con los estrógenos naturales o sintéticos ha dado buenos resultados.

Como en el caso de los estrógenos naturales, tampoco los andrógenos endógenos se tratarán en esta lección; en la bibliografía se citan varias revisiones sobre el tema.

Andrógenos sintéticos.

El primer compuesto de este tipo fue la trenbolona (o mejor acetato de trenbolona) sintetizada en Francia en 1967, donde se le denominó originalmente trienobolona. Por su comportamiento se trata de un auténtico anabolizante esteroideo. Bajo el nombre comercial de "Flinpix" se presenta en el comercio en tubos de plástico que contienen la dosis para un animal, 300 mg, distribuida en 15 comprimidos de 20 mg. Es inactiva *per os* y termolábil por lo que, una vez cocinada, los riesgos de residuos en la carne son mínimos para los consumidores. Se aplica en implantes subcutáneos (Bouffault y Willemart, 1983).

Como acetato, la trembolona se usa sola o combinada con otros anabolizantes. En los primeros ensayos franceses se comprobó que las vacas selectas ganaban un 27-30% más peso que los animales del grupo control y disminuían la grasa perirrenal. La eficiencia en la conversión del pienso aumentó un 22% (Best, 1972).

En otros experimentos se comprobó una mayor retención de nitrógeno y una menor excreción por la orina que en los animales del grupo control. En terneros los resultados han sido semejantes: mayor peso y menor contenido de grasa perirrenal que en los controles; en cambio en los toros son bastante controvertidos (Reynolds, 1980). Se sabe poco de los efectos de la trenbolona en el ganado lanar, pero los pocos estudios realizados indican que es un buen promotor del crecimiento, lo mismo que en los pavos.

La prohibición del empleo de xenobióticos como promotores del crecimiento animal en la UE no ha terminado con su empleo ilegal. Actualmente se utilizan fraudulentamente mezclas de varios anabolizantes que se encuentran a la venta en un floreciente mercado negro. La testosterona y también la nandrolona interfieren en la detección y estimación de la trembolona que

siguen utilizando ganaderos desaprensivos para engordar su negocio al margen de la ley. Otros compuestos utilizados con el fin de confundir a los analistas son etilestrenol, norboletona, estenobolona, bolasterona, etc.

Progestágenos naturales y sintéticos

Llamadas "hormonas de la gestación", algunas se emplean en medicina veterinaria, por ejemplo, progesterona, clormadinona, melengestrol y medroxiprogesterona, que, como acetatos (salvo la primera) y en combinación con los estrógenos o los andrógenos, se usan como promotores del crecimiento.

Aunque al principio la implantación de 60 mg de progesterona no dio resultado alguno en el crecimiento ponderal, después se comprobaría que el acetato de melengestrol, que es activo por vía oral, aumenta la eficacia de conversión del pienso y suprime el celo de las vacas. Se aprobó como anabolizante en EEUU en 1968. Se administra con el pienso en dosis de 0,25 – 0,50 mg/cabeza y día y debe observarse un tiempo de suspensión o retirada del medicamento de 48 horas antes del sacrificio.

EFECTOS DE LOS ANABOLIZANTES EN LA CALIDAD DE LA CARNE.

Como se indica al principio, en los últimos cinco lustros en todos los países industrializados se demandan canales menos grasas y cortes de carne más magros que los consumidos tradicionalmente. Esto se debe a la mala prensa de la grasa animal en relación con la patología ateromatosa humana y a la constante preocupación por el aspecto físico y por mantenerse esbeltos huyendo del sobrepeso y de la obesidad. En Finlandia, bajo la presión de las asociaciones de consumidores, han conseguido rebajar un 30% el contenido graso del magro de cerdo y en los EEUU entre el 15 y el 20% (McCracken, 1993). Las disminuciones grasas de la carne de vacunos, cerdos y lanares, alcanzadas en otros países, han sido del 6%, 23% y 9% respectivamente (Rose, 1990).

Mediante selección genética y cruzamiento de los animales, con una alimentación y alojamiento racionales y empleando ciertos productos farma-

cológicos, se ha conseguido reducir el contenido graso de las canales animales. Si bien todos los anabolizantes estudiados en este trabajo persiguen mejorar el crecimiento ponderal y la calidad de las canales animales no todos consiguen los mismos efectos dado que hay una serie de factores, que van del medio ambiente a las técnicas de explotación y cría animal, que influyen en los rendimientos de la canal y en la calidad final de la carne. Los principales son: especie, raza, sexo y edad animal, dosis de anabolizante administrada, vía de administración, etc.

El espacio disponible nos impide extendernos en estos aspectos por ello remitimos al lector interesado a las publicaciones de Price y Fenwick (1985), Enright (1990) y Etherton (1991).

MECANISMO DE ACCIÓN

Como tanto se ha insistido, los anabolizantes aumentan en el ganado la masa ponderal, la eficacia de la conversión o transformación del pienso en carne y la retención de nitrógeno. Por tanto incrementan la síntesis proteica sin modificar su degradación o catabolismo. Puesto que los músculos esqueléticos son la reserva proteica natural del organismo, es en ellos donde mejor se aprecia dicho incremento, de aquí que a los anabolizantes se les haya llamado también *miotrópicos* atendiendo a su principal sitio de acción o diana final.

Efectos directos e indirectos de los andrógenos.

La testosterona producida en los testículos pasa directamente a la sangre, donde se une a unas proteínas específicas, conocidas como globulinas ligantes de hormonas sexuales (SHBG). Estas proteínas tienen mayor afinidad por los esteroides que ninguna otra proteína plasmática y además, facilitan su entrada en las células de los tejidos diana. Una vez dentro de la célula, la testosterona se une a un receptor citoplasmático de naturaleza proteica. A continuación el complejo hormona-receptor penetra en el núcleo y se une a un receptor nuclear dejando libre el receptor proteico del protoplasma. Cuando esto ha tenido lugar, la hormona interactúa con la cromatina nuclear.

Las células musculares y en menor cantidad otros tejidos, también poseen receptores androgénicos, por lo que estas hormonas actúan directamente en ellas (Michel y Baulieu, 1980). Se ha comprobado que el estradiol tiene una afinidad por los receptores androgénicos específicos cinco veces menor que la testosterona, siendo aun menor la afinidad de la progesterona. La castración disminuye el número de receptores androgénicos mientras que la inyección de testosterona en las hembras los aumenta (Michel y Baulieu, 1983). Estos y otros estudios indican que los receptores celulares de andrógenos son distintos de los de estrógenos.

La respuesta de los músculos a los andrógenos varia de unos a otros, siendo los cervicales y los escapulares los que mejor lo hacen; son precisamente estos músculos los más ricos en receptores.

Además de los efectos directos en la musculatura esquelética, la testosterona, trenbolona y otros andrógenos modifican las concentraciones de otras hormonas circulantes de gran interés para el desarrollo animal, como hormona del crecimiento, hormonas tiroideas, insulina y glucocorticoides, alterando asimismo sus interrelaciones y metabolismo.

Galbraith y Berry (1994) han estudiado en corderos de 4 meses el papel de los andrógenos naturales (testosterona) y sintéticos (fenilpropionato de nandrolona y acetato de trembolona) en el crecimiento, actividad androgénica, peso del timo y receptores musculares de glucocorticoides. Para ello implantaron dos veces a los animales, a los 100 y 60 días antes del sacrificio, 50 mg de los andrógenos citados. La testosterona y el acetato de trembolona, pero no la nandrolona, mostraron una potente actividad androgénica ya que aumentaron el peso de la glándula vesicular accesoria. Los dos andrógenos sintéticos (trembolona y nandrolona) pero no el natural (testosterona) disminuyeron el peso del timo. También comprobaron en preparaciones de citosol del músculo glúteo de carneros, a los que se había implantado trembolona, una disminución de receptores de dexametasona. En una preparación semejante de corderos, a los que se hicieron implantes de testosterona, se comprobó una mayor capacidad ligante de dexametasona. Estos resultados concuerdan con el efecto reductor, bien conocido, de la degradación proteica que ejerce la trembolona y con el aumento, tanto de la síntesis, como de la degradación proteica muscular ejercido por la testosterona. Sin embargo, con una combinación de testosterona y nandrolona no se obtuvieron los mismos resultados. Por tanto hacen falta más estudios de este tipo con animales de

sultados. Por tanto hacen falta más estudios de este tipo con animales de distinto sexo, para comprender mejor los mecanismos moleculares subyacentes en el crecimiento de los rumiantes.

Efectos directos e indirectos de los estrógenos.

Su mecanismo de acción no se conoce tan bien como el de los andrógenos. Se sabe que en los músculos hay receptores estrogénicos, distintos de los androgénicos. Algunas publicaciones señalan que los estrógenos también se acoplan a los receptores de los andrógenos pero con menor afinidad (5-10 veces menor). A este respecto conviene señalar que los estrógenos naturales se unen a los receptores musculares, algo que no hacen los sintéticos como el DES; esto significa que unos y otros difieren en sus mecanismos íntimos de acción; tal vez los naturales actúen directa e indirectamente, mientras los sintéticos solo lo hagan por vía indirecta (Dixon, 1983).

Los efectos indirectos de los estrógenos están mediados por la secreción de HC y de insulina. Se ha visto que los animales tratados con estrógenos presentan lóbulos anteriores de la hipófisis de mayor peso que los controles; además contienen mayor cantidad de HC, algo que también ocurre con los niveles de insulina (Hancock y col., 1991). Posiblemente las mayores concentraciones de insulina se deben a la acción diabetógena por el aumento de la HC en los animales tratados con estrógenos.

Progestágenos

Se conoce bastante menos del mecanismo de acción de estas sustancias que en el caso de los estrógenos, ya que se han publicado muy pocos trabajos sobre su efecto en la musculatura. Sin embargo, se piensa que dada su semejanza estructural con los andrógenos y puesto que derivan de la nortestosterona, podrían interactuar con los receptores de los andrógenos; también podrían hacerlo indirectamente, vía la HC y la insulina. De todos modos conviene tener en cuenta que los efectos del acetato de melengestrol en el crecimiento son independientes de los que ejerce en los ovarios a consecuencia de la disminución de los niveles plasmáticos de cortisol y cortisona.

De lo expuesto sobre el mecanismo de acción de las sustancias anabolizantes esteroides se deduce, que a pesar de los muchos trabajos realizados, es más lo que se ignora que lo que se sabe. Se comprende que así sea, dadas sus diferencias en estructura química, metabolismo y farmacología. De otra parte son muchos los factores que influyen en sus propiedades farmacológicas: especie animal, raza, edad, sexo, características genéticas, alimentación, higiene de la granja, tratamientos profilácticos y terapéuticos recibidos, etc.

Fink Gremmels y Van Miert (1994) y Lone (1997) han estudiado el metabolismo y farmacocinética de los agentes anabolizantes.

METABOLISMO Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANABOLIZANTES

En los animales productores de alimentos, como en la especie humana, todos los fármacos que pretendan utilizarse en terapéutica, lo mismo que sus metabolitos y que los demás productos químicos empleados con fines zootécnicos, deben someterse a una serie de estudios farmacocinéticos y toxicológicos antes de que las correspondientes autoridades sanitarias aprueben su utilización.

En este trabajo no estudiaremos los esteroides naturales o endógenos, cuyas propiedades y farmacología pueden revisarse en los excelentes tratados hoy disponibles de Bioquímica, Farmacología, Endocrinología y Producción Animal. Por lo tanto nos limitaremos a una breve revisión de los esteroides xenobióticos.

Dietilestilbestrol. El DES ha sido muy empleado en producción animal y antes de prohibirlo (1979 en EEUU y dos años después en la UE) el 80% del ganado vacuno de engorde se implantaba con esta sustancia. Según la FDA en 1970 se utilizaron con este fin en EEUU 27.642 kg.

En estudios farmacológicos con DES marcado con ^{14}C se comprobó que con el aire expirado no se eliminaba $^{14}CO_2$. El ganado vacuno elimina por las heces de dos a tres veces más $^{14}CO_2$ que por la orina y las ovejas 14 veces más. También se ha visto que el 64% del ^{14}C aparece como DES y un 23% como 3-p-hidroxifenil-2-hexen-4-ona. Una mínima parte se identificó

como p-hidroxipropiofe -nona. Se comprobó igualmente que el DES se degrada en las heces, actividad que llevan a cabo las bacterias.

Zeranol. Según Sharp y Dyer (1972) cuando se implanta en la base de la oreja zeranol radioactivo (72 mg), la radioactividad se detecta en las heces hasta 90 días después del implante, mientras en la sangre no se detecta después de los 12 días. Las heces mostraban más radioactividad que la orina. Salvo en la bilis y en el páncreas (¡solo en un animal!) en ningún otro tejido se observó radioactividad. En ratas hembras el zeranol y la zearalenona son los residuos más abundantes ya que suponen, respectivamente, el 25% y el 30% del total.

Acetato de melengestrol (MGA). Se sabe muy poco del comportamiento de este compuesto en el ganado al que se administraba a dosis de 0,25-0,50 mg /cabeza y día. Cuando se suministra con el pienso varios meses a dosis de 0,5 mg por día y a continuación se sustituye por MGA tritiado o por ^{14}C-MGA el 87% de la radioactividad se elimina por las heces y el 13% por la orina.

Del hígado de los animales tratados se aislaron seis metabolitos distintos; ninguno superó la concentración de l pp millardo; la grasa contenía 5,6 pp millardo por lo que se ha considerado tejido diana; el riñón alcanzó 1-2 pp millardo y la musculatura mostró siempre los valores más bajos, en ocasiones menores que los de la sensibilidad del método (0,5 pp millardo) (Krzeminski y col., 1976).

Acetato de Trembolona. La implantación en vacas de 300mg de acetato de trembolona, marcada con tritio, en la base de la oreja o su administración por vía endovenosa (10 mg) sirvió para estudiar su farmacocinética en el plasma. Se comprobó que la hidrólisis del acetato de trembolona era muy rápida ya que después de 6 minutos de inyectada solo quedaba un 2% de la dosis administrada. En el caso del implante la liberación se realizaba lentamente *in vitro* e *in vivo* sobre el metabolismo, farmacocinética y residuos del acetato de trembolona (Evrard y col., 1987 y Evrard y col., 1989) la mayor parte de los residuos no pueden extraerse por estar unidos covalentemente a los ácidos nucléicos. Concluyeron que el empleo de acetato de trembolona podía considerarse seguro siempre que la cantidad total de residuos en forma de 17β-trembolona y 17α-trembolona no superaran, respectivamente, los 0,7 mg y los 7 mg.

Desde hace algunos años se ha estudiado el metabolismo de muchas otras sustancias que se emplean fraudulentamente en múltiples mezclas ilegales que se venden en el mercado negro. Entre ellas debe citarse la *nandrolona o 19-nortestosterona* (17β-19-nortestosterona), uno de los anabolizantes más populares para el engorde de vacunos y cerdos. Calvarese y col. (1994) han estudiado la farmacocinética de esta sustancia en presencia de *dexametasona*, otro anabolizante esteroideo. Vieron que los residuos de nortestosterona se detectaban en la orina hasta 14 días después de inyectada y en las heces hasta los 21. Su compañera de mezcla, la dexametasona, se detectaba hasta los 11 y 28 días.

RESIDUOS EN LOS ALIMENTOS

Son relativamente pocos los estudios realizados sobre el metabolismo de los anabolizantes esteroideos. De ahí la necesidad de investigar más profundamente en su conocimiento. Quizá la escasez de tales trabajos se deba a la falta de métodos suficientemente sensibles para poner de manifiesto concentraciones del orden de 10^{-12} picogramos. Otro aspecto que requiere más investigación son los primeros estadios del metabolismo secundario. Nos referiremos ahora a los principales anabólicos xenobióticos.

Derivados del estilbeno. El dietilestilbestrol, a pesar de estar prohibido en todo el mundo sigue empleándose fraudulentamente como se señaló en Italia, donde se detectaron alimentos infantiles contaminados con niveles altos de DES (Loizzo y Macri, 1983). Aunque según algunos estudios el DES administrado *per os* a los pollos no deja residuos, sus implantes los producen hasta 3 meses después de la implantación.

En el ganado vacuno la mayor cantidad de residuos ocurre en el hígado y riñones; su concentración muscular es mucho menor. Los niveles máximos acaecen en el lugar del implante pero cuando las muestras se toman a muy poca distancia de dicho sitio las concentraciones caen llamativamente (Karg y col., 1984).

El hexestrol se considera menos peligroso que el DES; comenzó a utilizarse en Europa en 1957, ahora y como él está prohibido desde 1981. Se administra por vía bucal. De todas las canales animales analizadas las de po-

llos son las que presentan concentraciones más altas de residuos. En los músculos, que son los tejidos con menor concentración de residuos, predomina el HEX libre (70% aproximadamente) mientras en el hígado y el riñón predomina la forma conjugada como glucurónido (70-80%). Su metabolismo es igual que el de otros estrógenos.

Zeranol. Son pocos los datos disponibles; los pocos con que se cuenta indican que son muy bajas sus concentraciones tisulares y que la repetición de los implantes no da lugar a mayores niveles. La concentración más alta se presenta a los 5 días después del implante y luego va descendiendo lentamente hasta el día 65. Los valores más altos, que nunca superan las pp millardo, corresponden al hígado. Sus principales residuos son, además del propio zeranol, la zearalenona y el taleranol (Lamming, 1987; OMS, 1988).

Acetato de trembolona. Se hidroliza rápidamente a β-trembolona y después pasa a 17α-trembolona que es su principal metabolito. En la musculatura la mayor parte de los residuos corresponden a la β-trembolona. Cuando se implanta combinado con estradiol (u otras sustancias) a una concentración de 200 mg por implante, el máximo nivel de residuos ocurre entre los 15 y 30 días, decayendo después progresivamente. La concentración máxima en el hígado es de 50 μg/kg y en la musculatura de 3 μg/kg. También se ha señalado que los residuos solubles suponen el 10% del total estando el resto ligados al tejido (es decir, no son extraibles con disolventes orgánicos). La ADI para la especie humana se ha fijado en 0-0,1μg/kg de peso corporal (FAO, 1988; OMS, 1988).

En las publicaciones de Farber (1991) y Meyer (1991), se tratan los residuos de otros xenobióticos prohibidos.

EFECTOS TOXICOLÓGICOS DE LOS XENOBIÓTICOS ANABOLIZANTES

Andrógenos, estrógenos y progestágenos, tanto naturales como especialmente xenobióticos, no están exentos de riesgos como indica la bibliografía científica, y aunque dentro de ella algunos trabajos están en favor del empleo del zeranol y del acetato de trembolona, son mayoría los que indican que deben evitarse. De hecho ninguna de estas sustancias puede emplearse indiscriminadamente dados sus efectos sobre la salud humana y animal y

sobre el medio ambiente, como recientemente ha recogido en su trabajo de revisión Mestres (2001).

Por lo que se refiere al DES, el más utilizado de los estrógenos xenobióticos, desde la década de 1940 se sospecha de su acción carcinogenética. Unos treinta años después se comprobaría que en las mujeres ocasiona teratogénesis, cáncer vaginal y carcinogénesis transplacentaria. En 1971 se comprobó que de ocho mujeres jóvenes (15-22 años) que presentaban adenocarcinoma vaginal, siete eran hijas de madres que se trataron con DES en su primer trimestre de embarazo por amenaza de aborto u otros problemas ginecológicos. En las últimas décadas del siglo XX se observó que el DES y sus metabolitos se unen a los receptores del estradiol. Al parecer la carcinogenicidad de estas sustancias implica su activación por los sistemas de óxido - reducción celulares.

La relación entre estrógenos y cáncer se ha sugerido múltiples veces y por ejemplo, Service señaló en *Science* en 1998 que, aparte de su acción promotora del crecimiento animal, también actúan como favorecedores del desarrollo canceroso y como mutágenos. Estudios epidemiológicos diversos han puesto de manifiesto la influencia de estas sustancias en tres de los cinco cánceres más frecuentes de la mujer: mamario, uterino y ovárico.

Ultimamente se ha llamado la atención sobre las anomalías observadas en los órganos genitales y en la fertilidad de los animales de vida acuática, originadas por los xenobióticos del ambiente, que se piensa que actuarían como alterantes del sistema endocrino (lo que conocen en los países de habla inglesa como *endocrine disrupters*). En peces, anfibios e incluso en mamíferos que pasan una gran parte de su vida en el agua, como nutrias, castores, desmanes y otros, además de pérdida de fertilidad se ha visto un mal funcionamiento del sistema inmune.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, no es de extrañar que el Consejo de la CEE prohibiese el empleo de los anabolizantes hormonales como promotores del crecimiento, primero en 1988 y de nuevo en 1991. En consecuencia se prohibió igualmente la entrada en los países miembros de la UE de carne hormonada procedente de países terceros. Los EEUU reaccionaron llevando a cabo un estudio, dirigido por el USDA, sobre el "impacto económico" de la prohibición en la CEE de los implantes animales de xenobióticos anabolizantes. De aquí derivó la llamada "guerra de la carne" entre los

EEUU y la UE. Los estadounidenses han defendido el empleo de los anabolizantes, salvo el DES y sus derivados, por las siguientes razones:

1. Las pérdidas de carne y por tanto económicas a que daría lugar tal prohibición.
2. Porque los residuos de las hormonas anabolizantes son tan bajos que no acarrean peligro para la especie humana.
3. Que tres de las hormonas naturales más utilizadas son las mismas que los correspondientes productos sintéticos.
4. Que las cantidades mayores o menores de residuos en la carne dependen sobre todo de la fase del ciclo reproductor en que se encontrasen los animales en el momento del sacrificio.
5. Que hay dos hormonas xenobióticas (zeranol y trenbolona) que no son mutágenas ni cancerígenas en el test de Ames.
6. Que el Comité Conjunto de Expertos de la FAO/OMS en Aditivos de los Alimentos estableció para la trenbolona una ADI de 0,1 μg/kg de peso y para el zeranol de 0,5 μg/kg, valores muy superiores a los alcanzados por sus residuos en la carne.

Sostienen, además, que la prohibición de estos promotores del crecimiento dará lugar a un comercio ilegal de éstas y otras sustancias que por otra parte serían implantadas o inyectadas por ganaderos y otras personas sin la debida titulación, lo que provocaría nuevos y peores problemas. Hoy son más de 40 solo los productos esteroideos de este tipo empleados como promotores del crecimiento.

β-AGONISTAS O AGENTES DE REPARTO

A raíz de la prohibición de las hormonas esteroideas como agentes promotores del crecimiento animal, comenzaron a popularizarse en todo el mundo los llamados “agentes de reparto” o β-agonistas, como sustitutos de los antitiroideos y de los compuestos hormonales. Se trata de los últimos productos que se han incorporado (por ahora) a la ya larga lista de promotores del crecimiento o anabolizantes. Son sustancias obtenidas por síntesis

química que se ligan a los receptores β-adrenérgicos celulares y actúan como los mediadores fisiológicos naturales; por lo tanto se parecen a la noradrenalina (norepinefrina) y adrenalina (epinefrina) no solo en su mecanismo de acción sino también en su estructura química, ya que se trata de análogos estructurales de la β-fenil-etanolanina (figura 1).

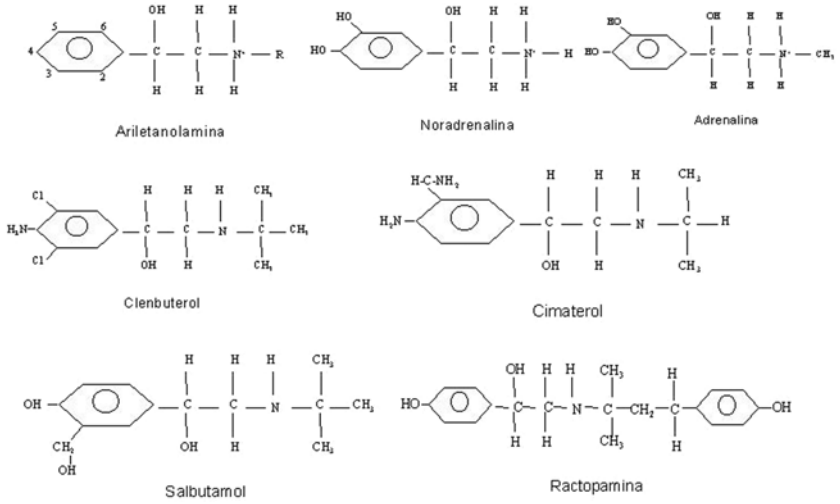


Figura 1. Fórmulas de la ariletanolamina, de algunos β-agonistas, y de los mediadores fisiológicos, noradrenalina y adrenalina.

Propiedades generales

Dependiendo de los radicales que ocupen las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de la ariletanolamina (ver *figura 1*) y de los sustitutos de R de la cadena se obtienen una serie de compuestos, como clenbuterol, cimaterol, salbutamol, metaproterol, terbutalina, mabuterol y otros; los tres primeros se han empleado como promotores del crecimiento (Sanz, 1995. Parte 1ª y parte 2ª).

Las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) son neurotransmisores simpáticomiméticos que provocan una inmediata adaptación del metabolismo a las situaciones de estrés (frío, calor, ruidos, luchas, miedo, etc.) para mantener la homeostasis del organismo. Además estimulan la lipólisis, con la consiguiente liberación de ácidos grasos, ejerciendo por otra parte un efecto

positivo en la retención de nitrógeno. Las células efectoras interaccionan por medio de los *receptores específicos* de su superficie celular.

Cuando las catecolaminas estimulan a los receptores adrenérgicos celulares se inician una serie de cambios en la membrana que van seguidos de una cascada de acontecimientos en el interior de la célula. Las sustancias que ponen en marcha la respuesta al estímulo se conocen como *agonistas* y las que la bloquean, impidiendo la interacción del agonista con el receptor, reciben el nombre de *antagonistas* o *agentes bloqueadores de los receptores*.

Al unirse los agonistas con los receptores β-adrenérgicos, el complejo resultante, agonista-receptor, activa a las proteínas G (o N) que son los principales mediadores de las respuestas adrenérgicas celulares. Las dos proteínas G mejor conocidas son la G_s y la G_i. La primera al activarse se une al trifosfato de guanina (GTP) que activa, a su vez, a la adenilciclasa, enzima que rinde adenosin monofosfato cíclico (cAMP). Se trata de una de las enzimas intracelulares más importante. Por su parte la proteina G_i inhibe a esta enzima.

Receptores adrenérgicos

Se conocen dos tipos de receptores adrenérgicos, el α y el β: Ambos tipos poseen agonistas y antagonistas específicos, lo que permite estimular o inhibir a un tipo sin afectar al otro. Tanto los receptores α como los β se dividen en subtipos que desempeñan distintas funciones; también éstos pueden activarse o inhibirse de forma diferencial.

Las funciones principales desempeñadas por los receptores α-adrenérgicos son vasoconstricción, relajación de la musculatura lisa y dilatación pupilar. En cambio los receptores β intervienen en la estimulación de la frecuencia y contracción cardiacas, vasodilatación, broncodilatación y lipólisis. En cualquier tratado moderno de fisiología o farmacología el lector interesado podrá ampliar detalles sobre los receptores.

Se conocen tres subtipos de receptores β adrenérgicos: β_1, β_2 y β_3. En la mayor parte de las células de los mamíferos se han encontrado receptores β-adrenérgicos, sin embargo, su distribución y sus proporciones respectivas varían de unos tejidos a otros dentro de cada especie animal. Su distribución

en el mismo tejido varía también de unas especies a otras, y por último, la secuencia de aminoácidos de los distintos subtipos de receptores cambia de unas especies animales a otras. Debido a estas variaciones los efectos farmacológicos observados tras la administración oral de un β-agonista adrenérgico son complejos y difíciles de discernir. Mersmann (1998) ha revisado la modulación del crecimiento animal bajo el efecto de los β-agonistas y los mecanismos de acción propuestos.

Agonistas β-adrenérgicos

Además de los agonistas β-adrenérgicos fisiológicos (noradrenalina y adrenalina) que circulan por la sangre, hoy se conocen cientos de moléculas sintéticas que pueden unirse a los receptores β-adrenérgicos; algunas de ellas son agonistas y otras antagonistas; las últimas se unen al receptor pero no activan la proteína G_s con lo que bloquean la función receptora. El interés por los agonistas y antagonistas de este tipo se debe, bien a que algunos estimulan específicamente a los receptores β-adrenérgicos de la musculatura tráqueo-bronquial, produciendo la relajación y dilatación de los conductos respiratorios (mejorando así los síntomas del asma), o bien a que cambian la función cardiovascular al disminuir la frecuencia cardiaca, la contractibilidad y la presión sanguínea.

Se necesita eliminar a los agonistas para que los receptores no permanezcan siempre activos. Noradrenalina y adrenalina son inactivados por la catecol-o-metiltransferasa, una enzima que metila los grupos hidróxilo del anillo (ver figura) y por la monoamino oxidasa que desamina al ligando (Landsberg y Young, 1992).

β-agonistas y crecimiento animal.

Cunningham demostró en 1965 que podía modificarse el crecimiento suministrando a los animales sustancias que directa o indirectamente cambian los niveles celulares de adenosin monofosfato cíclico (cAMP), por ejemplo, cafeína, teofilina, nicotina y epinefrina. Casi 20 años más tarde,

Ricks y col. (1984) señalaron que podía modularse el crecimiento de los animales suministrándoles con el pienso clenbuterol. En el ganado en crecimiento (vacuno, porcino, aviar y lanar) esta sustancia aumentó la masa muscular y disminuyó el contenido graso. En algunos casos aumentó igualmente la ganancia de peso y la eficiencia de la conversión del pienso en carne. En los años siguientes fue práctica corriente suministrar con el pienso a los animales éste y otros β-agonistas (cimaterol, ractopamina, salbutamol, etc) con resultados parecidos. Adelantemos ahora que el empleo como promotores de estas sustancias está prohibido en la UE y en EEUU.

Los efectos de los β-agonistas son menos manifiestos en los pollos que en los corderos, los cerdos ocupan a este respecto un lugar intermedio y el vacuno responde, poco más o menos, como los lanares. Posiblemente estas diferencias son consecuencia de que algunas especies animales (cerdos y pollos) se han seleccionado tanto, con vistas a mejorar su crecimiento, que prácticamente el margen de mejora que tienen es ya muy pequeño y está muy próximo al crecimiento máximo biológicamente posible (Mersmann, 1998). Otra posible razón sería que determinado agonista no fuera tan eficaz en unas especies como en otras; por ejemplo, porque no activara tan bien los receptores del tejido diana en una especie. Otras posibles razones serían que los receptores β-adrenérgicos de los tejidos se inactivasen rápidamente o que una especie animal tuviera un número limitado de los mismos con lo que disminuiría la respuesta al agonista. Por desgracia son muchos los factores tangibles e intangibles en los experimentos de crecimiento animal y en los ensayos farmacológicos para poder establecer conclusiones comparativas a partir de pruebas individuales.

Receptores β-adrenérgicos

Casi todas las células animales poseen receptores β-adrenérgicos en el plasma membranario; constan de una cadena lineal de más de 400 aminoácidos. El modelo propuesto pro Ostrowski y colaboradores (1972) y reproducido por Mersmann (1998), indica (*figura 2*) que siete dominios transmembranarios, relativamente hidrofóbicos, fijan el receptor al plasma de la membrana. Además, hay cuatro porciones extracelulares que sobresalen de la

membrana (tres bucles conectan los dominios transmembranarios adyacentes) y otras cuatro porciones intracelulares en el interior de la membrana (otros tres bucles conectan los dominios transmembranarios adyacentes). El sitio de unión del ligando es el centro de los siete dominios transmembranarios y en él están implicados aminoácidos de distintos dominios. Los lugares de interacción con la proteína G_s se localizan en ciertas zonas de los bucles 2, 3 y 4.

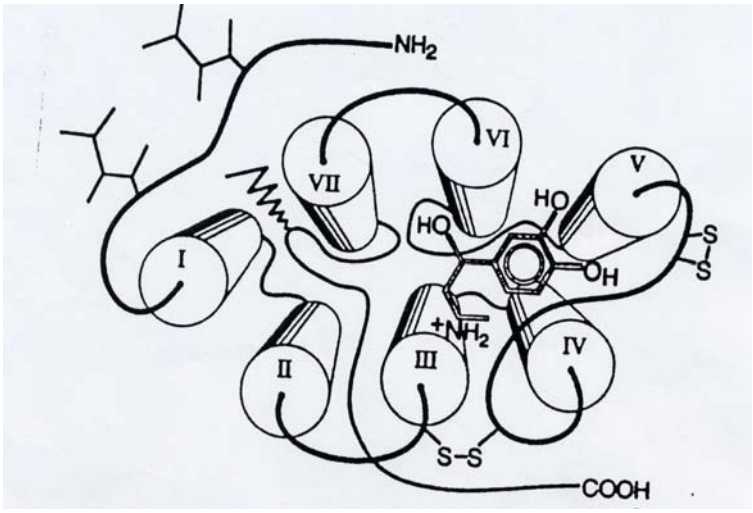


Figura 2. Estructura de un receptor β-adrenérgico. Se muestran sus siete dominios transmembranarios (cilindros), la norepinefrina (ligando), las porciones extracelulares (líneas gruesas en la superficie superior de los cilindros) y las intracelulares (líneas delgadas en la base de los cilindros). Fuente: Ostrowski y colaboradores (1992).

Para evitar la activación indefinida del receptor β-adrenérgico, o se elimina el agonista con mecanismos de "reabsorción" o degradación, o bien se inactiva por otros mecanismos. El receptor, después de unirse al agonista, puede fosforilarse por la acción de una quinasa específica que se localiza en determinados sitios del bucle 4 intracelular. La proteinquinasa A también puede fosforilizar al receptor. Este puede eliminarse de la membrana plasmática en condiciones de estimulación crónica que disminuyen la respuesta, al

reducir el receptor β-adrenérgico (Ostrowski y col., 1992; Kobilka y Hoffman, 1975).

En 1940-1950, al investigar las funciones que estimulan o inhiben la norepinefrina, epinefrina y sustancias análogas se demostró que había receptores α y β. Tanto la norepinefrina como la epinefrina estimulan ambos tipos de receptores, pero la epinefrina es más potente puesto que actúa a concentraciones menores. En los primeros años 70 se comprobó que había dos subtipos de receptores β: los β_1 y los β_2.

La norepinefrina es más activa en los β_1 que en los β_2. Este sistema de clasificación ha permitido una mejor comprensión de las complejas funciones adrenérgicas. Además puso de manifiesto que había lo que se han llamado "tejidos prototípicos", esto es, tejidos en los que hay casi exclusivamente receptores de un solo tipo; sirvan de ejemplo el tejido cardiaco de las ratas para las respuestas de los receptores β_1 y la musculatura traqueal de los cobayas para las de los receptores β_2.

Arch y Kaumann (1993) confirmaron que, como se sospechaba desde 1975, en los adipocitos de rata había un receptor adrenérgico distinto de los conocidos (β_1 y β_2); este nuevo receptor atrajo mucho la atención y fue objeto de muchos estudios por su efecto termogénico y por lo tanto por su importante papel potencial en la obesidad. Aunque se ha perdido el interés por su rol como responsable parcial de la obesidad humana, las investigaciones realizadas llevaron al descubrimiento del receptor β_3, un nuevo receptor que predomina en el tejido adiposo marrón y blanco de la rata. También se encuentra en otras zonas del organismo, como garganta, musculatura esquelética y músculo cardiaco. El receptor β_3-adrenérgico es farmacológicamente distinto de los otros dos subtipos y el cuarto bucle intracelular de su estructura proporciona pocos sitios para su inactivación por fosforilación (Giacobino, 1995; Langin y col., 1995). Aunque se conocen agonistas específicos de los receptores β_3, algunos antagonistas de los receptores β_1 y β_2 actúan como agonistas parciales (y a veces totales) de los receptores β_3. Sano y colaboradores (1993) y el grupo de Pietri-Rouxel (1995) han estudiado a fondo los β-receptores.

Mecanismo de acción.

Cualquiera que sea el mecanismo que se postule para explicar los efectos de los agonistas β-adrenérgicos, deberá tenerse en cuenta que se inicia con la activación de los receptores β y que continúa con la de las proteínas G_s que activan, a su vez, a la adenilciclasa que rinde AMP cíclico.

La distribución casi universal de los receptores β-adrenérgicos por todas las células de los mamíferos constituye el *milieu* en el que acaecen los complejos mecanismos de acción, que dependen de los subtipos de receptores β-adrenérgicos que se expresan en las distintas células y de la distribución del agonista por los diversos tejidos. El mecanismo *in vivo* de un agonista β-adrenérgico puede complicarse mucho por los efectos secundarios resultantes de las respuestas hormonales o fisiológicas de los numerosos tejidos a los que llega el agonista β-adrenérgico administrado. De todos modos su efecto siempre es consecuencia de la activación de los receptores β y no de ninguna función "mágica", como señala acertadamente Mersmann (1998). Dada la semejanza estructural de los receptores α y β adrenérgicos cabe que algún receptor α-adrenérgico sea activado (o inactivado) por un determinado agonista β. Esta posibilidad no puede excluirse por completo cuando se investigan los mecanismos *in vivo* pero es bastante improbable si se comprueba que *in vitro* el agonista carece de efectos en el receptor α.

Es posible igualmente que un agonista β-adrenérgico de una especie animal dada actúe como antagonista β-adrenérgico de otra especie y tejido (es decir, se una al receptor sin activar a la adenililciclasa). Por último, es difícil medir una pequeña alteración de la velocidad de una función metabólica durante los minutos u horas que dura el experimento; un cambio muy pequeño *in vivo*, durante las semanas o meses de administración del fármaco produciría grandes cambios en el tamaño de un músculo o de un depósito graso o en toda la actividad de un órgano.

Musculatura esquelética. Uno de los efectos más llamativos del suministro oral de agonistas β-adrenérgicos al ganado vacuno, porcino y ovino es el aumento de la masa muscular. Puesto que el crecimiento post-natal del músculo esquelético es, en parte, consecuencia de su hipertrofia, cabe esperar que se deba al aumento de la síntesis de proteína muscular, a la disminución

de la degradación o hidrólisis de la misma, o a una combinación de las dos, estimulada por el agonista β-adrenérgico. Estos aspectos los han tratado con gran detalle, entre otros, Kim y Sáinz (1992) y Sáinz y colaboradores (1993).

Tejido adiposo. Otro efecto de la administración oral de agonistas adrenérgicos es la disminución de la grasa de las canales de los animales de abasto. Los agonistas estimulan *in vitro* la degradación del triacilglicerol en células y tejidos obtenidos de varias especies animales e inhiben la síntesis de los ácidos grasos con el glicerol. No obstante, con ciertos agonistas y con adipocitos de determinadas especies se han obtenido resultados negativos. Hasta los agonistas que disminuyen el contenido graso animal al administrarlos con el pienso y que se unen a los β-receptores *in vitro* , en ocasiones apenas afectan a los adipocitos de la misma especie (Mills y Mersmann, 1995). El aumento de la concentración plasmática de los ácidos grasos sin esterificar, después de suministrar *in vivo* a los animales un agonista β-adrenérgico, sugiere la activación del sistema lipolítico del adiposito.

En los cerdos y en las vacas algunos β-agonistas elevan mucho la concentración plasmática de ácidos grasos sin esterificar. En las últimas y en las ovejas la respuesta a la administración crónica de agonistas no es tan clara. En síntesis y como señalan Oksbjerg y colaboradores (1996), los efectos de los β-agonistas en el tejido adiposo no son tan persistentes como en el muscular y en algunos casos resultan contradictorios.

Mersmann (1998) ha resumido magistralmente los distintos aspectos que aquí hemos tratado. Afirma que los agonistas β-adrenérgicos suministrados *per os* con el pienso estimulan los receptores β-adrenérgicos, aumentan la masa muscular y disminuyen el contenido graso de las canales de terneros, lechones, pollos y corderos. Puesto que los receptores β-adrenérgicos se encuentran en casi todas las células de los mamíferos, su mecanismo de acción, como promotores del crecimiento, es muy complejo. Con independencia de esta complejidad, el mecanismo de acción de un β-agonista adrenérgico en particular, en una determinada especie animal, implica su unión directa a los receptores β-adrenérgicos de la superficie de las células musculares y adipocitos. Las distintas especies animales muestran diferencias en la estructura y farmacología de los receptores β-adrenérgicos, en los subtipos que de los

mismos se encuentran en los diferentes tejidos y en el metabolismo y distribución de los diferentes agonistas β-adrenérgicos.

Además los β-agonistas poseen otros mecanismos de acción *in vivo*, menos directos, que contribuyen a los efectos que ejercen cuando se administran oralmente. Las personas interesadas en estas acciones deberían consultar las publicaciones de Zimmerli y Blum (1990), Yen y colaboradores (1991) y Thomas y colaboradores (1994).

β-AGONISTAS ADRENÉRGICOS Y METABOLISMO.

Los efectos de los β-agonistas en el metabolismo de las grasas son difíciles de definir: Por una parte, actúan *indirectamente* en la deposición grasa, al aumentar la velocidad metabólica y el gasto energético de los animales tratados y al disiparse con la termogénesis parte de la energía ingerida se evita la formación de grasa y por otra tiene lugar un *efecto directo* basado en el aumento de los niveles de AMP cíclico en el tejido adiposo. Como se indica más atrás, el ATP se transforma en AMP cíclico que activa la proteinquinasa que por fosforilación estimula a una lipasa intracelular que transforma los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Por lo tanto aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis. La importancia relativa de ambos efectos es difícil de cuantificar ya que los valores finales varían bastante en las pruebas *in vitro* e *in vivo* así como con el tipo de β-agonista utilizado y dosis empleada. También depende de la especie animal (Mersmann, 1989). La disminución de la lipogénesis no es tan clara, a pesar de que en algunos rumiantes se haya observado una menor producción de ácidos grasos a partir del acetato. De todas formas la caída de la lipogénesis es siempre menor que el aumento de la lipólisis.

Por lo que se refiere al metabolismo protéico, los animales tratados con β-agonistas, en comparación con los testigos sin tratar, aumentan la retención de nitrógeno. Un detalle digno de mención es que de todos los efectos ejercidos por los β-agonistas en los animales de abasto el que más persiste es el ejercido en las proteínas musculares. Como ya se ha señalado más atrás, aumenta la musculatura esquelética debido a la hipertrofia de las fibras musculares. La hipertrofia muscular se aprecia especialmente en los llamados

"músculos blancos" que abundan más en el cuarto trasero que en otras regiones. Por lo tanto se deja sentir más en los cortes comerciales de carne más apreciados (Sanz, 1995). La destrucción catabólica muscular disminuye al inhibirse las enzimas proteolíticas de los liposomas.

Los β-agonistas se conocen coloquialmente como "repartidores de energía" y "agentes de reparto" porque derivan los nutrientes energéticos del tracto gastro-entérico y del tejido adiposo a la síntesis láctea y a la hipertrofia muscular.

Factores que influyen en los efectos de los β-agonistas.

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los fármacos, incluidos los β-agonistas, se ven influenciadas por una serie de factores que influyen o modifican sus acciones, entre ellos, especie animal, raza, edad, forma y ruta de administración del producto, dosis, estabilidad en el pienso, etc. (Mersmann, 1998).

Cada *especie animal* varía en la distribución, especificidad y densidad de los receptores β celulares lo que depende fundamentalmente: 1) de la actividad lipolítica potencial de cada raza, 2) de la sensibilidad a la insulina y 3) de la variación en número y localización de los receptores. Respecto de la *edad* algunos investigadores admiten que el efecto de los β-agonistas es menor en los animales más jóvenes ya que poseen menor número de receptores que los adultos. Otros piensan que el mayor efecto en los animales viejos se debe a una menor secreción de hormona del crecimiento. También se ha visto, por lo que se refiere a la *alimentación*, que hay una interacción positiva entre β-agonistas y ración alimenticia hiperprotéica a la que generalmente se someten los animales de abasto antes de su sacrificio. En relación con el *tiempo de exposición* se ha visto que prolongar el suministro de β-agonistas disminuye mucho los receptores β de las células por lo que se saturan pronto. De aquí que se haya afirmado que a mayor tiempo de exposición, menor efecto (López Bote y col., 1987). En la *tabla 3* se indican de forma resumida los efectos más sobresalientes de los β-agonistas en las especies de abasto.

Administración y empleo.

La ventaja práctica del empleo de los β-agonistas como agentes de reparto estriba en que son activos *per os* y por ello pueden utilizarse mezclados con el pienso. En ocasiones también se aplican como implantes subcutáneos de liberación retardada. Se han suministrado a terneros, corderos, cerdos y aves a dosis de 5-10 veces mayores que las terapéuticas (0,8 μg/kg de peso vivo), esto es, unos 5 μg/kg dos veces al día, lo que equivale en el pienso a 0,25-10 ppm, dependiendo de la especie animal y del compuesto empleado. La dosis para cerdos es de 1 ppm en el pienso, en los corderos de 2 ppm y en los terneros de 2-4 ppm. En cambio la dosis de cimaterol para los últimos es de 5 ppm.

TABLA 3

Aumento (en porcentaje) del rendimiento de las especies de abasto tratadas con beta-agonistas.

Determinaciones	Vacunos	Lanares	Porcinos	Aves
Ganancia de peso	5	15	5	2
Ingesta de pienso	-9	-2	-3	-1
Eficacia del pienso	15	15	6	2
Rendimiento a la canal	6	6	1,5	1
Grasa de riñonada	-35	-30	-15	_
Carne magra de la canal	15	10	7	2
Grasa de la canal	-30	-25	-25	-7
Superficie del M. dorsi	40	25	8	_

* De Peters (1989). Vet. Rec., April 22nd, 417:420

Según Heinrich y col. (1991) la absorción del clenbuterol es rápida; entre 20-60 minutos después de administrado por vía oral ya se detecta en el

plasma. A las 7 horas alcanza una meseta de 0,5 ng/ml el primer día, el tercero llega a 7 ng/ml y el día 21 todavía alcanza 1,1 ng/ml. Las concentraciones urinarias son unas 40 veces mayores que las plasmáticas. La eliminación del clenbuterol por la orina es muy rápida al principio (10 horas de semivida), pero después se lentifica mucho (2,5 días de semivida aproximadamente).

La concentración de clenbuterol en los ojos de los animales tratados con este agonista (*tabla 4*) es unas 107 veces mayor que la del plasma de los mismos animales (1,1 ng/ml, de media) a los 21 días después de su aplicación. La eliminación del clenbuterol de los ojos es muy lenta: después de 3,5 días de suspendido el tratamiento todavía permanecía en los ojos un 49% de la concentración presente antes de la retirada del agonista y a los 14 días de suspensión persistía todavía un 13%. Por ello Heinrich y colaboradores escribieron en 1991: "...los resultados negativos de los análisis de los ojos garantizan, casi con toda certeza, que los tejidos comestibles carecen de residuos."

TABLA 4

Contenido de clenbuterol de diversos órganos bovinos

Órgano	Sin suspensión medicamentosa	A los 14 días de retirado el clenbuterol
Pulmón	76 ng/g	< 0,08 ng/g
Hígado	46 ng/g	0,6 ng/g
Ojo	118 ng/g	15,1 ng/g

Efectos de los β-agonistas en las especies de abasto

Son muchos los investigadores que han estudiado el efecto de los β-agonistas en los animales de matadero, habiéndose observado ciertas diferencias debidas a variaciones metabólicas específicas. También han

comprobado que las hembras son más sensibles a los efectos de los agonistas que los machos enteros o castrados. Generalmente modifican la composición de la canal al disminuir su contenido graso y aumentar su masa muscular. Además los animales vivos aumentan su ganancia ponderal y el índice de conversión del pienso en carne (Cruz, 1990).

En porcinos. Cuando se añade al pienso 1 ppm de clenbuterol la ganancia en peso de los cerdos mejora aproximadamente un 10%, el índice de conversión casi un 10%, la retención de nitrógeno sobre un 25% y la carne magra de la canal un 2%; al mismo tiempo la grasa disminuye un 3% aproximadamente y el peso del pernil se incrementa otro 10%. Todos estos valores corresponden al final del periodo de engorde. Con el cimaterol se han alcanzado resultados similares.

El salbutamol incrementa el peso en un 8%, mejora un 10% el índice de conversión del pienso y la carne magra de la canal en un 2-3%, lo que se acompaña de una disminución de la grasa: el grosor del tocino dorsal disminuye un 20% y la grasa total de 6 a 11%. Los efectos de la ractopamina a una dosis de 20 ppm en el pienso se traducen en un aumento de peso de casi el 15%, un incremento del índice de conversión del pienso del 20% y una disminución de la grasa del 10%

En bovinos. El efecto de los β-agonistas varía en estos animales dependiendo de la edad (Beermann, 1994). En los lactantes ni aumenta el peso, ni mejora el índice de transformación pero hay una mayor retención de nitrógeno y un mayor rendimiento a la canal. En novillos de cebo, tanto el clenbuterol como el cimaterol mejoran el peso final y se han citado casos de hasta un 30% de aumento, lo que parece un poco exagerado; las mejoras en el índice de conversión del pienso llegan al 20%. La calidad de la canal también mejora: su rendimiento aumenta hasta un 8%, la grasa disminuye entre un 25 y un 40% y la proporción de carne aumenta. La superficie al corte transversal del músculo *L. dorsi* puede ser un 11-17% mayor.

En ovinos. Tanto con clenbuterol como con cimaterol en los corderos se han señalado aumentos del peso final de hasta el 24%, un mayor rendimiento a la canal y un aumento de hasta el 40% de la superficie de carne del lomo y de los músculos del cuarto trasero. Los depósitos subcu-

táneos y abdominales de sebo bajan de un 20 a un 27% y a veces hasta un 36% (Anderson y col., 1991).

En pollos broiler. En estos animales el cimaterol es más eficaz que el clenbuterol; su efecto es mayor al final del cebo pero los resultados son, en conjunto, inferiores a los alcanzados en los mamíferos: Un incremento del peso final no mayor del 3-4%, una mejora del índice de transformación de pienso del 3-8% y un aumento de rendimiento a la canal del 0,3%.

Modificaciones inducidas por los β-agonistas en la composición y calidad de la canal.

Como ya se ha dicho, la inclusión de β-agonistas en la ración alimenticia de los animales origina tres hechos fundamentales:

1. El aumento de la acreción de proteína en la canal (alrededor del 15%).
2. La disminución de la grasa total (un 18% aproximadamente).
3. Un aumento del contenido acuoso de la carne.

En el peso vivo de los animales tratados y testigos no se apreciaron diferencias significativas, sin embargo, mejora el rendimiento a la canal de los primeros. La hipertrofia muscular da mejor aspecto a la conformación de la canal, lo que determina un mayor valor comercial de la misma (hasta un 25% más). Ello se debe al aumento del diámetro de las fibras musculares esqueléticas del tipo II, es decir, glucolíticas. De aquí que sean especialmente afectados los músculos en los que predominan estas fibras, principalmente los del tercio posterior y el lomo.

El desarrollo muscular del cuarto trasero es muy evidente en los corderos tratados con β-agonistas y la superficie de corte del *L. dorsi* a nivel de la 12ª-13ª costilla está aumentada en una proporción que varía con la raza, con el β-agonista utilizado y con la dosis. Ni la longitud de los huesos ni la canal, como un todo, se ven afectadas al tratar los animales con β-agonistas.

La disminución de la grasa se deja sentir en el depósito subcutáneo y en los acúmulos renales, pelvianos y cardiacos. La grasa intramuscular

aunque también disminuye lo hace en menor grado, gracias a lo cual la carne presenta una palatabilidad comparable a la de los animales sin tratar. Otra consecuencia de la pérdida parcial de grasa intramuscular es el aumento de la resistencia de la carne a la cizalladura, determinada por el aparato de Warner-Blatzer. Cuando la disminución de la grasa intramuscular es mayor de 2,5% se aprecia en la carne más dureza a la masticación (Chwalibog y col., 1996).

En los animales tratados con β-agonistas están disminuidos los niveles de glucógeno muscular por lo que la caída del pH de la carne *post-mortem* no baja tanto como la de los animales sin tratar. Esto influye de dos formas en la capacidad de retención de agua de la carne; de una parte a mayor pH mayor carga neta y por tanto, mayor porcentaje de agua inmovilizada, pero de otra si el pH no baja suficientemente no se liberan catepsinas, enzimas responsables de la acción proteolítica, por lo que el músculo seguirá ligando agua durante su conversión en carne. Por ello en algunas pruebas realizadas con ganado vacuno se ve los primeros 6 días un aumento significativo del goteo de las canales de los animales tratados con cimaterol. La jugosidad de la carne no es afectada significativamente por los β-agonistas ingeridos por los animales que la produjeron.

INTOXICACIONES HUMANAS POR LA INGESTIÓN DE HÍGADO DE ANIMALES TRATADOS CON CLENBUTEROL

Los primeros casos de intoxicación humana por el consumo de hígado de animales tratados con clenbuterol son posiblemente los que acaecieron en 1989 en las provincias de Córdoba y Vizcaya en los meses de octubre y noviembre (Anónimo, 1990). Sin embargo el brote más llamativo fue el que se extendió de marzo a junio de 1990 por 8 comunidades autónomas y afectó a 43 familias con un total de 135 casos.

Desde entonces todos los años se han detectado en los mataderos españoles algunos animales tratados con β-agonistas e incluso se llegó a descubrir algún laboratorio clandestino de fabricación de clenbuterol (Sanz, 1995). El brote de 1990, perfectamente descrito por el *Boletín Epidemiológico Semanal*, del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto

de Salud "Carlos III", se debió al consumo de hígado de vacuno de animales tratados con clenbuterol y se caracterizó por la aparición brusca, después de un periodo de latencia de media a seis horas, de un cuadro clínico muy típico: los enfermos presentaban palpitaciones, taquicardias que se acompañaban frecuentemente de nerviosismo, cefalea y mialgias. Este cuadro tenía una duración media aproximada de 40 horas (rango 8-96 horas), tuvo un pronóstico leve y no produjo defunción alguna, ni efectos nocivos colaterales. Los principales síntomas de intoxicación son los que se indican en la *tabla 5*. Los dos brotes principales se situaron en dos territorios epidémicos distintos, el primero, que tuvo lugar del 22 de marzo al 4 de abril, se localizó en Asturias, León y Palencia y el segundo en Madrid y Toledo, del 22 de mayo al 17 de junio. Además de las provincias citadas, también presentaron casos aislados otras seis más.

En enero – febrero de 1992 aparecieron nuevos brotes de intoxicación en Cataluña, País Vasco y Mallorca, con un total de 200 casos, lo que convierte a estos brotes en los más numerosos de cuantos se han atribuido al clenbuterol. Su sintomatología era una réplica de la descrita y la fuente del clenbuterol responsable fue doble: laboratorios clandestinos ubicados en Cataluña e importaciones ilegales de Francia y Holanda.

TABLA 5

*Síntomas de la intoxicación por consumo de hígado con Clenbuterol**

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Temblores	123	91
Taquicardia	105	78
Nerviosismo	87	64
Cefaleas	71	53
Mialgias generalizadas	56	41
Mialgias periorbitales	46	34
Mareos	13	10
Náuseas	25	19
Vómitos	16	12
Astenia	22	16
Fiebre	11	8
Escalofríos	10	7

* *Bol. Esp. Semanal* nº 1859

CONTROL DE RESIDUOS DE XENOBIÓTICOS EN LOS MATADEROS.

El objetivo principal de la inspección sanitaria de la carne es garantizar que sólo lleguen al consumidor productos salubres, es decir, los que reúnen unas condiciones higiénico sanitarias que los hacen "aptos para el consumo". La incapacidad de la inspección tradicional para poner de manifiesto

la presencia de residuos xenobióticos en la carne ha obligado a implantar lo que se conoce ahora como inspección integral (Goodhand, 1983). Se trata de vigilar todas las etapas de la producción cárnica, prestando más atención a las medidas preventivas y al autocontrol ganadero que a la imposición de sanciones, cuando los ensayos o análisis finales de las muestras revelan la presencia en ellas de compuestos prohibidos o que superan los niveles autorizados.

Parte fundamental de la inspección integral es el Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos (APPCC). Este sistema se basa en la identificación de los peligros sanitarios asociados a cada fase del proceso productivo y en la implantación de medidas preventivas y de supervisión en cada una de ellas, de manera que toda la producción esté bajo control y no se dependa del análisis de los productos finales para asegurar la calidad de los productos terminados (NACMCF, 1993). El sistema APPCC consta de cuatro fases: (1) examen del animal *in vivo* y de las explotaciones ganaderas, (2) vigilancia del sacrificio y carnización en el matadero, (3) inspección del almacenamiento, distribución y venta y (4) manipulación en el hogar o en establecimientos de restauración.

Explotaciones ganaderas y animales vivos.

La mayor parte de los residuos de xenobióticos llegan a los animales en la propia explotación ganadera, siendo las principales fuentes de contaminación los pastos, piensos, agua de bebida y la administración de promotores del crecimiento y de medicamentos (Pullen, 1990). Por ello, el control de residuos ha de comenzar en la propia explotación, donde son fundamentales el control de calidad y composición de los piensos y del agua de bebida así como la utilización correcta de los medicamentos veterinarios. La legislación de la UE (CEE, 1995) ha establecido los productos destinados a la alimentación animal para prevenir los riesgos que pueden suponer para la sanidad animal, salud humana y medio ambiente. De aquí la necesidad de vigilar su calidad microbiológica y físico-química.

La única forma de prevenir, diagnosticar y tratar adecuadamente las enfermedades de los animales en las explotaciones ganaderas es manteniendo una vigilancia permanente de los mismos. El veterinario procu-

rará diagnosticar lo antes posible las enfermedades y elegirá los medicamentos, dosis y pautas de administración más convenientes. Asimismo controlará la correcta aplicación de los tratamientos para que los residuos de los compuestos activos de los tejidos animales cumplan las exigencias legales y no supongan ningún peligro para la salud del consumidor. Sin embargo, con demasiada frecuencia son los propios ganaderos, aconsejados por otros colegas o por personas vinculadas a la distribución de productos farmacéuticos, quienes administran a los animales todo tipo de compuestos (Buxadé, 1995).

Para evitar el uso incontrolado de medicamentos veterinarios, la legislación española y comunitaria (Presidencia del Gobierno, 1995; Directiva 90/667/CEE del Consejo de 13/12/90, DOCE L 373 de 31/12/90) exigen la emisión de la correspondiente receta veterinaria para la adquisición de medicamentos destinados a los animales de abasto. Además, los veterinarios encargados del control sanitario de la explotación llevarán un libro registro donde se detallen las fechas y naturaleza de los tratamientos prescritos y la identidad de los animales tratados así como los plazos de retirada o suspensión medicamentosa, durante los cuales no podrán sacrificarse para consumo humano. Los animales destinados al sacrificio en mataderos irán acompañados de un certificado sanitario en el que se hagan constar los datos de interés para la inspección, junto con los resultados de las pruebas realizadas en vivo para la detección de enfermedades y de residuos de sustancias tóxicas (Labie, 1993).

Para realizar un seguimiento individualizado de los animales desde su nacimiento hasta que se sacrifican en el matadero hay que disponer de un sistema eficaz de identificación animal. La Directiva del Consejo de la CEE (1992) estableció la obligación de identificar a todos los animales de abasto, mediante crotales o tatuajes, y de registrar sus movimientos o cambios de explotación. Hoy se dispone de *microchips* que llevan en su memoria un código de identificación que puede leerse con sistemas electrónicos que envían las lecturas a un ordenador conectado a una base de datos, donde se registran los referentes a la identidad del animal y otros relativos a su cría, historial clínico, medicamentos y vacunas recibidas, etc. (Paardekooper y col. 1994). Toda esta información es de gran utilidad para el matadero. Además, permite incluir en cada historia animal los

resultados de su inspección en el matadero. Así se puede conocer el estado sanitario de una explotación o zona de producción y adoptar las medidas que permitan mejorar la calidad higiénico-sanitaria de la carne producida.

Vigilancia del sacrifico y carnización.

La inspección veterinaria en el matadero sirve, entre otras cosas, para sospechar de la presencia de residuos de posibles tratamientos ilegales. Los criterios utilizados para considerar sospechoso a un animal o a un grupo de animales durante su inspección *ante mortem* y *post-mortem* incluyen los antecedentes de la explotación de que proceden, la homogeneidad del lote, el comportamiento de los animales, su conformación anatómica respecto de la raza, edad, sexo, etc. y la presencia de lesiones por implantes o inyecciones, el color y el grado de engrasamiento de la canal.

Si como consecuencia de la inspección se sospechara de la aplicación a los animales de tratamientos ilegales, se tomarían las muestras necesarias para el análisis y se mantendrían en consigna los animales y sus canales y vísceras hasta que los resultados de laboratorio confirmen o desestimen la sospecha (Pullen, 1990). La utilización en el matadero de técnicas rápidas de análisis, como las inmunológicas, visualizadoras de imágenes, equipos automatizados y otros, permite una mejor selección de los animales sospechosos (Ellis, 1994).

Inspección del almacenamiento, distribución y venta.

Si bien la mayoría de los residuos llegan a la carne antes del sacrifico de los animales, también puede contaminarse durante el almacenamiento, distribución y venta. Durante estas operaciones puede contaminarse superficialmente con una gran variedad de productos tóxicos, como detergentes, desinfectantes, lubricantes de la maquinaria, fugas de los agentes refrigerantes, combustibles y productos de combustión de motores, etc.

Muchos de estos compuestos originan alteraciones llamativas en las características organolépticas de la carne, mientras otros pasan inadvertidos para el consumidor. De aquí que se procure en todo momento evitar que la carne contacte con tales productos (García y col., 1997).

Medidas complementarias.

Otras medidas que contribuyen a reducir la presencia de residuos en los productos cárnicos son:

a) La creación de bases de datos que proporcionan información farmacológica y de normas legales sobre medicamentos, agentes de limpieza y desinfección de locales y otros compuestos químicos.
b) La elaboración de programas de formación continuada de ganaderos y otras personas implicadas en la producción cárnica.
c) El establecimiento de convenios en la Administración estatal o autonómica y la industria cárnica para fomentar la implantación de controles voluntarios que detecten la presencia de residuos en la carne.

A estas bases o bancos de datos se recurre para consultar sobre las condiciones de utilización de ciertos fármacos, sobre límites máximos de residuos autorizados, o sobre los periodos de suspensión o retirada medicamentosa aplicables después de la administración irregular de un fármaco (dosis diferentes o especies animales distintas de las indicadas en prospectos y *vademeca*), o de un contacto involuntario con ciertas sustancias (Riviere, 1991).

En la actualidad tanto los EEUU como la UE cuentan con bancos de datos de este tipo que pueden consultarse por Internet. El del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Unión Europea se basa en los informes toxicológicos de dicho comité para establecer los límites máximos de residuos autorizados de los productos que interesan a la sanidad animal. También se puede consultar el FARAD (*Food Animal Residue Avoidance Databank*) elaborado por el Departamento de Agricultura de los EEUU (USDA), al que se accede en la dirección http://www.reeusda.gov/agsys/adds/farad.hatm.

El objetivo de los programas de formación continuada es instruir a los ganaderos en las prácticas correctas de higiene animal y en el manejo de los animales y mostrarles las situaciones en las que podrían originarse residuos; se hará énfasis en los beneficios de la aplicación de medidas preventivas y no sólo correctoras de la salud animal (Brett, 1955).

Otra medida interesante en el terreno de la prevención de residuos en la carne es el establecimiento de convenios entre la Administración y los ganaderos, en los que éstos asuman voluntariamente garantizar una carne libre de residuos a cambio de que se les permitirá hacerlo constar en el etiquetado. Dentro de estas actuaciones se encuentran las llamadas *denominaciones o marcas de calidad* cuya implantación está alcanzando gran éxito en la UE debido a que los consumidores están dispuestos a pagar un precio superior por un producto que ofrezca una mayor garantía de calidad (Lister, 1995). La producción de carne protegida por una marca de calidad implica el cumplimiento de unas condiciones dirigidas a garantizar la obtención de un producto homogéneo, seguro y agradable a un coste razonable.

Los Consejos Reguladores de cada denominación o marca de calidad exigen y controlan el cumplimiento de las normas establecidas, tanto por parte de los ganaderos, como de los mataderos, salas de despiece y establecimientos de venta. No obstante, los veterinarios oficiales puede visitar las explotaciones sin previo aviso, reconocer a los animales y tomar muestras aleatorias para investigar la presencia de residuos. En Europa hay actualmente muchas marcas de calidad, cada una con su reglamento específico.

PLAN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN DE RESIDUOS (PNIR)

El control eficaz de los residuos de la carne requiere la existencia de un marco legal de referencia que establezca los criterios a seguir. Esto es lo que hace la Directiva 96/23/CE (1996) que contiene las directrices elaboradas por las autoridades sanitarias de la UE en materia de inspección de residuos. Señala las sustancias objeto de investigación y las estrategias de muestreo para el control de residuos en los animales de abasto y en sus carnes, en las aves de corral, en los animales de acuicultura, en la

carne de conejo y de caza y en la leche, huevos y miel. Asimismo designa un laboratorio comunitario de referencia para cada grupo de sustancias objeto de investigación y las medidas aplicables cuando se detecten compuestos no autorizados o se superen los límites máximos de residuos permitidos (LMR). Las sustancias objeto de investigación se dividen en dos grupos o categorías:

- Grupo A, trata de los anabolizantes y sustancias no autorizadas; comprende los estilbenos, sus derivados, sales y ésteres; los antitiroideos, hormonas esteroides, lactonas del ácido resorcílico (incluido el zeranol), los β-agonistas y las sustancias que debido a su peligrosidad, como los nitrofuranos y el cloranfenicol, no se les puede asignar un número máximo de residuos en los alimentos de origen animal.
- Grupo B, incluye los medicamentos veterinarios y otras sustancias y contaminantes ambientales. La vigilancia de los medicamentos veterinarios se realiza para conocer si los tratamientos se han aplicado correctamente o si, por el contrario, no se han respetado las dosis y periodos de espera o retirada necesarios para eliminar los residuos de los tejidos animales. Las sustancias antibacterianas constituyen un apartado independiente dentro del grupo de medicamentos veterinarios, debido a su amplia utilización. Otros medicamentos que se citan son antihelmínticos, anticoccidianos, carbamatos y piretroides, tranquilizantes y antiinflamatorios no esteroideos.

En un tercer grupo de residuos se incluyen las sustancias y contaminantes medioambientales, como compuestos organoclorados, organofosforados, elementos químicos, micotoxinas y otros. Para muchos de estos compuestos se han establecido LMR en los alimentos de origen animal.

Respecto de las estrategias de muestreo se establecen dos situaciones: 1) Cuando los servicios veterinarios sospechan que un animal, o un grupo de animales se ha sometido a un tratamiento prohibido o no autorizado y 2) cuando se administra a los animales tratamientos autorizados pero sin respetar los tiempos de retirada o de suspensión medicamentosa. En el primer caso se comprobará, como siempre, la do-

cumentación que acompaña a los animales, se levantará acta de la actuación por el veterinario oficial, se tomarán muestras por triplicado para los análisis inicial, contradictorio y dirimento y la canal o los despojos de los animales se mantendrán en consigna. En el segundo supuesto se retrasará el sacrificio para dar tiempo a la eliminación de los residuos, o bien se sacrifican los animales y su carne y despojos se declararán no aptos para el consumo si se confirma la sospecha.

Siempre que se sospeche de la administración de sustancias prohibidas se tomarán muestras para el análisis, no sólo del animal afectado sino también de los que permanezcan en su granja o explotación y de los piensos y bebidas que se suministran a los animales. Con ello se pretende averiguar la presencia de productos no autorizados y los animales a los que se administran.

La directiva establece el número mínimo de animales de los que se tomarán muestras, de acuerdo con la especie animal y el producto prohibido, si bien se autoriza a los estados miembros a que establezcan la toma de muestras como mejor se ajuste a su situación particular.

Las directivas de la UE sobre control de residuos buscan potenciar los sistemas de autocontrol de productos y demás personal del sector ganadero para que asuman una mayor responsabilidad en lo que atañe a la inocuidad y calidad de la carne ofrecida a los consumidores. Por ello no se limitan sólo a la vigilancia de la carne en el matadero, sino que exige que los estados miembros regulen las medidas necesarias para establecer en los establecimientos y granjas de cría la presencia de residuos. Los controles en estos establecimientos se extenderán, además de a los animales vivos, a sus excrementos y líquidos biológicos, al agua de bebida y a las zonas donde se albergan o mantienen los animales.

Sistemas de investigación de residuos.

Los residuos se encuentran en la carne y sus productos en concentraciones muy bajas, ng o mg/kg, pero en ocasiones no se superan ni siquiera los pg/kg, de aquí que deban utilizarse métodos de gran sensibili-

dad; aunque en los alimentos pueden encontrarse residuos muy variados, los métodos utilizados para su identificación y cuantificación son, principalmente tres: cromatográficos, inmunológicos y microbiológicos (y combinaciones de los mismos).

Para la elección del método analítico debe tenerse presente que el retraso en el dictamen del laboratorio puede ocasionar graves daños económicos ya que canales y despojos sospechosos deben esperar en consigna hasta conocer los resultados. De aquí la necesidad de obtener resultados fiables lo antes posible y siempre antes de que las canales abandonen el matadero.

Los sistemas de investigación de residuos han sido objeto de múltiples trabajos; a los lectores interesados les recomendamos la lectura de los de Ellis (1994), Calderón y colaboradores (1996), Degand y colaboradores (1996), García y colaboradores (1997) y Kuch y Ballschmiter (2000).

A MODO DE RESUMEN.

La producción animal cuenta actualmente con una tecnología apenas imaginable en la ganadería de mediados de siglo pasado. A ello han contribuido, entre otros factores, una mejor sanidad animal, la disponibilidad de razas animales selectas y especializadas en la producción de carne o leche, una alimentación ganadera más racional, mejores alojamientos y manejos animales y el empleo de fármacos y otros productos químicos (xenobióticos) que se incorporan a los piensos con fines sanitarios y para mejorar el rendimiento animal. Algunas de estas sustancias dejan residuos en sus tejidos y otras son inequívocamente peligrosas para la salud de quienes las ingieren.

De otra parte, los xenobióticos legalmente permitidos pueden ser nocivos si se emplean a dosis superiores a las autorizadas o si no se respetan sus periodos de suspensión o retirada. La UE es muy restrictiva en el empleo de estos compuestos. Además la selección genética animal no solo ha mejorado el rendimiento de los animales de abasto, sino que ha puesto a disposición de los consumidores canales animales con menores

proporciones de hueso y grasa y por tanto, más musculosas. De aquí que se piense que éste es el camino ideal que debe seguir la industria animal. De hecho ya hay asociaciones ganaderas que garantizan y ofrecen a la venta carne y productos cárnicos de gran calidad comercial y libres de residuos de xenobióticos.

La administración del Estado con la "inspección integral", el sistema APPCC, la "trazabilidad" cárnica y el Plan Nacional de Investigación de Residuos, está poniendo orden y barreras al comercio cárnico y ganadero que tantos problemas creó en la última década.

BIBLIOGRAFÍA

(1) ALEKSHUN, M.N. Y LEVY, S.B. (2000). Bacterial drug resistance: response to survival threats. En Storz, G. y Hengge, R. (eds.). *Bacterial stress responses*. ASM Pres. Washington, D.C. Págs. 323-366.

(2) ANDERSON, D.B., VEENHUIZEN, E.L., JONES, D.J., SCHROEDER, A.L. Y HANCOCK, D.L., (1991). The use of phenethanolamineto reduce fat and increase carcass leanness in meat animals. En Haberstroh, C. y Morris, C.E. (eds.). Fat and Cholesterol Reduced Foods: Technologies and Strategies. *Advances in Applied Biotechnology Series*. Vol 12. Págs. 43-73. The Portfolio Publishing Co., The Woodlands, USA.

(3) ANÓNIMO (1969). Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandry and Veterinary Medicine. (Swann, M.M.S Committee). Her Majesty Stationary Office. London. Report, 1969. Págs 1-83.

(4) ANÓNIMO (1990). Intoxicación relacionada con el consumo de hígado en España. *Boletín Epidemiológico Semanal*, número 1859. 22 abril - 5 mayo.

(5) ARCH, J.R.S. Y KAUMANN, A.J., (1993). β_3 and atypical β-adrenoceptors. *Medical Research Reviews, 13*: 663-729.

(6) AXELSON, M., KIRK, D.N., FARRANT, R.D., COOLEY, G., LAWSON, A.M. Y SETCHELL, K.D.R. (1982). The identification of the weak estrogen equol (7-hydroxy-3-4´´hydroxyphenyl chromatin) in human urine. *Biochemical Journal, 55*: 693.

(7) BAGER, F. Y HELMUTH, R. (2001). Epidemiology of quinolone resistance in *Salmonella. Veterinary Record*, 32: 285-290.

(8) BEERMAN, D.H., (1994). Carcass composition of animals given partitioning agents. En Hafs, H.D. y Zimbelman, R.G. (eds). *Low Fat Meats*. Academic Press, San Diego, USA. Págs. 203-232.

(9) BENNET, P.M. (1995). The spread of drug resistance. En Baumberg, S., Young, J.P.W., Wellington, E.M.H. y Saunders, J.R. (eds.). *Population Genetics in Bacteria*. University Press, Cambridge. Págs. 317-344.

(10) BEST, J.M.J. (1972). The use of trenbolone acetate implants on heifer beef production at pasture, *Veterinary Record. 91*:624.

(11) BOUFFAULT, J.C. Y WILLEMART, J.P. (1983). Anabolic activity of trenbolone acetate alone or in association with estrogen. En Meissonnier, E. (ed.). Anabolics *in Animal Production*. Office International des Epizooties, Paris. Pág. 135.

(12) BRETT, D.J., (1995). Quality management programs to assure meat safety in Australian domestic and export abattoirs. *Proceedings of the 41st Annual International Congress of Meat Science and Technology*. San Antonio, USA, Págs. 323-324.

(13) BUXADÉ, C. (1995). La ganadería y la ley del medicamento veterinario. *Mundo Ganadero., 9*: 4 - 5.

(14) CALDERÓN, V., GONZÁLEZ, J., DÍEZ, P. Y BERENGUER, J.A., (1996). Evaluation of a múltiple bioassay technique for determination of antibiotic residues in meat with standard solutions of antimicrobials. *Food additives and Contaminants*, 13: 13-19.

(15) CALVARESE, S., RUBINI, P., URBANI, G., FERRI, N., RAMAZZA, V. Y ZUCCHI, M., (1994). Experimental administration of 19-nortestosterone and dexamethaxone in cattle: elimination of the two drugs in different biological matrices. *Analyst,* 2611.

(16) CARATTULI, A. (2001). Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary Record*, 32: 243-259.

(17) CEE (1981). Directiva 81/602/CEE del Consejo de 31 de julio sobre la prohibición de determinadas sustancias de efecto hormonal y de sustancias de efecto tireostático. DOCE del 7-VIII-1981.

(18) CEE (1992). Directiva 92/102/CE del Consejo de 27 de noviembre sobre identificación y registro de los animales. DOCE del 5. dic.1992.

(19) CEE (1994). Decisión 94/936/CE por la que se modifica la Decisión 90/218/CE sobre puesta en el mercado y administración de somatotropina bovina. DOCE del 31-XII-1994.

(20) CEE (1995). Directiva 95/53/CE del Consejo de 25 de octubre sobre principios relativos a la organización de los controles oficiales en el ámbito de la alimentación animal. DOCE del 8-IX-1995.

(21) CEE (1996). Directiva 96/23/CE del Consejo de 29 de abril sobre medidas de control aplicables a determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y en sus productos. DOCE 23-V-1996.

(22) CHWALIBOG, A., JENSEN, K. Y THORBEK, G. (1996). Quantitative protein and fat metabolism in bull calves treated with β-adrenergic agonists. *Archives of Animal Nutrition., 49*: 129-167.

(23) CRUZ, C., (1990). Controllo de residuos de clenbuterol em urina de animais de abasto. *Report de Trabalhos* UNIV*., 22*: 372-378.

(24) CUNNINGHAM, H. M., (1965). Effect of epinephrine and nicotine on protein and fat metabolism in pigs. En K. L. Blaxter (ed.). *Energy metabolism*. Academic Press. New York. Págs. 29-36.

(25) DAVIES, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science, 264*: 375-381.

(26) DEBACKERE, M. (1989). Use of anabolics in beef production. *Journal of South African Veterinary Association, 60*: 71.

(27) DIXON, S.N., (1983). The efficacy, mode of action and safety of non-steroidal, non-antimicrobial growth promoters. *Veterinary Record., 7:* 51-62.

(28) DODDS, E. C., GOLBERG, L., LAWSON, W. Y ROBINSON, R. (1938). Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature. 141*: 247.

(29) ELLIS, R., (1994). Methods of detection. En Crawford, L.M. y Franco, D.A. (eds). *Animal Drugs and Human Health,* Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster, USA. Págs. 43-62.

(30) ENRIGHT, W.J. (1990). Effect of administration of somatotropin on growth, feed efficiency and carcass composition of ruminants: a review. En Sejrn, K., Vestergaard, M. Y Meimann, A. (eds). *Use of Somatotropin in Livestock Production.* Elsevier, London. Pág. 132.

(31) ETHERTON, T.D. (1991). The role of insulin-like growth factors (IGF) and the IGF-binding proteins in growth and metabolism. En *Growth Regulation in Farm Animals.* Pearson, A.M. y Duston, T.R. (eds.). Elsevier, Londres, 1991. Pág 343 y sigs.

(32) EVRARD, P. Y MAGHIUM-ROGISTER, G., (1987). *In vitro* metabolism of trenbolone: study of the formation of covalently bound residues. *Food Additives and Contaminants., 5*: 59-71.

(33) EVRARD, P. Y MAGHIUM-ROGISTER, G. Y RICO, A.G., (1989). Fate and residues of trenbolone acetate in edible tissues from sheep and calves implanted with tritium-labeled tenbolone acetate. *Journal of Animal Science, 67:* 1489-1499.

(34) FAO (1988). Residues of some Veterinary Drugs in Animals and Foods. *FAO Food Nutr. Paper,* 41, 1. Roma.

(35) FARBER, T.M., (1991). Anabolics: the approach taken in the USA. *Annual Research in Veterinary., 22:* 295: 298.

(36) FINK-GREMMELS, J. Y VAN MIERT, A.S. (1994). Veterinary drugs: disposition, biotransformation and risk evaluation. *Analyst, 119:* 2521-2534.

(37) GALBRAITH, H., Y BERRY, A.D., (1994). Effect of naturally occurring and synthetic androgens on growth, body composition and muscle glucocorticoid receptors in wether lambs. *Animal Production, 58:* 357-369.

(38) GARCÍA, T., HERNÁNDEZ, P.E., SANZ, B Y MARTÍN, R., (1997). Revisión: Residuos en la inspección de la carne. *Food Science and Technology International., 3:* 391-403.

(39) GEORGEPAPADOKOU, N.H. (1993). Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to β-lactams. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37:* 2045-2053.

(40) GIACOBINO, J.P. (1995). β_3-adrenoceptor: An update. *European Journal of Endocrinology, 18:* 132-377.

(41) GOODHAND, R.H., (1983). The role of meat inspection in the field of meat hygiene. *Journal of the Royal Society of Health., 103:* 11-15.

(42) HACKBARTH, C.J. Y CHAMBERS, M.F. (1989). Methicillin-resistant Staphylococci: Genetics and Mechanism of Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 33:* 991-994.

(43) HANCOCK, D.L., WAGNER, J.F. Y ANDERSON, D.B. (1991). Effect of strogens and androgens on animal growth. En Pearson, A.M. y Dutson, T.R. (eds.). *Growth Regulation in Farm Animals.*

(44) HARDIN, D., BAILEY, K. Y SPAIN, J., (1995). Recombinant bovine somatotropin: What`s the profit potential?. *Veterinary Record., 90*: 985-993.

(45) HEINRICH, H.D., MEYER, D. Y RINKE, L.M., (1991). The pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves. *Journal of Animal Science., 69*: 4538-4544.

(46) HOFMAN, B. Y EVERS, P. (1986). Anabolic agents with sex hormone-like activities: problems and residues. En Rico, A.G. (ed.). *Drug Residues in Animals.* Academic Press Inc. Orlando. Págs. 111-146.

(47) KARG, H., MEYER, H.H., VOGT, K., LANDWEHR, M., HOFFMANN, B. Y SCHOPPER, D., (1984). Residues and clearance of anabolic agents in veal calves. En Roche, J.F. y O`Callaghan, D. (eds.). *Manipulation of Growth in Farm Animals.* Martinus Nijhoff, Boston, USA.

(48) KIM, Y.S. Y SAINZ, R.D., (1992). β-adrenergic agonist and hypertrophia of skeletal muscles. *Life Sciences, 50:* 397-407.

(49) KOBILKA, B. Y HOFFMAN, B.B., (1995). Molecular characterization and regulation of adrenergic receptors. En Laragh, J.H. y Brenner, B. M. (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management* (2nd ed.). Raven Press, New York. Págs. 841-851.

(50) KRZEMINSKI, L.F., GENG, S. Y COX, B.I., (1976). Determination of melengestrol acetate in bovine tissue: collaboratory study. *Journal of American Official Analytical Chemists., 59:* 507-526.

(51) KUCH, H.M. Y BALLSCHMITER, K. (2000). Determination of endogenous and exogenous estrogens in effluents from sewage treatment plants at ng/l level. *Fresenius Journal of Analytical Chemistry, 366:* 392:402.

(52) KUMAGAI, S. Y SUMIZU, T. (1982). Neonatal exposure to zearalenone causes persistent anovulatory estrus in the rat. *Archives of Toxicology: 50:* 279.

(53) LABIE, C., (1993). Problemas en los intercambios intracomunitarios de la carne. *VI Jornadas Nacionales de Inspección y Tecnología de la Carne.* Lugo, 20-23 oct., 1993.

(54) LAMMING, G.E., (1987). Scientific report on anabolic agents in animal production. *Veterinary Record., 24*: 389-393.

(55) LANDSBERG, L. Y YOUNG, J.B., (1992). Catecholamines and the adrenal medulla. En Wilson, J.D. y Foster, D.W. (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology.* W.B. Saunders, Co., Philadelphia, USA. Págs. 621-705.

(56) LANGIN, D., TAVERNIER, G. Y LAFONTAN, M., (1995). Regulation of beta-3-adrenoceptor expression in white fat cells. *Fundamental and Clinical Pharmacology, 9:* 97-106.

(57) LEVY, S.B., (1987). Antibiotic use for growth promotion in animals; ecologic and public health consequences. *Journal of Food Protection., 50.* 616-629.

(58) LINDER, E., (1995). Toxicología de los alimentos, 2ª Ed., Editorial Acribia, Zaragoza, Págs. 96-97.

(59) LISTER, D., (1995). The meat we eat: notions of quality for today and tomorrow. *Proceedings of the 41st Annual Congress of Meat Science and Technology.* San Antonio, USA. Págs. 3-12.

(60) LOIZZO, A. Y MACRI, A., (1983). Toxicology of estrogens in baby foods: multiposal predictive toxicometrics of DES. En *Applications of Behavioral Pharmacology and Toxicology.* (Ed. Zbindon, G.). Raven Press. New York. Pág. 315.

(61) LONE, K.P. (1997). Natural Sex Steroids and Their Xenobiotic Analogs in Animal Production: Growth, Carcass Quality, Pharmacokinetiss, Metabolism, Mode of Action, Residues, Methods and Epidemiology. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition., 37:* 93-209.

(62) LÓPEZ BOTE, C., VENTANAS, J. Y BURGOS, J., (1987). Influencia de los esteroides gonadales y otros agentes anabolizantes, los tireostáticos y los repartidores de energía en la composición de la canal y en la calidad de la carne. *Medicina Veterinaria., 6:* 135-151.

(63) MARTÍN, R., HERNÁNDEZ, P. E Y SANZ, B. (1992). Revisión: Residuos de tratamientos veterinarios y salud pública. *Revista española de Ciencia y Tecnología de Alimentos, 32*: 461-480.

(64) MCNUTT, S.H., PURWIN, P. Y MURRAY, C. (1928). Vulvovaginitis in swine. *Journal of American Veterinary Medicine Association. 73:* 484.

(65) MERSMANN, H.J., (1995). Species variation in mechanisms for modulation of growth by beta-adrenergists receptors. *Journal of Nutrition, 125,* 1777S-1782S.

(66) MERSMANN, H.J., (1998). Overview of the effects of β-adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *Journal of Animal Science., 76:* 160-172.

(67) MESTRES, R. (2001). Components químics del medi ambient i alteracions de la fertilitat. *Revista de la Real Academia de Farmacia de Cataluña*, 21: 23-38.

(68) MEYER, H.H.D., (1991). The illegal practice and resulting risks versus the controlled use of licensed drugs: views on the present situation in Germany. *Annual Research in Veterinary, 22,* 299-307.

(69) MICHAEL, G. Y BAULIEU, E.F. (1980). The mode of action of anabolics. En Meissonnier, E. (ed.). *Anabolics in Animal Production.* Office International de, Epizooties. Paris, Pág. 53.

(70) MILLS, S. Y MERSMANN, H.J., (1995). Beta-adrenergic agonists, their receptors, and growth: special reference to peculiarities in pigs. En Smith, S.B. y Smith, D.R. (eds.). *The Biology of Fat in Meat Animals: Current Advances.* American Society of Animal Science. Champaign. USA. Págs. 1-34.

(71) MOATS, W.A. (1988). Inactivation of antibiotics by heating in foods and other substrates. *Journal of Food Protection, 51:* 491-497.

(72) NACMCF (1993). Generic HACCP for raw beef. *Food Microbiology., 10:* 449-488.

(73) NRC (National Research Council, 1994). *Metabolic modifiers: Effects on the nutrient requirements of food producing animals.* National Academy Press. Washington, D.C.

(74) OMS (1988). Evaluación de ciertos residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Organización Mundial de la Salud. Ginebra

(75) OKSBJERG, N., FERNÁNDEZ, J.A., JORGENSEN, H., OLSEN, O.H., RULPH, T. Y AGERGAARD, N., (1996). Effects of Salbutamol on protein and fat deposition in pigs fed two levels of protein. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition., 75:* 1-12.

(76) OSTROWSKI, J.M., KJELSBERG, A., CARUM, M.G. Y LEFKOWINTZ, R.J., (1992). Mutagenesis of the β-adrenergic receptor: How structure elucidates function. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 32:* 167-183.

(77) PAARDEKOOPER, E., VAN DER HOORN, R. Y VAN DIJK, (1994). Slaughterline 2000. *Fleischwirtschaft, 74:* 162-164.

(78) PIETRI-ROUXEL, F., LENZEN, A., KAPOOR, A., DRUMARE, F., ARCHIMBAULT, P., STROESBERG, A., MANNING, B., (1995). Molecular cloning and pharmacological characterization of the bovine β_3-adrenergic receptor. *European Journal of Biochemistry, 230:* 350-358.

(79) POTTHAST, K., (1993). Residues in meat and meat products. *Fleisch-wirtschaft., 73:* 334-342.

(80) PRESIDENCIA DEL GOBIERNO (1988). R.D. 475/1988 de 13 de mayo en el que se establecen límites máximos permitidos de las aflaroxinas β_1, β_2, G_1, G_2 en los alimentos para consumo humano. B.O.E. de 20-V-1988.

(81) PRICE, K.P. Y FENWICK, G.R. (1985). Naturally occurring oestrogens in foods. A review. *Food Additives and Contaminants, 2:* 73.

(82) PULLEN, M.M., (1990). Residues. En Pearson, A.M. y Dutson, T.R. (eds). *Meat and Health. Advances in Meat Research,* Vol 6. Elsevier Applied Science, Londres. Págs. 63-80.

(83) REYNOLDS, I. P. (1980). Correct use of anabolic agents in ruminants. *Veterinary Record. 107:* 367.

(84) RICKS, C.A., BACKER, P.K. Y DARYMPLE, R. H., (1984). Use of partitioning agents to improve performances and body composition of meat animals. *Reciprocal Meat Conference Proceedings., 37:* 5-11.

(85) RIVIERE, J.E., (1991). Pharmacologic principles of residue avoidance for veterinary practitioners. *Journal of the American Veterinary Medical Association., 198:* 809-816.

(86) ROBERTS, M.C. (1996). Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiological Reviews, 19:* 1-24.

(87) ROCHE, J.F., (1983). The use of natural steroids hormones and xenobiotics. En Meissonnier, E. (ed.). *Anabolics in animal production.* Office International des Epizooties. París.

(88) SAINZ, R.D., KIM, Y.S., DUNASHES, F.R. Y CAMPBELL, R.G. (1993). Effects of ractopamine in pig muscles: Histology, calpains and β-adrenergic receptors. *Australian Journal of Agricultural Research, 44:* 1441-1448.

(89) SANO, M., YOSHIMASA, T., YAGURA, T. Y YAMAMOTO, I., (1993). Non homogeneus distribution of β_1- and β_2-adrenoceptors in various human tissues. *Life Science, 52:* 1063-1070.

(90) SANZ, B., (1995). Problemas de Salud Pública ocasionados por el empleo en alimentación animal del clenbuterol y otros agentes promotores del crecimiento (1ª parte). *Eurocarne,* nº 37. Junio 1995. Págs. 23-34.

(91) SANZ, B., (1995). Problemas de Salud Pública ocasionados por el empleo en alimentación animal del clenbuterol y otros agentes promotores del crecimiento (2ª parte). *Eurocarne,* nº 38. Julio-Agosto, 1995. Págs. 57-66.

(92) SANZ, B. (1998). Residuos y contaminantes de los alimentos. En *Los residuos y sus riesgos para la salud.* Monografía V. Real Academia de Farmacia, Madrid. Págs. 125-170.

(93) SCHWARZ, S. Y CHASLUS-DANCLA, E. (2001). Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Record, 32:* 201-225.

(94) SCHWARZ, S., KEREMBERG, C. Y WALS, T.R. (2001). Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents, 17:* 431-437.

(95) SHARP, G.D. Y DYER, I.A., (1972). Zearalenol metabolism in steers. *Journal of Animal Science, 34:* 176-189.

(96) SØRUM, H. Y SUNDE, M. (2001). Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary Record, 32:* 227-241.

(97) STEELE, J.J. Y BERAN, G.W. (1984). Perspectives in the uses of antibiotics and sulfonamides and public health. *En Handbook series in zoonoses*. Vol 1, CRS Press, Londres.

(98) TANNOCK, G.W. (1988). The normal microflora: new concepts in health promotion. *Microbiological Science, 5:* 4-18.

(99) THOMAS, G.B., SCOTT, C.J., CUMMINS, J. T. Y CLARKE, I.J., (1994). Adrenergic regulation of growth hormone secretion in the ewe. *Domestic Animals Endocrimology., 11:*187-195.

(100) Van der Wal, P. (1976). General aspects of the effectiveness of anabolic agents in increasing protein production in farm animals, in particular bull calves. *Enviromental Safety Supplement, 5:* 60.

(101) WILSON, R.C. (1994). Antibiotic residues and the public health. En Crawforn, L.M. y France, A.A. (eds.). *Animal drugs and human health.* Technomic Publishing Co. Inc, Lancaster, USA. Pág. 63.

(102) WOODWARD, K.N. (1993). Maximum residue limits. The impact of the UK and the EC legislation. *Recent Advances in Animal Nutrition*. Págs. 165-172.

(103) WRAY, C. (1986), Some aspects of the occurrence of resistant bacteria in the normal animal flora, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 18 Suppl. C: 141-147.

(104) YEN, T.J., NIENABER, J.A. Y CROSE, J.D., (1991). Effect of ractopamine on growth, carcass traits, and fasting heat production of U.S. contemporary crossbred and Chinese Meishan pure – and crossbred pigs. *Journal of Animal Science*., 69:4810-4822.

(105) ZIMMERLI, U.V. Y BLUM, J.W., (1990). Acute and longterm metabolic, endocrine, respiratory, cardiac and skeletal muscle activity changes in response to perorally administered β-adrenoceptor agonist in calves. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition., 63:*157-172.

Toxiinfecciones Alimentarias Emergentes

J. DEL REY CALERO
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina

Aunque las enfermedades infecciosas constituían en 1850 aproximadamente el 40% de todas las muertes, en 1980 llegaron a ser el 0,5%, con lo que se estimó la posibilidad de su erradicación.

Desde 1945 han muerto por enfermedades infecciosas 150 M de habitantes. Hay que destacar que 1/3 de todos los fallecidos que son 52 M, murieron por estas enfermedades, es decir 13 M. En la población infantil 11 M de niños mueren por diarrea e infecciones respiratorias.

Las enfermedades infecciosas ocupan todavía el 25% de las consultas médicas, y los antimicrobianos ocupan el 2º lugar de los fármacos prescritos en EEUU. No obstante nuevos microorganismos, o incluso enfermedades que se estimaban controladas como el cólera, han vuelto a plantear su reemergencia.

En 1992, el Instituto de Medicina de EEUU acuñó el concepto de "enfermedades infecciosas emergentes", definidas como "*enfermedades de origen infeccioso cuya incidencia en humanos, aumento en las pasadas décadas o amenaza con aumentar en el futuro*".

En 1995 se edita "Emerging infections diseases" y la OMS estableció en 1997 el Día Mundial de Salud sobre Enfermedades Infecciosas Emergentes: alerta Mundial, respuesta mundial".

Se han identificado los Factores favorecedores de la Emergencia. 1) Los cambios demográficos y socioeconómicos y de la conducta (comidas fuera del domicilio). 2) Impacto de nuevas industrias y tecnologías. 3) Desarrollo económico y cambios en los usos agrícolas. 4) Incremento de viajes y comercio internacional. 5) Adaptación y cambios genéticos de microorganismos. Resistencias. 6) Fallos en las medidas de control respecto a la Salud Pública. En cuanto a la tecnología alimentaria pueden

afectar a la seguridad de los alimentos con micotoxinas, biotoxinas, nitrosaminas, benzopirenos (HAP), pesticidas, etc.

Contaminación en el origen, en el proceso, en el almacenamiento de los alimentos, etc. El deterioro de la infraestructura de la Salud Pública, al disminuir los programas preventivos han facilitado la emergencia o reemergencia de estos procesos. La epidemia de Milwaukee en 1993 por Criptosporidiosis que se estimó en 400.000 personas con diarreas prolongadas, supuso un fallo en el tratamiento de las aguas, ya que el personal encargado de la vigilancia epidemiológica de estos procesos no era el más adecuado.

En la Comunidad Europea la Industria Alimentaria sobrepasa los 400.000 millones de euros (20% de todo el volumen de fabricación), 180 compañías emplean 2,7 M. de personas (12% del empleo industrial). Los costes de las Enfermedades de Transmisión alimentaria oscilan entre los 15.000 y 24.000 M de dólares. Las de origen bacteriano un 80%, y de ella el 40% las Salmonellosis. El coste de Salmonellosis de Cambria (Reino Unido) en 1985 costó 22 M de libras esterlinas.

Estas enfermedades de transmisión alimentaria constituyen una preocupación de la Salud Pública mundial más allá de las fronteras nacionales, pues los costes son inmensos para la salud humana y previstos de grandes pérdidas económicas.

La controversia sobre la seguridad de los alimentos ha tenido un enorme impacto sobre la Industria Alimentaria y la Comunidad Agrícola: Son necesarios la regularización de la producción, procesado, distribución y venta de los alimentos. Además se requieren guías claras, sobre el manejo y cocinado de los alimentos en establecimientos de abastecimiento y en los domicilios.

La principal preocupación debe ser la presencia de microbios potencialmente patógenos y sus toxinas en los alimentos.

El valor monetario añadido de los alimentos como consecuencia del procesado, fabricación y distribución puede alcanzar más del triple de la producción agrícola. Existe, pues, una necesidad de monitorizar un sistema de análisis de riesgo en los puntos de control críticos (ARPCC).

Podemos definir a los brotes de toxiinfecciones alimentarias como "*la ocurrencia de dos o más casos de una enfermedad similar producida por la ingestión de un alimento común (FBDO)*", (Food Borne Disease Outbreaks) (brotes de toxicoinfecciones alimentarias).

La incidencia en España viene a ser de 30.10^5 con unos 900 brotes epidémicos anuales. En EEUU hay unos 86.000 casos con unas 5.000 muertes. Los brotes epidémicos, el 75% son por bacterias patógenas, virus 6%, parásitos 2% y por agentes químicos 17%.

Los brotes de etiología desconocida forman 4 subgrupos según el periodo de incubación: < 1 hora, probable intoxicación química; de 1 a 7 horas probable (*S. aureus, B. cereus*); de 8 a 14 horas, otros agentes y > a 15 horas otros agentes.

Cuando un agente patógeno o toxinas se incorporan a la cadena alimentaria son difíciles de eliminar.

Como los casos de polibromuros bifenilos en los piensos de las granjas del Sur de Michigan. El accidente de Chernobil con la contaminación de radio isótopos, o el aceite adulterado de colza, benzopirenos, las dioxinas en los pollos belgas, etc., son tantos ejemplos que pueden surgir en un momento dado. En estos casos de contaminación hay que insistir en la política de las 3 R (Reducir, Reciclar y Reestructurar) los sistemas de saneamiento y producción, así como las 3 P (Polluted Pay Principle), el principio de que el que contamina paga.

TOXIINFECCIONES BACTERIANAS

La Declaración microbiológica es una fuente primordial de información de la Vigilancia epidemiológica en Salud Pública. En Andalucía se dispone de un Sistema de Información Microbiológica (SIMAN).

En el año 2.000 en Atención Especializada, los microorganismos más frecuentes fueron Salmonella el 22% (de ellos el grupo D) le sigue el *B. campylobacter* sp 19%.

Los animales portadores asintomáticos son fuente importante de contaminación humana por *Salmonella enteritiditis* y otras que pueden ser el 5% de las transmisiones alimentarias declaradas. Así se han descrito

0,5% de las terneras en el Reino Unido y el 7% de los cerdos en EEUU como portadores.

La *S. typhimurium* incrementó, sobre todo, por el ganado vacuno. La Salmonella enteritidis fagotipo 4 (PT4) suele ocurrir por el consumo de aves y de huevos contaminados. Aunque hay múltiples microorganismos que se encuentran dentro de estos procesos nos limitaremos a los que tienen una especial importancia en cuanto a las toxiinfecciones alimentarias.

Las Salmonellas según la sintomatología:

a) Cuadros asintomáticos
b) Cuadros gastroentéricos, B: *S.typhimurium.* D: *S. Enteritidis*, C: *Choerasuis*...)
c) Cuadros típicos de infección sistémica (*E. berthellatyphi, S. Paratyphi* A, B, C)

De este modo se puede expresar, como ejemplo: Asintomático, Gastroentérico, Sistémico, Fórmula

S.E. thyphi (D)	10%	20%	70%	10:20:70
S. pullorum (D)	90%	10%	0%	90:10:0

Así pues hay Salmonellas con desplazamiento a la derecha como las *E. Typhi*, en que el principal reservorio es el hombre, y hay que buscar portadores humanos, y otras con desplazamiento a la izquierda en que los principales responsables son alimentos de origen animal.

En el 2.000 se declararon 207 casos de Tifoidea y paratíficas. La *S. entérica thyphi* produce la Fiebre tifoidea, que causa 16 M de casos de infección y 600.000 muertes. Se han secuenciado 4,8 M de pares de bases del genoma. Hay 352 pares de genes que explican la especificidad del huésped y la patogénesis. La virulencia muestra un ancestro común con la Yersinia pestis.

Dentro de las Salmonellas, se pueden distinguir según su procedencia:

Grupo 1 – cepas de origen alimentario

Grupo 2 – cepas de origen ambiental

Grupo 3 – cepas de muestras de origen animal (portadores sanos)

Grupo 4 – cepas de piensos y materias primas.

Los serotipos más frecuentes	Serotipos	
Enteritidis (1)	197	(1) carne de ave, huevos, leche
Hadar (2)	97	
Virchow	12	(2) carne de pollo
Typhimurium	89	(3) carne de cerdo
Anatum (3)		

Así el *E. coli O157,H7* se consideró en 1982 como agente causal de un síndrome urémico y *colitis hemorrágicas* por consumo de hamburguesas en restaurantes de comida rápida china, en Oregón y Míchigan. Se reitera un brote en 1993 en EEUU, y 1996 en Sakai (Japón), 1996 que se afectan más de 6.300 escolares, familiares de éstos y personal próximo, en 62 escuelas.

En EEUU se declaran entre 10.000 a 20.000 con unas 250 defunciones. En diversos países europeos se han encontrado brotes análogos, la mayoría por contaminación de la flora intestinal del ganado vacuno, que se transmite, sobre todo, a la carne picada.

El *E. coli* productora de verocitotoxina (ECVT), puede haber ido en aumento, causante de colitis hemorrágicas. El *E. coli* enteropatógeno (ECET) produce infecciones en niños en malas condiciones higiénicas, y en viajeros.

Otros *E. coli* como el O117, O111, O104 pueden estar relacionados con estos síndromes.

Cólera: Ha habido un nuevo rebrote del cólera clásico tipo 01, que afectó a África, Suramérica y Centroamérica, desde 1991 a 1995 produciendo más de 1 M de casos y 10.000 defunciones.

El actual V. Cólera es el 0139 que sustituyó a otros microorganismos.

La gastroenteritis debida a *Vibrio parahemolyticus*, se suele asociar al consumo de marisco contaminado o en países que consumen pes-

cado crudo. Es rara su presencia cuando el agua del mar baja a los 10ºC. Otros vibriones como el *V. Fluvialis, V. Mimicus, V. Furnissi*, se asocian a gastroenteritis.

Desde 1983 se han descrito importantes brotes de *Listeriosis* por *Listeria monocytognes*, como consecuencia de los cambios en los métodos de producción y ensilaje, con una tendencia decreciente desde 1990 (Cookel). Importantes brotes se han descrito en EEUU, Reino Unido., Suiza, etc.

La *Yersinia enterocolitica* y la *Y. pseudotuberculosis*, compite con las Salmonellas en los brotes de enterocolitis aguda, suelen afectar a niños menores de 5 años. La Yersinia y la Listeria pueden crecer a temperaturas tan bajas, como 0º C y la refrigeración no es suficiente para su control.

Los *Campylobacter* es una de las causas más frecuentes, en el Reino Unido, con unos 300.000 casos anuales. Este microorganismo se encuentra en el intestino de los animales domésticos y silvestres. El pollo es una fuente importante de infección. En algunos casos el contagio procede de animales de compañía.

La *Listeria monocitogenes* produce una enfermedad proteiforme, que en distintas áreas geográficas se ha estimado de 2 a 8 casos/millón de habitantes. Es agente productor de spsis y meningitis meningoencefalitis, de presentación aguda o subaguda. Los ingresos hosplitalarios en la Fundación Jiménez Díaz la estiman en 1.2 casos por 20.000 ingresos. La mortalidad es elevada, en torno al 20-25% y en los casos de comorbilidad puede ser del 60% dependiendo de la gravedad de la enfermedad subyacente.

La *Enterotoxina estafilocócica* bastan 100 a 200 ng para producir la enfermedad y dada su termoresistencia no garantiza la seguridad en la cocción de los alimentos. En la prevención es importante medidas de higiene y exclusión de los manipuladores con estalilococias cutáneas o nasales.

El *Clostridium botulinum*, productor de una neurotoxina, de las más peligrosas (1 g podría afectar a 1 millón de personas) a través del agua, etc. La toxina es termolábil.

Toxina botulínica, tras un período de incubación de 18-36 h, se presentan cefalalgias, debilidad muscular, oftalmoplejia, dificultades en la deglución por pareasia del hipogloso, disfagia, alteraciones en la formación.

La toxina actúa en la placa motora, bloquea los receptores presinápticos con inhibición estérica de la acetilcolinesterasa de acción similar al curare.

1 mg del tipo A puede contener 45 millones de DMM (Dosis mínima mortal) para el ratón. Está producida por los *Cl. Botulinum* A, B, C, D, E.

De los biotipos, el E procede de pescados enlatados, ahumados, el A es el más ubicuitario, B suele proceder del cerdo. Los más frecuentes en el hombre son A, B y E. La toxinotipia permite distinguir el tipo de toxina, por la prueba del animal protegido, o por cromatografía gaseosa.

Los alimentos enlatados, o embotellados de forma comercial o doméstica que se han contaminada, por ser un anaerobio crece en esta atmósfera y produce gas, de aquí que se deben rechazar las latas abombadas, etc. Es importante descubrir los riesgos en el procesado de los alimentos.

Otros microorganismos a los que nos referimos en las tablas donde se hace una relación de los más frecuentes involucrados en dichos procesos.

Unos ocasionados por bacterias, por virus y por priones como en el caso de encefalopatïas espongiforme bovina. En abril de 2000, el Gobierno británico estimaba su coste en unas 4.600 M de libras. Establecemos esquemáticamente los principales aspectos de los brotes de toxiinfección alimentarias, etiología y riesgos asociados.

Encefalopatías espongiformes trasmisibles humanas (EETH)

Las EETH se regulan como Edo en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Los objetivos:

1. Detectar la aparición de Casos nvECJ
2. Conocer el perfil clínico epidemiológico
3. Monitorizar incidencia y distribución
4. Detectar casos yatrogénicos
5. Establecer comparaciones epidemiológicas entre países (Reino Unido).

EEB /EETH

Cuando en 1985 se cambia el modo de fabricación de piensos cárnicos, con triturados de huesos y carne de ovinos, algunos muertos de scrapie, se introduce el problema.

En 1986 aparecen los primeros casos de Encefalitis espongiforme bovina en animales alimentados con piensos.

En 1990 aparecen casos en Portugal, la proximidad podría ya afectar a las vacas de Galicia y Castilla y León.

En 1994 se prohíben los piensos cárnicos para la alimentación de los rumiantes.

En 1996 (20 marzo) se identifica el prión de la Encefalitis espongiforme bovina como responsable de la nvE·CJ (Collinge).

En 1996 se publican en Lancet y otras Revistas médicas de prestigio, los 10 primeros casos en personas jóvenes (16 a 52 años, media 28 años). Es conocida como nvECJ con un comienzo psiquiátrico y que a los 6-13 meses (de 4 a 24,5 más) aparecían los síntomas neurológicos con una evolución de algo más de 1 año, a diferencia de la forma clásica de ECJ que evoluciones en 4 a 6 meses en personas mayores de 55 años.

En noviembre de 2000 se establece en nuestro país la destrucción de MER (material específico de riesgo).

En el 2000 se establece un Programa Integral Coordinado de Vigilancia y Control de Encefalopatías espongiformes.

En el 2001 se constituye un grupo de expertos científico técnico de apoyo al Ministerio de Sanidad, y que sean declarados por los médicos en

48 h. Las EETH de caso posible/sospechoso, probable, confirmado, según el Grupo Europeo de Vigilancia.

Un reciente análisis del polimorfismo del haplotipo del codon 129 y las características estudiadas en cientos de casos de ECJ determinan que el prión es el Pr Pres en la nueva nomenclatura.

La potencial exposición del consumo de carne contaminada (1984-1994) y la aparición de una nueva variante de Enfermedad de Creutfield-Jacob, nvECJ (1994-1996) sirve para establecer el periodo de incubación.

Es difícil precisar la cuantía de esta epidemia porque no se sabe cuanto material de riesgo se ha introducido en la cadena alimentaria. Si parece que el periodo de incubación nvECJ es largo de unos 10 años.

Plan de choque de la UE

La Política Comunitaria para afrontar este mal establece un plan de choque.

Se modifica el artículo 129 de la Unión Europea, pues a veces la política de mercaderes prima sobre las decisiones sanitarias, es decir, que pesen más las decisiones de Política de Seguridad Alimentaria de los Consejos de Ministros de Salud, y no tanto a las razones económicas de los Ministros de Agricultura, y para ello se reestructurarán los Comités Científicos.

A veces estas decisiones no son bien comprendidas, en julio de 1997 se adoptó la normativa de **eliminación de órganos con evidentes riesgos** al despiezar los animales, lo que se llamaría MER (Material Específico de Riesgo), pero la impopularidad de la medida impidió que esta normativa no entrara en vigor hasta el 2000.

La segunda medida adoptada era insistir en la **prohibición de harinas** animales en la alimentación de los bovinos señalizada como causa de la epidemia que se estableció en 1994, 3 años más tarde se pudo comprobar que las violaciones eran reiteradas en 12 de las 15 naciones integrantes de la Unión Europea. En España parece que se importaron de un modo considerable estas harinas entre 1999 y 2000, según la UPA, Unión de Pequeños Agricultores. Hay dudas de si se siguieron consu-

miendo por los bovinos después de su prohibición o se utilizaron para otros animales, aproximadamente el 3% de los piensos elaborados en España contenían harinas de animales. Después de 1994 no se pueden utilizar para alimentar rumiantes.

El tercer aspecto a considerar una escala de riesgo para el mal Encefalitis espongiforme bovina sobre un riesgo geográfico que va de 1 a 4, Alemania, España, Francia e Italia, es decir 4 de los 5 mayores países de la Unión Europea, fueron colocados en el tercer nivel.

En países como Alemania, Austria, Dinamarca, España, Finlandia, Grecia, Italia y Suecia se presume que controles adecuados podrían evitar la Epidemia. No fue así. En el 2000 aparece el primer caso en Dinamarca.

No se podría evitar la epidemia cuando las harinas cárnicas habían circulado por toda la UE, y la transferencia de animales también. En España se importaron en los últimos años unos 350.000 animales de la Unión Europea entre 1985 y 1997.

Entre las medidas propuestas por la UE, que sólo hay 1,8 reses adultas por Ha en lugar de 2, se pretende pues una agricultura extensiva biológica, más que intensiva industrial, y que se amplíe el actual sistema de compra para la destrucción que permita elegir entre incineración o almacenaje de animales mayores de 30 meses. España reclama este régimen "especial de compra", subvencionada en un 70% por la UE, y que se extienda a todos los bovinos cualquiera que sea su edad.

Se pretende también la vigilancia de los ovinos y desarrollar un test para diagnóstico diferencial-

La Encefalitis espongiforme bovina (EEB) no se ha encontrado en los ovinos, pero se sabe que se puede transmitir experimentalmente por vía oral.

Los síntomas de la EEB y el scrapie o "tembladera", enfermedad de los ovinos, son casi idénticos. Esta última no es transmisible al hombre.

Bernard Koucher, médico y político, Secretario de Estado francés de Salud y Acción Social, expresa que "Europa no aseguraba la vigilancia científica ni dispone de una política de sanidad pública, de prevención, de análisis de riesgos y de confrontación de expertos" y apostilló "nos hace

falta mucha más circulación de información científica y médica" (10 de junio de 1999).

A veces tampoco se entiende bien la política agrícola común con los excedentes que sobran tales como mantequilla, 1,3 M de Tn, leche en polvo 1 M, carne 700.000 Tn. No se comprende bien que habiendo tanta hambre en el mundo, no haya una mejor distribución de los excedentes y se supedite todo a motivaciones económicas.

Alarma social

Pero por otro lado cunde una alarma social. De acuerdo que con los temas de Salud Alimentaria debe ser el "riesgo cero", pero las alarmas no pueden ser desmesuradas, y para esto hace falta un mejor conocimiento de la realidad, y valorar lo que sabemos y lo que desconocemos.

El Prof. Charles Weisman del Imperial College of London fue Presidente de la Comisión Europea EEB, que hace poco ha estado en nuestro país, no descarta algún factor adicional para la infectividad de los priones.

En cuanto al salto entre especies hay facilidad para que pase del ovino al bovino, pero se sabe que el scrapie del ovino no ha pasado al hombre ni tampoco tenemos indiciones que podamos suponer que pase a los cerdos. Aparte de la susceptibilidad genética existe una relación dosis/dependiente. No está claro como el agente pasa del sistema digestivo al retículo endoplásmico, y el por qué de la especial afinidad por los tejidos linfoides y sistema nervioso donde produce la Encefalitis espongiforme.

Se sabe que los priones se replican en los órganos liforeticulares (amígdalas, apéndices, glanglios linfáticos) antes de pasar al cerebro. Se detectó en el Instituto Escocés Roslin un descenso de una proteína relacionada con la diferenciación de los Eritrocitos (EDRF) en muestras de sangre de animales infectados (Miele, Manson, Clinton).

La proteína infecciosa no se ha detectado en la leche, aunque sí se ha detectado en la sangre, por experiencias hechas en ovinos, pero no hay constancia de transmisión a través de sangre en humanos.

Los derivados sanguíneos con radionúclidos, procedentes de un conjunto de sueros de 50.000 donantes, de los que consta que 1 murió de la nvECJ, están tan diluidos que el riesgo es más que improbable.

Para comparar el alarmismo establecido con otras consideraciones, veamos lo que ocurre con toxiinfecciones alimentarias.

En nuestro país hay aproximadamente 900 brotes epidémicos anuales. En EE.UU. unos 86.000 casos de toxiinfecciones alimentarias con unas 5.000 muertes.

De la nvECJ se han detectado 94, casos en Reino Unido, 2 en Francia, 1 en Irlanda, 1 en África del sur.

Cambios en el consumo de alimentos

Ahora pues, al retirar los MER (Materiales Específicos de Riesgo) supone evitar platos tradionales como el chuletón al que se retira el hueso vertebral (Tbone), el Ossobuco, con médula ósea, de "finanziera de Pied mondee" o la "fiorentina", la "tete de veau" francesa de la cabeza con cerebro en Francia, se prohiben también las mollejas (timo y bazo) o el "pot a feu" de huesos de vaca, o el plato portugués de "tripas a modo de Porto", o el alemán "Tafels pitz". El chuletón se tiene que tomar sin hueso.

Pero está claro que el tejido muscular del filete de ternera, sobre todo lo que se consume en nuestro país, de animales jóvenes no tiene ningún riesgo. El rabo de toro se puede tomar porque no llega a la médula espinal.

El miedo al consumo de carne de vaca ha supuesto un incremento del consumo de pescado en Francia, el 25%, Italia el 10%, Inglaterra el 5% y en España que tradionalmente es un alto consumidor de pescado se ha reforzado. El consumo de carne es de 65 kg persona/año. El consumo de pollo es 16,3 kg (33%), de cerdo 12,5 kg (25%), ovino 3,3 kg (6,6%), vacuno 9,3 kg cerca del 20%, que ha bajado notablemente con respecto a 1998, habiéndose recuperado.

El consumo de cordero también ha subido un 10% en Francia y en Italia. El consumo de cerdo ha subido el 30% en Francia, 10% en Alema-

nia. El consumo de pollo ha subido en todos los países de Europa Occidental de un 5 a un 10%.

La epidemia de la fiebre aftosa, extraordinariamente contagiosa surgida en Inglaterra y la importación que ha habido de animales óvidos y cerdos, vacas procedentes de este país a toda Europa y a España, puede crear otro grave contratiempo económico para el sector ganadero, traducido también con el bajo consumo de estas carnes.

Las pastillas de caldo no presentan riesgo. Sí se ha suprimido el Bovril.

Incineración de bóvidos

El Ministerio de Agricultura aprobó de forma transitoria que se podrán enterrar los cadáveres de bóvidos sin retirar los materiales específicos de riesgo (MER), en el caso de que no hay posibilidad de incinerar directamente cuando: a) no estén disponibles plantas de tratamiento próximas, b) cuando los animales muertos estén en zonas de difícil acceso, c) cuando los animales se sacrifiquen en el contexto de medida de erradicación en cuantía desproporcionada a los medios disponibles.

Otro aspecto a considerar de la piel de estos animales, pues constituye un punto importante en las industrias derivadas del cuero.

Los animales de lidia de más de 5 años que pastan en Dehesas y a veces se han utilizado harinas cárnicas para el engorde, no todos debieran ser incinerados, siempre con el despropósito que supone el perder tanta proteína de gran calidad, cuando hay ensayos rápidos que en 4 a 8 horas pueden establecer una razonable confianza.

Responsabilidad de las Industrias Alimentarias y de la Administración Sanitaria

Gran parte de la solución de los problemas puede estar en la selección genética del ganado autóctono, por un lado y en los piensos vegetales

de mezclas de mayor calidad (oleaginosas, etc.) que suponen un engorde acelerado y seguro en una agricultura extensiva biológica.

Habrá pues que crear reequilibrios en las Agencias de la Unión Europea y que la Política Económica agrícola, sobrevalorar la salud de los consumidores. Es importante en 1999 crear una Agencia Europea de Seguridad Alimentaria, para evitar tantos aditivos que pueden ir a los alimentos, así como antibióticos en los piensos del ganado, facilitando resistencias microbianas, hormonas, clembuterol, etc.

Podríamos considerar el siguiente esquema sobre la responsabilidad sanitaria e industrial en cuanto a los alimentos (Serra L.)

Podíamos finalizar con "La Peste" de Camus "Las epidemias se repetirán en el mundo, aunque nos sea difícil creer que puede caer de un cielo azul y estrellarse sobre nuestras cabezas. En la Historia ha habido tantas epidemias como guerras, pero siempre cogen a la gente por sorpresa".

Pesticidas

Podemos definir los pesticidas como *sustancias o mezclas que pretenden evitar, destruir o repeler insectos, roedores, nematodes, hongos o hierbas estimadas como pestes* (FIFRA). (Federal Insecticide, Fungicide, Rodenticide Act.).

Los insecticidas actúan como venenos nervioso, musculares, desecantes, esterilizantes. Hay varias familias químicas: a) órgano clorado: DDT (MOS 16), BHC_l (WHO17); b) Organofosforados: TEPP, (Tetratilpurofosfato), Malathion (WHO1), Diazim (WHO19) DDDVP, Dimetil diclorovinil fosfato (DM514) vapona; c) Carbamatos: Metil, Dimetil, Thio: Carbofuran, Carbaryl (WHO 290), Baygon (WHO33); d) Peretroides (sintéticos): Cyfluthrin, Decamethrin, Permethrin (OMS 1821).

Los herbicidas son pesticidas usados para el control de hierbas salvajes. Los fungicidas son pesticidas usados para el control de hongos (*Aspergillus flavus, Fuserium...*)

Normas I: Regulación (FDA, Food and Drug Administration, EPA, Environment Protection Agency); Normas II: Control de calidad de

los alimentos. Pesticidas en el mercado mundial: Herbicidas, 43%; Insecticidas, 32%; Fungicidas, 18% y otros, 7%.

Conclusiones

1) *Toxiinfecciones emergentes* constituyen una serie de procesos importantes que en nuestro país suponen una incidencia próxima al 30.10^5.
2) Estas enfermedades de transmisión alimentaria constituyen una preocupación para la Salud Pública mundial más allá de las fronteras nacionales, pues los costes son inmensos para la Salud humana y producen grandes pérdidas económicas.
3) El valor monetario añadido de los alimentos como consecuencia del procesado, fabricación y distribución puede alcanzar más del triple de producción agrícola. Existe, pues, una necesidad de monitorizar un sistema de Análisis de Riesgos en los puntos de control críticos (ARPCC).
4) Están ocasionados por infección bacteriana en su gran mayoría (75%), víricas (6%), parasitarias (2%), agentes químicos (17%) y por priones EEB con la nvECJ.
5) Las bacterias implicadas más frecuentes: *Campylobacter, Salmonellas, Shigella, E. coli, Yersinia* y otras como *Listeria, H. Pylori*, etc.
6) Otro de los virus vienen a ser el 6% de los procesos, como Astrovirus y adenovirus entéricos, Picornavirus, Calicivirus, Flavivirus, Rotavirus, etc.
7) Las EEB se han producido por introducir en la alimentación de los bóvidos, piensos cárnicos, que fueron suprimidos en 1994, pero hubo violaciones a dicha norma. La prevalencia en nuestro país de la EEB se estima de un 0,31, según los test realizados.
8) La nueva variante de ECJ por consumo de EEB han producido unos 95 casos en Inglaterra, 4 en Francia, 1 en Irlanda (la mayoría se presentaron en los años 1996-1998).
9) Se requiere la ingestión de MER (material específico de riesgo) para que se produzca el contagio con un largo periodo de incubación. El

consumo de carne de animales jóvenes de menos de 2 años, a los que se ha retirado los MERT no presenta riesgo.

10) La alarma social supuso un cambio en los hábitos alimenticios, habiéndose restablecido la confianza. Se debe pues evitar el alarmismo con una mejor información de la población.

11) La creación de una agricultura biológica más que la intensiva industrial es importante así como la creación en 1999 de la Agencia Euripea de Seguridad Alimentaria, para evitar los riesgos de la alimentación, así como la no utilización de sustancias con efectos secundarios como antibióticos, hormonas, pesticidas, aditivos (como ciclamatos, glutamato, etc.)

12) Hay, pues, que considerar dos aspectos fundamentales en el nivel de protección del consumidor:

13) La responsabilidad de la Administración Sanitaria en cuanto a la Evaluación, Gestión y Comunicación de riesgo.

14) La Responsabilidad de las Industrias alimentarias, con la utilización de Sistemas de Calidad (ISO 9.000 etc.)

15) Hay, pues, que considerar el Análisis del Riesgo:

16) Con la responsabilidad administrativa (por la Regulación Legislativa)

17) El Control de Calidad mediante Programas de Vigilancia (Food Net Surveillance) de la Agencia de Vigilancia de alimentos, etc.)

BIBLIOGRAFÍA

(1) CDC. Update; multistade outbreak of *Escherichia coli* O157; H 7 infections from hamburgers – Western United States, 1992-1993, MMWR (1993) 42:258-263.

(2) COLLINTE, J.; SIDLE, K.C.L.; HEADS, J.; IRONSIDE, J.; HILL, AFF.(1996) "Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD" *Nature* 383: 685-690.

(3) COUSENS, D. (1997) "Prediction the CJ epidemic in human" *Nature* 385: 197-198.

(4) DEL REY CALERO, J (2001) Consideraciones socio-sanitarias de las Encefalopatías espongiformes bovinas EEB y nvECJ. *Anales RAM* 2001 (3): 513-528.

(5) GLAS, RI; LIBEL, M.B. ANDLING-BENNETT, AD (1992) Epidemic cholera in the Americas. *Science* 265: 1524-1525.

(6) HINTON, M.H. (2000) "Infections and intoxications associated with animal feed and forage which may present a hazard to human health" *Vet J.* 159 (2): 124-138.

(7) JULIÁN JIMÉNEZ, A.; GORGOLAS, M. (2001) "Infecciones por Listeria monocytogenes en adulto. Aspectos clínicos y microbiológicos de una enfermedad cambiante. *Enf. Inf. Microb. Clin.* 19: 297-303.

(8) KRAUSE, RM. (1992) "The origin of plagues:old and new" *Science* 257: 1073-1078.

(9) LEVINS, R.; AWERBUCH, T.; BRINKMAN, U. ET AL. (1994) "The emergence of new diseases" *American Scietist* 82: 52-60.

(10) LONGINI, IM JR.; FINE, PEM; THACKER, SB. (1986) "Predicting the global spread of new infectious agents" *Am. J. Epidemio.* 123: 383-391.

(11) LORD PHILIP ET AL. (2000) BSE Inquaty: Finding and Conclusions (vol 1). Gov. UK. London. www.bseinquiry.gov.uk.

(12) MACKENZIE WR; HOXIE, NJ; PROTOC M.E. ET AL. (1994) "A masive outreak in Milwaukee of Cryptosporidium infection transmitted throungh the public water supply" *N. Engl. J. med.* 331: 161-167.

(13) MURPHY, FA. (1994) "New, Emerging, and reemerging infectious disseases" *Adv. Virus Res.* 43: 1-52.

(14) PETERSON, WL. (1991) "Helicobacter pylory and peptic ulcer desese". *N. Engl. J. Med.* 324: 1043-1048.

(15) PRUSINER, S.B. (1996) "Prions". In Fileds Virology, Third Edition, ed. B.N. fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. Philadelphia: Lippincott-Raven. Págs.:2901-2950.

(16) RAMAMURTHY, T.; GARG, S.; SHARMA, R. ET AL. (1993) "Emergence of novel strain of Bibrio choleare with epidemic potential in southern and eastern India" *Lancet* 341: 703-704.

(17) RILEY, LW.; REMIS, RS; HELGERSON, D. ET AL. (1983) "Hemorrohagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* seroype" *N. Engl. J. Med.* 308: 681-685.

(18) SERRA, J. (2000) En: Piédrola Gil: Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª ed., cap. 34 y Seguridad Alimentaria, Barcelona, Págs.: 371-382.

(19) SPENCER, S. (1999) "The animal scientist in a mchanging society" *Domest Anim. Endocrinol.* 17(2-3): 95-100.

(20) STEVENSON, M. A.; WILESMITH ET AL. "Temporal aspects of the epidemic of BSE in GB: Individual animal-associated risk factor for diseasse".

(21) TAYLOR, K.C.O. (1991) "Transmisible Spongiform Encephalopathies. The threat of BSE to man" *Food Microbiol.* 8: 257-258.

(22) VAN DUIJN, M.; DELASWNERIE-LAUPRÊTRE, N.; MASULLO, C.; ZERR, I.; DE SILVA, R. ET AL. (1998) "Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-1995" *Lancet* 351: 1081-1085.

(23) WHO (1994) Report of WHO meeting on emerging infectious diseases. Geneva. WHO. CDS/BVI/92.2

(24) WILSON, ME.; LEVINS, R.; SPIELMAN, A. (1994) "Disease in evolution: global changes and emergence of infectious diseases. New York: New York Academy of Sciences. Pág. 740.

Perspectivas de la Demanda Mundial de alimentos

GASPAR GONZÁLEZ GONZÁLEZ
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

1. INTRODUCCIÓN

Es sabido que la creciente demanda global de alimentos por la población se ha ido satisfaciendo cada vez en mayor medida, sobre todo a partir de comienzos del pasado siglo, de modo que la humanidad está, en general, mejor alimentada. Esto hay que atribuirlo a la coincidencia de varios fenómenos: el acelerado crecimiento de los rendimientos agrarios y —aunque menor— de la producción pesquera, en conjunto proporcionalmente superiores al de la población, acompañados de una mejora substancial de los procesos de distribución, de una cierta disminución o estancamiento de los precios de las materias primas alimenticias, y de una mejora substancial de los ingresos o rentas individuales.

Sin embargo, sigue habiendo hambre y siguen apareciendo hambrunas en muchas áreas del globo, con las consiguientes muertes por desnutrición. Según DIOUF, Director General de la FAO (1), la tendencia del hambre en el mundo se ha estancado en unos 826 millones de personas, pues los progresos en ciertas regiones del este de Asia han sido anulados por el deterioro de la producción de alimentos en otras del África subsahariana, de Centroamérica y el Caribe. Sin embargo, en el Informe sobre la Inseguridad Alimentaria en el Mundo (SOFI) presentado en Estocolmo el 15 de octu-

bre de 2001 se estima que ha habido una reducción de 40 millones de personas, fijándose en 815 millones el número de las hambrientas

En todo caso, si bien las proyecciones estadísticas que realizan la mayoría de los expertos indican que en el año 2020 los suministros totales de alimentos serán suficientes para satisfacer la demanda mundial, estas proyecciones son compatibles con la probabilidad de que en muchas regiones cunda el hambre por escasez de abastecimientos (2)[1]. Es más, Jean Ziegler, relator de Naciones Unidas para el Derecho a la Alimentación, en vísperas de la Jornada Mundial de Alimentación (PAM), celebrada el 14 de octubre de 2001, declaró que 100.000 personas mueren de hambre y sus consecuencias cada día, a pesar de los datos del Programa Alimentario Mundial que indican que hay suficientes recursos para alimentar 12.000 millones de personas, el doble de la población actual.

Y esto es cierto, como luego veremos, de modo que la desnutrición rara vez es un indicador de la escasez real de alimentos. Son los sesgos que toman los numerosos factores que determinan su demanda, los responsables de que los alimentos que se producen no lleguen a manos de todos los potenciales consumidores en la forma, cuantía, lugar y momento precisos. De ellos nos ocuparemos sucesivamente.

2. LOS FACTORES DETERMINANTES DEL FUTURO DE LA DEMANDA DE ALIMENTOS

Las múltiples fuerzas que vienen configurando la demanda[2] de alimentos, se pueden separar en cuatro grandes grupos estrechamente inte-

---

[1] Para una descripción de la penuria de alimentos y situación de alarma en el mundo, puede verse FAO 2001, «El Estado Mundial de la Agricultura y la Alimentación». Roma pp 8-19. Sin embargo, existen varias fuentes internacionales de ayuda (aparte de las conocidas ONG´s) enmarcadas por el Programa Mundial de Alimentos (PMA) . Se pueden citar los Convenios de Ayuda Alimentaria a los PBIDA, el Comité de Asistencia al Desarrollo (CAD) Agrario, el Banco Mundial, etc. Para la forma y cuantía de estas ayudas, véase FAO, ibid. pp 10-14

[2] En un sentido general la demanda se define como la cantidad de bienes y servicios requeridos por una persona o una comunidad en un momento y lugar dados, a un

rrelacionados; fuerzas sociales, medioambientales (ecológicas), tecnológicas, económicas y, finalmente, políticas (Figura 1).

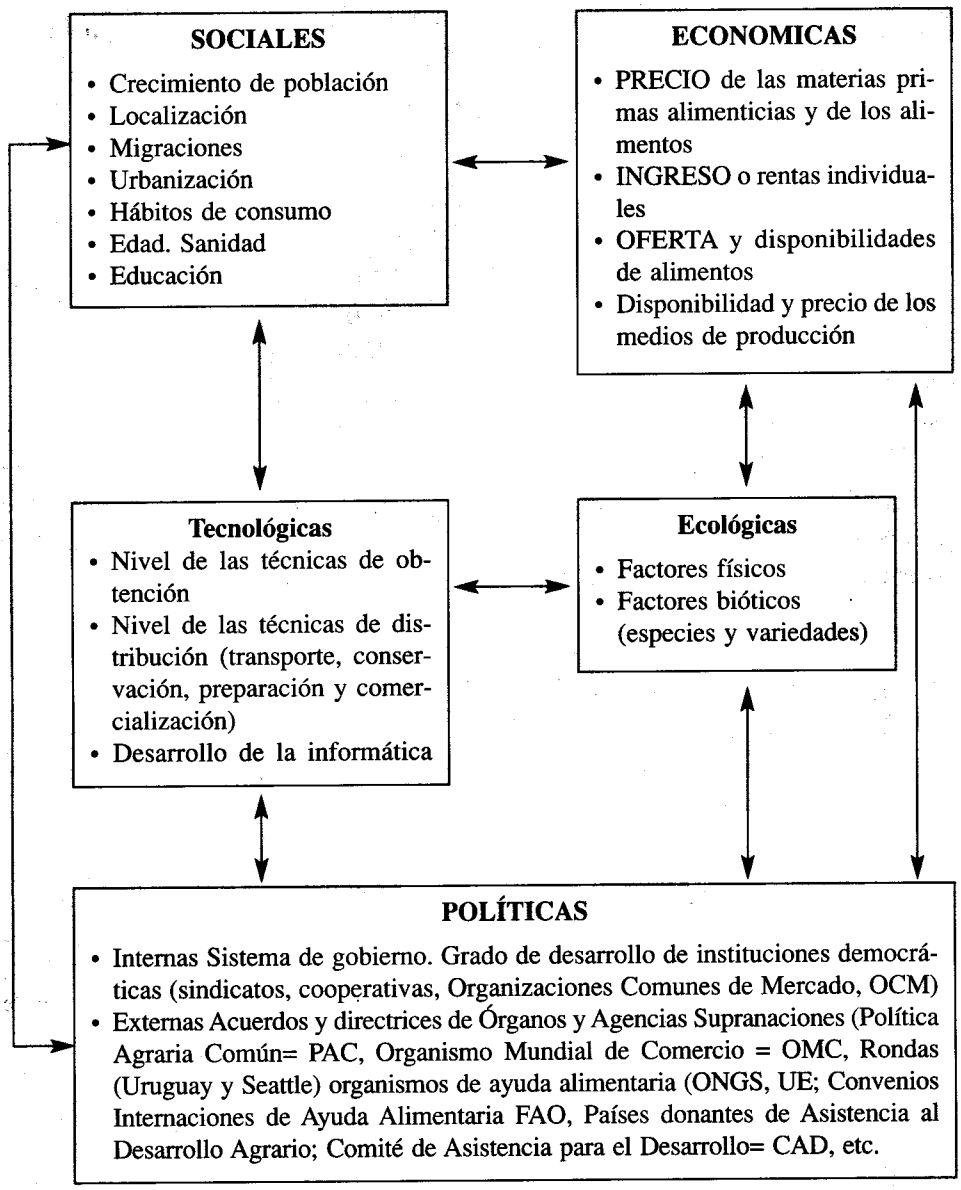


FIGURA 1. *Las fuerzas determinantes de la demanda de alimentos*

Las fuerzas de carácter **social** incluyen parámetros **demográficos** tales como el crecimiento y la magnitud de la población, la localización, migraciones y la urbanización; la distribución por edad y la sanidad, a los que habría que añadir el nivel cultural (conocimientos sobre nutrición) las ocupaciones y la religión, por su cierta influencia en los hábitos de consumo.

En cualquier caso, las posibilidades de abastecimiento de la población dependen, primariamente, de las **condiciones medioambientales** (clima y suelo) y del nivel que alcancen en cada situación las técnicas para **obtener** las materias primas y para **transformarlas** en alimentos, y de la perfección con que operen las cadenas de **distribución** para conservar, preparar, transportar y suministrarlos al consumidor en la cuantía forma, momento y lugar requeridos.

Las fuerzas **económicas** operan normalmente a través del **mercado,** lugar o momento en que confluyen la **oferta** de materias primas alimenticias, de alimentos y de medios de producción, con la **demanda** de los consumidores para formar los **precios** de unos y otros. En este grupo de fuerzas hay que incluir la evolución de la **renta o ingresos individuales,** pues la relación entre precios y renta define la capacidad de compra de los consumidores

Esta constelación de factores, con sus interacciones, opera siempre sometida a unos imperativos políticos que, de modo más o menos direc-

---

precio determinado. En la práctica conviene distinguir entre la **demanda potencial** de alimentos, —que viene dada por el estado de nutrición la población y por los hábitos de consumo consecuencia de costumbres ancestrales, de la religión y de la constitución de la familia—, de la **demanda efectiva** que representa la cantidad de alimentos que las economías individuales, familiares o de cualquier otra entidad adquieren a un cierto precio en un momento y lugar dados. La **demanda cuantitativa** de alimento, generalmente se mide en unidades de energía: calorías (cal) o de trabajo julios (J) o sus múltiplos (kilocalorías, kcal ; kilojulios , kJ, etc.) A su lado, la **demanda cualitativa** que se centra en aspectos como la especie, la presentación, la composición del alimento etc., es un dato muy aleatorio y circunstancial, muchas veces subjetivo, aunque en determinadas situaciones hay que tenerla en cuenta para el mantenimiento de la salud. Los conceptos ***elasticidad precio y elasticidad-ingresos de la demanda*** expresan, respectivamente, la reacción de esta frente a variaciones de los precios y las rentas individuales. Por último se debe distinguir entre la **materia prima alimenticia** y el **alimento** que resulta de su preparación para el consumo (véase *Nota* Tabla 3).

to, condicionan, en última instancia, la demanda de alimentos, cualesquiera que sea el país que se considere. Algunas de estas fuerzas son *externas*, proceden de organizaciones supranacionales: Organismo Mundial del Comercio (OMC), Política Agraria Común (PAC) de la Unión Europea, etc.); otras son *internas*: las directrices propias de las Políticas Agrarias Nacionales, más o menos mediatizadas por organizaciones como los sindicatos, las cooperativas o las Organizaciones Comunes de Mercado (OCM), —tendentes a proteger la propia agricultura y a alcanzar la seguridad alimentaria— o afectadas por la corrupción, la especulación, el desvío inmoral de recursos etc., tan comunes en los países con escasa o nula implantación de instituciones democráticas.

Las perspectivas de la demanda mundial de alimentos, presenta, por consiguiente, muchas incertidumbres por las enormes dificultades derivadas de la imprecisión, variabilidad y complejas interacciones de las citadas fuerzas que la condicionan. De aquí que agencias internacionales como la ONU (FAO), el Banco Mundial, la UNESCO, la Unión Europea, etc. prefieran utilizar el término «proyecciones», o hablar de *tendencias* a partir de la consideración de series cronológicas —como aquí haremos— cuando se refieren tanto a los factores como a la demanda misma para delinear unas perspectivas fiables.

Con estas limitaciones, esta contribución al Foro no pretende más que dar una idea muy sucinta de la marcha que puede seguir la demanda de alimentos, vistas las proyecciones o tendencias de las citadas fuerzas que la conforman.

2.1. Las fuerzas sociales

2.1.1. *El crecimiento y la magnitud de la población*

Si se mantuvieran fijos todos los datos que se especifican en la Figura 1, es evidente que el crecimiento de la demanda de alimentos sería proporcional al crecimiento de la población. A este respecto hay que adelantar que, en contra de las tesis de Malthus (3) —crecimiento geométrico de la población frente al aritmético de los alimentos—, se ha dado, más bien, el fenómeno inverso: las disponibilidades de alimentos *per ca-*

pita - como veremos más adelante- son cada vez mayores y la población actual está relativamente mejor alimentada que en el pasado.

Ciertamente, la población del mundo ha aumentado de manera espectacular durante los últimos decenios, hasta sobrepasar hoy día (2001) los 6.000 millones, pero el crecimiento anual no ha seguido el ritmo acelerado, mucho menos la referida progresión geométrica que presagiaba el tan citado Malthus. Según la ONU (1996) (4), alcanzó su máxima cota entre 1985 y 1990, con unos 87 millones al año; ha descendido a 81 millones, entre 1990 y 1995; y se supone que seguirá bajando en el futuro, como consecuencia de la conjunción de tres fenómenos que se dan con distinta intensidad en los diferentes países: **la tasa de fertilidad, la esperanza de vida** y el paso a la **transición demográfica**, es decir, el punto en el que los nacimientos y las muertes se igualan (Figura 2 - HW.1, HW.2, HW.3 y HW.4)[3]

Sin embargo, por la incertidumbre en que se mueven estos tres fenómenos, las proyecciones sobre el tamaño que alcanzará la población mundial son muy imprecisas y varían con frecuencia. Las últimas proceden del Population Reference Bureau del año 2000, que sitúa la explosión demográfica en 11.000 millones para 2050 a partir de cuya cifra tal vez comience a declinar; y de los expertos del Instituto Internacional de Sistemas de Análisis Aplicados (IIASA) (6). Quienes utilizando métodos matemáticos mejorados sobre la probabilidad de previsiones estadísticas, avanzan que el crecimiento de la población mundial alcanzará su cenit el 2075, con cerca de 9.000 millones (6.636-11.652, mediana 8.951) de se-

[3] En la mayoría de los países en desarrollo la *tasa total de fertilidad* es de 3,1 niños por mujer por lo que pese a la acción de factores negativos (hambruna, guerras, enfermedades) el *índice de crecimiento* de la población sigue siendo relativamente alto. En África, el más elevado, alcanza el 2,7 por ciento, pero disminuirá en el futuro de modo significativo como consecuencia de la evolución de las referidas tasas. Las poblaciones de los países más desarrollados son ahora estables, o están en declive, por la baja fertilidad, (1,6 niños por mujer) y la larga esperanza de vida (en Europa occidental un 20 % de la población supera los 60 años mientras que a finales de este siglo alcanzará esta edad el 45%; y los mayores de 80 años, (hoy el 3 % de la población), a finales del siglo XXI superarán el 24 %; pero existen muchas incertidumbres sobre cual va a ser su evolución en el futuro, de modo que las proyecciones han experimentado muchas rectificaciones y las horquillas son muy amplias (5)

La población del mundo continúa creciendo

FIGURA HW.1 Tendencias y proyecciones en el crecimiento de la población mundial por regiones (Proyección de fertilidad media, 1950-2050)

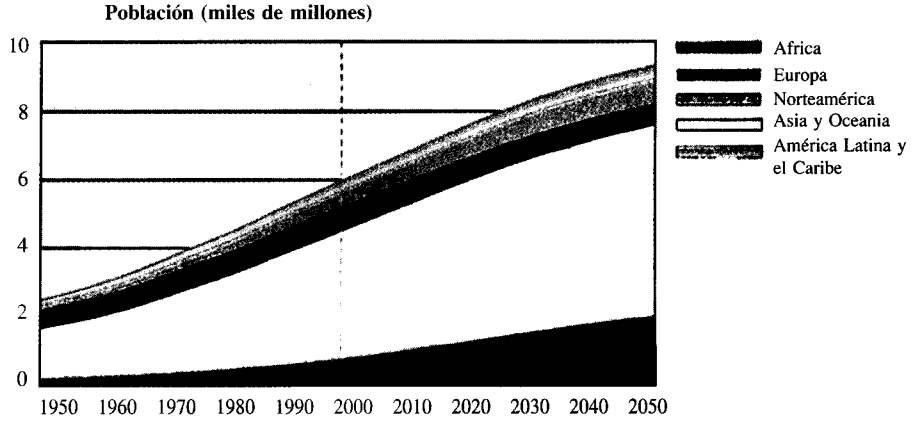


FIGURA 2.1. *Tendencias y proyecciones de la población mundial*

Fuente: Recursos Mundiales 2000. pp 158.
División de Población de las Naciones Unidas, *Long Range World Population Projections: Two Centuries of World Population Growth; 1950-2150* (ONU, Nueva York, 1992).
Nota: Las proyecciones están basadas en la variante de la ONU.

res humanos, reduciéndose la mediana a 8.400 al finalizar el siglo. (Figuras 3a, 3b y Tabla 1).

2.1.2. *La localización de la población*

Hay que destacar que este crecimiento no será uniforme, se concentrará en los trópicos y subtrópicos, donde se asientan los países menos desarrollados. Por el contrario, el mayor retroceso se registrará en los países de la extinta URSS y bloque del Este, donde descenderá de 236 y 121 millones en el 2.000 a 141 y 74 millones, respectivamente, en el 2.100; y el menor en Europa Occidental, que pasará de los 456 millones en 2000 a 392 en 2100; entre tanto, en los países en desarrollo, por los motivos citados, sus poblaciones absolutas seguirán creciendo de tal modo

La población del mundo continúa creciendo

FIGURA HW.2 Marcha hacia la estabilización de la población por regiones (1950-2050)

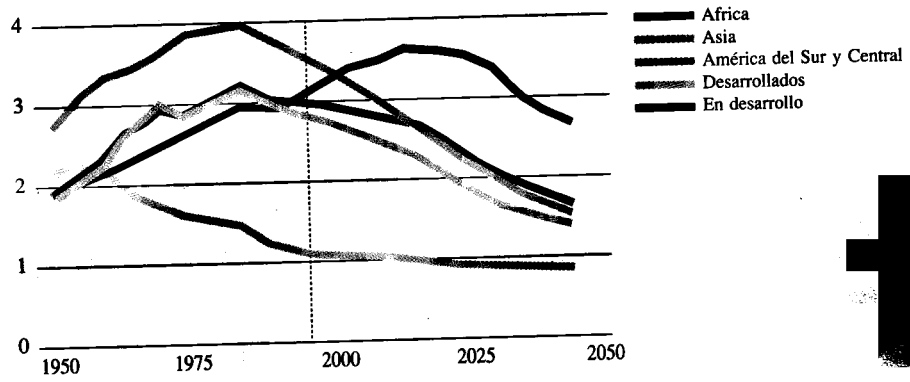


FIGURA 2.2. *Tendencias y proyecciones de la población mundial*

Fuente: División de Población de las Naciones Unidas, *Long Range World Population Prospects, 1950-2050 (The 1996 Revision)*, en diskette (ONU, Nueva York, 1996).
Nota: La marcha hacia la estabilización se ha medido dividiendo la tasa de natalidad bruta de una región por la tasa de mortalidad. Una relación de 1 indica una población estable. Los valores se basan en las tasas de 5 años.

que algunas estarán todavía lejos de completar la transición demográfica. Y así, según el citado IIASA (6) en el norte de África en 100 años la población subirá desde 173 a 333 millones, en el África subsahariana de 611 a 1.500 millones y en el Cercano Oriente de 172 a 413 millones (Tabla 1).

2.1.3. *Las migraciones*

La intensidad de las migraciones, tanto voluntarias: (busca de trabajo, de seguridad, turismo), como involuntarias (deportaciones, guerras), ha crecido mucho en los últimos años. Aunque con valor dudoso, se manejan cifras de hasta 100 millones de desplazados voluntarios en 1990 (7)

Diferentes supuestos, diferentes proyecciones

FIGURA HW.3 Las proyecciones de la población según diferentes tasas de fertilidad (1950-2050)

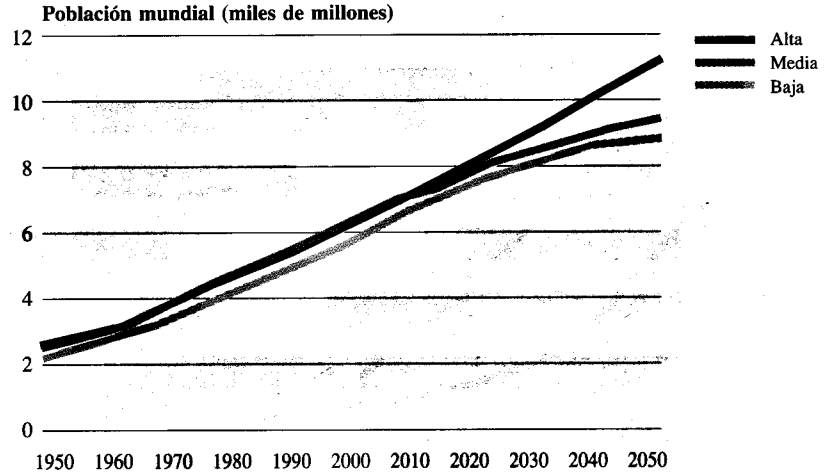


FIGURA 2.3. *Tendencias y proyecciones de la población mundial*

Fuente: Recursos Mundiales 2000. pp 158.
División de Población de las Naciones *World Population Prospects, 1950-2050 (The 1996 Revision),* en «diskette» (ONU, Nueva York, 1996).
Nota: Si aplicamos la proyección de la tasa alta de fertilidad, que implica que los países de fertilidad alta se estabilizarán en 2,6 y los países de fertilidad baja subirán para estabilizarse en 2,1 la población mundial alcanzaría 11.200 millones en el año 2050. Si aplicamos la proyección de la tasa de fertilidad, que implica que ésta se estabilizará en un nivel alrededor del 2,1 la población mundial alcanzaría 9.400 millones en el año 2050. La previsión según la tasa de fertilidad baja asume que los países con tasas de fertilidad en las que los nacimientos superan a las muertes en la actualidad se estabilizarán en 1,6, y que los países donde los nacimientos son inferiores a las muertes en la actualidad se estabilizarán en 1,5 o seguirán constantes. Bajo estos supuestos, la población mundial se estabilizaría en 7.700 millones en el año 2050.

Respecto al número de los involuntarios, según el Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados (ACNUR), el número de personas bajo su amparo subió desde cerca de 15 millones en 1990 a unos 27,5 millones (máximo) en el año 1997. A principios de 2001 ascendía a 21millones (8).

La fertilidad, real y prevista, decrece

FIGURA HW.4 Tendencias en las tasas de fertilidad por regiones (1950-2050)

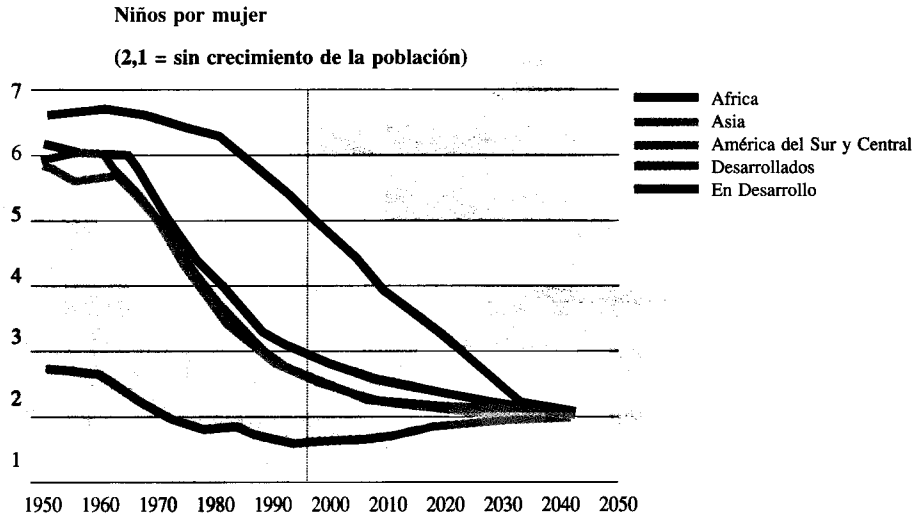


FIGURA 2.4. *Tendencias y proyecciones de la población mundial*

Fuente: Recursos Mundiales 2000. pp 158.
División de Población de las Naciones Unidas, *World Population Prospects, 1950-2050 (The 1996 Revision),* en «diskette» (ONU, Nueva York), 1996).
Nota: Las proyecciones desde 1995 hasta el 2050 se basan en el supuesto de que se consigan unas tasas de fertilidad de 2,1 niños por mujer en el año 2050. Los valores se basan en tasas de 5 años.

2.1.4. *La urbanización*

La urbanización seguirá creciendo. Se ha previsto (9) que entre 1990 y 2025 el número de personas viviendo en las áreas urbanas se duplicará superando los 5.000 millones, lo que supone que dos tercios de la población mundial vivirá en pueblos y ciudades, procedente en un 90 % en los países en desarrollo (9) (Figs. 4 HW.8 y 4 HW.9). McCalla (10) estima que más de un 60 por ciento de la población que vive en zonas rurales se abastece de su propia producción (sólo menos de un 40 por ciento se compra en el mercado), mientras que en las áreas urbanas cerca del 90 por ciento depende del mercado para su abastecimiento. Así pues, cada vez que una persona emigra de una zona rural a otra urbana, los abaste-

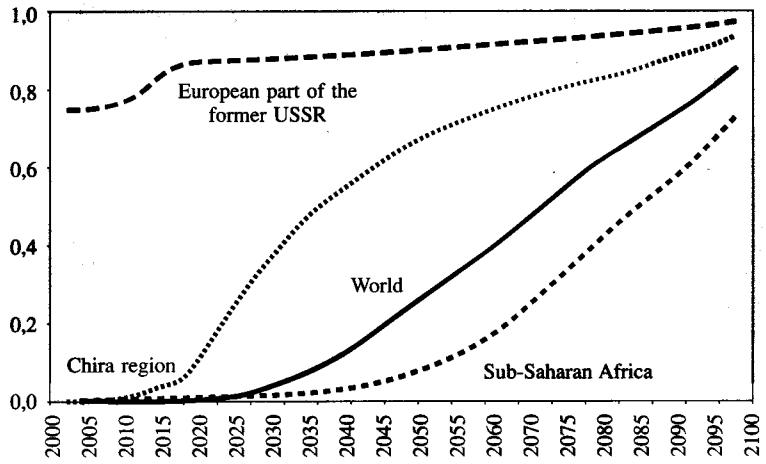


FIGURA 3a. *Probabilidad prevista de que la población comenzará a declinar antes o en las fechas indicadas.*

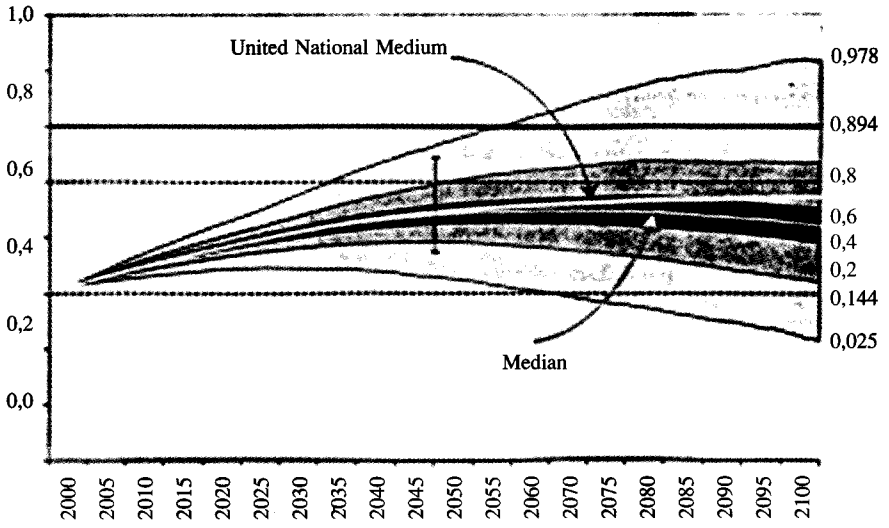


FIGURA 3b. *Distribuciones proyectadas de los tamaños (fractiles) de la población mundial . Como comparación, se dan la media de las N.U. (línea blanca), y también 95 % de intervalo del NRC sobre la base de un análisis « a posteriori» (línea vertical en 2050).*

TABLA 1. *Proyecciones sobre la magnitud de la población y proporciones de personas con más de 60 años*

	Medianas y población mundial y regional (millones)					Proporción mayores de 60 años		
Año	2000	2025	2050	2075	2100	2000	2050	2100
World Total	6,055	7,827 (7,219-8,459)	8,797 (7,347-10,443)	8,951 (6,636-11,652)	8,414 (5,577-12,123)	0,10	0,22 (0,18-0,27)	0,34 (0,25-0,44)
North Africa	173	257 (228-285)	311 (249-378)	336 (238-443)	333 (215-484)	0,06	0,19 (0,15-0,25)	0,32 (0,23-0,44)
Sub-Saharan Africa	611	976 (856-1,100)	1,319 (1,010-1,701)	1,522 (1,021-2,194)	1,500 (878-2,450)	0,05	0,07 (0,05-0,09)	0,20 (0,14-0,27)
North America	314	379 (351-410)	422 (358-498)	441 (343-565)	454 (313-631)	0,16	0,30 (0,23-0,37)	0,40 (0,28-0,52)
Latin America	515	709 (643-775)	840 (679-1,005)	904 (647-1,202)	934 (585-1,383)	0,08	0,22 (0,17-0,28)	0,33 (0,23-0,45)
Central Asia	56	81 (73-90)	100 (80-121)	107 (76-145)	106 (66-159)	0,08	0,20 (0,15-0,25)	0,34 (0,24-0,46)
Middle East	172	285 (252-318)	368 (301-445)	413 (296-544)	413 (259-597)	0,06	0,18 (0,14-0,23)	0,35 (0,24-0,47)
South Asia	1,367	1,940 (1,735-2,154)	2,249 (1,795-2,776)	2,242 (1,528-3,085)	1,958 (1,186-3,035)	0,07	0,18 (0,14-0,24)	0,35 (0,25-0,48)
China region	1,408	1,608 (1,494-1,714)	1,580 (1,305-1,849)	1,422 (1,003-1,884)	1,250 (765-1,870)	0,10	0,30 (0,24-0,37)	0,39 (0,27-0,53)
Pacific Asia	476	625 (569-682)	702 (575-842)	702 (509-937)	654 (410-949)	0,08	0,23 (0,18-0,29)	0,36 (0,26-0,49)
Pacific OECD	150	155 (144-165)	148 (125-174)	135 (100-175)	123 (79-173)	0,22	0,39 (0,32-0,47)	0,49 (0,35-0,61)
Western Europe	456	478 (445-508)	470 (399-549)	433 (321-562)	392 (257-568)	0,20	0,35 (0,29-0,43)	0,45 (0,32-0,58)
Eastern Europe	121	117 (109-125)	104 (86-124)	87 (61-118)	74 (44-115)	0,18	0,38 (0,30-0,46)	0,42 (0,28-0,57)
European part of the former USSR	236	218 (203-234)	187 (154-225)	159 (110-216)	141 (85-218)	0,19	0,35 (0,27-0,44)	0,36 (0,23-0,50)

Entre paréntesis, intervalos con 80% de previsión

FUENTE: loc. citada bibl. Nº 6. NATURE/ VOL 412/ 2 AUGUST 01

El crecimiento urbano continúa

FIGURA HW.8 Crecimiento de la población urbana (1950-2025)

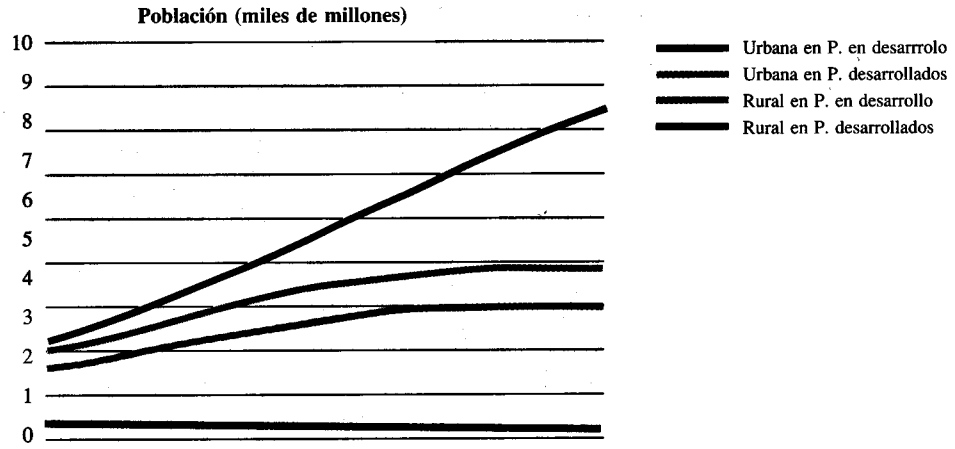


FIGURA 4. *Representaciones gráficas del crecimiento urbano (HW.8) y por regiones (HW.9)*

Fuente: «Recursos Mundiales 2000». Inst.º de Recursos Mundiales Ed. Bosques Naturales, Madrid.
Nota: Las regiones desarrolladas incluyen Norteamérica, Japón, Europa y Australia y Nueva Zelanda, las regiones en desarrollo incluyen Africa, Asia (excluido Japón), Sudamérica y Centroamérica, y Oceanía (excluidas Australia y Nueva Zelanda). Los estados europeos sucesores de la antigua Unión Sociética están clasificados como regiones desarrolladas, mientras los estados sucesores asiáticos están clasificados como regiones en desarrollo.

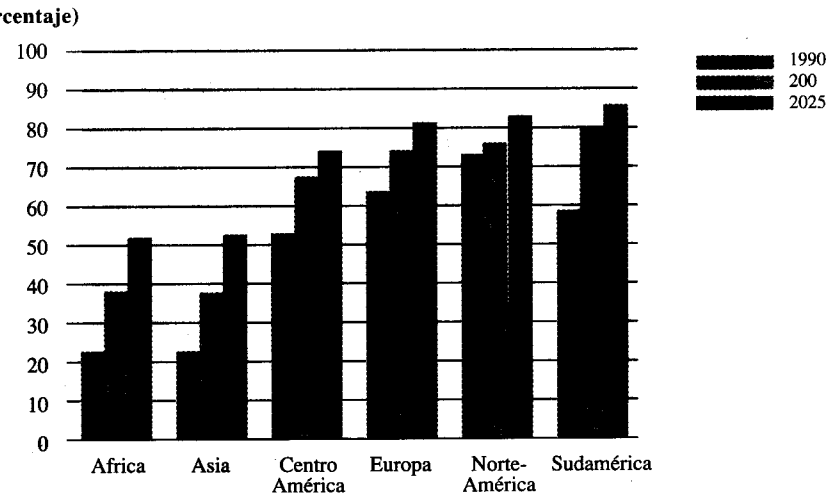
cimientos que necesita del mercado se multiplican por 2, y se calcula que si la población aumenta hasta el año 2025 en un 42 %, las necesidades de alimentos comercializados lo harán en un 61 % .

2.1.5. *La pirámide de edades*

La fuerte tendencia al aumento de las expectativas de vida, (81, 76 y 72 años, en los países desarrollados, en desarrollo y menos desarrollados, respectivamente, para el año 2050), hace que suba mucho la proporción

Africa y Asica son las regiones de urbanización más rápida

FIGURA HW.9 Porcentaje de población residente en las áreas urbanas por regiones (1970-2025)



Fuente: División de población de las Naciones Unidas, *World Urbanization Prospects* (The 1996, Revision), en «diskette» (ONU, Nueva York, 1996).

de población que va superar los 60 años en el futuro. Según las proyecciones de Lutz, W. *et al.* (6), para 2050 y 2100 las medianas subirán en el mundo desde 10 % a 22% y 34 % y en el África subsahariana (p.ej.) desde 5% a 7% y 20 % respectivamente, (Tabla 1)

2.1.6. *La salud y las preocupaciones sanitarias*

El estado sanitario de la población seguirá influyendo sobre la demanda de alimentos de un modo directo, pero sobre todo a través de las interacciones que se resumen en la Figura 5 y se ejemplifica con el SIDA (Figura 6). Ciertamente, una mejora de dicho estado hará crecer las expectativas de la demanda de alimentos como consecuencia de una mayor liberación de fuerzas de trabajo, del subsiguiente aumento de la producción, de la reducción de los costes de producción y financieros, del au-

mento de la oferta interna y de las exportaciones, de la reducción de los precios, y de un aumento de los ingresos individuales.

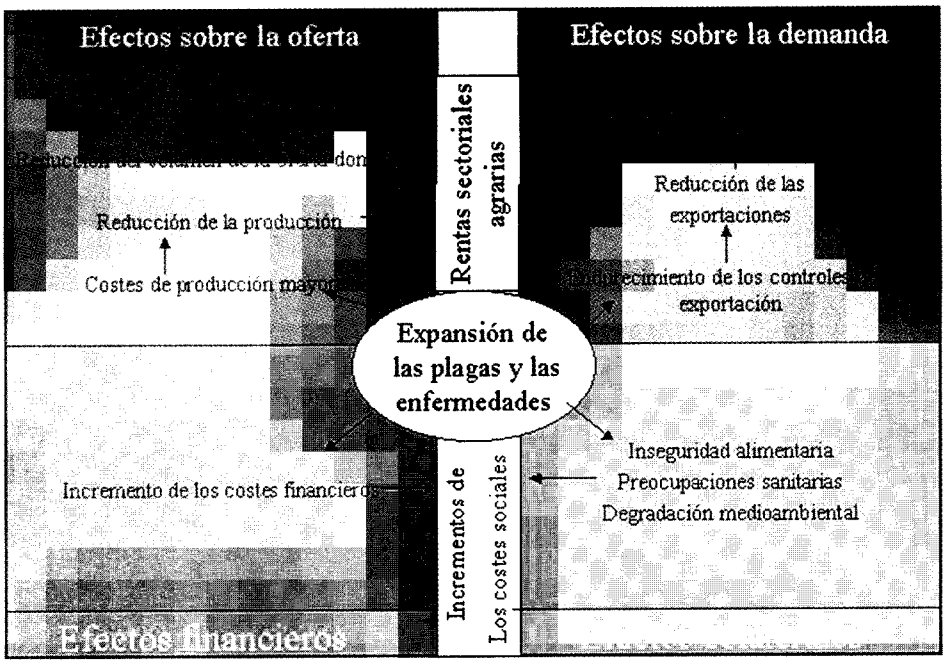


FIGURA 5. *Impactos económicos potenciales y efectos colaterales de las plagas y enfermedades*

En cuanto a las preocupaciones sanitarias, bien conocidos son los efectos de la *encefalopatía espongiforme* sobre la demanda de carne de vacuno.

2.1.7. *Otros factores sociales.*

Además de las citadas, hay que tener en cuenta que también seguirán influyendo en los hábitos de consumo y, consiguientemente, en la demanda de alimentos, la creciente divulgación de los **conocimientos so-**

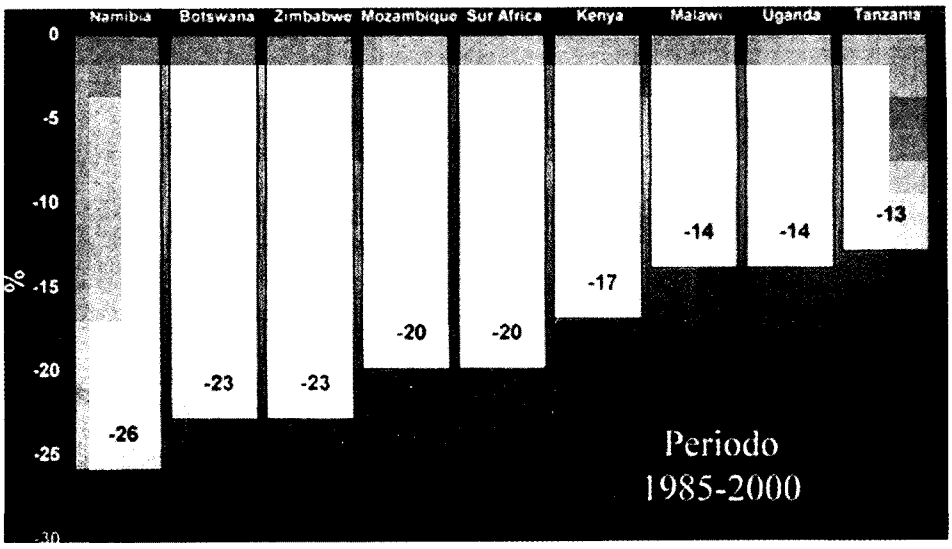


FIGURA 6. *Pérdidas de trabajo en la agricultura por efectos del SIDA en África (Período 1985-2000)*

bre nutrición, de la **cultura**, la mayor o menor extensión de los **tabúes** impuestos por los fundamentalismos religiosos (rechazo de la carne de porcino por los musulmanes, de la de bovino por determinadas sectas hindúes, etc.) y las **modas**.

2.2. Los factores económicos

Se van a considerar tres magnitudes económicas estrechamente relacionadas: la oferta y la utilización[4] de materias primas y alimentos, los ingresos individuales o renta *per capita* y los precios.

[4] Como en el caso de la **demanda,** la **oferta** es una magnitud que, desde el punto de vista económico, representa la cantidad de alimento que los productores están dispuestos a ceder a un precio determinado en un momento y lugar dados Siguiendo las definiciones de la FAO (11), la **oferta** («supply» equivalente a abasto, suministro) es la cantidad de alimentos producidos, más los importados, menos los exportados, más o menos los cambios en las existencias almacenadas. Dentro del término **utilización** se

2.2.1. *La oferta y la utilización materias primas alimenticias y de alimentos*

Para alimentar adecuadamente esta creciente población, (lo que supondría satisfacer sus demandas fisiológicas de energía, aminoácidos y ácidos grasos esenciales, así como de sales y vitaminas), con los productos vegetales y animales de la agricultura, la ganadería y la pesca, asumiendo que es necesaria como media 1 gigacaloría (1 Gcal = 1 x 10^6 kcal) por persona y año, —la denominada «*food standard unit*» (2.740 kcal por día)— , y que al cubrir las exigencias energéticas se quedan más o menos satisfechas también las exigencias cualitativas citadas[5], para una supuesta población de 9,000 millones últimamente proyectada como media para 2075 (Tabla 1) se precisaría, consiguientemente, asegurar, al menos, un abastecimiento de 9.000 millones de Gcal, anualmente.

Si nos limitamos a las exigencias cuantitativas, como quiera que la población actual de 6.000 millones de personas, está consumiendo algo más: 2.808 kcal como media *per capita,* serían necesarias un total de unas 6.105 millones de Gcal Pero este consumo medio, además de haber subido constantemente, varía mucho según las zonas, (Tabla 2), y sobre todo, según los países, pues mientras que en los más pobres, con 1.500 kcal/día se pasa hambre, en los más ricos se pueden superar las 10.000 kcal/día al incluir su dieta productos animales cuya obtención exige un enorme consumo de granos[6] y eliminar una gran cantidad de desperdicios. Ahora bien si el desarrollo económico prosigue y aceptamos como meta para el año 2075 un consumo medio de 3.500 kcal, el total de la población mundial prevista (9.000 millones de personas) precisarían

---

distingue entre las cantidades exportadas, las utilizadas como pienso y simiente, las transformadas por la industria, las pérdidas durante almacenamiento y transporte, y las cantidades disponibles para consumo de los hogares en los establecimientos al por menor.

[5] Se trata, por supuesto, de una simplificación abusiva. En la práctica, se dan en todo el mundo insuficiencias alimenticias de uno o más de los referidos principios nutritivos, aunque lo común es que aparezcan unidas a la de energía en los países no desarrollados

[6] Se precisan en cifras redondas, alrededor de 1,8 - 2 kg , 4 kg y 7 kg de cereales-pienso por cada kg de carne de ave (o de peces), de cerdo y vacuno, respectivamente, por cada kg de carne que se incorpora a la dieta.

Tabla 2

La alimentación en el mundo. Consumo de kilocalorías por persona y día

	MUNDO			AFRICA			*ASIA*			*EUROPA*		
	TOTAL	VEGETA-LES	ANIMA-LES	TOTAL	VEGETA-LES	ANIMA-LES	TOTAL	VEGETA-LES	ANIMA-LES	TOTAL	VEGETA-LES	ANIMA-LES
1970	2.464	2.089	381	2.244	2.070	174	2.144	1.999	145	3.255	2.270	985
1980	2.559	2.151	408	2.285	2.095	174	2.276	2.093	183	3.390	2.280	1.111
1990	2.718	2.286	432	2.294	2.117	176	2.544	2.290	254	3.470	2.343	1.127
1992	2.718	2.290	426	2.282	2.112	179	2.585	2.312	273	3.410	2.317	1.093

Fuente: Boletín FAO Trimestral de Estadísticas (1994) Vol. 7.1994

TABLA 3. *Evolución de los Balances Mundiales de Alimentos (Suministro por persona y día).*

AÑO	**1992**			**1996**			**1999**		
Población total	**5.401.876.000**			**5.720.901.000**			**5.956.286.000**		
VEGETALES	Energía Kcal.	Proteínas g	Grasas g	Energía Kcal.	Proteínas Kcal.	Grasas g	Energía g	Proteínas Kcal.	Grasas g
Total general	2.714	71,5	67,8	2.782	74,6	71,4	2.808	75,3	74,6
Productos vegetales	2.297	46,2	36,8	2.345	47,5	39,3	2.348	47,4	40,4
Productos animales	417	25,2	31,0	437	27,0	32,1	460	27,9	34,1
Trigo	543	16,1	2,2	557	16,5	2,3	537	15,9	2,2
Arroz 1	581	10,7	1,4	583	10,8	1,4	577	10,7	1,4
Maíz	156	3,7	1,2	154	3,7	1,2	156	3,7	1,2
Total tres cereales	1.280	30,5	4,8	1.294	31,0	4,9	1.270	30,3	4,8
Total granos de leguminosas [2]	40	4,9	0,9	74	5,3	1,0	78	5,6	1,2
Total raíces y tubérculos[3]	127	1,8	0,3	128	1,8	0,3	131	2,0	0,3
ANIMALES									
Bovino y ternera	41	3,7	2,8	41	3,7	2,8	42	3,8	2,9
Porcino	115	4,4	10,6	102	3,9	9,4	97	3,8	8,9
Aves	42	3,7	2,9	37	3,3	2,6	32	2,9	2,1
Peces y mariscos	28	4,4	1,0	28	4,4	1,0	28	4,4	1,0
Total carne[4]	210	12,8	17,3	193	12,0	15,7	183	11,5	14,8

[1] Elaborado. [2] Alubias, guisantes, otros y soja para extracción de aceite. [3] Yuca, patatas y batatas. [4] Incluye, además, ovino, caprino y otras, no peces y mariscos

Nota: Las «Hojas de Balances Alimentarios» (Food Balance Sheets) se refieren a los alimentos disponibles al por menor, no se consideran las pérdidas desde la tienda hasta la cocina (o la mesa); no reflejan, pues, exactamente la cantidad de alimentos efectivamente consumidos por la población.

La reflejan mejor las «Encuestas sobre consumo de alimentos» o las «Encuestas dietéticas en los hogares», con muestras representativas (Véase por ejemplo, Varela, S.; García, D. y Moreiras, O. 1971: «La nutrición de los españoles». Estudios del Inst .de Desarrollo Económico. Madrid. Las encuestas domiciliarias sobre ingresos y gastos o las encuestas presupuestarias tienen un valor complementario (Véase Naiken, L. y Becker, K..1990. «Estadísticas sobre el consumo de alimentos. La función potencial de los datos recogidos mediante encuestas domiciliarias sobre ingresos y gastos.- Bol. Trim. de Estadísticas, FAO. Vol. 3 n.º 4. pp IX-X.

Fuente: FAO. Food Balance Sheets.- 1992, 1996, 1999.

31.500 millones de Gcal/año en forma de alimentos vegetales, productos animales y pesqueros. Cálculos más complejos podrían hacerse teniendo en cuenta el consumo de productos vegetales (consumo derivado) por las producciones animales y pesqueras.

Traducido a términos corrientes esta demanda de energía alimenticia y la cohorte de principios nutritivos que la acompaña se puede satisfacer con las materias primas que figuran en las Tablas 3 y 4, Según la primera, solamente tres cosechas de cereales (trigo, arroz y maíz) aportan cerca del 60 por ciento de la energía y alrededor de un 37 % de la proteína consumidas.

TABLA 4.

Evolución de la oferta mundial de las principales materias primas alimenticias (en miles de toneladas métricas)

Año	**1992**	**1996**	**1999**
Cereales[1]	1.616.102	1.707.442	1.721.839
Granos de legumbres[2]	165.202	183.447	214.322
Raíces y Tubérculos[3]	562.053	611.525	611.805
Caña y remolacha azucareras	1.394.766	1.484.223	1.537.799
Carne[4]	228.591	206.006	186.892
Pescado[5]	120.601	118.598	99.374

[1] Trigo, arroz, maíz y cebada excluida la dedicada a la cerveza
[2] Alubias, guisantes y otros y soja para extracción de aceite
[3] Yuca, patatas y batatas
[4] Total rumiantes, cerdos, aves y otros
[5] Pescados y mariscos

Fuente: FAO. Food Balance Sheets.- 1992, 1996,1999

2. 2. 2. *La demanda cuantitativa. Los cereales*

Entre los años 1950 y 2000 la producción mundial de cereales, se triplicó (pasó de 631 millones de toneladas métricas (t) a 1.860 millones de t , (la disponibilidad de alimentos y de calorías *per capita* aumentaron un 37 %, y un 35 %, respectivamente) y de 247 kg *per capita* y año a 342 kg *per capita* y año en 1984, en que el ritmo de crecimiento disminuyó

hasta 308 kg persona/año en 2000 debido a las bajas cosechas en la URSS y rápido crecimiento demográfico en África (12). En las tablas 5 y 6 y figura 7 se dan algunos datos relevantes sobre la producción rendimientos y contribución de las tierras de cultivo, de los pastizales y las pesquerías marinas al suministro mundial de alimentos.

TABLA 5.

Aumentos del rendimiento mundial de cereales 1950-2000

	Rendimiento por hectárea[1] (toneladas)	**Incremento anual (porcentaje)**
1950	1,06	
1990	2,47	2,1
2000	2,78	1,2

[1] El rendimiento de 1990 es el promedio de tres años

Fuente: Brown, L.R. 2001. la erradicación del hambre: un desafío creciente". En Brown, L.R. et al., 2001 "La situación del mundo" Worldwatch Institute P. 105

TABLA 6.

Contribución de las tierras de cultivo, los pastizales y las pesquerías marinas al suministro mundial de alimentos, medido en equivalente de cereales, 1999

Fuente	**Cantidad de cereal (millones de toneladas)**	**Proporción del total (porcentaje)**
Producción de cereales en tierras de cultivo	1.855	77
Equivalente de cereal de carne de vacuno y ovino en pastizales	378	16
Equivalente de cereal de capturas de peces marinos[1]	172	7
Total	2.405	100

[1] Datos de producción de pesca de 1.998

Fuente: Brown, L.R. 2001, loc. cit. p. 99

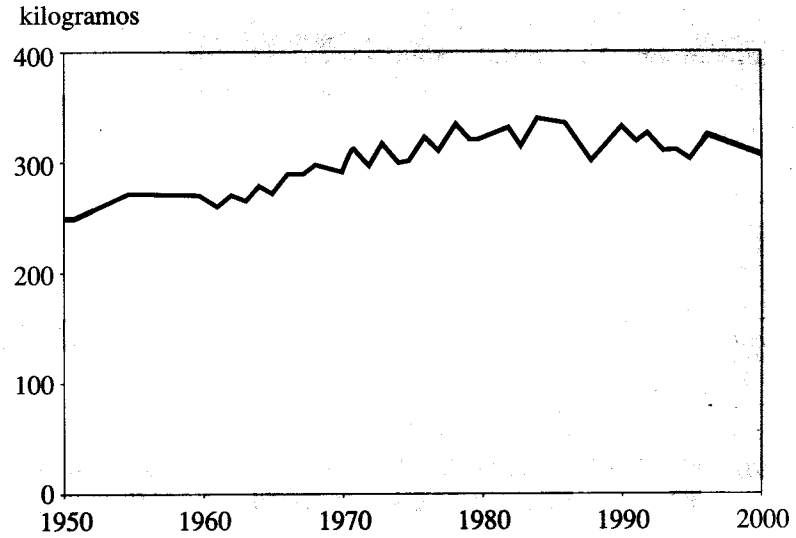


FIGURA 7. *Producción mundial de cereales por persona 1950-2000.*

Fuente: USDA. En: Brown, L.R. loc. cit. p. 97.

Unos 1200 millones de t de cereales se consumen directamente como alimento; los restantes 660 millones de t se consumen indirectamente en forma de productos ganaderos, avícolas y pesqueros. La proporción de estos últimos oscila entre el 4% en la India, el 27 % en China y el 68 % en los EE.UU. (13)

Esta demanda indirecta (**demanda derivada**) aumentó de modo extraordinario los últimos años, en China para piensos de porcino y en África para bovino; y seguirá subiendo en la medida en que aumente la prosperidad económica en estos países, así como en Brasil y la URSS, Según esto, el *International Food Policy Research Institute,* calculó en 1995 que el consumo indirecto de cereales se incrementará en un 80 por ciento en los próximos 20 años, pasando de 38 a 57 kg per capita y año. Al mismo tiempo, las importaciones netas de cereales en el sur de Asia y en África subsahariana podrían multiplicarse hasta por 10 y por 4 respectivamente, en dicho periodo (14)

2.2.3. *La demanda cualitativa.*

La demanda cualitativa —orientada, sobre todo a un mayor consumo de proteínas de calidad— en el futuro parece que va aumentar de modo muy significativo en todo el mundo incidiendo sobre los productos animales (Tabla 7). Según el Departamento de Agricultura de EE.UU. su demanda pasará de las 77 Megatoneladas (Mt) de 1970 a cerca de 250 Mt en el 2007 (34), proyectándose, en especial, sobre la carne, y, en menor medida, los huevos, la pesca y los productos hortofrutícolas, y la leche en la India. No se debe olvidar, por último, que la demanda cualitativa depende, no sólo, de la composición por edades y ocupaciones de la población, sino también de sus preferencias y hábitos de consumo, del turismo y movimientos demográficos, de los conocimientos sobre nutrición, (necesidades específicas de niños y ancianos, motivos higiénico-sanitarios) y de la religión.

La evolución de todas estas variables seguirá determinando en el futuro las proporciones relativas en que se demanden las distintas especies de productos y, dentro de ellas, las variedades, las formas de presentación etc.

TABLA 7

Producción mundial de proteínas animales por fuentes, 1990-2000

	Tasa de crecimiento anual (%)
Acuicultura 1	11,4
Carne de ave	4,9
Porcino	2,5
Vacuno	0,5
Capturas de peces marinos	0,1

[1] Sólo 1990-1998

Fuente: Brown, L.R., 2001, loc. cit. p. 115

2.2.3.1. *La demanda de carne*

En el último medio siglo el consumo mundial de carne (vacuno, ovino, porcino y aves) pasó de 44 millones de t en 1950 a 217 millones en 1999 (Figura 5), doblando al aumento de población y elevando el consumo *per capita* de 17 kg a 36 kg en el citado periodo de tiempo. Durante los referidos cincuenta años, la carne de vacuno y ovino aumentó desde 34 millones de t en 1950 a 67 millones de t en 1999, de las que 54 millones (el 80%) procedieron del pastoreo, con una equivalencia de 378 millones de t de cereales (coeficiente de transformación 1: 7, véase nota 7 pag. 16) Pero es difícil que los pastos incrementen mucho su producción, por lo que la mayor demanda de carne seguirá promocionando la explotación intensiva de rumiantes, cerdos y aves, llevando a un incremento de la demanda derivada, de cereales y leguminosas para piensos, como se ha dicho.

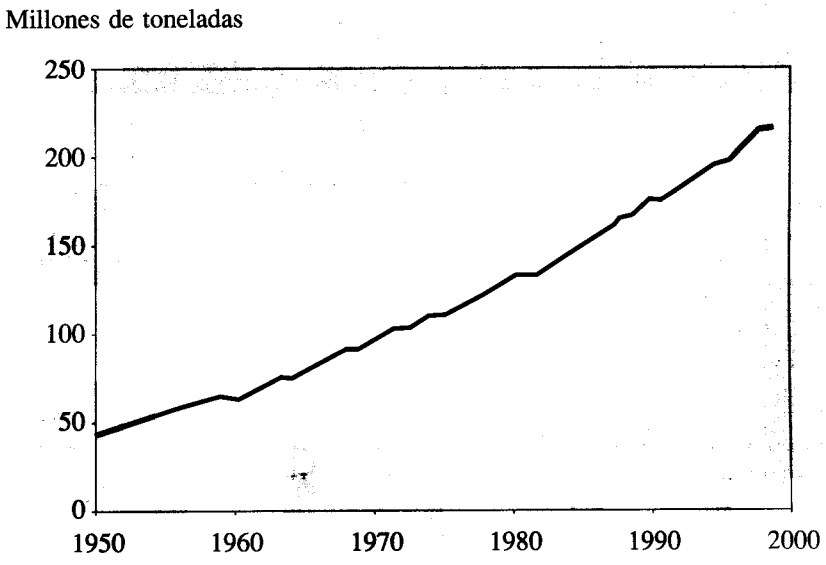


FIGURA 8. *La evolución de la producción mundial de carne 1950-2000*

Fuente: FAO. En: Brown L.R. loc cit. p. 113,

En la Tabla 8 se cuantifican la evolución y las proyecciones de la población, demandas de carne y cereales, producción, rendimientos, utilización y grado de autosuficiencia de todos los países en desarrollo. De ella cabe destacar los enormes incrementos que experimentará la demanda de carne y de cereales para pienso según proyecciones para 2010 y 2025, comparadas con los datos de los promedios de tres años 1961-1963. La primera se triplicará, pasa de 9 a 25 y 30 kg per capita y año; mientras que la segunda se multiplicara por 10 y más de 15, (pasa de los 32 millones de t de 1961/63 a 327 millones de t en 2010 y 490 millones de t en 2025 (13).

TABLA 8.

Promedio estadístico retrospectivo y proyecciones de la demanda de alimentos y producción total de carne y cereales (piensos incluidos) de todos los países en desarrollo

	Promedios tres años			Proyecciones		
	1961/63	**1969/71**	**1979/81**	**1989/91**	**2010**	**2025**
Población						
Países en desarrollo1 (millones)	2.166	2.583	3.228	3.998	5.619	6.802
Carne						
Demanda per capita (kg)[2]	9	11	13	17	25	30
Demanda total (millones de toneladas)	19	28	43	69	143	204
Tasa de autosuficiencia	105	105	101	101	100	100
Producción (millones de toneladas)	20	29	44	70	143	203
Cereales						
Total de cereales (kg)	171	191	219	237	257	278
Cereales para consumo humano (kg)2	133	146	161	168	174	177
Demanda interna (millones de toneladas)	361	494	706	940	1443	1874
Tasa de autosuficiencia	97	97	92	92	90	88
Producción (millones de toneladas)	351	480	648	862	1296	1655

TABLA 8 *(continuación)*

Promedio estadístico retrospectivo y proyecciones de la demanda de alimentos y producción total de carne y cereales (piensos incluidos) de todos los países en desarrollo

	Promedios	tres	años	Proyecciones		
	1961/63	1969/71	1979/81	1989/91	2010	2025
Utilización como pienso (millones de toneladas)	32	56	107	154	327	490
Utilización como pienso (porcentaje)[3]	9	11	15	16	23	26
Intensidad de la alimentación (kg/kg)[4]	1,5	1,8	2,1	1,8	1,9	1,9
Promedio rendimiento (t/ha)	1,0	1,2	1,6	2,0	2,8	3,4

[1] Incluida China

[2] Las proyecciones sobre el consumo de alimentos se basan en los datos sobre la elasticidad de la demanda en función de los ingresos estimados tomados de Zuidema *et al.* (1994) junto con datos del estudio de la FAO 1995.

[3] Utilización como pienso, porcentaje dela demanda interna.

[4] Kg de cereales/kg de producción pecuaria ponderada en función de la intensidad de la alimentación: ésta última se calcula sumando 0.3 (vacuno y ovino)+0,1 (leche)+1.0 (porcino+carne de ave+huevos). Esta ponderación es necesaria dado que en las estadísticas no se dispone de datos sobre la utilización de los piensos según las distintas categorías de animales.

Fuente: FAO. OBS Vol.9.No _-1996

Sin embargo, hay que prever que, en los países desarrollados el incremento del consumo de carne, no progresará como hasta ahora; es más, se seguirán dando retrocesos de carácter local o circunstancial por motivos higiénicos y sanitarios, al hacer responsables a las carnes rojas (rumiantes y suídos), de diversas enfermedades orgánicas (recuérdense las llamadas enfermedades de la civilización: cáncer de colon, diabetes, trastornos cardio-vasculares, obesidad, etc.), y contagiosas, como la *encefalopatía espongiforme bovina* —que no hace mucho produjo una substancial retracción del consumo de carne en España—, la encefalitis porcina en Malasia y la gripe de los pollos en Hong Kong, amén de otras muchas de carácter parasitario muy bien conocidas.

2.2.3.2. *La demanda de pescado*

Los alimentos de origen acuático, (peces, mariscos y otros) procedentes de las aguas libres (capturas) y de la acuicultura, constituyen una alternativa al consumo de proteínas de origen animal muy importante. Aunque tienen menos peso en el cómputo global, (aportan el 16 % de la proteína animal ingerida y el 5,6 % de la ingestión total de proteína), es la principal fuente de proteínas para unos 1.000 millones de personas. De hecho es un artículo de especial relieve en algunas localidades y culturas, por ejemplo, en China, Japón y países del Sudeste Asiático que aportaron más del 75 por ciento de las capturas y de extracciones de la acuicultura

En los tres últimos años se han venido consumiendo entre 120 y 100 millones de t de peces y mariscos (15). Incluidos otros animales acuáticos la producción alcanzó 125 millones de t y una disponibilidad de alrededor de 15,8 kg por habitante y año.

La producción de la **pesca de captura** subió a 92,3 millones de toneladas (un 7 % más que en 1998), pero sigue siendo inferior a los niveles sin precedentes de los años 1996 y 1997 en que se aproximó a los 95 millones La **acuicultura** pasó de 2 millones de toneladas a 32,9 millones en 1999 (16).

Parece inevitable que la **pesca de captura** vaya reduciendo su importancia en el abasto mundial de alimento como consecuencia de que algunos de los bancos de peces están disminuyendo o desapareciendo de una manera vertiginosa (bacalao del Atlántico y gallineta del Atlántico Norte, abadejo y alguna variedad de atún, por ejemplo). Según la FAO, entre 1950 y 1994 un 35 % de los peces más importantes desde el punto de vista comercial acusaron ya un fuerte descenso, por lo que sus capturas deben limitarse drásticamente; otro 25 % se halla, asimismo, en declive y próximo al límite biológico, su porvenir dependerá de que no se sobrepase dicho límite. Según WEBER (17), las capturas de las especies más castigadas ha descendido desde I4 millones de t en 1985 a 8 millones en 1994 (14 % en 9 años). El mismo autor (18), al analizar en 1995 el futuro de **la pesca** como factor limitante de la producción de alimentos, llegó a la conclusión de que la industria pesquera marina, mediante

una mejor gestión, unida al desarrollo de la acuicultura comercial, podía seguir contribuyendo al crecimiento del suministro de alimento al mundo durante los próximos 20-30 años.

Frente a esto, la **acuicultura** sigue progresando alrededor de un 11% anual y sustituyendo en medida cada vez mayor a la pesca tradicional en el suministro de pescados y mariscos, habiéndose estimado que el año 1999 alrededor del 30 % del pescado provino de la piscicultura industrial (19). Y parece que está en condiciones de superar a la carne de vacuno antes del año 2010 (20), aunque el ritmo de crecimiento será muy inferior los que figuran en la Tabla 7 y Figura 9 . En efecto, su futuro dependerá de la capacidad para competir con la agricultura y ganadería tradicionales por tierra agua, y, en el caso del ganado, por alimentos; así como de evitar el grave deterioro del medio ambiente, sobre todo del agua, (contaminación, eutrofización, intrusión de sal, destrucción de hábitats costeros, etc.) que la acuicultura conlleva[7], pese a que los acuicultores insisten en que son los más interesados en preservar la calidad de este recurso

Así mismo, bien se puede afirmar que la mayor demanda potencial podría satisfacerse si se cumplen las expectativas más optimistas sobre la regulación internacional de la pesca, que permita la recuperación de las poblaciones de peces, y que la acuicultura multiplique su volumen actual, utilizando el policultivo y las especies herbívoras de modo que se libe-

[7] En China, países del Sudeste asiático y Japón, que dominan con mucho la acuicultura mundial, se está restringiendo el uso de tierras de cultivo y de agua para la instalación de criaderos de peces y mariscos. Asimismo, las especies más estimadas como el salmón y la gamba, son carnívoras y dependen del consumo de piensos compuestos con harinas animales -principalmente extraídas de sardinas, arenques, anchoas y otros pescados de precio bajo-, frente a especies herbívoras como el género Tilapia, la carpa y el siluro. Se estima que entre el l0 y el 15 por ciento de estas harinas van a la acuicultura y que aproximadamente se necesitan 1,8- 2 kg de las mismas para producir l kg de pescado o de gambas en criadero La introducción de harinas de levaduras y residuos de la industria cárnica, así como una mejora e innovaciones en las técnicas de obtención que imiten mejor los ecosistemas naturales, con mayor reutilización de nutrientes y menos generación de residuos, el policultivo en estanques, que se practica en la India y China combinando ganado que aporta estiércol, con el cultivo de arroz y de las herbívoras carpas, puede incrementar la contribución de la acuicultura al abastecimiento global de alimentos (Véase Brown, L. R., loc. cit. Bibl. n.º 20)

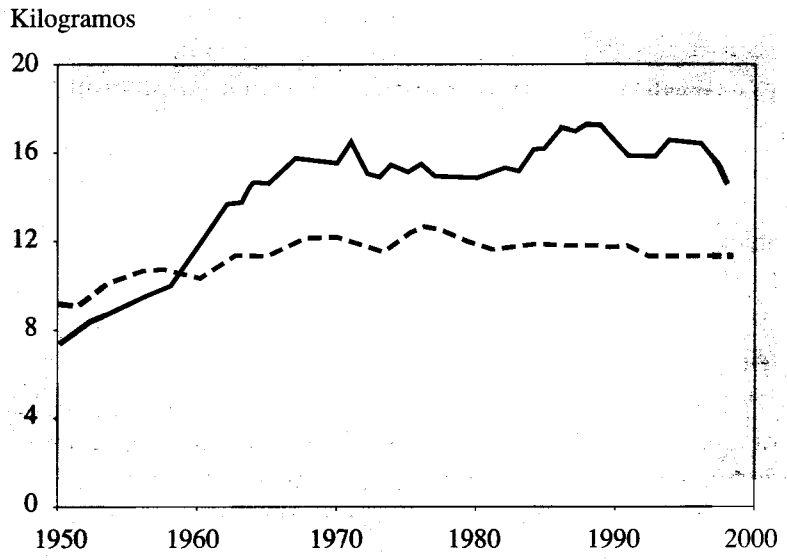


FIGURA 9. *Capturas de peces marinos y producción de carne de vacuno por persona 1950-1999*

Fuiente: FAO.

ren al mercado la parte de las capturas que se destinan a piensos (21 y nota[7]). Sin embargo, por las razones citadas más arriba, lo más probable es que el crecimiento de la acuicultura sea moderado y que las capturas marinas se mantengan en los niveles actuales, o que disminuyan, dejando así una brecha considerable entre la oferta y la demanda, con la consiguiente elevación de los precios del pescado.

Por último, es muy importante destacar que todo descenso en las existencias pesqueras afectará más a las naciones en vías de desarrollo que a las desarrolladas. A medida que sube la demanda y, con ella, los precios, las exportaciones de pescado de los países pobres tenderán también a subir, quedando menos pescado para el consumo local dejando las proteínas fuera del alcance de las familias con menos recursos.

2.2.4. *El incremento de la oferta de alimentos*

Aunque partimos de la aseveración de que las disponibilidades globales de alimentos son suficientes para satisfacer la demanda de la población proyectada para diferentes momentos del siglo que comienza, supuestas una adecuada distribución de los mismos y capacidad de compra de la población en cada país y localidad, —aspectos que serán tratados más adelante—, se pueden considerar no obstante, varias opciones para incrementar dichas disponibilidades. Citaremos las cuatro más debatidas: la ampliación de la superficie en cultivo, la intensificación de la producción —incluyendo el regadío—, la mejora de todo el proceso de distribución y la modificación de los hábitos de consumo[8].

2.2.4.1. ***La ampliación de la superficie cultivada***

Las tierras de cultivo en el mundo han variado poco en las pasadas décadas: se mantienen entre los 1.400 y 1.500 millones de ha. En los países desarrollados no parece factible la ampliación, más bien se ha dado el fenómeno opuesto, pues se han sustraído al cultivo extensas superficies por diversas razones (urbanización, vías de comunicación y marginalidad económica). La ampliación tendría que seguir realizándose a base de roturaciones de las selvas y bosques en los trópicos y subtrópicos, con los gravísimos inconvenientes ecológicos que conlleva.

2.2.4.2. ***La intensificación de la producción***

Es evidente que la aplicación de las mejoras tecnológicas mecánicas, químicas y biológicas han llevado a los espectaculares incrementos de la

[8] La primera, puesta en práctica desde los albores de la agricultura, fue poner en cultivo las tierras más fértiles (RICARDO), las más próximas (von THÜNEN) o las más fáciles (CAREY). Un resumen de las posiciones de los referidos economistas frente a la ocupación de las tierras por los agricultores puede verse en González, G.1994. «El problema del suelo» Conferencia del ciclo *Análisis de la civilización tecnológica* Dir. Vián Ortuño, A. Colegio Libre de Eméritos-R. Acad. de Farmacia. Madrid.

producción de materias primas alimenticias que conocemos. Sin embargo, las nuevas técnicas agronómicas no son fácilmente accesibles a los países en desarrollo faltos de capitalización y conocimientos. Lo mismo ocurre con los fertilizantes y plaguicidas. En los países desarrollados, aunque no se han alcanzado los «topes de rendimiento», la intensificación presenta muy graves inconvenientes medioambientales[9].

La intensificación máxima se puede conseguir mediante **el regadío**, en las tierras en que es posible, pues, como es bien sabido, permite duplicar o triplicar el número de cosechas, incrementar los rendimientos va-

[9] Es cierto que hace algunos años se ha observado un estancamiento, cuando no un retroceso, de las tasas, de crecimiento de las principales cosechas, especialmente de los **cereales);** y así, los índices de los rendimientos del **trigo** y del **maíz** descendieron, desde 2,92 por ciento y 2,88 por ciento al año durante el periodo 1961 - 1979, a 1,78 por ciento y 1,29 por ciento, respectivamente, mientras que el arroz ha permanecido estable en el 1,95 por ciento, como ocurre también con el **sorgo y mijo** ,aunque la producción mundial ha aumentado, compensándose las mejoras de rendimiento con las variedades mejoradas por el hecho de haberse extendido su cultivo a terrenos marginales En el caso del **trigo,** la producción media mundial está un poco por debajo de las 2 toneladas métricas por ha; Sin embargo la producción máxima ha alcanzado las 14 t / ha y se dice que puede llegar hasta las 21 t / ha (22). Esto es una prueba de que el «tope de los rendimientos» se ha alcanzado solamente en situaciones muy limitadas, porque aún no se han aplicado de modo general las nuevas agro- biotecnologías: cultivos protectores del suelo; agrofármacos; variedades transgénicas 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 venta y el transporte; y, además 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). Como ejemplo se cita el **arroz** alguna de cuyas variedades como el catalogado 1R-8 obtenido por el Instituto Internacional del Arroz (IRRI) en Filipinas ,madura de 20 a 30 días antes que las corrientes permitiendo tres cosechas anuales (23)

También en las especies animales de abasto se ha logrado una mayor velocidad de crecimiento con incrementos espectaculares en los rendimientos, además de la mayor resistencia a las enfermedades o a circunstancias ambientales desfavorables, y una espectacular mejora de los índices de transformación de los alimentos. (24)

rias veces y asegurarlos. En la actualidad ocupa alrededor de 240 millones de ha (cerca del 20 % de la superficie agrícola), pero su ampliación, que se duplicó en los países en desarrollo en los últimos 40 años, está ya muy limitada por motivos ambientales y el enorme consumo de agua que conlleva

2.2.4.3. *Reducción de las pérdidas de cosechas y de alimentos*

La tercera medida para incrementar la oferta que puede repercutir de manera más o menos directa sobre la demanda de alimentos, y ello sin ocasionar perjuicios colaterales, consiste en reducir al máximo las pérdidas que sufren las materias primas desde que se cosechan hasta que llegan a manos del consumidor en forma de alimentos; pérdidas durante la recolección y limpieza en el campo, el transporte, las posteriores manipulaciones y la conservación debidas a la contaminación por hongos y al expolio por insectos, aves y roedores. Se producen desperdicios, además, en los servicios de distribución propiamente dichos, por las mismas causas, o a seguido de la tipificación o clasificación, la venta al por menor y en la preparación para el consumo que puede ir desde la simple limpieza, trituración o molienda, y eliminación, en su caso, de partes no aceptables, hasta los complicados procesos que llevan a los alimentos precocinados y a los platos preparados. La reducción de estas pérdidas contribuiría de modo muy notable al abastecimiento mundial de alimentos, disminuyendo la necesidad de la intensificación agraria.

Pues bien, no hay mas que datos aislados sobre la cuantía precisa y la naturaleza de estas pérdidas,[10] y los que existen son de valor muy limitado por dos motivos básicos: la variabilidad —dependen de la natu-

[10] Los cálculos realizados para el arroz por el Instituto Internacional de Investigación del arroz (IIIA) en Filipinas colocan entre el 10 y el 37% las pérdidas provocadas durante la siega, el acarreo, la limpia y la trilla y, posteriormente, el secado, el almacenamiento, la molturación y la preparación, entre el 10 y el 37%. Proporciones semejantes se han dado para el total cultivado en los países surasiáticos Estudios recientes en China dan entre el 5 y el 23 %, sin contar el procesamiento, mientras que en el Vietnam, están entre el 10 y el 25 % en condiciones normales (25) .

raleza de la cosecha, del desarrollo económico del país y de las condiciones climáticas— y la falta de un método de valor universal para medirlas. Se ha estimado que abarcan normalmente un espectro que va desde el 10 al 40 por ciento, aunque en condiciones extremas pueden llegar al 80 por ciento (25).

Hay que señalar, en este apartado, que estas pérdidas, además de afectar a productores, distribuidores y consumidores, también se traducen en un cierto despilfarro ambiental. De hecho aparecen proporcionalmente en los medios de producción: el suelo y el agua junto con el trabajo humano y los medios de capital empleados para producir los alimentos (fertilizantes, semillas, agroquímicos, etc.).

Por consiguiente es lógico que se estén investigando y desarrollando los métodos para evitar este despilfarro, tanto en el campo, como a través de todo el proceso de distribución luchando contra las causas, mediante sistemas mecánicos, químicos o biológicos, (trampas para roedores, cierre hermético de contenedores, utilización de insecticidas rodenticidas y otros procedimientos cuya descripción escapa a nuestro objetivo.)

Empero, si bien es cierto que en los países desarrollados, las pérdidas en la distribución se aminoran extraordinariamente como consecuencia de los avances tecnológicos en la recolección transporte, conservación y preparación; también lo es que la desviación de la demanda hacia la calidad hace que se desechen muchos alimentos perfectamente consumibles porque no responden a los tipos exigidos. En una revisión realizada en EE.UU. se concluye que se perdieron en un año en solo tres eslabones de la comercialización (minoristas, servicio y consumidores), unos 43.000 millones de kg (el 27 por ciento) de los alimentos disponibles para el consumo. En estas pérdidas no se incluyen las que ocurren en la recolección, ni en las otras etapas del sistema de distribución (25)

. En el caso de la pesca, los grandes buques arrastreros y procesadores se estima que desechan —muertos o dañados— y devuelven al mar el 20 % de todos los pescados en el mundo; mientras que 80 millones de bacalaos fueron desechados en las costas noruegas; 30 kg de camarón por cada kg capturado en el Golfo de Méjico y el Atlántico, 9 kg de peces por cada kg de camarón capturado, etc. (Veáse EL ANZUELO. Ed. Agosto 2000)

2.2.4.4. *La modificación de los hábitos de consumo*

Sin pretender discutir las implicaciones sociológicas, económicas, y tecnológicas que ello comporta, nos limitaremos a citar que, en determinadas circunstancias, una disminución de productos animales en la dieta humana puede incrementar las disponibilidades para consumo humano de una gran cantidad de los granos de cereales y de leguminosas que consumen las aves y el ganado en explotación intensiva. Las razones ya han sido explicitadas.

En fin, aquí se deben tomar en consideración las incesantes y fuertes migraciones voluntarias e involuntarias a que se hizo referencia al principio; ambas están provocando variaciones de la demanda de alimentos a nivel local o nacional por la implantación de nuevos hábitos de consumo, impuestos por la tradición o la religión, aparte de las determinadas por motivos económicos.

Como colofón se puede decir que las mejoras de la producción agraria, un uso más eficaz —o más restringido— de los granos en la alimentación animal y una disminución de las pérdidas después de la recolección podría convertir países importadores en exportadores netos de alimentos. Como ejemplo se ha calculado por la FAO (26) que los países de la antigua URSS se pueden convertir en exportadores netos de cereales en el año 2010 Al mismo tiempo se prevé que el crecimiento de la producción de alimentos en las naciones desarrolladas satisfaga las necesidades de las no desarrolladas, cuyas tasas de crecimiento oscilan entre 1,8 y 2,1 frente a una tasa de aumento de 2,2-2,4 % del consumo nacional, lo que significaría, de confirmarse, que la necesidad de importaciones pasaría de 90 millones de t en 1989-91 a más del doble en 2010.

2.2.5. *La renta o ingresos individuales*

Sin embargo pese a las perspectivas que ofrece la producción de alimentos, la **demanda efectiva** no se satisface de modo general por varios motivos. Una de las causas fundamentales es la insuficiencia de las **ren-**

tas o ingresos individuales[11], la falta de dinero para adquirir los alimentos, la tierra y los medios de capital, a los **precios** que alcanzan en el mercado, en el supuesto de que lleguen al mismo en cantidad suficiente. Esto se manifiesta en la pobreza,[12] y el hambre que asola grandes áreas del mundo. Y esto ocurre porque el **Producto Nacional Bruto (PNB)**[22] no ha seguido en muchos países la marcha ascendente de la economía mundial, (Tabla 9 , Fig. 10)

De hecho, los 1.300 millones de personas que viven con menos de un dólar al día son incapaces de satisfacer las exigencias básicas de alimentos para llevar una vida sana; en consecuencia, es lógico que la mejora cuantitativa de la alimentación se vaya incrementando hasta que los ingresos individuales alcancen un cierto nivel estimado por la FAO en un mínimo de unos 5.000 dólares USA al año, según WILKINSON en 1994[13].

Es un dato comprobado que la economía mundial está mejorando. La producción total de la economía mundial pasó de 6, 3 billones de dólares en el año 1950 a 31 billones en 1990 y 42 billones en el año 2000; pero mientras que la renta *per capita* ha crecido en unos 40 países, en 80 países es inferior a la que tenían en 1990, (31) como resultado de su dependencia de la exportación de materias primas básicas, de la caída de sus precios, del alto endeudamiento, de la inestabilidad y la lentitud de las re-

---

[11] La relación entre los ingresos o rentas de los individuos y la demanda de alimentos fue establecida de antiguo por Engel en sus conocidas Leyes. Resumidamente, decía Engel: clasificados los individuos de una población en grupos de renta creciente, cuando la renta aumenta aumentan los gastos de alimentación menos que proporcionalmente, (en comparación con los gastos de vestido y de lujo); es decir, la demanda de alimentos reacciona de forma poco elástica frente a variaciones de los ingresos, con la corrección del comportamiento diferencial frente a los alimentos de calidad, animales y horto-frutícolas, cuya demanda aumenta notoriamente (demanda elástica) con las rentas (27)

[12] El Banco Mundial define la pobreza como un ingreso medio inferior a 1 dólar por día El Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) ha propuesto el Indice de Pobreza Humana, incluyendo, además de una nutrición adecuada, la esperanza de vida baja, el analfabetismo, y la disponibilidad de servicios sanitarios y de agua de buena calidad,(28)

[13] Por supuesto, se trata de una cifra indicativa que puede variar con la circunstancia, como puede verse en otros trabajos (30)

TABLA 9.

Indicadores económicos del desarrollo mundial.

	Producto interior bruto Millones de dólares		Valor agregado como % del PIB							
			Agricultura		Insutria		Manufacturas		Servicios	
País	**1980**	**1998**	**1980**	**1998**	**1980**	**1998**	**1980**	**1998**	**1980**	**1998**
Todo el mundo	10.939.459 t	28.854.043 t	7 p	5 p	38 p	—p	25 p	20 p	56 p	61 p
De ingreso bajo	801.498	1.811.106	31	21	38	41	27	29	30	38
Excl. China e India	451.756	451.051	29	25	32	33	13	18	39	42
De ingreso mediano	2.303.442	4.420.845	13	9	41	36	25	21	46	56
De ingreso mediano bajo	—	1.704.528	—	12	—	36	—	—	—	52
De ingreso mediano alto	1.165.003	2.816.378	11	7	42	35	26	22	47	57
De ingreso bajo y mediano	3.106.342	6.251.315	18	12	40	37	25	23	42	51
África al sur del Sahara	270.391	316.517	18	17	39	34	16	19	43	50
América Latina y el Caribe	782.173	2.076.540	10	8	40	34	29	22	50	58
Asia meridional	237.343	517.654	36	25	24	29	16	19	40	46
Asia Oriental y el Pacífico	503.834	1.688.394	24	15	42	45	31	31	33	41
Europa y Asia central	—	1.137.953	—	11	—	34	—	—	—	55
Oriente Medio y Norte de África	—	—	10	—	53	—	9	—	37	—
De ingreso alto	7.936.460	22.560.624	3	2	37	—	25	19	59	65

Fuente: Banco Mundial 2000. En el umbral del siglo XXI: informe sobre el desarrollo mundial 1999-2000

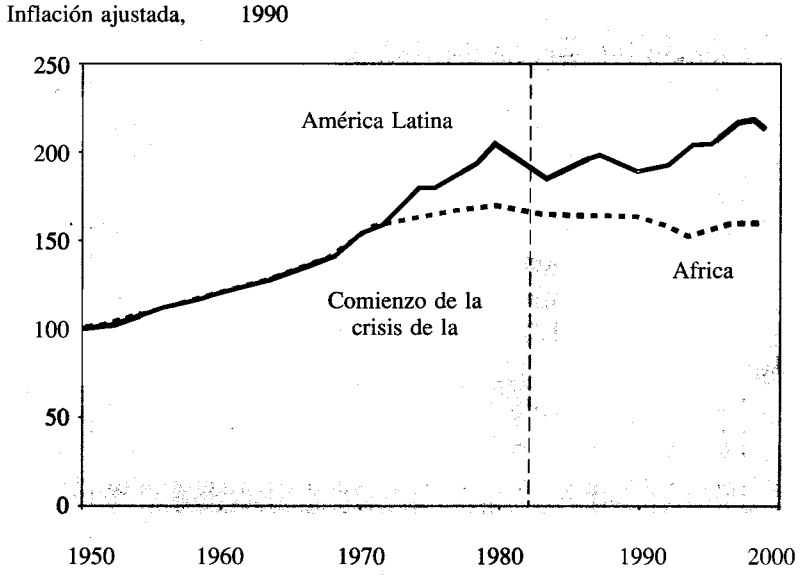


FIGURA 10. *Evolución del PNB y de la Renta per capita*
Producto Interior bruto por persona, América Latina y África, 1950-1999

Fuente: Malin Roodman, D. 2001. «El fin de la crisis de la deuda. En la situación del mundo 2001».

formas políticas. Estos tres últimos fenómenos han ocasionado también graves descensos de las rentas y nivel de vida en las economías de transición (Rusia y Europa central y oriental). Como corolario de estas tendencias opuestas se ha estimado que si bien unos 3.800 millones de personas han aumentado sus ingresos un 3 % o más desde 1980, alrededor de 1.000 millones —más de la quinta parte de la población mundial— están peor. En todo caso, la mejora general ha influido favorablemente en la demanda de alimentos al ir acompañada —como luego veremos— de una disminución relativa de los precios de los mismos en el mercado[14].

En un reciente informe (32) la FAO indica que si los 826 millones de personas que tienen unas carencias diarias básicas entre 100 y 400 kcal elevasen el nivel de ingestión hasta 2.770 kcal/día, el producto interior

[14] Véase FAO **El coste del hambre** «El Estado Mundial de la Agricultura y la Alimentación 2001» pp. 1-12.

bruto podría subir entre 0,34 y 1,48 puntos cada año; una muestra de la estrecha interdependencia de las variables implicadas en la demanda de alimentos.

El referido crecimiento del PIB en todo el mundo no sólo ha mejorado el nivel general de ingesta de calorías sino que ha hecho derivar la demanda de alimentos hacia los productos de calidad, como los huevos, la leche, el pescado y, sobre todo la carne, que se ha hecho accesible, para aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo Esta demanda de calidad es más específica en los países ricos que solicitan los artículos más frescos y seleccionadas partes, cortes o piezas de carne (33), (lo que puede ser positivo en la medida en que incrementa la demanda al permitir el acceso de los económicamente mas débiles a los artículos o partes de peor calidad por su menor precio) o más elaborados. y mejor presentados; a veces modificados como leches reforzadas con calcio, hierro, vitaminas, etc.

Pero además, de los incrementos reales de la renta *per capita*, han contribuido a la demanda de calidad —como ya se ha citado—, el envejecimiento de la población y una mayor y mejor información sobre nutrición, aunque algunas veces aparezca tergiversada o insuficientemente fundamentada desde el punto de vista científico, como ocurre con los llamados alimentos funcionales (alimentos que facilitan, mejoran o estimulan las funciones fisiológicas) (34) y con los granos, frutos y hortalizas transgénicos, o de productos animales obtenidos mediante la administración de substancias procedentes de la aplicación de la biotecnología agroalimentaria, Sin embargo, parece incontrovertible que su uso se incrementará por su menor precio hasta tanto no se demuestre, mediante pruebas fehacientes, que son perjudiciales. Ciertamente, aunque su demanda está creciendo a medida que la prosperidad avanza, es poco numeroso todavía el número de consumidores dispuestos a pagar el sobreprecio que grava los llamados alimentos «naturales«, o «ecológicos»[15]

[15] Los llamados los **productos ecológicos,** tanto vegetales como animales, se obtienen suprimiendo el uso de fertilizantes minerales, fitofármacos y herbicidas (que se sustituyen por materia orgánica, lucha biológica contra las plagas, etc.), semillas transgénicas y piensos compuestos, por estimar que afectan negativamente a su calidad bromatológica y sanitaria, Su uso se apoya, además en que la llamada **Agricultura ecoló-**

frente a los obtenidos mediante las técnicas agrarias tradicionales mejoradas por las modernas tecnologías agromecánica, agroquímica y agrobiológica[16].

2.2.6. *Los precios como determinantes de la demanda de alimentos*

En teoría, los precios pueden depender de la libre confrontación de la oferta y la demanda (mercado de libre concurrencia) o de la voluntad rectora del estado (mercado regulado o planificado); pero, en la práctica, en la formación del precio al consumo se combinan ambas fuerzas, teniendo una y otra mayor o menor peso relativo según los sistemas políticos, los productos, los lugares y los momentos. Aún en los países en los que prima la economía de mercado, las políticas regionales, nacionales o supranacionales influyen sobre el nivel de los precios y orientan el consumo y la producción de las materias primas alimenticias más importantes.

Así pues, las expectativas de precios son de muy difícil evaluación, por las tan citadas variables de que dependen. Alguna indicación pueden dar las series estadísticas de los últimos decenios. A este respecto, según muestra la Tabla 10 los precios de las materias primas y de los alimentos han manifestado una tendencia a la baja, como consecuencia de los mayores rendimientos y las políticas agroalimentarias seguidas por los principales países productores. En dólares constantes USA, desde 1960 a 1996, los precios del trigo, del maíz del arroz y de la soja, por ejemplo, han pasado desde 280,16 a 148,47; desde 209,18 a 103,60; desde 518,59 a 269,15, y desde 376,81 a 167,27 respectivamente Tomando como base precios constantes 1990 = 100, durante el mismo periodo 1960-1996 los

---

gica (también biológica u orgánica), protege el medio ambiente físico y biológico, y emplea más mano de obra; pero siempre a costa de una renuncia a los grandes rendimientos

[16] En la UE se esté exigiendo el etiquetado de alimentos vegetales de los denominados «organismos vivos modificados genéticamente» (OVM)- frente a la oposición de los EE UU -principal exportador de los mismos porque considera esta medida una barrera técnica opuesta a su comercialización

índices de los productos agrarios han pasado desde 209 a 110, los de los productos alimenticios desde 184 a 108; los de los cereales desde 195 a 123, y los de las grasas y aceites de 251 a 129, Los precios de la carne se han reducido casi al tercio desde 1960-70: (3,58,-5,20 $ a 1,60 $ USA en 1996). Los precios del pescado, por el contrario, se han mantenido bastante fijos, si se prescinde de las fuertes fluctuaciones al alza de los años 1970 y 1980.

TABLA 10

Evolución de los índices y precios de algunos artículos

Índices (basados en precios constantes USA, 1990=100)							
	1960	1970	1980	1985	1990	1995	1996
Petróleo	34	21	224	173	100	63	78
Agricultura total	209	181	191	145	100	110	110
Alimentación total 1	184	184	191	124	100	98	108
Cereales 2	195	186	187	130	100	83	83
Grasas y aceites 3	251	257	165	100	115	129	
Precios (en dólares constantes USA 1990 por unidad de medida)							
Maíz (t)	209,18	232,67	174,03	163,50	109,30	97,60	103,60
Trigo US (t)	280,16	218,73	329,77	239,90	135,52	135,87	148,87
Arroz (indicativo)	516,59	503,22	570,48	287,07	270,85	242,82	269,15
Soja (tm)	376,81	410,36	363,89	228,86	200,20	174,61	165,27
Carne de vacuno (kg)	3,56	5,20	3,83	3,14	2,56	2,12	1,60
Pescado (tm)	560,39	560,39	700,00	408,16	412,20	341,50	415,2

[1] Incluye cereales, grasas y aceites y otros alimentos

[2] Maíz, arroz, trigo y sorgo

[3] Palma, coco y cacahuet; soja, aceite de soja y harinas de soja.

Fuente: Hasta 1996, Banco Mundial, En "Recursos Mundiales 2000". Instº de Recursos Mundiales Ed. Bosques Naturales, Madrid, p 264. Desde 1996, FAO 2001. El Estado Mundial de la Agricultura y la Alimentación. Parte I. Análisis Mundial, pp 1-19

Como compendio de los factores económicos que van a actuar en la futura demanda de alimentos, en la Tabla 11 se detallan las tendencias económicas de los nueve grandes países industriales y en desarrollo que, en conjunto, albergan el 57 % de la población mundial y son responsables del 80 % del valor de la producción total.

TABLA 11

Tendencias económicas de los principales países del mundo

País	PNB por persona 1998 Dólares	Poder adquisitivo por persona 1998 (porcentaje)	Ingresos de la población inferiores a $ 2 al día 1993*1999 (porcentaje)	Proporción de rentas consumo	
				20% inferior 1993-1998[1]	10% superior 1993-1998[1]
Japón	32.350	23.592	-	10,6	21,7
Estados Unidos	29.240	29.240	-	5,2	30,5
Alemania[2]	26.570	22.026	-	8,2	23,7
Brasil	4.630	6.460	17,4	2,5	47,6
Sudáfrica	3.310	8.296	35,8	2,9	45,9
Rusia	2.260	6.180	25,1	4,4	38,7
China	750	3.051	53,7	5,9	30,4
Indonesia	640	2.407	66,1	8,0	30,3
India	440	2.060	86,2	8,1	33,5

[1] Los datos corresponden a un solo año del periodo indicado.

[2] No se dispone de datos comparables para la Unión Europea; Alemania es el miembro más poblado de la UE.

Fuente: Banco Mundial, World Development Indicators 2000, Washington, DC, 2000, pp. 10-12, 62-64, 66-68

La tendencia futura de los precios de los productos agrarios va a depender fundamentalmente de la medida en que las políticas agroalimentarias estimulen la oferta, principalmente intensificando la producción en los terrenos ya cultivados mediante una más extensa aplicación de las modernas tecnologías sin incurrir en costes ecológicos (contaminación y degradación de los recursos físicos y biológicos); mejorando la explotación ganadera extensiva y, sobre todo, apoyando la libre concurrencia en el mercado, aunque esto seguirá chocando con la agricultura tradicional de los países de la Unión Europea[17].

[17] Para una detallada descripción y análisis de la evolución de la producción , consumo y precios de los alimentos véase: Brown, L. (2001) ; loc, cit. Bibl. n.º 12

2.3. Los condicionantes naturales (ecológicos) de la demanda de alimentos

Es bien sabido que las características del clima y suelo y las fuerzas de la naturaleza (sequías inundaciones, huracanes, desastres naturales como El Micht y El Niño etc.) han venido influyendo directa o indirectamente en la demanda de alimentos a través de sus efectos sobre la población, hábitos de consumo, la producción, el abastecimiento etc..

Estas características y fenómenos naturales se seguirán manifestando en el futuro, aunque medidas de todo tipo como la previsión anticipada de los desastres, las mejoras técnicas del uso del suelo, los cultivos bajo protección, la ayuda alimentaria etc, tenderán, cada vez con mayor eficacia, a disminuir sus efectos sobre la demanda global de alimentos.

2.4. Los condicionantes políticos

Por motivos de espacio, no es posible discutir con detalle el efecto de las instituciones y tendencias políticas sobre la demanda de alimentos. No obstante destacaremos que, al condicionar todas las demás fuerzas o factores, van a configurar el futuro de dicha demanda, como se expresa en la Figura 1. Algunas de estas fuerzas son *externas,* presionan desde fuera de las economías nacionales; otras son *internas,* operan dentro de los países.

Entre las primeras, es indudable que el futuro de la demanda de alimentos dependerá en gran medida de las decisiones sobre política agraria y pesquera de organismos supranacionales, en especial del **Organismo Mundial del Comercio** (**OMC**). En las reuniones de este organismo (Rondas Uruguay y Seatle (2000-2001) se pudo comprobar el comportamiento diferenciado de tres grupos de naciones respecto a las tendencias hacia la globalización y **liberalización** de los mercados: a) países desarrollados que postulan la liberalización, (supresión de aranceles, y de las subvenciones y ayudas protectoras de distintos tipos) como EE.UU. y algunos no desarrollados exportadores de alimentos; b) países desarrollados que se oponen a una liberalización total, como la Unión Europea, y

piden se mantenga el carácter excepcional de su agricultura; y c) países en desarrollo que piden exenciones en virtud del trato especial y diferenciado previsto en acuerdos previos.

De modo general la globalización y las tendencias liberalizadoras del mercado mundial producirá efectos favorables sobre la *demanda* al estimular la competencia con los consiguientes efectos sobre los *precios* y la *oferta* de materias primas y alimentos.

Desde el punto de vista nacional los siguientes *factores internos* tendrán efectos decisivos sobre la futura demanda de alimentos: a) el grado de desarrollo de las instituciones democráticas, pues una evolución favorable, como la que se ha puesto de manifiesto hasta la fecha (35), es el primer remedio a la corrupción con las secuelas de especulación, desvío criminal de recursos, nepotismo etc. tan comunes en los países no desarrollados; b) las medidas liberalizadoras o proteccionistas de los gobiernos, dependientes del interés nacional, o que resulten de su capacidad de respuesta a la presión de organizaciones internas propias, por ej. los sindicatos, las cooperativas y las Organizaciones Comunes de Mercado **(OCM)**[18]; y, por último, las Organizaciones no Gubernamentales para cumplir sus fines.

---

[18] «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 Tokio** y **Ronda Uruguay,** y, ahora, del **Organismo Mundial del Comercio (OMC),** han tenido efectos muy relevantes sobre la economía agraria mundial. La **Ronda Seattle,** que se celebró en Seattle (EE.UU.) a finales de 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, liderados, respectivamente, por los Estados Unidos, la Unión Europea y el llamado Grupo Cairns, integrado, entre otros, por Argentina, Australia, Canadá, Chile y Nueva Zelanda islas del Caribe y Pacífico, interesados en la reducción progresiva de todas las ayudas a los agricultores. Hay que resaltar que de los acuerdos a que llegue la OMC, sobre la extensión y profundidad que van a alcanzar las imparables tendencias liberalizadoras de los mercados, va a depender el futuro de la producción agraria y pesquera, y por ende la demanda de alimentos.

TABLA 12

Indicadores de desarrollo humano (IDH)

Grupo según IDH	Indicador de desarrollo humano 1998	Esperanza de vida al nacimiento (años) 1998	Indice de alfabetización de adultos (%) 1998	Indice bruto escolaridad (%) 1998	PIB real por hab. (PPA) 1998
Países industrializados	0,893	76,4	97,4	86	20.357
Países en desarrollo	0,642	64,7	72,3	60	3.270
África Subsahariana	0,464	48,9	58,5	42	1.607
Países Árabes	0,635	66	59,7	60	4.140
Asia del Este	0,716	70,2	83,4	73	3.564
Asia del Sur	0,560	63	54,3	52	2.112
América Latina	0,758	69,7	87,7	74	6.510
Europa del Este y CEI	0,777	68,9	98,6	76	6.200
Mundo	0,712	66,9	78,8	64	6.526

Fuente: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. En «El estado del mundo 2001». Ed. Alkal. Madrid (PNUD).

Como colofón, en la Tabla 12 se da cuenta de la posición de los distintos grupos de países según el desarrollo humano basado en los cinco indicadores que aparecen en la cabecera de la misma. Nótese que el IDH en los países industrializados (0,893) casi dobla el del África subsahariana (0,464) y que el índice bruto de escolaridad no llega al 50 %.

3. RESUMEN

Ante la imposibilidad de abarcar en unas pocas líneas el tema que se nos encomendó resaltaremos algunas notas esenciales del mismo:

La demanda global de alimentos por la población ha ido aumentando y se ha ido satisfaciendo cada vez en mayor medida como consecuencia de cuatro fenómenos: el crecimiento demográfico, las mejoras técnicas en la producción, distribución y utilización de las materias primas alimenticias, con su consiguiente repercusión en los precios, y el aumento de la capacidad de compra de los individuos. Sin embargo, más

de 800 millones de personas en el mundo padecen hambre pese a que las disponibilidades son suficientes para alimentar a una población de 12.000 millones, doble de la actual

La desnutrición no es un indicador de la escasez o demanda real de alimentos. Son factores sociales (parámetros demográficos), factores ecológicos (clima, suelo, y desastres naturales), la posibilidad técnica para producirlos, prepararlos y distribuirlos (factores tecnológicos) y la capacidad de compra de los individuos, dependiente de la relación entre los ingresos reales y los precios, (factores económicos), todos ellos estrechamente ligados y determinados en gran medida por fuerzas políticas —nacionales o supranacionales—, los que fijan la clase, cuantía, forma, momento y lugar en que los alimentos llegan a la mesa de los consumidores.

Consiguientemente es difícil hacer prospecciones muy fidedignas sobre la demanda futura de alimentos, dada la dificultad de prever el futuro de las variables citadas y sus complejas interacciones. De aquí que se citen, más bien, como «proyecciones» o tendencias (ONU, FAO, Banco Mundial, etc.).

El crecimiento de la población se estima que alcanzará un máximo de 85 millones de personas al año y un tamaño de unos 9.000 millones en 2075 a partir del cual tenderá a descender.

Los avances tecnológicos aplicados a la obtención, preparación y distribución de las materias primas alimenticias permiten asegurar que las disponibilidades de alimentos seguirán un ritmo creciente muy superior al crecimiento proyectado para la población en su conjunto.

El incremento de dichas disponibilidades con el consiguiente descenso de los precios, unido a una mejora de la rentas individuales deberán tener efectos muy positivos sobre la demanda real de alimentos en el mundo.

Sin embargo, son factores políticos nacionales y supranacionales los que van a determinar la medida en que las fuerzas citadas actúen en cada país para evitar las enormes diferencias de nivel de vida y capacidad de compra que existen entre los mismos y dentro de cada uno. Son estas fuerzas políticas, tanto externas como internas, las que van a ejercer un papel decisivo en el futuro de la demanda global de alimentos, así como

su distribución entre los distintos países y entre las unidades de consumo, —las familias—, dentro de cada país o región.

4. BIBLIOGRAFÍA

(1) DIOUF, J., (2001). «Combatir el hambre para reducir la pobreza».Mensaje del Director General (FAO) el Día Mundial de la Alimentación y TeleFood 201

(2) FAO, (1997). «World Food Summit Follow-up. Draft Strategy for National Agricultural Development: Horizon 2001». Roma, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) (1997), Human Developments Report 1997 NY. p. 28

(3) MALTHUS, T.R., (1798) « Ensayo sobre el principio de la población», Méjico,1951

(4) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), Harward School of Public Health y Banco Mundial, (1996). Ginebra, p 311

(5) ONU, (1996). División de Población de las Haciones Unidas. World Population Prospects 1950-2050 (The 1996 Revision), NY. pp 164-179

(6) LUTZ, W.; SANDERSON, W. and SCHERBOW, (2001) , «The end of population growth» Nature (letters) 2 August, vol. 412, pp 543-64512. Existe una proyeción previa de los mismos (1996). «Probability World Population Projections Based on Expert Opinion», Working Paper 9617, International Institute for Applied Systems Analysis (IIASA)

(7) RECURSOS MUNDIALES 2000. «La migración internacional», Instituto de Recùrsos mundiales . Madrid, pp 164-165

(8) ACNUR (Alto Comisionado de N.U. para los Refugiados) (2001), «Los refugiados en cifras « pp 1-10

(9) Loc. cit. (7) p. 545

(10) MC CALLA, A.F..«Tendencias agrarias mundiales en el siglo XXI». (1999) Foro Agrario «La Agricultura en el umbral del siglo XXI» Ponencia I. Madrid. p 2. 11. FAO.(2000). Food Balance sheets.1992, 1993, 1994. .

(11) FAO. (2001): «Food Balance Sheets. A Handbook».- Roma. p.5

(12) BROWN L.C. *et al.* (2001). «La era de la erradicación del hambre: un desafío creciente».En La situación del mundo 2001. Informe anual del World Wacht Institute. Ed. Icaria Barcelona. pp 91-124

(13) UNITED STATES DEPARMENT OF AGRICULTURE (USDA) (2.000): «Production Supply and Distribution». Washington DC

(14) VEGA, M.; BONTOUX, L. Y KERN. M. (2001), «La agricultura europea y la futura demanda de alimentos». *Agris*, Vol. 39 pp 1-5

(15) FAO. (2001) «El Estado Mundial de la Agricultura y la Alimentación». Parte I Análisis Mundial; 7. Pesca: Producción Colocación y Comercio, p. 14

(16) Ibíd.

(17) WEBER, P. (1995). «Pesca y empleo: una protección simultánea» En; Brown, L. *et al.* (eds) La situación 1995 del mundo. pp 51-77

(18) Ibíd.

(19) BROWN, L.C., *et al* (2001). loc. cit. p.114

(20) Ibíd.

(21) WEBER, P. (1995). Loc. cit. n.º18 p 64-65 y BROWN. L. R (2001), loc. cit. pp. 114-119.

(22) ISLARN N. (1995), (ed.). «Population and Food in the Early Twenty-First Century: Meeting Future Food Demand of an Increasing Population». International Food Policy Res. Inst., Washington, D.C., pp 208-209

(23) ROLA, A.C. AND PINGALI, P.L. (1993). «Pesticides,Rice Productivity and Farmers Health». Internat. Rice Res. Inst. and World Resources Inst . Washington D.C p. 21.

(24) GONZÁLEZ GONZÁLEZ, G. (2.000). «La producción agroalimentaria española. Situación actual y perspectivas futuras» Monografía VI, Alimentos y Salud, Real Acad. de Farmacia pp 42-53

(25) FAO, (1997) «Los alimentos se esfuman: ¿a cuanto ascienden las pérdidas después de la cosecha?. En «Recursos Mundiales 2.000» Instituto de Recursos Mundiales, p. 173

(26) ALEXANDRATOS, N., (ed.) (1995) « World Agriculture: Towards 2010. An FAO Study. En Vega *et. al* (2001), loc. cit. 15 p. 3

(27) GONZÁLEZ GONZÁLEZ, (2000), loc. cit. 24

(28) ONU (1996) «Poverty Reduction and the World Bank : Progress and Challenges in the 1990s», Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) y Banco Mundial (1996) Washington D.C. p. 4

(29) RECURSOS MUNDIALES 2000, loc. cit. pp 15

(30) FAO (2001), El Estado de la Agricultura y la Alimentación. El coste del hambre pp 1-12.

(31) FLAVIN, C. (2001). «Planeta rico, planeta pobre» En Brown L. *et al*, loc. cit. 18 pp25-54

(32) ARKAND, J. (2.000). «Undernourishment and economic growrh: the efficiency cost of hunger» FAO Economic and Social Development Paper n.º 147. Roma

(33) VEGA. M. ; BONTOUX, L. Y KERN, M. (2001) «La agricultura Europea y la futura demanda de alimentos» *Agris* Vol. 39 pp 1-5

(34) MARTÍN, D. Y CÁMARA , M.ª M., (2000). «Alimentos Funcionales (nutracéticos)» Alimentos y Salud. Monografía VI, R. Acad. de Farmacia, Madrid. pp 265-304

(35) JAGGERS, K., and GURR, T.R., (1995,) «Tracking Democracy´s Third Wave with the Polity III Data» *J. of Peace Res.* Vol.32 pp.469-482

La Ciencia y la Tecnología en Biomedicina y en la promoción de la Salud

Pedro García Barreno
Secretario General del Instituto de España
Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales
Del Hospital General Gregorio Marañón, Madrid

INTRODUCCIÓN

Los sistemas vivos están gobernados por el comportamiento de las moléculas que los constituyen a escala nanométrica; allí donde química, física y biología convergen. Un proceso que permitió a las moléculas primigenias descifrar —en ambientes «adversos»- las reglas del autoensamblaje y de la autorreplicación; unos principios seguidos por los replicadores en el contexto de la vida artificial. Avances recientes en el uso de sistemas y de diseños nanofabricados sugieren que el laborioso proceso actual de secuenciación genómica y de detección de la expresión génica podrá ser más eficiente mediante la utilización de superficies y artilugios nanofabricados. Y la mejora de la capacidad para caracterizar una dotación génica individual revolucionará el diagnóstico y la terapéutica médicas. Además de facilitar la utilización óptima de medicinas, la nanotecnología proporcionará nuevas fórmulas y novedosas rutas de administración de fármacos, lo que potenciará enormemente el arsenal terapéutico. La nanotecnología también incidirá favorablemente en el estudio de la biología celular y de la patología. Como resultado de nuevas he-

rramientas analíticas, capaces de rastrear el mundo del nanometro, aumentarán las posibilidades de caracterizar las propiedades químicas y mecánicas de las células (incluyendo procesos como la división o la locomoción celulares) y de medir propiedades de moléculas individuales. Tales capacidades complementarán e incluso suplantarán, numerosas técnicas de manejo habitual en nuestros días. Además, el control de la nanoestructura permitirá conseguir nuevos materiales biocompatibles de alto rendimiento. Por su parte, materiales nanoescalares inorgánicos y orgánicos podrán introducirse en las células con fines diagnósticos (por ej: fullerenos, dendrímeros) y/o con propósito terapéutico. Por último, la introducción de nano-auto-ensamblajes incrementará la potencia de computación permitiendo la caracterización de redes macromoleculares (vías de señales intracelulares, sistema inmunológico, etc.) en ambientes reales. Tales simulaciones serán esenciales para desarrollar implantes biocompatibles y estudiar el proceso de diseño de fármacos. Todo ello incidirá de manera directa en los sistemas de atención sanitaria de la mano de cambios impresionantes en la tecnología médica.

Una estrategia complementaria, pero diferente a la estrategia nanotecnológica en medicina o nanomedicina (abordaje mecánico), es la medicina molecular (abordaje biológico). Apenas transcurrido un año del anuncio del borrador de secuencia del genoma humano, la predicción sobre las posibilidades de aquel horizonte inexplorado no ha defraudado. Los datos actuales presumen un continuo diagnóstico-terapéutico que sigue una relación explosiva: 35000-40000 genes (genoma), 100000-120000 RNA mensajeros (transcriptoma) y 300000-360000 proteínas (proteoma). En total, 435000-520000 dianas de doble cara; diagnóstica una y terapéutica la otra. Genómica, genómica funcional, genómica estructural y proteómica representan las estrategias, siendo la bioinformática la herramienta estrella. Medicina molecular es la aplicación clínica del arsenal conceptual, diagnóstico y terapéutico de todo ello. Chips (matrices o «arrays») y nanoensamblajes diagnósticos de ADN, terapia génica por transfección o mediante noqueo, farmacogenómica y diseño computacional de fármacos en sus diversas modalidades, son ingredientes de la llamada «nueva medicina» que empiezan a ser familiares.

VIDA ARCAICA

Los EE.UU. lanzaron un par de astronaves hacia el planeta Marte en 1976 (Figura 1). Los módulos *Viking*, dotados de un doble equipo de cromatografía de gases y espectrometría de masas, tras ocho meses de mi-

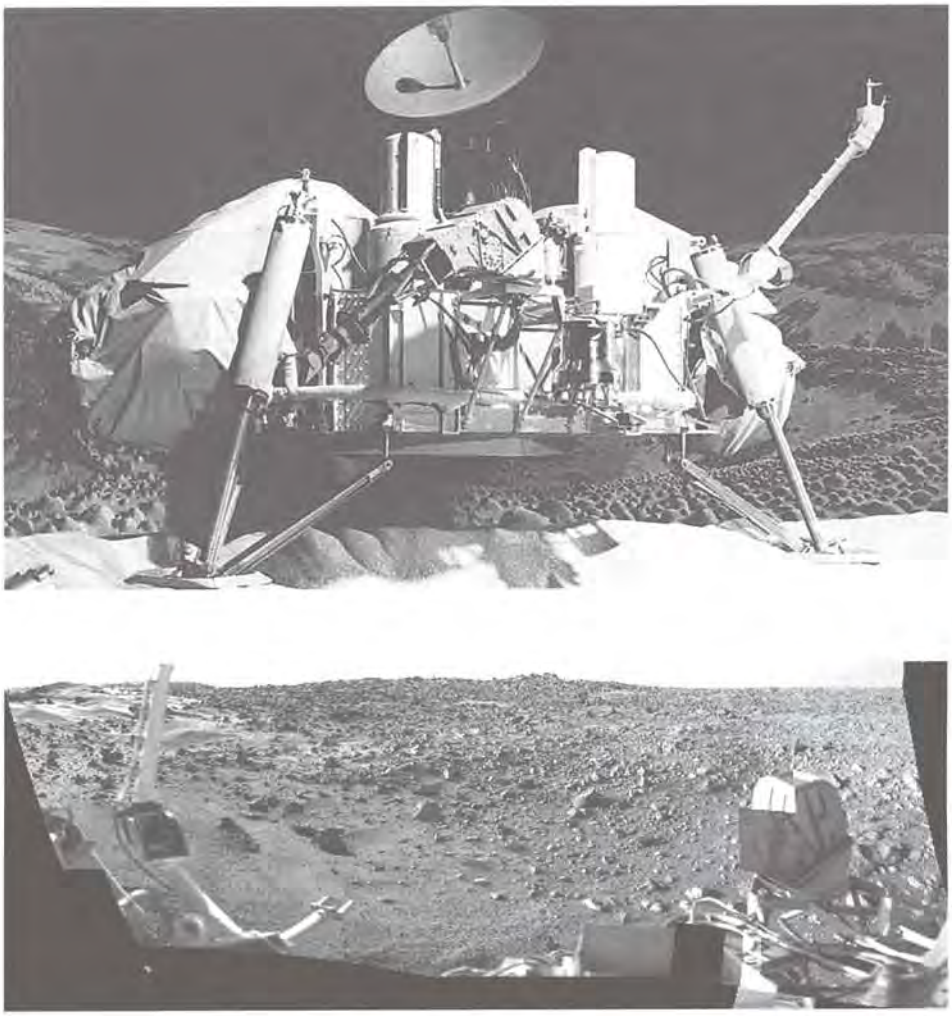


Figura 1. *El 20 de agosto de 1975 partió hacia Marte el Viking I; el 20 de julio de 1976 se posaba en Chryse Planitia (Tomada de: http://nssdc.gsfc.gov/planetary/viking.html).*

sión sobre el planeta y después de 26 intentos dirigidos a conseguir pruebas sobre una posible existencia de vida en el suelo marciano, fueron incapaces de transmitir la información deseada. Sin evidencia alguna de materia orgánica, el equipo de Biología de la misión zanjó la cuestión; ello, a pesar de que los equipos de toma de muestras nunca perforaron más allá de diez centímetros por debajo de la superficie del planeta. Con ello, Marte fue considerado, por muchos, un planeta muerto; mucho más muerto que las profundidades abisales marinas que numerosos biólogos presumían de conocer bastante bien.

Solo siete meses después del aterrizaje del primer *Viking*, el sumergible *Alvin* (Figura 2) descubrió una profusión de vida jamás esperada en

FIGURA 2. *En 1977 los científicos descubrieron ecosistemas calientes (380° C) en las profundidades abisales (2500 m) de la falla de los Galápagos; lo consiguieron con la ayuda del Alvin, un submarino con espacio suficiente para albergar tres personas y capaz de alcanzar los 4000 m de profundidad*
(Tomada de: http://www.pubs.usgs.gov/publications/text/exploring.html)

un oasis, en una corriente hidrotérmica localizada a 2500 m de profundidad a lo largo de la falla de los Galápagos, en el Océano Pacífico. No solo es rico este ambiente en macroorganismos hasta entonces desconocidos para la ciencia, sino que tal fauna depende de microorganismos quimioautotróficos que utilizan sulfuros y otros materiales procedentes del subsuelo como fuente de energía. Sirva de justificante para poner en cuarentena la cuestión de si existe vida marciana el hecho significativo de que los ecosistemas bentónicos citados no se descubrieron, en la Tierra, hasta cien años después del comienzo de la era de la exploración oceanográfica; una era iniciada con el viaje del *HMS Challenger*, que tuvo lugar entre los años 1872-1876 (Figura 3). Quizás, Marte nos depare alguna sorpresa; la Tierra continua haciéndolo.

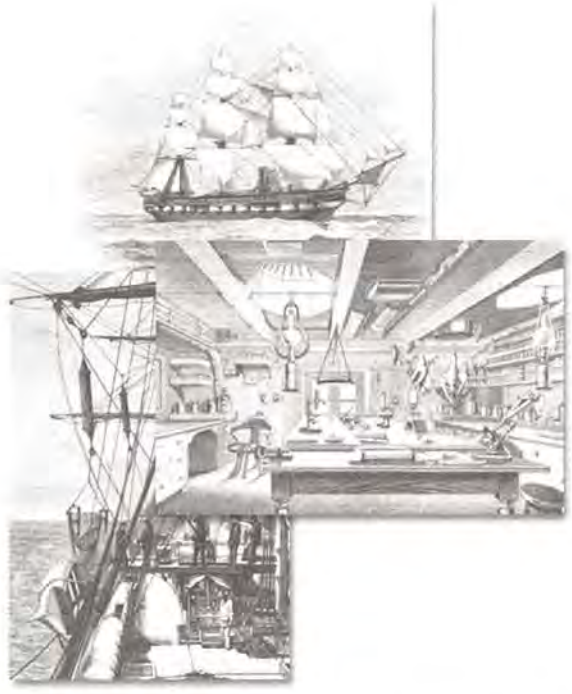


Figura 3. *En diciembre de 1872, la corbeta británica HMS Challenger —dotada de un laboratorio «avanzado»— zarpó de Portsmouth para iniciar una expedición que duró 3½ años —atracó en Spithead el 24 de mayo de 1876— y que representó el primer estudio sistemático de las profundidades marinas (Tomada de: http://europa.soc.soton.ac.uk:8080/BOSCOR/history.htm).*

Search for Past Life on Mars: Possible Relic Biogenic Activity in Martian Meteorite ALH84001

David S. McKay, Everett K. Gibson Jr.,
Kathie L. Thomas-Keprta, Hojatollah Vali,
Christopher S. Romanek, Simon J. Clemett,
Xavier D. F. Chillier, Claude R. Maechling, Richard N. Zare

Fresh fracture surfaces of the martian meteorite ALH84001 contain abundant polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). These fresh fracture surfaces also display carbonate globules. Contamination studies suggest that the PAHs are indigenous to the meteorite. High-resolution scanning and transmission electron microscopy study of surface textures and internal structures of selected carbonate globules show that the globules contain fine-grained, secondary phases of single-domain magnetite and Fe-sulfides. The carbonate globules are similar in texture and size to some terrestrial bacterially induced carbonate precipitates. Although inorganic formation is possible, formation of the globules by biogenic processes could explain many of the observed features, including the PAHs. The PAHs, the carbonate globules, and their associated secondary mineral phases and textures could thus be fossil remains of a past martian biota.

SCIENCE • VOL. 273 • 16 AUGUST 1996

FIGURA 4. *Un meteorito ha levantado la sospecha —pero no probado— de una posible vida arcaica en el planeta Marte (Tomada de: DS McKay et al. Science 273: 1996).*

La resistencia de la vida que hoy conocemos no tiene parangón con la que habitó la Tierra durante el eón Arcaico. El mapa del eonotema correspondiente —el comprendido entre los 4000 y los 2500 millones de años atrás— es, poco a poco, mejor conocido. Descubrimientos recientes sugieren diferentes lugares del sistema solar que podrían acoger algunas de las formas de vida terráqueas. Si existe o existió vida sobre Marte o en Europa es una cuestión abierta; una pregunta que las futuras misiones han de contestar. Sin embargo, existe otra fuente de información: los meteoritos. Aunque la mayoría de ellos provienen de los asteroides, se ha señalado un número de objetos procedentes de la Luna y de Marte, incluso de Mercurio y de Venus. Son meteoritos de la clase Shergotty-Nakhla-Chassigny (SNC), que parece que han llegado a la Tierra impulsados por cataclismos colisionales en Marte. Uno de ellos, el meteorito ALH84001, recogido en la Antártida, contiene abundantes hidrocarburos

aromáticos policíclicos que apuntan una posible reliquia de actividad biogénica; pero la identificación de un biomarcador marciano está por demostrar (Figura 4). Además, existe la posibilidad de que la Tierra eyectara meteoritos que bien serían recapturados o bien impactarían en otros planetas. Ello significaría un intercambio planetario de material — incluso vida— durante los últimos 4000 millones de años, lo que hace del estudio exobiológico algo muy problemático.

En cualquier caso, la investigación de vida en otros mundos se enfrenta con dos problemas derivados del posible descubrimiento de esa vida. El primero contempla la posible exportación contaminante de vida terrestre hacia los mundos explorados. El segundo se refiere a la posible importación de vida alienígena a través de la contaminación del material de retorno o del material espacial capturado. El conjunto de restricciones impuestas en relación con la contaminación biológica en la exploración del sistema solar se denomina cuarentena planetaria o protección planetaria. La prevención de la importación de contaminación se practicó durante las primeras misiones *Apollo* a la Luna. Los astronautas de los *Apollo* 11 y *Apollo* 12 sufrieron cuarentenas de 30 días tras su retorno a la Tierra, y las muestras lunares fueron sometidas a protocolos rigurosos de detección de vida y de bioseguridad. Los resultados fueron, de nuevo, negativos, por lo que se suprimieron las cuarentenas para los *Apollo* 14 al 17 (el *Apollo* 13 tuvo que abortar el alunizaje). A efectos de bioseguridad, la política actual considera a la Luna como parte de la Tierra.

Respecto a las misiones *Viking* a Marte, severos programas intentan reducir drásticamente la carga biológica en las naves a efectos de evitar la exportación biogénica. Desde el punto de vista de la importación biológica deben señalarse los programas en desarrollo por la Oficina de Cuarentena Planetaria (NASA) previstos para los retornos de las misiones *Genesis* —en 2003-, *Stardust* —en 2006-, la japonesa *MUSES C*— aproximadamente también en 2006- y la primera misión *Mars Sample Return* entre 2011 y 2013. A efectos prácticos, sólo esta última misión se considera que pudiera representar una posible fuente de importación biológica. ¿Por qué es importante la cuarentena planetaria? Porque existe la posibilidad teórica de que organismos exógenos a nuestra biosfera causaran trastornos ecológicos importantes; también, porque igual que la ac-

tividad humana incide en la evolución sobre la Tierra, la tecnología planetaria puede incidir en el contexto exobiológico.

LA HUMANIDAD COMO FUERZA EVOLUTIVA

En la Tierra, una imponente fracción del agua fresca disponible, del terreno cultivable o de la pesca, así como el capital de nitrógeno, el balance de CO_2 o el reciclamiento biótico, están dominados por la acción humana. El impacto humano sobre el ecosistema tiene enormes consecuencias evolutivas y puede acelerar cambios evolutivos a través de su incidencia sobre las enfermedades de los diferentes organismos, plagas vegetales y el equilibrio de los comensales. Por ejemplo, algunas infecciones bacterianas son insensibles a los antibióticos más potentes y se han hecho dueñas de los hospitales, y algunos insectos toleran diversos insecticidas, con lo que el control químico es ineficaz. Tales ejemplos ilustran la intersección de la evolución biológica con el hacer humano (Tabla I).

TABLA I

Evolución a la resistencia a antibióticos y a herbicidas

Antibiótico	Desarrollo	Resistencia	Herbicida	Desarrollo	Resistencia
Sulfonamidas	1930s	1940s	2,4-D	1945	1954
Penicilina	1943	1946	Dalapon	1953	1962
Estreptomicina	1943	1959	Atrazina	1958	1968
Cloranfenicol	1947	1959	Picloram	1963	1988
Tetraciclina	1948	1953	Trifuralina	1963	1988
Eritromicina	1952	1988	Triallate	1964	1987
Vancomicina	1956	1988	Diclofop	1980	1987
Meticilina	1960	1961			
Ampicilina	1961	1973			
Cefalosporina	1960s	1960s			

La aceleración de los cambios evolutivos es fácil de comprender; derivan de la fuerte selección natural ejercida por la tecnología humana. El impacto tecnológico ha incrementado tanto durante las tres o cuatro últi-

mas décadas que la actividad humana es la fuerza evolutiva dominante en nuestro planeta. El descubrimiento por Paul Hermann Müller (1899-1965), en 1939, de que el DDT mataba insectos, valió al autor el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1948. Antes de que tuviera lugar la ceremonia de entrega ya se había señalado la aparición de resistencias en moscas domésticas. En los 1960s, la resistencia de los mosquitos al DDT impidió la erradicación de la malaria, y a comienzos de los 1990s más de 500 especies de mosquitos habían desarrollado resistencia, al menos, a un insecticida. De igual modo, las bacterias han desarrollado fuertes y devastadoras resistencias a numerosos antibióticos. La práctica totalidad de infecciones Gram-positivas eran sensibles a la penicilina en los 1940s; en los hospitales de nuestros días, la vasta mayoría de las infecciones están causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina (Tabla II). Los antibióticos también fuerzan resistencia evolutiva fuera de los hospitales; cepas resistentes son frecuentes en las granjas que utilizan antibióticos en la alimentación del ganado, y también infiltrando el suelo que es contaminado por los efluentes agropecuarios. Los retrovirus con genomas ARN evolucionan más rápido que las bacterias. Cada año las vacunas contra la gripe deben ser reformuladas, y el VIH evoluciona tan rápidamente que la infección en un paciente llega a convertirse en una *cuasi*-especie que contiene miles de variantes evolutivas. El antiviral neviparina, por ejemplo, reduce la carga viral durante, únicamente, dos semanas.

Tabla II

Cascada evolutiva de la resistencia a las penicilinas

Penicilina		1946
	↓	
Meticilina		1961
	↓	
Vacomicina		1986
	↓	
Zyvox		1999

Pero la presión evolutiva humana no se restringe a infecciones o a plagas. Especies en cautividad (piscifactorías, por ejemplo) o especies foráneas introducidas por el hombre en diversos nichos ecológicos (gorrio-

nes o cangrejos, por ejemplo) sufren o inducen, en otras especies autóctonas, cambios evolutivos considerables (cambios en la forma o en el color, por ejemplo). El arrollador impacto de la tecnología sobre la evolución surge del papel que juega la humanidad como factor de cambio ecológico a través de la industrialización de la agricultura, de la medicina y del paisaje.

La evolución inducida por el hombre es responsable de los impresionantes costes que suponen enfermedades y pestes cuando escapan al control químico pretendido. Entre $50 millones de gasto directo y $100 millones de gasto total anual suponen, en EE.UU., el coste de las enfermedades humanas y de las pestes de cosechas y ganado, debidas a los efectos de la evolución inducida por los humanos (Tabla III). El disparo de los costes del tratamiento de las enfermedades resistentes crea una situación en la que el tratamiento médico efectivo puede llegar a ser económicamente prohibitivo. Así, la evolución expande la clase de enfermedades que son médicamente tratables pero económicamente incurables. Como respuesta a la intromisión evolutiva en medicina y en agricultura, los especialistas en salud y los ingenieros agrónomos han desarrollado una serie de metodologías — ingeniería evolutiva— encaminadas a dilatar el *tempo* evolutivo (Tabla IV).

TABLA III

Costes de la evolución de resistencias a antibióticos y a herbicidas inducidas por el hombre

FACTOR	**$ × 109**
Pesticidas adicionales	1.2
Pérdidas de cosechas	2 - 7
S. Aureus	
penicilina-resistente	2 - 7
meticilina-resistente	6 - 8
comunitarios	14 - 21
VIH resistente	6 - 7
Total	31 - 50

Tabla IV

Ingeniería evolutiva
Mecanismos que enlentecen la evolución

Método de retrasar la evolución	Ejemplo
Reducen la variación de rasgos adaptativos	
Polifarmacia	triple-fármaco en sida
Asegurar dosis correcta	observación directa de la administración
Reducir la aparición de mutaciones resistentes	ingeniería del gen RT en VIH-1
Reducir el tamaño de la población patógena	gestión integrada de mutantes resistentes
Reducen la selección direccional	
Variar la selección en el tiempo	rotación de herbicidas, antibióticos, etc.
Medidas de control no químicas	tratamiento integrado de plagas
Limitar la exposición a la selección	retirada de fármacos potentes
Evitar fármacos de amplio espectro	elección dirigida de fármacos
Reducen la heredabilidad de un rasgo adaptativo	
Dilución de alelos de resistencia	refugio vegetal

EVOLUCIÓN Y ENERGÍA. ATP SINTASA: EL PRIMER MOTOR BIOLÓGICO

Un tiempo evolutivo que fija la aparición de «vida», aproximadamente, mil millones de años después de la formación de la Tierra. Vida que, como la conocemos, puede utilizar energía de dos formas: energía lumínica que, como radiación solar, gobierna la mayor parte de la vida y otros procesos energéticos en este planeta, y energía química vulcanogénica. La energía solar se aprovecha mejor cuando existe agua líquida sobre la superficie del planeta; es el caso de la Tierra, pero que representa una situación bastante rara. Sin embargo, la energía geoquímica puede aportarse en un ambiente en el que el líquido subyace a la superficie del planeta, tal como se postula para Marte y para la luna jupiteriana Europa. Es más, existen hábitat semejantes en la Tierra; un ambiente de energía geotérmica y de un vigoroso flujo de fluido que garantiza la existencia de vida en las corrientes hidrotérmicas bentónicas. Un ambiente fértil que

bien pudo ser el crisol del origen de la vida en la Tierra. Un fenómeno que pudo repetirse en cualquier lugar donde convivieron agua líquida y actividad volcánica; como en los cuerpos celestes citados.

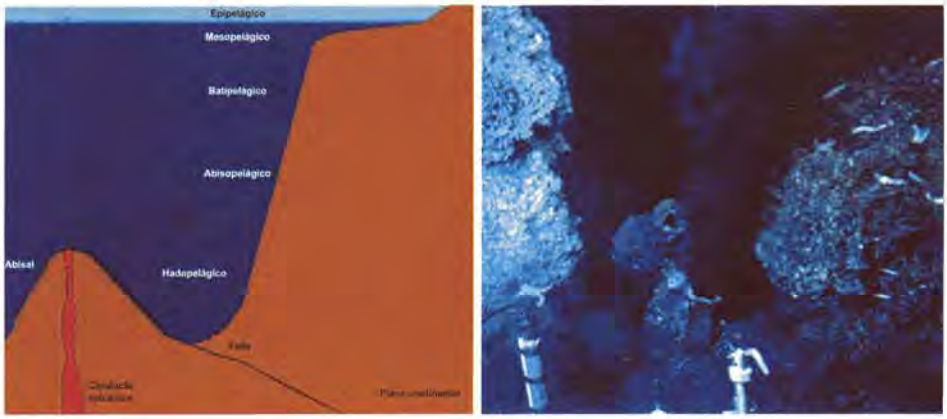


FIGURA 5. *La vida en las profundidades debe adaptarse a la falta de luz y a las altas presiones y, a excepción de las cercanías de las eyecciones de magma, a condiciones de baja energía y a bajas temperaturas. Hasta la fecha se ha explorado <1 % de las zonas abisales. La primera eyección de magma fue visualizada en 1979, durante la segunda misión del Alvin, en la falla de los Galápagos, frente a las costas del Ecuador*
(Tomada de: http://people.whitman.edu/~yancey/deepsea.html).

Aunque no existen datos concluyentes, la vida microbiana ancestral pudo originarse, en la Tierra, hace unos 3800 - 3500 millones de años, sobre la superficie de rocas sulfurosas vulcanogénicas abisales en la vecindad de sistema hidrotérmicos (Figura 5). Ello debió suceder en forma de microorganismos anaeróbicos quimiotrofos hipertermofílicos: organismos no fotosintéticos que utilizan material inorgánico ambiental como fuente de energía y que viven en ambientes con una temperatura superior a los 110º C, incluso rondando los 150º C; ello es posible porque la presión existente a tales profundidades evita la ebullición del agua. En otras palabras, arquebacterias autotrofas sulfurodependientes hipertermófilas. Una gran parte de la química constitutiva de la vida pudo haber evolucionado a partir de tales ambientes y

donde la «fisiología» del choque térmico pudo ser dominante. La maquinaria de las caperonas y las metaloproteínas —proteínas que incorporan níquel, cobre, zinc o molibdeno —, componentes básicos de la respuesta al choque térmico de las células actuales pueden ser reminiscencias del ambiente adverso inicial. El desarrollo de la fotosíntesis, hace 3000 millones de años, representa el segundo paso trascendente en la evolución; fotosíntesis que fue de la mano de la incorporación de rubisco —ribulosa-1,5-bifosfato— enzima responsable de la fijación de carbono en organismos autotrofos. La liberación de oxígeno en el proceso fotosintético cambió el ambiente en el que las células evolucionaron y que condujo al desarrollo del metabolismo oxidativo y a la aparición de las primeras células eucarióticas hace 2000 millones de años (Tabla V).

Las primeras formas de vida obtenían energía directamente del ambiente; pero tal situación es autolimitante. La generación y utilización controlada de energía metabólica es esencial para todas las actividades celulares, y las vías principales del metabolismo energético —generación de ATP- se han conservado desde los procariontes ancestrales hasta nuestros días. Cada día, nuestro organismo sintetiza una cantidad de ATP equivalente, aproximadamente, a nuestro peso. «Todas las enzimas son bellas, pero la ATP sintasa —comentó Paul Boyer, Premio Nobel de Química 1997— es una de las más bellas, fuera de lo corriente e importantes enzimas». La ATP sintasa o F_0F_1-ATP sintasa es la enzima responsable de la síntesis de la mayor parte del ATP producido por la célula. La energía para la síntesis de ATP, a partir de ADP y de fosfato inorgánico, es proporcionada por el transporte de protones a lo largo del gradiente de potencial electroquímico transmembranar. Este potencial lo construyen las cadenas de transferencia de electrones, en la fotosíntesis o en la respiración oxidativa, que bombean protones contra gradiente (Figura 6).

La admiración de Boyer por la enzima está justificada por dos razones. La primera, porque el ATP garantiza la práctica totalidad de las actividades celulares suministrándolas energía. La síntesis de ATP es la reacción química prevalente en el mundo biológico, y la ATP sintasa es una de las proteínas más ubicuas y abundantes del planeta. Desde los proca-

TABLA V

Era	Periodo	Época	millones años	Acontecimientos
			0	
	Holoceno o reciente		0.006	1er ciudades
			0.009	1er granjas
	Cuaternario	0.01		
			0.012	1er gentes en América
			0.05	1er humanos modernos
		Pleistoceno		
			0.5	uso del fuego
			1.4	1er gentes en Eurasia
		1.75		
		Plioceno		
Cenozoico			2.5	presencia del *Homo*
				4.4 homínidos bípedos
		5.2		
		Mioceno		
		23.5	23	1er monos y simios
	Terciario	Oligoceno		
		34		
			35	1er primates superiores
		Eoceno		
			50	1er lemures
		56.5		
		Paleoceno		
		65	65	1er primates
	Cretáceo			
			120	1er mamíferos placentarios
			146	
			160	1er aves
Mesozoico	Jurásico			
			208	
			220	1er mamíferos
				y dinosaurios
	Triásico			
		245		
	Pérmico			
		290		
			300	los reptiles
	Carbonífero			
		363		
			370	1er anfibios
Paleozoico	Devónico			
			409	
	Silúrico			
			439	
	Ordovícico		500	1er vertebrados (peces)
			510	
	Cámbrico		550	1er cordados
			570	
Precámbrico				
			4600	
			570	
			800	1ª vida multicelular
Precámbrico o			1400	1er eucariontes
Proterozoico			3500	1er procariontes
			4000	1er moléculas orgánicas
			4600	origen del sistema solar
				y de la Tierra
			15000	origen del universo

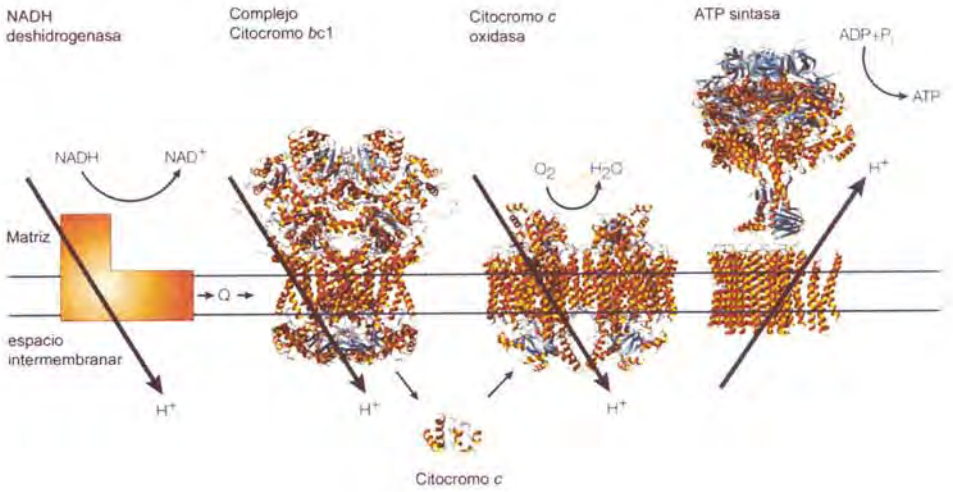


Figura 6. *Los electrones son transferidos desde la NADH-deshidrogenasa a la citocromo c-oxidasa por la coenzima Q, el complejo citocromo bc1 y el citocromo c. El gradiente de protones establecido a través de la membrana mitocondrial interna dirige el flujo de protones acoplado a la síntesis de ATP por la ATP sintasa (Modificada de: M Yoshida et al, Nature Rev Mol Cell Biol 2: 670, 2001).*

riontes a las plantas y animales, la ATP sintasa es una de las proteínas más conservadas durante la evolución. La segunda razón es que la ATP sintasa utiliza la rotación física de sus propias subunidades como un paso del mecanismo de catálisis; un mecanismo novedoso, a pesar de su solera, diferente al de cualquier otra enzima conocida. La rotación no es uno de los movimientos favoritos en los organismos vivos; no hay animales con ruedas ni pájaros con motores. A escala molecular, a parte de la ATP sintasa, el flagelo bacteriano es, hasta ahora, el otro motor rotatorio conocido, siendo el complejo actina-miosina el biomotor lineal (cremallera) mejor estudiado (Figura 7). Otras máquinas celulares son los cloroplastos y mitocondrias, caperoninas y proteosomas o la ADN polimerasa y los ribosomas (Figura 8).

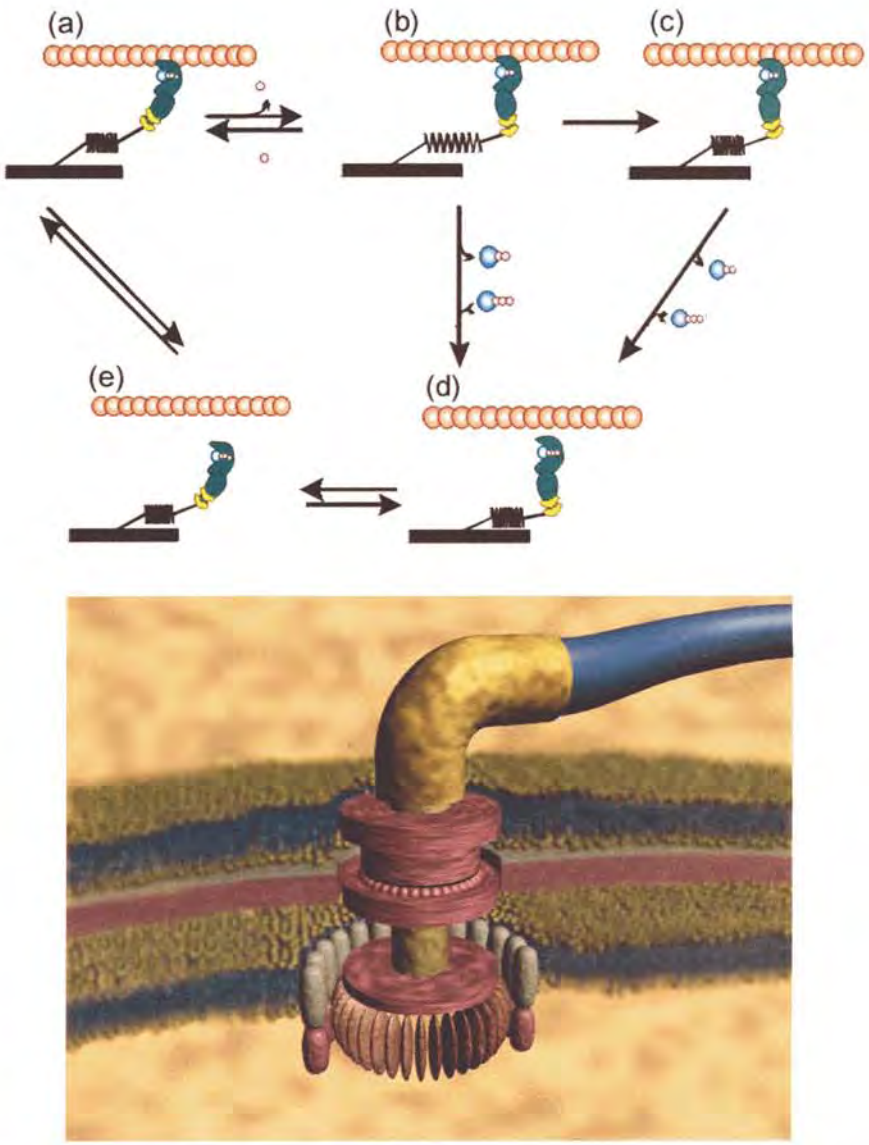


FIGURA 7. *El flagelo bacteriano (fig. inf.) es un ejemplo de biomotor rotatorio compuesto de tres partes: una paleta, un rotor y un motor. La acto-miosina lo es de un mecanismo de cremallera donde el ciclo operativo puede describirse como una serie de acontecimientos bioquímicos y mecánicos acoplados (Tomadas de: www.id.ucsb.edu/fscf/library/origins/graphics-captions/Flagellum.html, y www.mrc-lmb.cam.ac.uk/myosin/myosin.html*

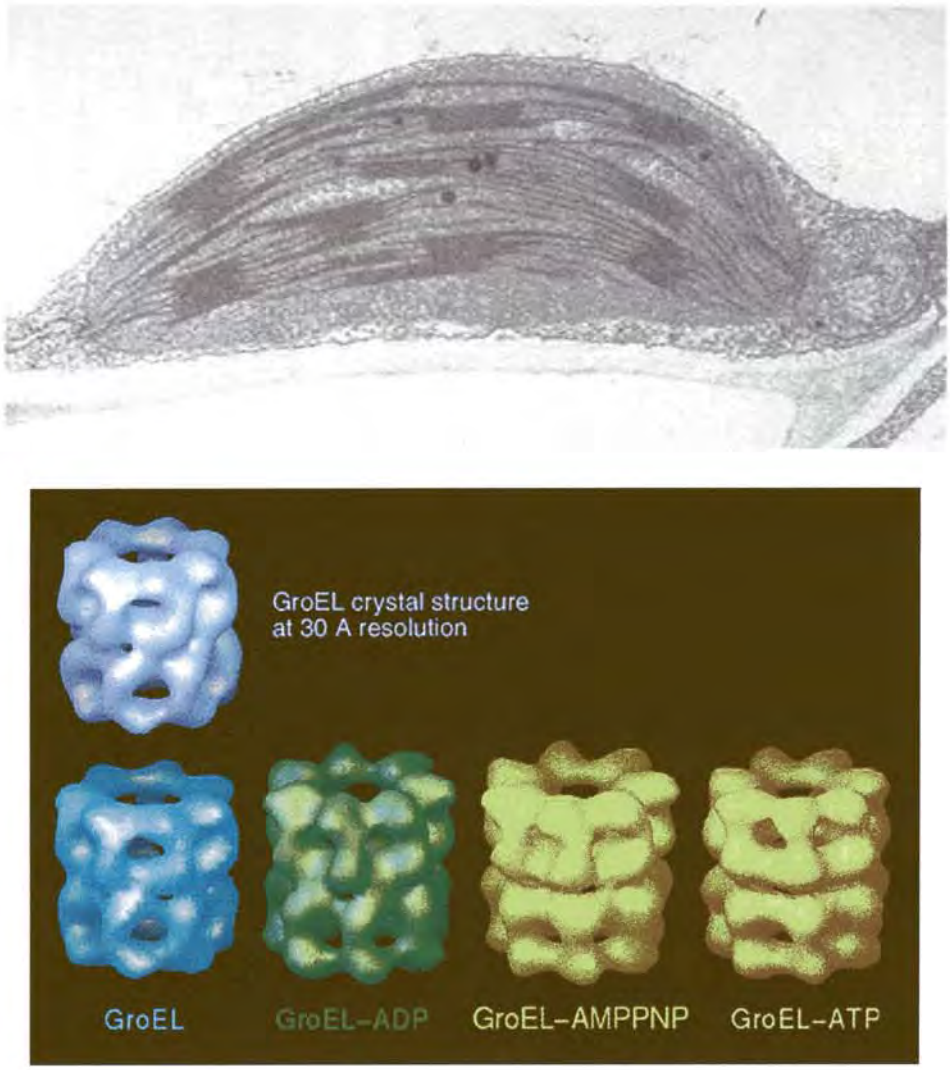


Figura 8. *Diferentes nanobiomáquinas. El cloroplasto es un sistema productor de energía, donde estructuras membranosas —tilacoides— soportan sistemas enzimáticos involucrados en la fotosíntesis. Las caperonas —estructuras complejas tipo donut— facilitan el correcto plegamiento de cadenas polipeptídicas. El ribosoma (ver pág. 490) ensambla aminoácidos en una cadena peptídica; ello en colaboración con RNA mensajero y RNAs de transferencia (Tomadas de: www.xtec.es/~jguerra/plast.htm; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg16z/chaperone.html, y http://cellbio.utmb.edu/cellbio/ribosome.htm).*

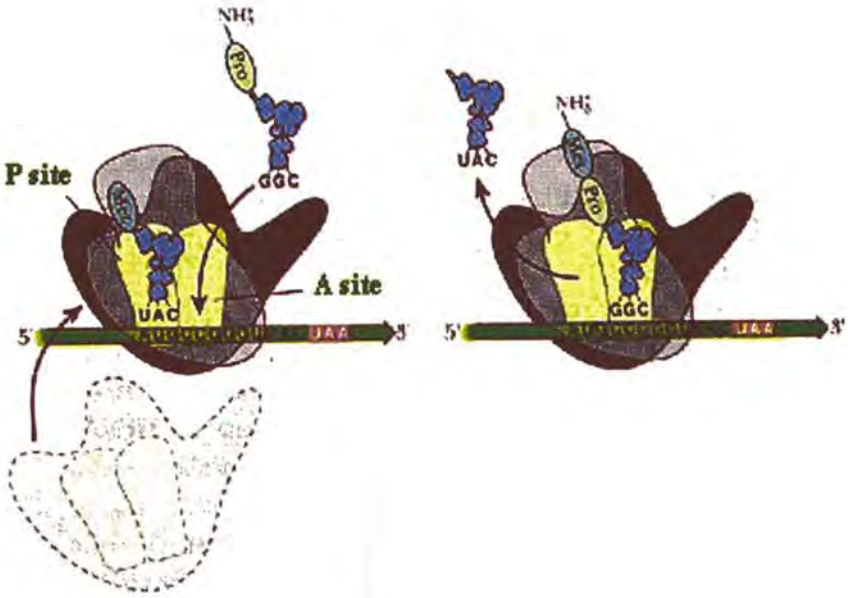


FIGURA 8. *(Continuación).*

La ATP sintasa se localiza en la membrana plasmática de las bacterias, en la membrana tilacoide de los cloroplastos y en la membrana interna de la mitocondria. La enzima, un gran complejo proteico (aproximadamente 500 kDa), tiene una estructura complicada (Figura 9). Está formada, en términos generales, por dos subunidades. Una —F_0— incrustada en la membrana, y otra —F_1— sobre la superficie de la membrana. Hasta donde es posible, la ATP sintasa puede describirse como un complejo de dos motores: un motor F_1 alimentado por ATP y un motor F_0 alimentado por protones. Ambos están conectados por un vástago común, siendo las direcciones de rotación opuestas. Los movimientos del motor F_1 han sido visualizadas, pero no las del motor F_0. Lo que Paul Boyer propuesto como modelo en 1993, Hiroyuki Noji lo demostró en 1997 (Figura 10).

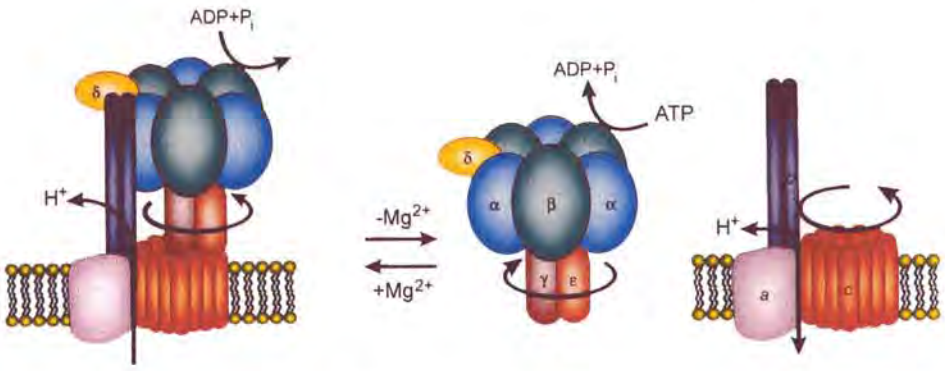


Figura 9. *Estructura de la ATP sintasa. Formada por un complejo proteico hidrosoluble de ~380 kDa (F_1) y otro hidrofóbico transmebranar (F_0). La eliminación de Mg^{2+} permite la extracción de F_1 mientras que F_0 permanece insertado en la membrana. F_0 actúa como un canal de protones, y F_1 —denominada ATPasa— cataliza la hidrólisis de ATP (la reacción inversa a su síntesis). Los subcomponentes de la ATP sintasa están bastante bien conservados evolutivamente, aunque existen variaciones interespecies. La enzima bacteriana representa la versión más simple de ATP sintasa y en la que F_1 contiene cinco clases de subunidades con una relación estoiquiométrica $\alpha_3\beta_3\gamma_1\sigma_1\varepsilon_1$; F_0 está formada por tres subunidades transmembranares con una estoiquiometría $a_1b_2c_{10}$. La ATP sintasa mitocondrial tiene, al menos, seis subcomponentes accesorios. Los sitos catalíticos para la hidrólisis de ATP se ubican en las subunidades β de F_1, aunque también contribuyen las α. El eje rotatorio central esta construido por subunidades γ y ε, y la guía lateral por las subunidades $F_1\sigma$ y F_0b_2 (Modificada de: M Yoshida et al, Nature Rev Mol Cell Biol 2: 672, 2001).*

Las estructuras cristalinas de las piezas principales de la F_1 sintasa muestran la disposición de este minúsculo motor compuesto de, aproximadamente, 3500 aminoácidos. Disposición que recuerda el diseño de los motores mecánicos; en particular el motor de combustión rotatorio inventado por Felix Wankel en 1957. El componente F_1 de la ATP sintasa tiene, como el mecánico, un rotor central —la subunidad— y tres cámaras de reacción —las tres subunidades catalíticas—. Los principios básicos del funcionamiento de ambos rotores —biológico y mecánico— son similares: tres sitios de reacción o catalíticos secuenciales que, acoplados a un ciclo trifásico de 120º cada fase, provocan un movimiento rotacional (Figura 11). La ATP sintasa es una enzima espléndida. Pero, ¿por qué

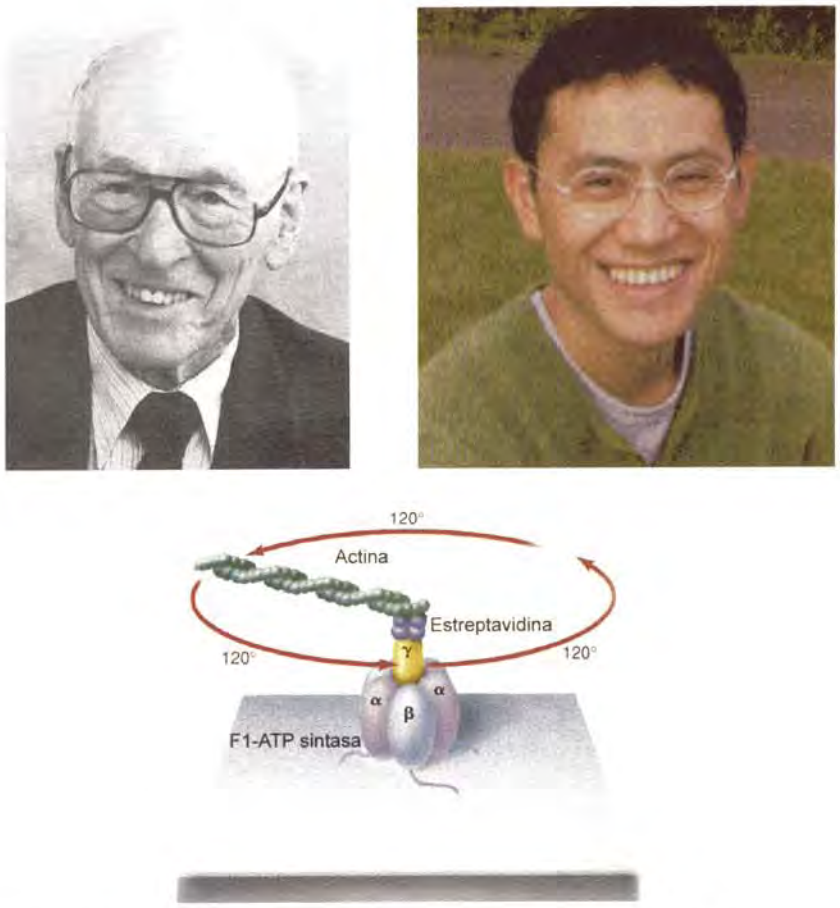


Figura 10. *Sobre la base de numerosos análisis cinéticos, Paul D. Boyer (n1918; compartió el Premio Nobel de Química 1997 con John E. Walter —por su demostración del mecanismo enzimático subyacente a la síntesis de ATP -, y con Jens C.Skou— por su descubrimiento de una enzima transportadora de iones: Na^+,K^+-ATPasa) propuso, en 1993, un modelo para el mecanismo catalítico de la F_1-ATPasa: «la energía se transmite mediante la rotación de la subunidad γ en el centro de la molécula de F_1-APTasa». Al año siguiente, la práctica totalidad del modelo de Boyer —a excepción de la hipótesis rotatoria— se había confirmado experimentalmente. En septiembre de 1996, Hiroyuki Noji (n1969), en el contexto de su Tesis doctoral, visualizó la rotación de la subunidad γ; ello le valió el Premio internacional para jóvenes científicos Amersham Phamacia Biotech & Science de 1998 (Tomada de: www.nobel.se/laureates/chemistry-1997.html, y www.sciencemag.org/feature/data/pharmacia/1998.shl).*

es así?. Para el propósito de una síntesis de ATP acoplada a un flujo de protones, bastaba un diseño mucho más simple. La cuestión más atractiva es por qué la ATP sintasa necesita rotar si no es una máquina de movimiento. Probablemente, en la base de la contestación esté el hecho funcional, que desconocemos, de la separación reversible —en presencia o en ausencia de Mg^{2+}— de los componentes F_1 y F_0. Se conocen los detalles de las estructuras del motor —el rotor y el estator— a nivel atómico; también, que puede analizarse la rotación del rotor con una resolución temporal de fracciones de submilisegundo. Hasta aquí, nanometros y submilesegundos: nanomáquinas y femtoquímica.

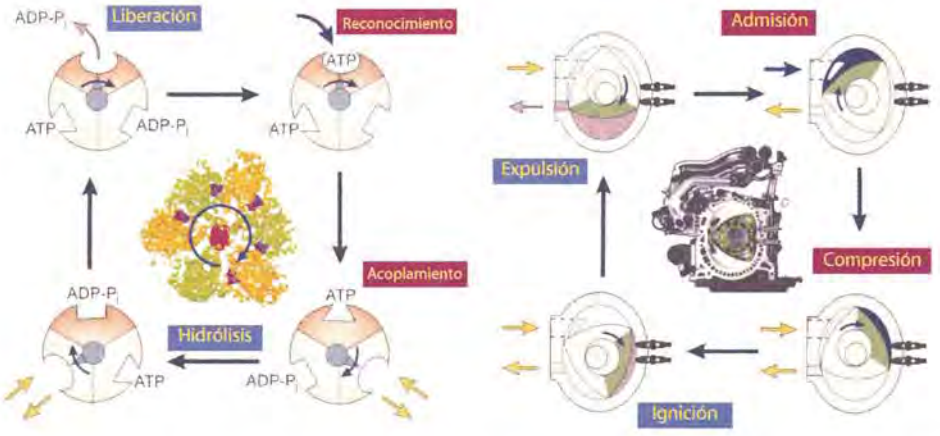


Figura 11. *El motor F_1 recuerda el motor de combustión rotatorio inventado por Felix Wankel en 1957 y que se utilizó en los coches comerciales por Mazda en 1967. El motor rotatorio es pequeño, ligero, silencioso y simple porque puede convertir directamente la energía del carburante en rotación del rotor central de perfil cuasi triangular. El componente F_1 de la ATP sintasa tiene también un rotor central y tres cámaras de reacción. Los principios básicos de funcionamiento de ambos motores —tres sitios de reacción, cada uno asociado a a cada uno de tres pasos cíclicos que presentan una diferencia de fases de 120º y que causan la rotación del motor — son similares (Modificada de: M Yoshida et al, Nature Rev Mol Cell Biol 2: 673, 2001).*

Femtoquímica

En la historia de la civilización humana, la medida del tiempo y el registro del orden y de la duración de los acontecimientos del mundo natural están entre los primeros esfuerzos de lo que denominamos Ciencia. Por su parte, el desarrollo de calendarios (3100 aC) que permitieron predecir las crecidas del Nilo —Calendario del Nilo: inundación, siembra y recolección— o las estaciones, haciendo posible las cosechas en Mesopotamia, se encuentran entre los primeros registros escritos. Desde entonces, el tiempo ha sido un concepto importante; hoy es una de las dos dimensiones fundamentales en ciencia. Tras los calendarios, otra contribución importante fue el desarrollo de los relojes solares (1500 aC) graduados en horas y los de agua nocturnos; desde entones y a lo largo de tres milenios la resolución temporal en años, meses, días y horas no ha cambiado. Minutos y segundos fueron el resultado de una modificación helenística —sistema sexagesimal— de una práctica Egipcia combinada con procedimientos numéricos babilónicos. En 1300 se construyeron relojes mecánicos; en 1582, con su latido cardiaco como referencia, Galileo estudió el movimiento pendular. Hoy, la referencia es el reloj atómico de cesio que proporciona una precisión del orden de 10^{13}; esto es, el reloj varía 1 s cada 1.6 millones de años. Por este trabajo, Norman F Ramsey (n1915) compartió, en 1989, el Premio Nobel de Física. Un segundo son 9,192,631,770 oscilaciones del átomo de cesio (Figura 12).

Hasta el año 1800, la capacidad para registrar la duración de un acontecimiento individual en un proceso dado estaba limitada a las escalas temporales capaces de ser percibidas sensorialmente; el límite de percepción visual aproximadamente en 0.1 s, y el auditivo aproximadamente en 0.1 ms. A lo largo del sigo XIX el salto tecnológico permitió registrar intervalos de tiempo del orden del subsegundo. Los dibujos animados de Eadweard Muybridge (1878) de un caballo galopando, de Etienne-Jules, Marey (1894) de un gato luchando o de Harold Edgerton (mediados el siglo XX) de un proyectil atravesando una manzana, son ejemplos de tales desarrollos con resoluciones temporales de 1 ms a 1 µs; ello utilizando fotografía ultrarrápida, cronofotografía o estroboscopia (Figura 13). En la década de 1980 la resolución incrementó en diez

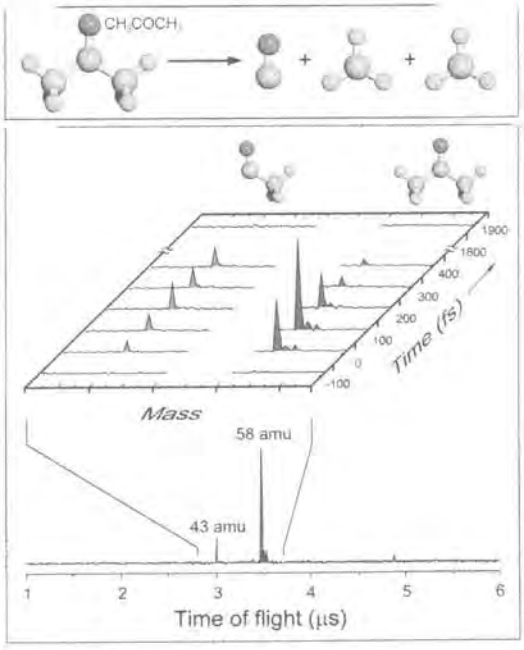
Figura 12. *Norman F. Ramsey (n1915) recibió el Premio Nobel de Física 1989 «por la invención del método de campos oscilatorios separados y su utilización en el máser de hidrógeno y otros relojes atómicos» (Aquel año recibió el Premio Nobel de Literatura Camilo José Cela). La figura muestra el aparato utilizado por Ramsey para producir haces moleculares con campos oscilatorios separados (Modificada de: Les Prix Nobel —The Nobel Prizes 1989. Nobel Prizes, Presentations, Biographies, and Lectures. Almqvist&Wiksell Internacional, Stockholm).*

FIGURA 13. *Harold E. Edgerton (1903-1990) fue pionero en investigación en fotografía estroboscópica. La figura muestra un ejemplo de fotografía ultrarrápida y otro de análisis estroboscópico del movimiento, ambas realizadas por Andrew Davidhazy (Tomadas de: www.rit.edu/~andpph/exhibit-3.html. Con permiso del autor).*

órdenes de magnitud alcanzando los femtosegundos —milmillonésima de segundo: 10^{-15} s—; la escala de los átomos y de las moléculas en movimiento. Específicamente, el mundo de la vibración molecular.

Los enlaces químicos se forman, rompen o cambian su geometría con extraordinaria rapidez. Tales transformaciones ultrarrápidas son procesos dinámicos que involucran el movimiento mecánico de los electrones y de los núcleos atómicos. La velocidad del movimiento atómico es ~1 km s^{-1}; de ahí, que para registrar dinámicas a escala atómica en la distancia de un ángstrom (10^{-10} m) el tiempo requerido sea ~100 fs. El estudio de los efímeros e invisibles estados de transición en una reacción química -la dinámica del enlace químico- es el objetivo de la femtoquímica. Las aplicaciones de la femtoquímica abarcan desde los enlaces químicos en moléculas biatómicas a los sistemas moleculares complejos como las proteínas y el ADN. En este último caso, la femtobiología se ocupa de la fotorrecepción, de la fotosíntesis y de las dinámicas de proteínas y del ADN. Todo ello abre un camino inexplorado para el estudio de las vías metabólicas *in vivo*, y en el que las actuales herramientas de la tomografía de emisión de positrones (PET) y la imagen funcional por resonancia magnética (fMRI) habrán de ser reemplazadas.

Richard Feynman comentó que la frase que describe el concepto científico más importante es: «todo está hecho de átomos». El atomismo de Demócrito y de su maestro Leucipo, rechazado por Aristóteles, fue elaborado a partir de una base filosófica; hoy, al alcanzarse las resoluciones espaciales en la escala del ángstrom y las temporales en femtosegundos, los átomos pueden verse, observarse en movimiento y manipularse. El atrapamiento y espectroscopía de iones y de electrones, el atrapamiento y congelamiento de átomos neutros mediante laser y la femtoquímica láser, son realidad. Todo ello le valió a Ahmed H. Zewall (Egipto, 1946) el Premio Nobel de Química 1999 (Figura 14). Para el estudio con resolución atómica de la dinámica molecular, los láseres ultrarrápidos como estroboscopios son el análogo de la difracción por rayos X, la microscopia túnel o la resonancia magnética nuclear para el estudio estático de las estructuras moleculares. Un paso más lo representará la conquista del attosegundo (10^{-18} s), que permitirá la observación directa del movimiento de electrones individuales. El futuro de la femto- e incluso de la attociencia exige imaginación y contribuciones impredecibles. Benjamín



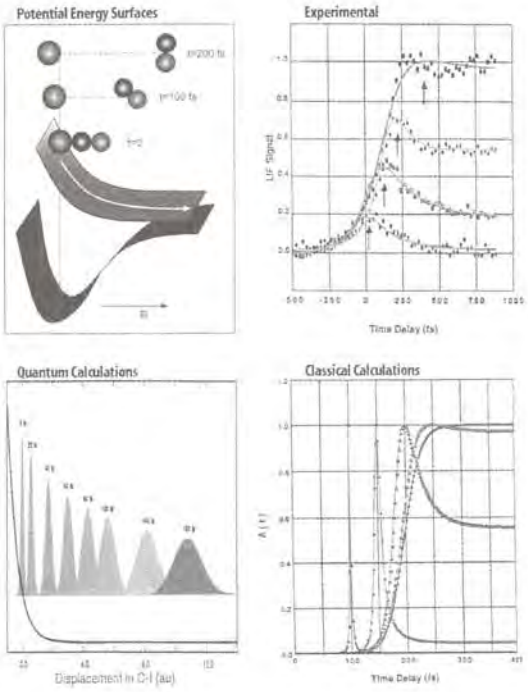


FIGURA 14. *Ahmed H. Zewail (n1946. Premio Nobel de Química de 1999 por la utilización de pulsos laser ultracortos para estudiar la «danza» de los átomos en el establecimiento del enlace químico (femtoquímica). La figura muestra la femtoquímica de las reacciones del ICN —el «caso paradigma»— y de la acetona (Modificada de: Les Prix Nobel-The Nobel Prizes 1999. Nobel Prizes, Presentations, Biographies, and Lectures. Almqvist&Wiksell Internacional, Stockholm).*

Franklin escribió: «El progreso del conocimiento humano será rápido y descubrirá cosas hoy inconcebibles. Estoy apesadumbrado de haber nacido tan pronto, pues no alcanzaré la felicidad de conocer lo que se conocerá en el futuro».

Nanotecnología

Si se desintegra un cuerpo humano en sus ingredientes más básicos, se obtendrán unos pequeños tanques de oxígeno, de hidrógeno y de nitrógeno. Unos montoncitos de carbono, de calcio y de diferentes sales. Unas pizcas de azufre, fósforo, hierro y magnesio y trazas de otros veinte, más o menos, elementos. Valor en el mercado: no mucho. Desde el punto de vista de lo que los científicos llaman nanoingeniería, la naturaleza manipula tan baratos, abundantes e inanes ingredientes en criaturas autoconscientes que se autoperpetúan, autogeneran y autorreparan; que caminan, sienten, piensan y sueñan. Valor total: incalculable. La aplicación humana de la nanotecnología comienza a emerger. La pregunta es: ¿Qué podrán hacer los humanos si llegan a ser capaces de ensamblar los componentes básicos de la materia con el mismo virtuosismo que ha logrado la naturaleza? ¿de qué serán capaces si logran rehacer el mundo átomo a átomo, molécula a molécula? Los más entendidos suponen que la nanociencia y la nanotecnología transformarán la sociedad cuando sean capaces, que lo serán, de controlar el agua, la electricidad, los antibióticos, la célula o la microelectrónica.

En abril de 1998, Neal Lane, Asesor del Presidente de los EE.UU. para Ciencia y Tecnología y que con anterioridad había sido el director de la Fundación Nacional para la Ciencia, explicitó ante el Congreso de su país que «si se le preguntaba por un área de la ciencia y de la ingeniería responsable de drásticas innovaciones en el futuro, señalaría sin dudar a la ciencia y a la ingeniería nanoescalares llamadas, simplemente, nanotecnología». Son ahora numerosos, entre ellos, el Premio Nobel de Física de 1998 Horst Störmer —lo compartió con Robert Laughlin y Daniel Tsui por sus estudios del efecto cuántico fraccional de Hall—, quienes están convencidos de que la emergente nanotecnología permitirá a la humanidad un control sin precedentes del mundo material. Richard

Smalley señala que la nanotecnología es la última frontera de la manipulación de la materia. La posibilidad de fabricar nuevas cosas parece no tener límite alguno.

¿Qué entienden los científicos como Lane, Störmer o Smalley por nanotecnología? En el lenguaje de la ciencia, el prefijo nano significa la milmillonésima parte de algo: de un metro, de un segundo. La nanociencia y la nanotecnología se refieren a un mundo de dimensiones nanométricas; entre uno y 200 nanometros (1-200 x 10^{-9} m); el contexto espacial natural de las moléculas y sus interacciones. Los jugadores en esta dimensión se distribuyen en un amplio abanico de estructuras, desde la molécula triatómica del agua a moléculas mucho mayores como la hemoglobina, formada por miles de átomos, y la gigantesca molécula de ADN con millones de átomos (Figura 15).

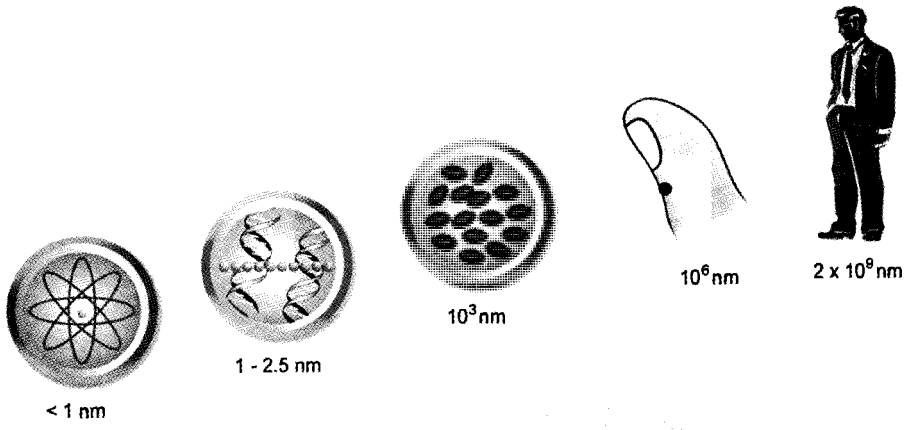


FIGURA 15. *Nano deriva de la palabra griega para enano. Su utilización como prefijo refiere la milmillonésima (10^{-9}) parte de la unidad. Los átomos individuales ocupan, apenas, 1 nm. Diez átomos de hidrógeno, codo con codo, se extiende no más allá de 1 nm; la molécula de ADN tiene 2.5 nm de ancho. Las células biológicas, como los eritrocitos, tienen diámetros en el rango de los miles de nm y, un lunar, un millón de nm. Dos metros de altura representan 2 mil millones de nm.*

Figura 16. *Durante 1905, su «annum mirabilis», Albert Einstein (1879-1955) publicó cinco artículos que cambiaron la Física. El 20 de julio presentaba su Tesis doctoral a la Universidad de Zurich; el 19 de agosto, inmediatamente después de que fuera aceptada, los Annalen der Physik recibieron una versión ligeramente diferente para su publicación. El estudio del movimiento browniano por parte de Einstein constituye uno de los puntos culminantes de la larga tradición de investigación sobre la teoría cinética del calor, así como de sus propias contribuciones a este campo (Sobre el movimiento de partículas pequeñas suspendidas en líquidos en reposo exigido por la teoría cinético-molecular del calor. Annalen der Physik 17: 549-560, 1905). Einstein fue el primer físico en formular claramente la nueva base cinemática para toda la física inherente a la teoría del electrón de Lorenz. Esta cinemática surgió en 1905 a partir de su examen crítico del significado físico de los conceptos de intervalos espacial y temporal. Einstein presentó la teoría de la relatividad especial en el tercer artículo de su excelente año (Sobre la electrodinámica de cuerpos en movimiento. Annalen der Physik 17: 891-1021, 1905). En el cuarto artículo de la «serie 1905», Einstein presenta argumentos a favor de una de las consecuencias más importantes de la teoría: la equivalencia de masa y energía (¿Depende la inercia de un cuerpo de su contenido de energía? Annalen der Physik 18: 639-641, 1905). Al describir sus artículos de 1905, Einstein*

sólo caracterizaba como revolucionario el quinto de ellos. Aún se considera revolucionario por haber desafiado la validez ilimitada de la teoría de la luz de Maxwell y sugerido la existencia de cuantos de luz y por lo que recibió el Premio Nobel de Física 1922 (Sobre un punto de vista heurístico concerniente a la producción y transformación de la luz (Annalen der Physik 17: 132-148, 1905) (J Stachel (ed) Einstein 1905: un año milagroso. Drakontos Clásicos / Crítica, Barcelona, 2001). Para sus colegas científicos, Richard P. Feynman (1918-1988) fue un «mago distinguido». Arquitecto de teorías cuánticas —proporcionó a los físicos una nueva manera de describir y calcular las interacciones entre las partículas subatómicas— compartió el Premio Nobel Física 1965 con Sin-Itiro Tomonaga y Julian Schwinger «por su trabajo fundamental en elctrodinámica cuántica, con profundas repercusiones para la física de las partículas elementales». Su curiosidad le llevó más allá de la ciencia: experto en ritmos complejos de percusión, masajista, sinólogo, ...y miembro extraordinariamente crítico de los comités de control de las misiones de la NASA (J Gleick, Genious. The life and science of Richard Feynman. Pantheon Books, New York, 1992).

La idea general no es nueva. En 1905, su *annum mirabili*, Albert Einstein (1879-1955), como parte de su tesis doctoral, calculó el tamaño de una molécula de azúcar a partir de los datos experimentales de la difusión de dicho compuesto en el agua; su trabajo demostró que la molécula tenía un diámetro de, aproximadamente, un nanometro. Un nanometro es la esencia de lo minúsculo. Un nanometro es, también, la dimensión en la que opera la nueva rama de la tecnología. «Me gustaría abordar un campo en el que se ha hecho poco pero en el que, en principio, puede hacerse una enormidad —comentaba Richard P. Feynman (1918-1988) en su, ahora clásica, conferencia *There's Plenty of Room at the Botton*, dictada el 29 de diciembre de 1959 durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Física— . Lo que quiero, es hablar sobre el problema de manipular y controlar la materia a una escala mínima. Cuando lo comento me responden hablando de miniaturización; de motores eléctricos del tamaño de una uña o de dispositivos con los que se puede escribir el Padre Nuestro en la cabeza de un alfiler. Pero mi idea no tiene que ver con esto, aunque representa el primer paso en la dirección de lo que quiero discutir: el asombroso y minúsculo mundo subyacente. En el año 2000, cuando hagan balance de nuestro siglo, se sorprenderán de que no fuera hasta el año 1960 cuando alguien comenzó a moverse, seriamente, en tal dirección.... Ofrezco —anunció Feynman— un premio de $1000 al primero que pueda reducir en una escala lineal de 1/25000 la información contenida en la página de un libro, de tal manera que pueda ser leída por un microscopio electrónico. Y quiero ofrecer otro premio de otros $1000 a quién construya un motor eléctrico rotatorio, con control externo, con las dimensiones de un cubo de 1/64 pulgada» (Figura 16).

A Feyman le cautivó la biología: «Un sistema biológico puede ser algo mínimo. Los organismos unicelulares son criaturas autosuficientes de tamaño extraordinariamente pequeño: son activos, fabrican diferentes componentes, se mueven, almacenan información y hacen toda clase de cosas maravillosas a una escala muy pequeña». En 1959, antes de que la palabra «chip» formara parte del lenguaje común, Feynman apuntó, sobre la base de las leyes físicas conocidas, que era posible escribir las 25000 páginas de la edición de aquel año de la Enciclopedia Británica en

un área equivalente a la cabeza de un alfiler, y que una superficie similar a la de un millón de cabezas de alfiler —un cuaderno de 35 páginas— podría albergar la totalidad de la información producida por la humanidad a lo largo de su historia; ello, sin utilizar códigos cifrados sino reproduciendo simplemente las letras del original utilizando átomos como «tinta». «Hasta el momento —insistía Feynman— nos contentamos con extraer minerales de las minas, procesarlos y utilizarlos para hacer cosas a gran escala; siempre aceptamos la estructura atómica que la naturaleza nos proporciona... Apenas tengo dudas de que cuando seamos capaces de controlar la estructura de los materiales a escala atómica, podremos incrementar enormemente las propiedades de la materia y hacer cosas diferentes de las que ahora hacemos». Estas ideas fueron recogidas, elaboradas y resumidas en su sueño de «rehacer el mundo átomo a átomo» - y dadas a conocer al público en general por K Eric Drexler —ahora co-

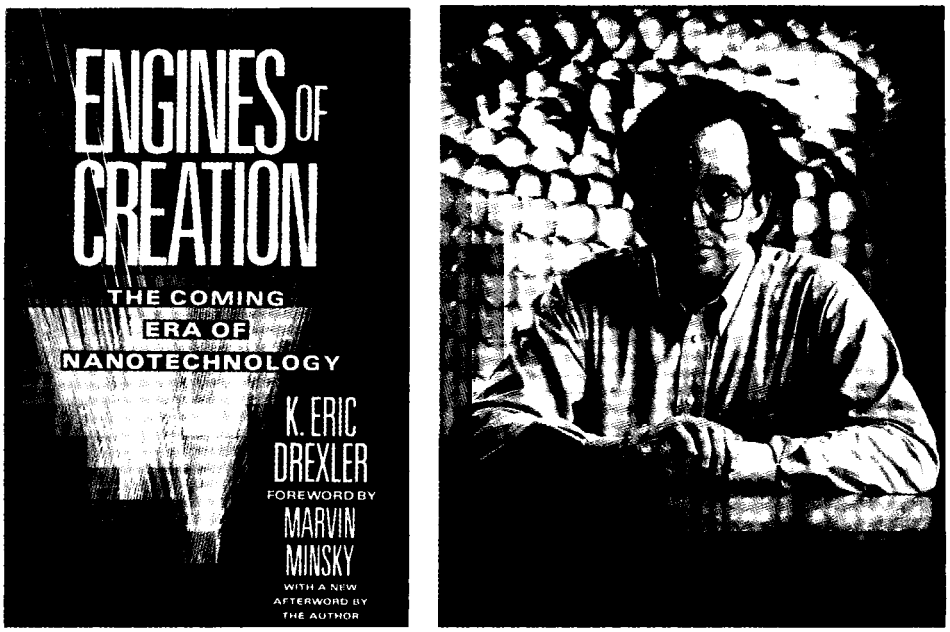


FIGURA 17. *K. Eric Drexler (n1955) concibió el concepto de «sistemas mecánicos moleculares». Su libro «Engines of Creation. The Comming Era of Nanotechnology», publicado en 1986, representó un revulsivo que pocos supieron interpretar, catalogándose tanto como «libro técnico» como «obra visionaria».*

nocido como Mr Nano— en el popular libro «*Engines of Creation: The coming era of nanotechnology*» (1986); un libro recibido con diversidad de opiniones (Figura 17).

Los campos emergentes de la ciencia, ingeniería y tecnología nanoescalares (nanotecnología) —la capacidad para trabajar la materia al nivel molecular, átomo por átomo, para crear micro y macro estructuras con nuevas propiedades y funciones fundamentales— comienzan a vislumbrar un conocimiento y control sin precedentes de las propiedades de las piezas básicas que conforman los mundos natural y manufacturado. La revolución nanotecnológica se basa en la capacidad, recientemente desarrollada, de medir, manipular y organizar la materia en la dimensión de unos pocos nanometros, inalcanzable hace unos pocos años. La nanoescala es el contexto espacial natural para las moléculas y sus interacciones, como cien metros es la referencia de un campo de fútbol.

La nanotecnología se encuentra, hoy, en fase exploratoria. Los científicos no comprenden, aún, los fundamentos científicos y tecnológicos que definen lo que puede suceder y lo que puede hacerse en el régimen nanoescalar. Existen poderosas herramientas que permiten soslayar el límite impuesto por las características de la luz visible cuya longitud de onda, en el rango de los 380 nanometros, impide al acceso al terreno nanoescalar haciendo inviables tales tecnologías. Las técnicas de cristalografía de rayos X, la espectroscopía por resonancia magnética nuclear, la microscopía electrónica —Ernst AF Ruska (1906-1988) construyó el primer ME en 1933—, y, sobre todo, las posibilidades del microscopio túnel de barrido (*scanning tunneling microsope*, STM) diseñado, en 1981, por Gerd Binning (n1947) y Heinrich Rohrer (n1933) del Centro de Investigación de IBM en Suiza y por lo que recibieron, junto con Ernst Ruska (1906-1988), el Premio Nobel de Física 1986. El STM abrió el camino a una serie de instrumentos conocidos colectivamente como microscopios sonda de barrido (*scanning probe microscope*, SPMs), de los que el más utilizado es el microscopio de fuerza atómica (*atomic force microscope*, AFM) que permite analizar la identidad de átomos y moléculas sobre las superficies. Los SPMs son, además, herramientas capaces de incidir y mover átomos individuales; con uno de ellos, un equipo de investigación de IBM, dirigido por Don Eigler, litografió, en

1989, el logo de la compañía utilizando 35 átomos de xenon que ocuparon tres nanometros sobre una superficie de niquel (Figura 18). Otra herramienta es la epitaxia de haces moleculares (*molecular beam epitaxy*, MBE), con la que los investigadores fabrican, nanocapa a nanocapa - a modo de una pintura por pulverización (spray) de átomos - cristales especializados; materiales multiestratificados que presentan propiedades especiales como una gran magnetorresistencia (*giant magnetoresistance*, GMR). El tema tiene, sin embargo, numerosos flancos abiertos. Los nanoespecialistas saben que trabajan en las proximidades del extraño mundo cuántico en el que las propiedades de las nanopartículas (partículas Q) dependen del tamaño y no de su estructura intrínseca, o donde la ley de Coulomb —la fuerza que se ejerce entre dos cargas eléctricas puntuales es directamente proporcional al producto de sus magnitudes e inversamente proporcional a la distancia entre ambas— no se cumple (efecto Casimir).

Los SPMs y la MBE son ejemplos de una serie de herramientas en expansión para observar el mundo nanoescalar y para construir estructuras a escalas atómica y molecular. Los nanotecnólogos han aprendido a mover átomos sobre superficies para formar bellas figuras, pero ahora encaran la manipulación y ensamblaje de nanopartículas en construcciones supramoleculares e incluso mayores. Incluso ambicionan algo más: el autoensamblaje de componentes individuales en estructuras complejas. A partir de la observación de que el esqueleto de los biopolímeros se consolida mediante enlaces fuertes de tipo covalente, pero que son enlaces débiles los que definen la conformación tridimensional y las interacciones funcionales de las moléculas, nació una nueva rama de la química: la química supramolecular. Donald J Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen fueron galardonados con el Premio Nobel de Química 1987 «por el desarrollo y utilización de moléculas con interacciones estructurales específicas extremadamente selectivas». Los tres investigadores, trabajando en laboratorios independientes, sentaron los fundamentos para la construcción, mediante el autoensamblaje de bloques moleculares, de esferoides capaces de albergar una molécula huésped en su interior. Hoy puede construirse maquinaria compleja con partes móviles como nanomotores rotatorios y nanogeneradores eléctricos (Figura 19).

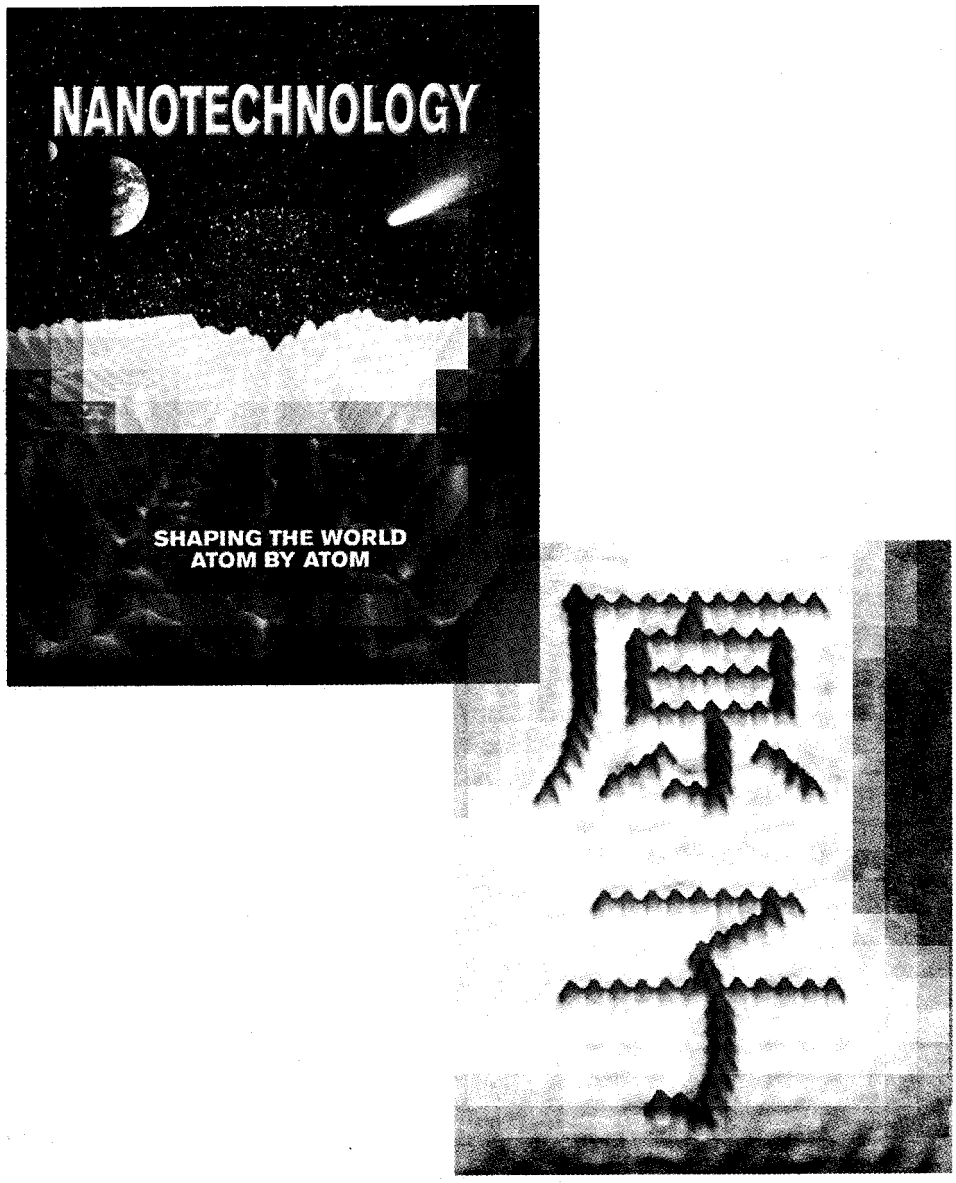
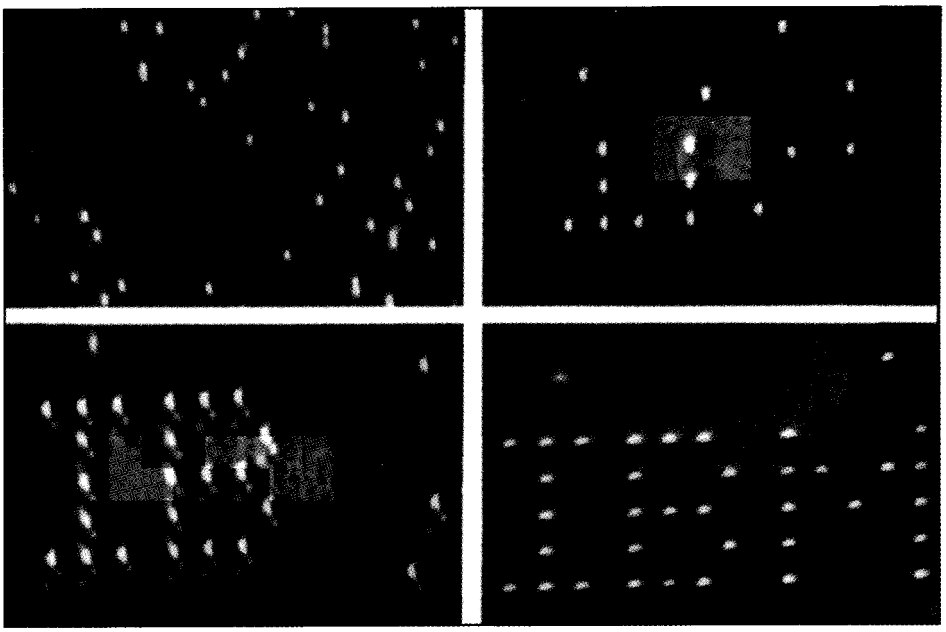
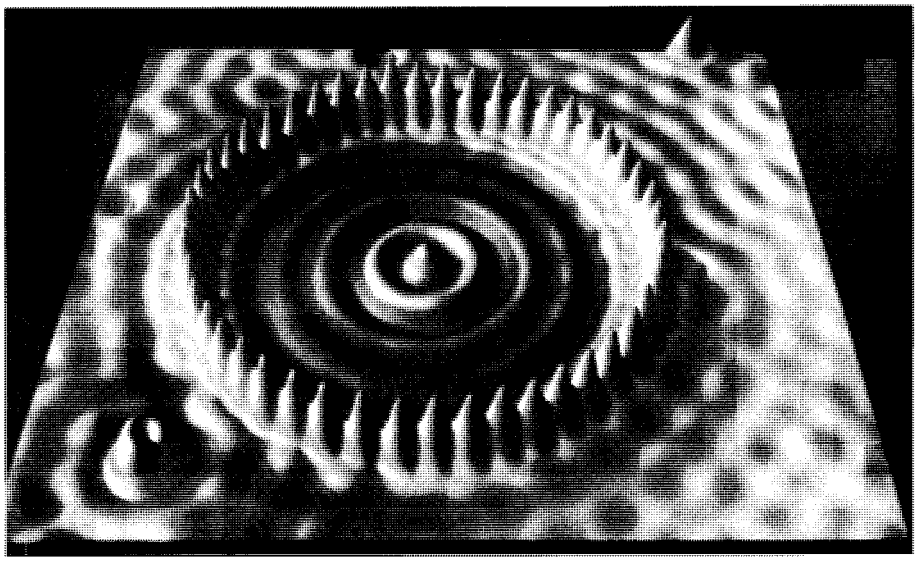


Figura 18. *La combinación de una imagen de una superficie de un cristal de silicio mediante un microscopio túnel de barrido y un paisaje cósmico, evoca la amplitud del potencial de la nanotecnología. En 1981, Gerd Binning y Heinrich Roher, del Centro de Investigación de IBM en Suiza, nanolitografiaron con un STM el logo de su compañía; utilizaron 35 átomos de xenon sobre niquel. Otras obras*





nanolitográficas son los caracteres japoneses Kanji para átomo (99 átomos de hierro sobre cobre) y el «corral cuántico» (48 átomos de hierro sobre cobre) (Tomada de: www.nsf.gov/nano/, y www.nano.gov.)

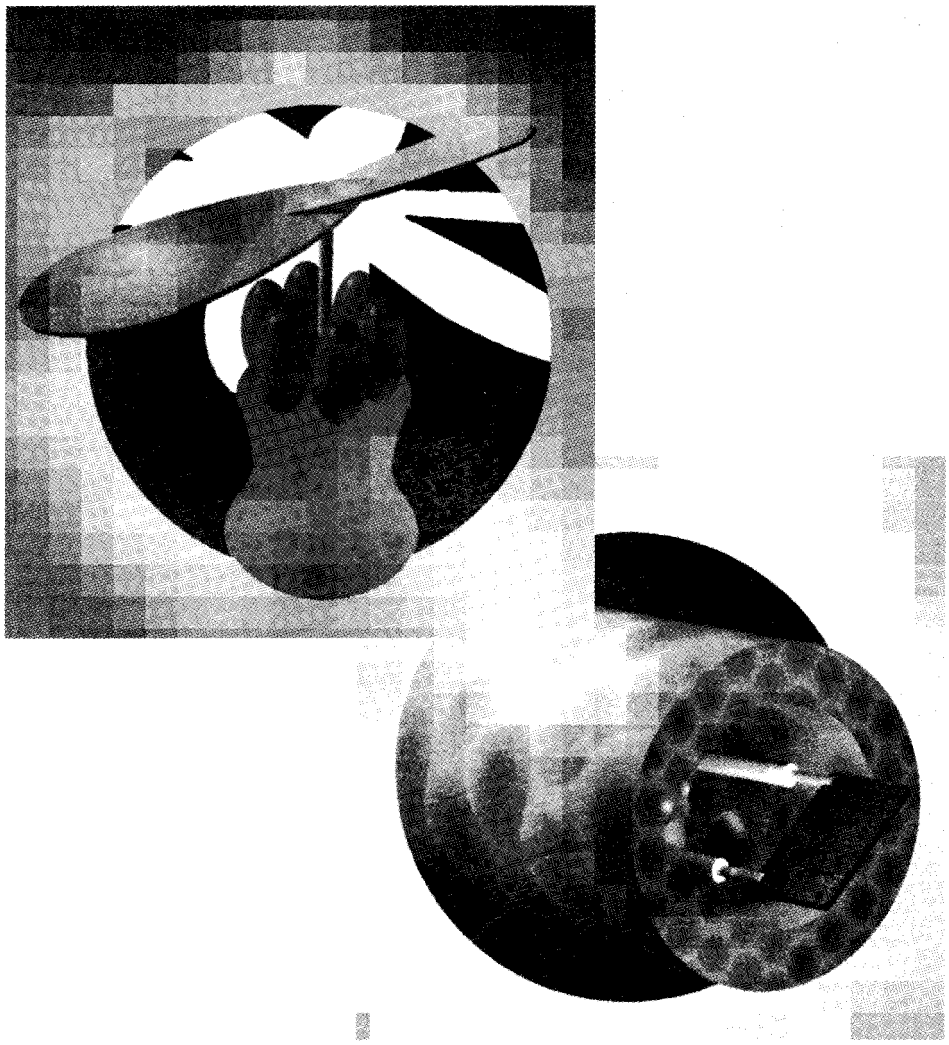


Figura 19. *NanoBioMáquinas. La bioturbina ha sido diseñada por Carlo Montemagno, de la Universidad de Cornell: un motor rotatorio bacteriano alimentado por ATP, el combustible celular estándar, podrá impulsar futuros «actuators» capaces de operar en el interior del organismo. El nanobiogenerador ha sido fabricado en la Universidad de Texas, Austin; produce electricidad a partir de glucosa y de oxígeno, ambos disponibles en el torrente sanguíneo, que podrá alimentar diferentes dispositivos: marcapasos, etc. (Modificada de: Small Visions, Grand Design. New Scientist 172, nº 2311, 6 oct 2001).*

En este contexto, vida artificial es un campo de la actividad científica que intenta modelar o simular sistemas biológicos vivos mediante algoritmos complejos. Los organismos artificiales que viven en el ciberespacio se denominan biomorfos. Como los organismos vivos naturales, los morfos tienen genotipo y fenotipo; el genotipo es un dispositivo de valores que describe como llevar a cabo su desarrollo, mientras que el fenotipo es su apariencia visual. Los morfos se seleccionan por reproducción asexual, estando previstas modificaciones genotípicas que traducen variaciones fenotípicas. Determinados programas implementan cerca de 227 billones (10^{12}) de posibles morfos.

Sobre la base del principio de que la naturaleza construye máquinas complejas utilizando, únicamente, veinte piezas básicas —los L-aminoácidos—, siguiendo las reglas de las denominadas estructuras primaria a cuaternaria, los químicos supramoleculares han abordado una estrategia similar. Combinando, en este caso, los L-aminoácidos naturales con sus imágenes especulares no naturales, D-aminoácidos, se consiguen anillos de ocho unidades. Los anillos están construidos de tal manera que un simple cambio del pH consigue su apilamiento en microtubos que, ensamblados en una membrana biológica, forman canales iónicos artificiales. Otras macromoléculas nanoescalares ingenierizadas son los dendrímeros; estructuras fractales creadas por una serie de reacciones químicas interativas que originan generaciones de configuraciones repetidas de complejidad creciente y de perfil estrellado que autocontrolan su crecimiento. Su característica diferencial más destacable, respecto al resto de los polímeros, es la posibilidad de controlar con precisión las propiedades químicas y mecánicas de cada generación de ramificaciones, pudiéndose fabricar moléculas dendriméricas de cualquier tamaño, peso molecular, topología, flexibilidad y reactividad. La posibilidad de contener diferentes tipos de moléculas, su porosidad y capacidad de ligar diferentes marcadores, hace de los dendrímeros potenciales herramientas médicas, tanto diagnósticas como terapéuticas. Por su parte, estructuras poliméricas de plásticos sintéticos con nanopartículas cerámicas posibilitan desarrollar nuevas sustancias de duración imperecedera, tales como cementos óseos (Figura 20).

Otro grupo de materiales nanoescalares prometedores son los fullerenos y los nanotubos; nanoestructuras que se autoensamblan en esferas

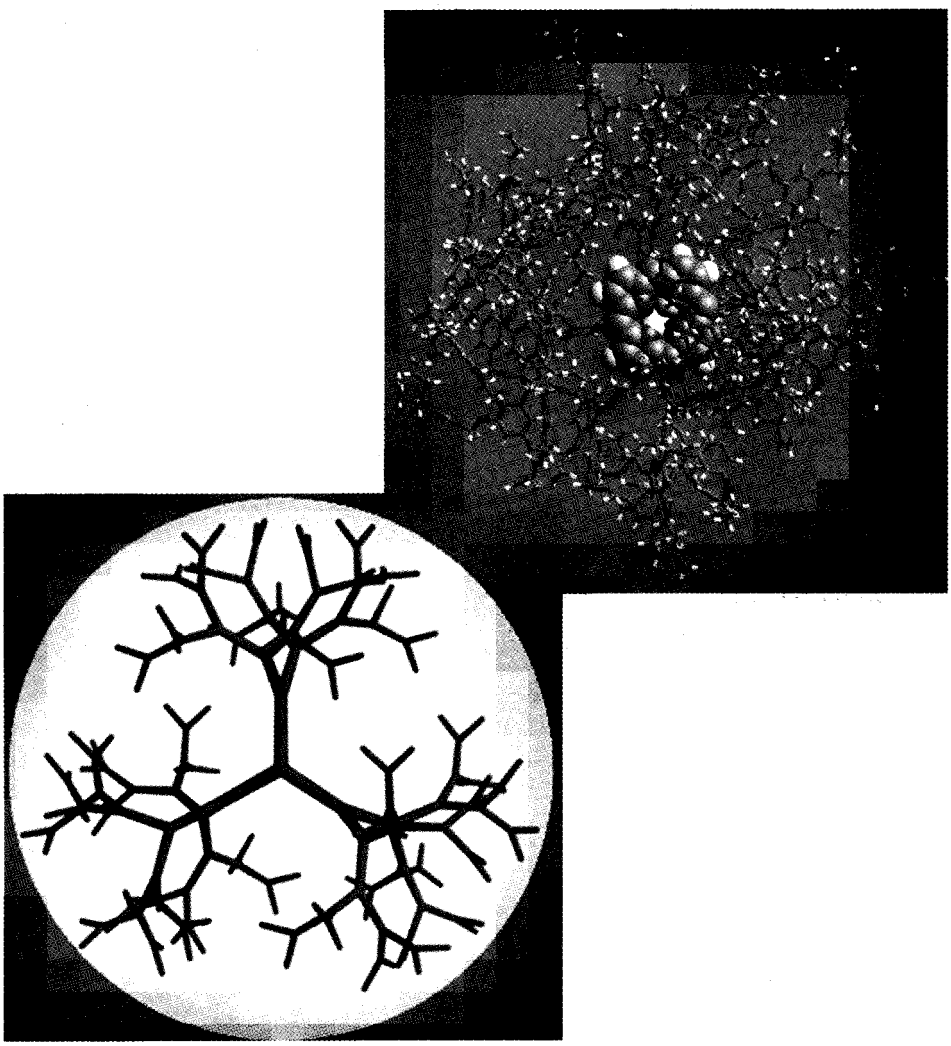
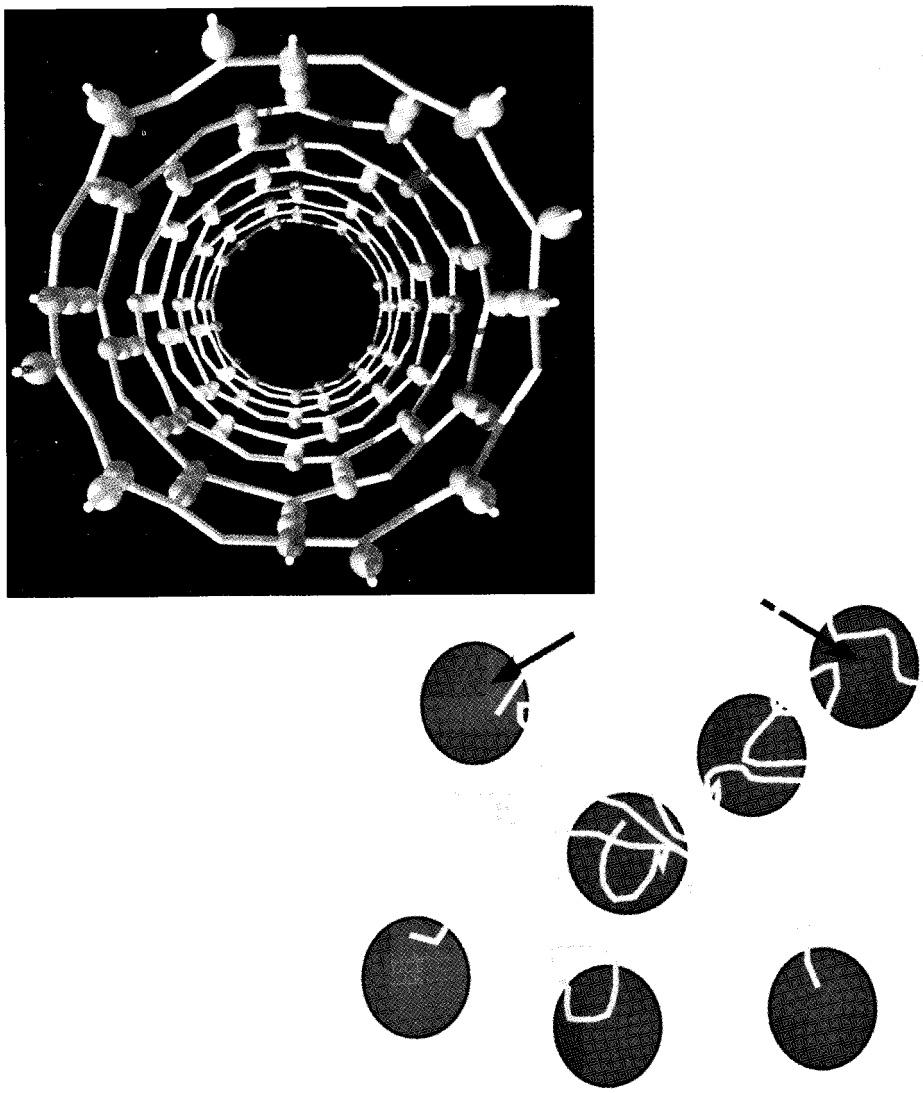


Figura 20. *Las macromoléculas dendríticas o dendrímeros son macromoléculas fractales 3D sintéticas, producidas en ciclos interativos a partir de unidades monoméricas ramificadas simples, cuya morfología y funcionalidad son controlables. Los dendrímeros se consideran como los primeros bloques disponibles de construcción a escala nanométrica para fabricar objetos nanoescalares, a la vez que ofrecen una nueva clase de contenedores de molécula que pueden ser liberadas de manera "inteligente". El grupo dirigido por Reza Ghadiri en el Scripps Research Institute en La Jolla, California, mezclando los L-aminoácidos naturales con D-aminoácidos sintéticos, crean estructuras tipo donut que, insertadas en una membrana celular, crean un canal*



iónico transmembranar. La combinación de estructuras poliméricas de plásticos sintéticos con nanopartículas cerámicas da lugar a sustancias de durabilidad "infinita" útiles en procesos como reparación ósea (Tomada de: www.almaden.ibm.com/st/projects/dendrimers/, y modificada de: Small is Great! New Scientist-Inside Science nº 142, y www.nsf.gov/nano/).

y/o en tubos. Aunque han de jugar un papel importante en la electrónica molecular, ofrecen implicaciones bioestructurales interesantes. Richard Buckminster Fuller (1895-1983, EE.UU.) - poeta, filósofo, ingeniero y arquitecto - fue un defensor de estrategias socioeconómicas globales; en especial, del ahorro energético, de la seguridad y de la protección ambiental. Fomentó la edificación en serie y construyó una unidad familiar por ensamblaje de módulos prefabricados que calificó de «autosuficiente y autoventilada» (DDU: *Dymaxion Deployment Unit*; casa Dymaxion, 1927). En 1933, sobre la base de idénticos principios, construyó una especie de microbús omnidireccional (coche Dymaxion). Otro invento de «Bucky» fue un sistema de cartografía que representa todas las áreas geográficas del planeta sin distorsiones significativas. Pero el diseño distintivo de Fuller lo desarrolló a partir de la idea de que en la naturaleza existe un sistema vectorial de fuerzas que proporciona la máxima resistencia con el mínimo de estructura. Fuller desarrolló una geometría que denominó «energético-sinergética». La consecuencia arquitectónica de esa geometría fue la cúpula geodésica, en la que la resistencia de la estructura global incrementa en proporción logarítmica a su tamaño, no teniendo limitación dimensional. La estructura es mecánicamente estable porque el estrés mecánico se distribuye por la totalidad de la estructura (tensogridad, *tensegrity*), sin que exista en ella sobrecarga puntual alguna. Las estructuras fullerénicas tensogridales están formadas por unidades rígidas (que pueden soportar, indistintamente, compresión o tensión) dispuestas en triángulos, pentágonos o hexágonos, cuyo progresivo ensamblaje forma la cúpula geodésica (Figura 21).

El Premio Nobel de Química 1996 fue a parar a manos de Robert F Curl (n1933), Harold W Kroto (n1939) y Richard E Smalley (n1943) por su descubrimiento de los fullerenos: cada una de las moléculas constituidas por átomos de carbono, en número par, de modo que cada átomo se une a oros tres para formar un poliedro cuyas caras son pentágonos y hexágonos regulares; constituyen una tercera variedad alotrópica del carbono, con moléculas en número finito de átomos, a diferencia de las otras dos, grafito y diamante. Se han obtenido diferentes fullerenos con 32 a 94 átomos de carbono. La estructura más característica contiene 60 átomos de carbono (C_{60}). Pueden encerrar en su interior átomos metálicos y combinarse en su superficie con otros elementos. Su nombre se debe a

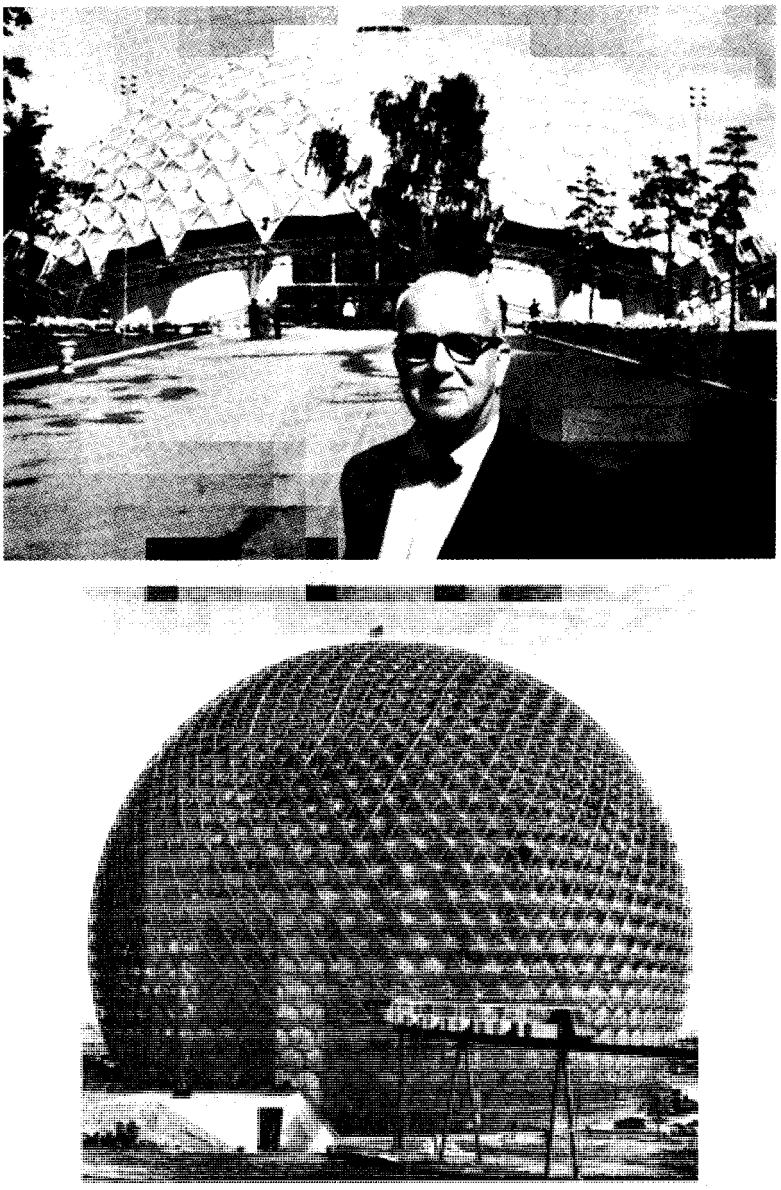


FIGURA 21. *Richard Buckminster Fuller (1895-1983) delante del pabellón de exposiciones de EE.UU en Moscú (1959); una estructura que repitió para el Pabellón de EE.UU en la Exposición Universal de Montreal (1967) (Modificada de: Roberto Grimaldi, R. Buckminster Fuller: 1895-1983. Officina Edizioni, Roma, 1990).*

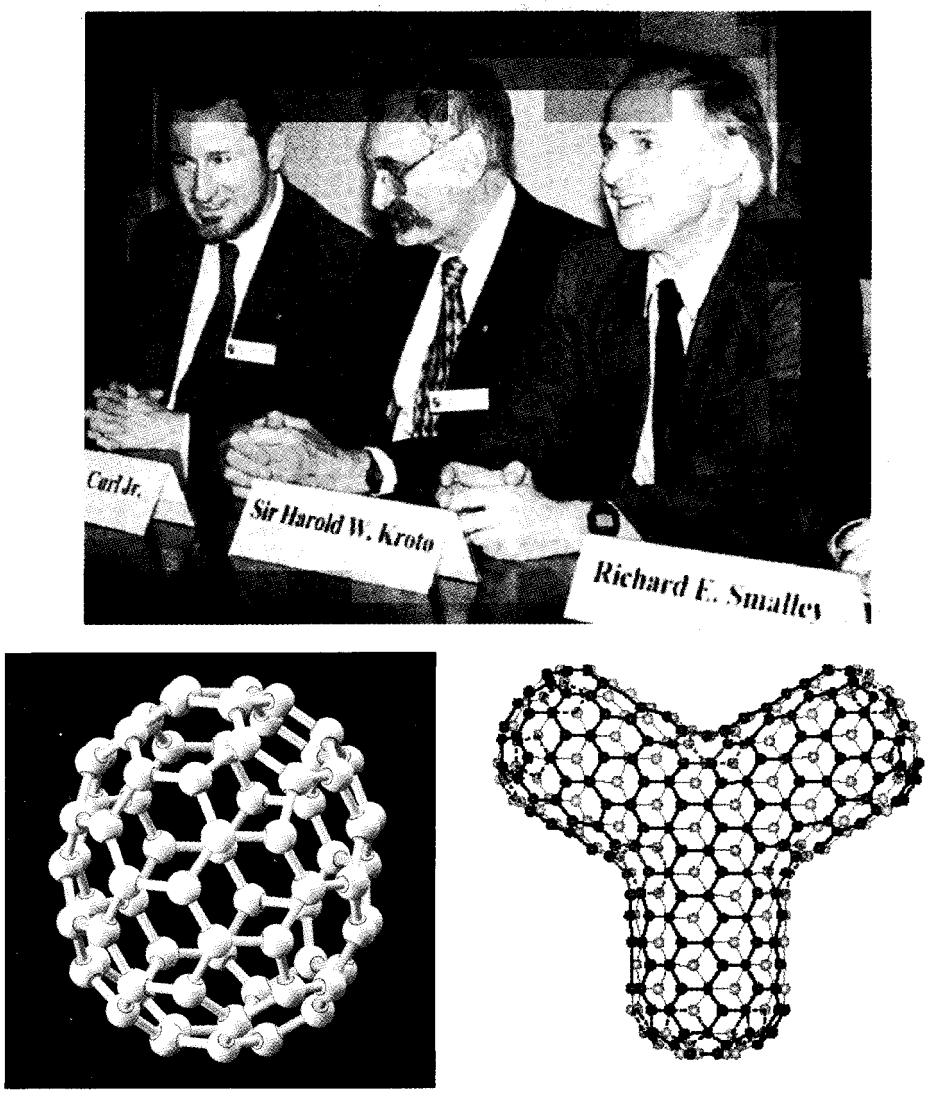


Figura 22. *El Premio Nobel de Química de 1996 recayó en Robert F. Curl, Sir Harold W. Kroto y Ricard E. Smalley «por su descubrimiento de los fullerenos»: el denominado C60 y moléculas afines. Los nanotubos - un producto de la investigación de los fullerenos - consisten en elementos laminares de grafito que se autoensamblan en estructuras cilíndricas con unas dimensiones de unos pocos nanometros de diámetro y, apenas, un milímetroa de altura (Tomada de: www.pa.msu.edu/cmp/csc/NTSite/nanopage.html, y http://wunmr.wustl.edu/EduDev/Fullerene/).*

su similar estructura con la cúpula geodésica de Fuller, aunque su manipulación permite la nanofabricación de nanotubos (Figura 22). Por tan impresionantes propiedades, la molécula C_{60}, *buckyball*, buckminsterfullereno o fullereno fue seleccionada Molécula del Año 1991.

Nanoestructuras funcionales: biotensogridad

Como en el caso de los nanotubos, la naturaleza aplica reglas de ensamblaje universales entre las que destacan la recurrencia de ciertos patrones que aparecen en los cristales y en las proteínas, en los virus y en los humanos. Después de todo, la materia orgánica e inorgánica está formada por los mismos bloques de construcción; la única diferencia es como se disponen tridimensionalmente. Este fenómeno por el que del agrupamiento de componentes en estructuras estables mayores surgen propiedades impredecibles a partir de las características de las partes individuales, se denomina «emergencia por autoensamblaje». Una impresionante variedad de sistemas naturales, desde moléculas de carbono (C_{60}), proteínas, ácidos nucleicos, virus, células, tejidos y las diferentes criaturas vivas, se construyen utilizando un principio arquitectónico denominado tensogridad. El término se refiere a un sistema que se autoestabiliza mecánicamente merced a que las fuerzas compresivas y tensionales se distribuyen y se compensan a través de toda la estructura.

Las estructuras tensogridales son mecánicamente estables no por la resistencia de sus elementos constituyentes sino por la manera como la globalidad de la estructura distribuye y compensa el estrés mecánico. Tales estructuras se agrupan en dos categorías: las ya descritas cúpulas geodésicas de Fuller y las esculturas de Snelson. Tras asistir (1948) a los *Dymaxion Seminars* que impartía Fuller, el escultor Kenneth Snelson (EE.UU., 1927) desarrolló sus primeras estructuras a partir del concepto de compresión discontinua propuesto por él mismo. Las esculturas de Snelson han popularizado el concepto de tensogridad más que cualquier otra obra. Sus construcciones a gran escala muestran cómo elementos compresibles pueden proporcionar rigidez mientras permanecen separados, sin tocarse (compresión flotante) y mantenidos estáticos exclusivamente por medio de uniones (alambres) tensadas. Mientras que en la cú-

pula geodésica de Fuller la compresión y la tensión pueden ser soportadas por el mismo elemento básico, en las esculturas de Snelson cada elemento básico soporta un solo tipo de estrés mecánico (Figura 23).

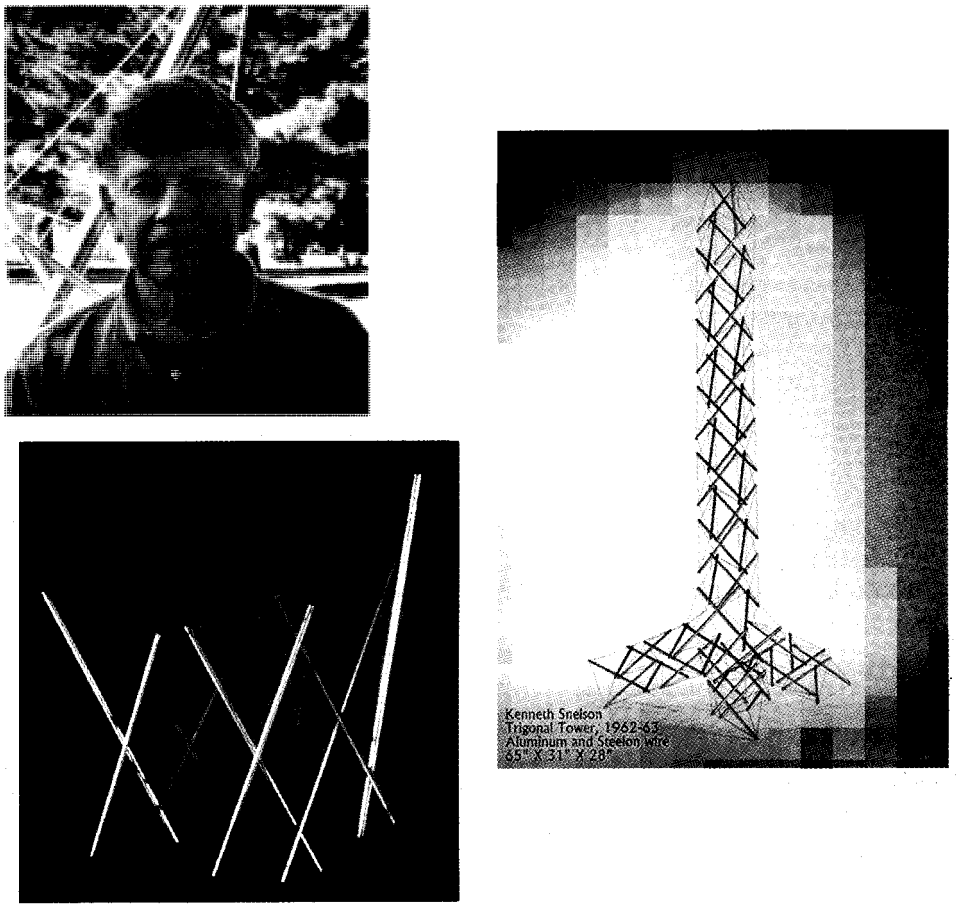


FIGURA 23. *Las esculturas de Kenneth Snelson han popularizado el concepto de tensogridad, una palabra acuñada para describir una estructura que mantiene su integridad bajo tensión. Como las cúpulas geodésicas de Fuller (fullerenos), las esculturas de Snelson (esnelsonenos) comparten un hecho crítico: la tensión es continuamente transmitida a través de todos los miembros de la estructura. Tales esculturas semejan fullerenos y nanotubos. La «macroestructura» de una de las esculturas elegidas (Trigonal Tower, 1962-3), en acero y aluminio, recuerda la «nanoestructura» de un nanotubo (Reproducidas con autorización).*

Mediante la compresión discontinua y la tensión continua, las torres de Snelson —exoesqueletos de acero y alambre— expresan el concepto de que tensión y compresión son elementos complementarios de cualquier estructura; cualquier estrategia que utilice este par de elementos proporciona estructuras resistentes con la máxima economía de materiales. Las estructuras tensogridales de ambas categorías (fullerenos o esnelsonenos) comparten un hecho crítico: que la tensión se transmite continuamente a través de toda la estructura. De esta manera, la estructura se estabiliza mediante un mecanismo que Fuller describió como tensión continua y compresión local. Ello ha permitido al biólogo Donald Ingber describir los mecanismos moleculares que las células pueden utilizar para convertir la energía mecánica en química.

La arquitectura tensogridal - un sistema que utiliza la integridad tensional más que la continuidad compresora - puede dilucidar, en parte, cómo se construyen las células y los tejidos. Esta teoría, relativamente simple, puede explicar la complejidad de las estructuras del esqueleto y del citoesqueleto y, también, su papel en el procesamiento de información, transducción mecanoquímica y regulación morfogénica. Los 206 huesos que forman nuestro esqueleto se mantienen erguidos contra la fuerza de la gravedad por el conjunto de músculos, tendones y ligamentos. En términos mecánicos, en la compleja estructura músculo-esquelética, los huesos son elementos de compresión y los músculos, tendones y ligamentos son elementos de tensión. En el otro extremo de la escala, determinadas proteínas también forman sistemas autoestabilizantes a través de los principios de la tensogridad; pero la tensogridad explica más que la estabilidad morfológica, sea esta a niveles orgánico, celular o nuclear (Figura 24).

Las fuerzas físicas de la gravedad, del estrés hemodinámico y del movimiento, juegan un papel destacado en la función y en el desarrollo orgánicos. La tensogridad predice que las células están estructuradas para responder, de inmediato, al estrés mecánico que se transmite a los mecanosensores membranares; mecanosensores que anclan, físicamente, el citoesqueleto con la matriz extracelular o con otras células. Las señales mecánicas pueden integrarse con otras señales ambientales y transducirse en forma de una respuesta bioquímica única que orqueste y afine la respuesta celular; ello, a través de los cambios inducidos en la geometría del andamiaje o de la mecánica molecular citoesqueléticas (Figura 25).

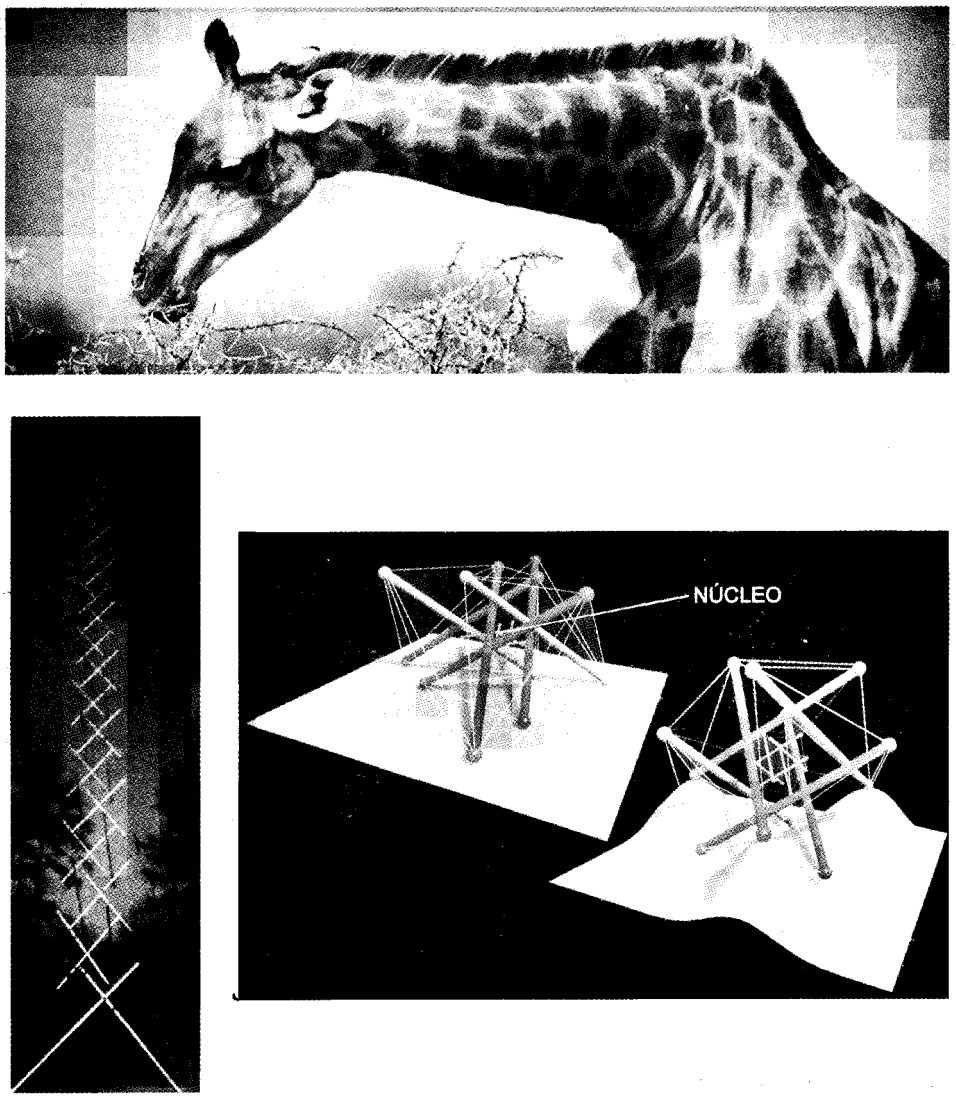


Figura 24. *El principio de tensogridad mantiene el cuello de la jirafa y una escultura de Kenneth Snelson. Una estructura tensogridal, como el citoesqueleto, fijá a una superficie elástica que reproduce la membrana celular, varía su morfología de acuerdo con el estado de tensión de la superficie. Cuando la superficie se estira el citoesqueleto y el núcleo tienden a aplanarse; cuando se retrae, tienden hacia un perfil esférico. El citoesqueleto garantiza las propiedades tensogridales de la célula.*

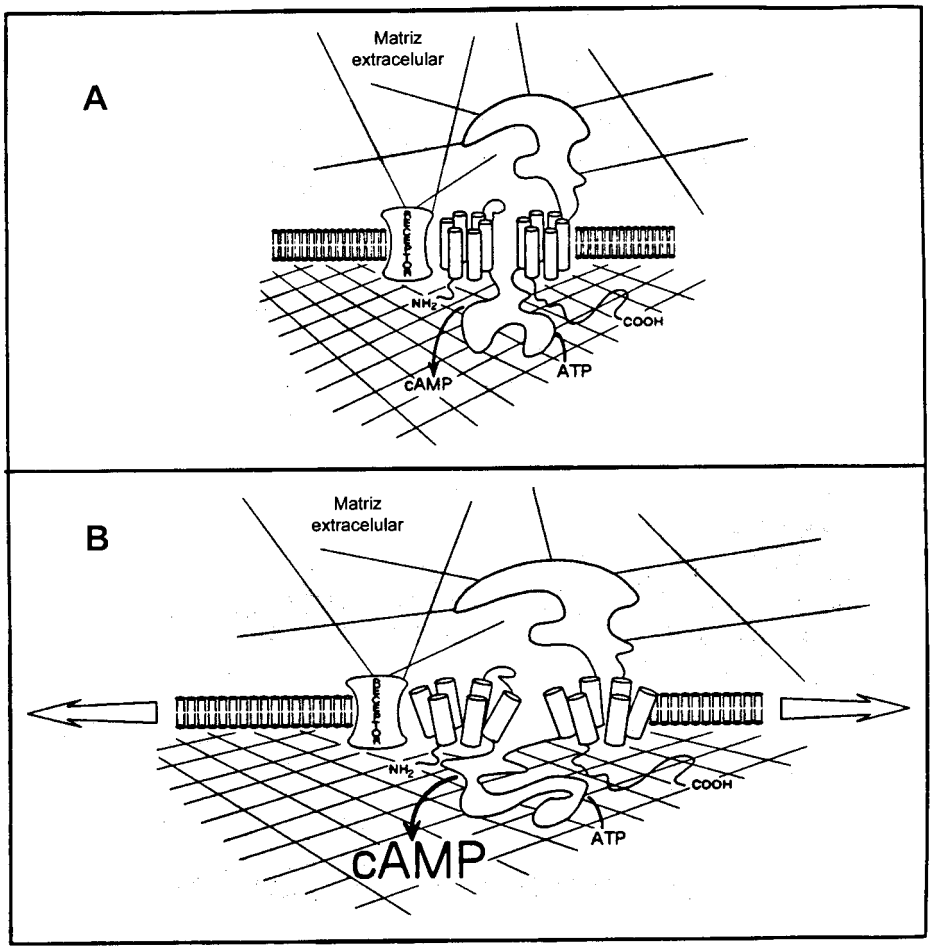


FIGURA 25. *A) Adenilato ciclasa (AC) en la membrana celular en ausencia de perturbación mecánica. El receptor se refiere a integrinas o a proteoglicanos de la superficie celular identificados como receptores de matriz extracelular. Los dominios citoplasmáticos de tales receptores interactúan con el citoesqueleto, directamente o a través de proteínas acopladas a la actina como la talina. B) La deformación de la célula o del tejido incide, a través del citoesqueleto que interacciona con la AC, sobre la conformación y actividad de la enzima (Modificada de: PA Watson, FASEB J 5: 2013, 1991).*

Nanomedicina

El compromiso de la nanociencia con la medicina vislumbra varios desafíos. Uno de ellos es desarrollar capacidades que permitan manipular células o grupos celulares utilizando nanoobjetos fabricados que sean capaces de interactuar o reemplazar estructuras funcionales determinadas. El típico nanodispositivo médico —«nanodoc»— será un robot de escala micrométrica formado por el ensamblaje de partes nanoescalares; componentes de 1-100 nm que formarán una micromáquina de 0.5-3 μm (10^{-6} m). Tres micras de diámetro son el tamaño máximo para un nanorrobot médico circulante debido a los requerimientos del gálibo capilar; los nanorrobots extravasculares tendrán unas dimensiones de 50-100 μm. Un tratamiento típico nanomédico consistirá en la inyección de unos pocos mililitros de una suspensión de nanorrobot micronizados en un líquido, probablemente solución salina fisiológica. La dosis típica será de 1-10 billones (10^{12}) de nanorrobots, aunque en ocasiones sólo serán necesarias dosis de unos pocos a unos cuantos miles de millones. Los nanorrobots se dirigirán a las dianas elegidas mediante navegación activa o a través de biomarcadores.

Los nanodocs más estudiados hasta la fecha son los respirocitos o mecanoeritrocitos artificiales, los clotocitos o mecanoplaquetas y las microvíboras o mecanofagocitos; ello, al margen de la nanotecnología del ADN. Los *respirocitos* son nanotanques de gases que pueden transportar 9 mM de moléculas de O_2 o de CO_2, almacenadas a una presión de 1000 atmósferas. Un respirocito puede aportar 236 veces más oxígeno por unidad de volumen que los eritrocitos naturales. La administración de una dosis de 5 ml de una suspensión acuosa 50% de respirocitos puede suplir la capacidad total transportadora de gases de 5400 ml de sangre en condiciones de reposo. El reemplazamiento del 20% de los eritrocitos circulantes por respirocitos permitiría a un individuo en reposo permanecer sin respirar durante 4 h, o correr dando una bocanada de aire cada 15 min. Un *clotocito* es un nanorrobot esférico de 2 μm de diámetro que contiene una red fibrosa —nanotubos de 2.5 nm— compactamente plegada que el nanocontenedor expone inmediatamente que reconoce un vaso dañado, siendo el tiempo de respuesta 100 a 1000 veces más rápido que la hemostasia natural. Los clotocitos, 10000 veces más efectivos que las pla-

quetas, tienen, como mayor peligro, el desencadenamiento de un cuadro de coagulación intravascular diseminada para lo que están dotados de agentes anticoagulantes que liberarían en caso de detectar biomarcadores del proceso de coagulación patológica. Por su parte, las *microvíboras*, cuya función primaria es destruir patógenos microbiológicos, utilizan protocolos de fagocitosis y descarga. Una microvíbora es un nanomecanismo esferoidal, de unas dimensiones de 3.4 μm x 2 μm, formado por ~610000 millones de átomos dispuestos en un volumen de 12 μm^3. La microvíbora consume 200 pw de manera continua mientras atrapa y destruye microbios a una tasa máxima de 2 μm^3 de materia orgánica s^{-1}. Las microvíboras actúan 1000 veces más rápido que las defensas naturales ayudadas por antibióticos, y son 80 veces más eficaces como agentes fagocíticos que los macrófagos, en términos de volumen s^{-1} digerido por unidad de volumen de agente fagocítico.

Algunos nanorrobots abandonarán el organismo, una vez finalizada su función, a través de las vías excretoras naturales; en ocasiones habrán de ser retirados mediante procedimientos de aféresis. Por su parte, su superficie diamantina, arrugosa y por tanto inerte o bioinactiva, hará al nanorrobot invisible al sistema de vigilancia inmunológica y evitará problemas de tribología. Tales nanomáquinas no necesitarán más allá de una capacidad de computación de 10^6-10^9 operaciones s^{-1}, muy lejos de los 10 teraflops (~10^{13} operaciones s^{-1}) del cerebro humano, operándose la comunicación a través de sondas ultrasónicas en frecuencias de 1-10 MHz. Cada nanorrobot dispondrá de su propio aporte energético, computadora y sensores, de tal manera que tras recibir instrucciones vía sensores acústicos podrá computar e implementar respuestas apropiadas; la otra mitad del proceso, la emisión de señales, estará también garantizada. Los nanorrobots manufacturados con diamante-C^{13} en vez de con el isótopo natural C^{12}, podrán identificarse mediante resonancia magnética, pero se preferirán métodos del tipo GPS (*global positioning system*). En principio no se prevén nanorrobots con capacidad autorreproductora, aunque la teoría para desarrollar replicadores está bastante elaborada (ver: vida artificial). La disipación del calor liberado en el trabajo ejecutado por una dotación terapéutica de nanomáquinas —aproximadamente 60 w h^{-1} de calor *vs* los 100 w de la tasa metabólica basal del cuerpo humano— no representa mayor problema. Por último, el desarrollo de protocolos de desac-

tivación ante posibles fallos en misiones de alto riesgo representa una exigencia prioritaria.

La nanomedicina eliminará virtualmente todas las enfermedades conocidas, el dolor y el sufrimiento, y permitirá expandir las capacidades humanas, en especial las mentales. Por ejemplo, un artilugio nanoestructurado de almacenamiento de datos de 8000 μm^3 —el volumen aproximado de un hepatocito y más pequeño que una neurona cortical— podrá almacenar una cantidad de información equivalente a la de la Biblioteca del Congreso de EE.UU. y operar a una velocidad de 10 teraflops s^{-1}, la velocidad de computación de todo el cerebro. Si llega a implantarse algo así en nuestro cerebro, junto con los mecanismos interfásicos apropiados, la capacidad operativa de información sería abrumadora. Tal nanocomputador tendría una pérdida calórica de, únicamente, 1 mw, en comparación con los 25 w de pérdida calórica del cerebro.

BioNanoComputadoras

Las futuras y posibles tecnologías de nanocomputación contemplan cuatro estrategias: electrónica, cuántica, mecánica y química. En términos generales, un ordenador químico es uno que procesa información mediante la formación y la ruptura de enlaces químicos, y que almacena estados lógicos o información en las estructuras —moléculas— químicas resultantes. Una nanocomputadora química realizará tales operaciones selectivamente entre las moléculas presentes en un volumen de unos pocos nanolitros. Una variedad de nanocomputador químico es uno bioquímico cuya «prueba de existencia» es su operatividad en los organismos vivos. En la actualidad hay tres estrategias para desarrollar ordenadores biológicos: el ordenador basado en ADN de Adelman, el ordenador basado en bacteriorrodopsina de Robert Birge y la utilización de neuronas proclamada por David Stenger y James Hickman. Este último afronta problemas de reconocimiento de formas. La bacteriorrodopsina posibilita una memoria óptica de alta densidad y se postula que puede integrarse en un nanoordenador electrónico a efectos de construir una computadora híbrida de inmensa mayor capacidad que un computador meramente electrónico.

En noviembre de 1994, un artículo firmado por Leonard M. Adleman, del Departamento de Ciencias de la Computación y del Instituto de Medicina Molecular y Tecnología de la Universidad de California en Los Angeles (UCLA), describía la «Computación Molecular de Soluciones a Problemas Combinatorios». El artículo supuso un vuelco en las estrategias hasta entonces manejadas en el desarrollo de computadoras. «Se utilizaron las herramientas de la biología molecular —escribe Adleman en el resumen del artículo— para resolver un ejemplo del problema del «camino hamiltoniano». Un pequeño gráfico fue codificado en moléculas de ADN, y las operaciones de la computación se desarrollaron mediante protocolos y estándares de la biología molecular. El experimento —concluye Adleman— demuestra la viabilidad de realizar con éxito operaciones matemáticas al nivel molecular».

Aun con su respectiva complejidad, las operaciones biológicas y matemáticas tienen algunas similitudes: 1º) la complejísima estructura de un ser viviente es el resultado de aplicar operaciones simples a la información inicial codificada en secuencias de ADN (genes), y 2º) todos los problemas matemáticos complejos se pueden reducir a operaciones simples como la suma y la resta. Por las mismas razones por las que el ADN debió ser seleccionado por los organismos vivos como material genético —es estable y predecible en sus reacciones—, las cadenas de ADN pueden ser también utilizadas para codificar información en sistemas matemáticos.

El problema del camino hamiltoniano consiste en hallar cual es la mejor ruta de todas las posibles entre un cierto número de vértices. El nombre de «problema del vendedor ambulante» se refiere a que el ejemplo más manido consiste en asignar una ciudad a cada vértice y averiguar la ruta más eficiente entre dos puntos prefijados (salida y meta): aquella que no pase por cada ciudad más de una vez. Adleman, que tuvo a Myron Goodman como experto en biología molecular, afrontó un sistema de sólo seis vértices; tal sistema es fácilmente abordable por un ordenador moderno, pero llegado un número suficientemente grande de vértices el problema se hace irresoluble incluso para las mejores supercomputadoras. La simplicidad del método de Adleman es sorprendente en cuanto que resuelve un problema computacional de los denominados duros.

El camino hamiltoniano pertenece a la clase de problemas cuyo representante paradigmático es el de los puentes de Königsberg. El problema es un ejercicio clásico de la rama de las matemáticas llamada topología, que trata de las propiedades de posición que son invariantes por cambios en tamaño o forma. Su objeto está constituido por superficies, redes, nudos y muchas otras figuras. El modo más fácil de definir propiedades topológicas tal vez sea decir que son propiedades geométricas que permanecen inmutables a pesar de deformaciones espaciales. La banda de Möbius o las botellas de Klein tal vez sean ejemplos conocidos y que se asocian a «nudos». Los nudos son intrínsecamente todos lo mismo, son lazos o círculos entrelazados y tienen interés en la construcción de ordenadores de ADN.

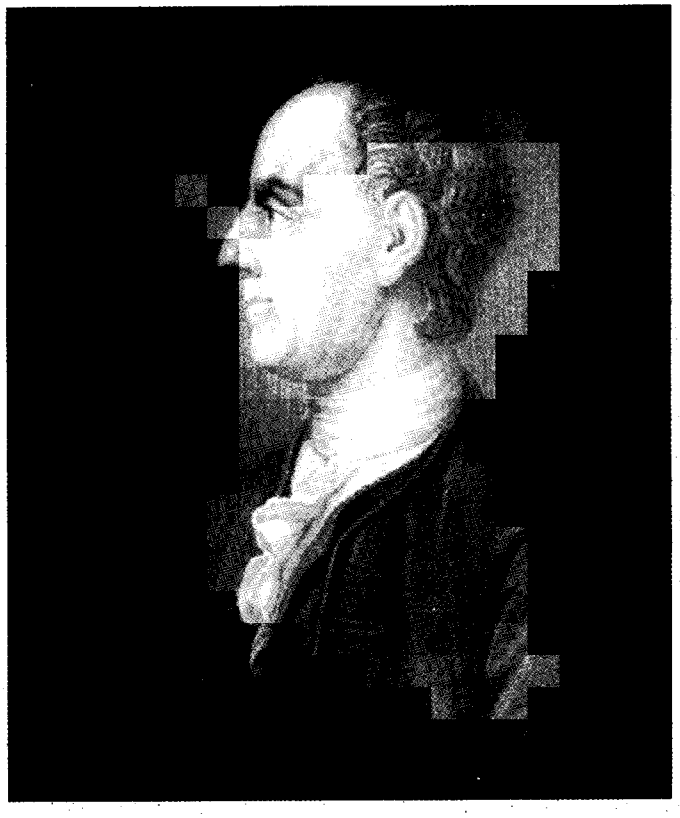


Figura 26. Leonard Euler (1707-1783). Matemático de gran talento que enriqueció las matemáticas en casi cada una de sus ramas.

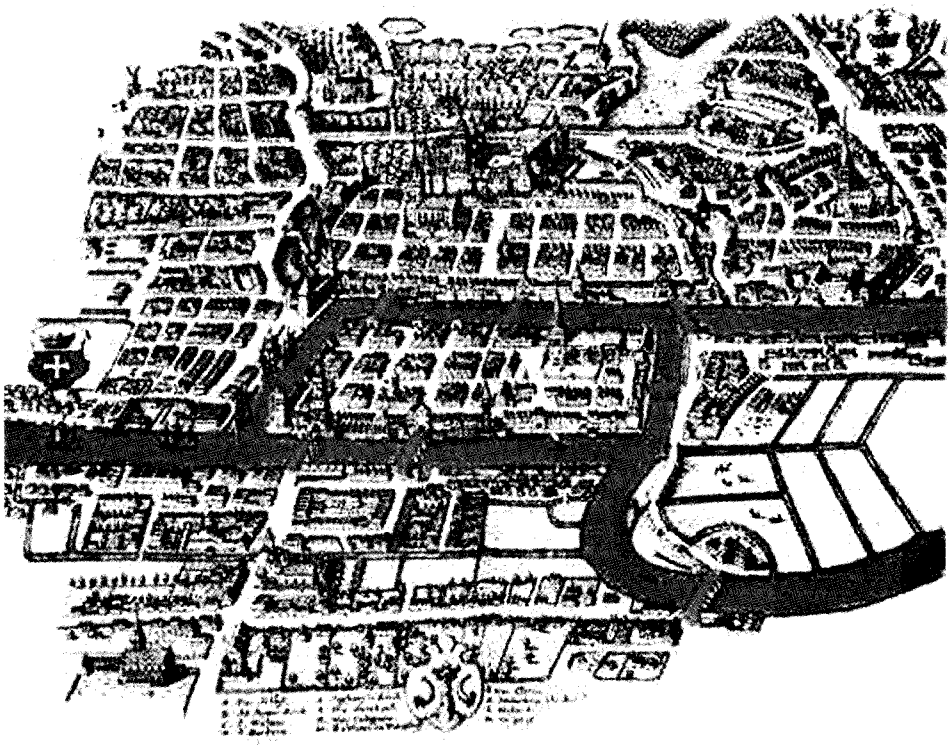


FIGURA 26.1. *En la ciudad de Königsberg —donde nació Emmanuel Kant— había siete puentes que cruzaban el río Pregel. Unían dos islas que había en el río entre si y cada una de ellas a las orillas. La gente de la ciudad venía entreteniéndose por largo tiempo con este problema: ¿Es posible recorrer los siete puentes con un paseo continuo sin volver a recorrer dos veces el mismo puente? Euler dio con una demostración matemática del hecho: tal paseo es imposible. El problema es un ejercicio clásico de la rama de las matemáticas llamada topología. La topología es la geometría de la distorsión (Tomada de: www groups.dcs.st-andrews.ac.uk/~history/Mathematicians/Auler.html).*

Las redes o grafos tienen interés topológico intrínseco. El problema de los puentes de Königsberg, uno de los más antiguos en topología, se refiere a una propiedad intrínseca de una red particular formada con cuatro puntos y siete líneas. En la ciudad de Königsberg había, en el siglo XVII, siete puentes que cruzaban el río Pregel. Unían dos islas que había en el río entre sí y cada una de ellas a las orillas. La gente de la ciudad venía entreteniéndose por largo tiempo con este problema: ¿Cómo se podría pasear a través de todos y cada uno de los siete puentes sin atravesar ninguno de ellos dos veces?. En 1736, el gran matemático suizo Leonard Euler zanjó la cuestión elaborando el principio general que es fundamento de todos los problemas de redes de este tipo, tal como trazar una figura dada sobre un papel sin levantar el lápiz y sin trazar una línea dos veces (Figura 26 y 26.1). Reemplacemos lugares por puntos (vértices) y los puentes por líneas entre esos puntos. Un punto con un número impar de trayectorias se llama vértice impar; uno con un número par se denomina vértice par. El principio general es el siguiente: el número de viajes necesarios para atravesar una red conexa es igual a la mitad del número de vértices impares. Pero es imposible construir una red con un número impar de vértices impares, puesto que cada línea ha de comenzar en un vértice y terminar en un vértice. Si los vértices son todos pares o si existen no más de de dos vértices impares, la red puede ser atravesada de una sola vez. En un problema no polinomial (NP).

La Figura 27 muestra la clasificación de los problemas abordados mediante computadoras: desde los más sencillos que consumen un tiempo polinomial al que puede enfrentarse un ordenador sofisticado (problemas P), hasta los que exigen el empleo de máquinas universales. Este rango de dificultades se establece sobre la base del tiempo empleado para resolver un problema de complejidad creciente con el algoritmo establecido; tiempo que incrementará de manera proporcional a la complejidad del problema. Los algoritmos cuyo tiempo de ejecución está vinculado a una función polinomial pertenecen a la clase «tiempo polinomial» o P; los algoritmos cuyo tiempo de ejecución está vinculado a una función exponencial pertenecen a la clase «tiempo exponencial». Un problema se etiqueta de intratable si no hay un algoritmo que lo resuelva en tiempo polinomial; de ahí su denominación como problemas NP o irresolubles en tiempo polinomial. Ello es fácil de comprender. Por ejemplo, si un algo-

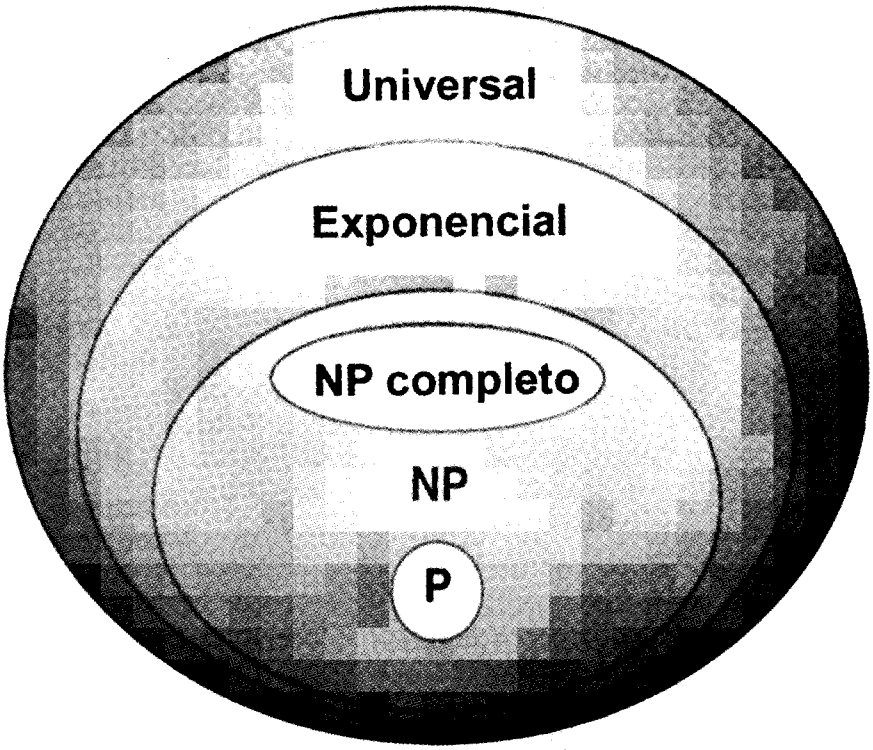


FIGURA 27. *Grado de complejidad de problemas computacionales. Adleman utilizó ADN para solucionar un problema de tipo «NP completo».*

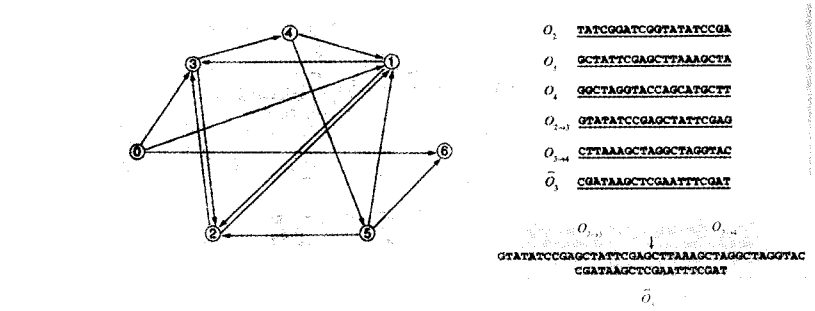
ritmo polinomial del tipo $O(n^2)$ tarda 1 µs para resolver un problema de complejidad 10, requerirá 100 µs para resolver otro de complejidad 100. Pero si un algoritmo exponencial del tipo $O(2^n)$ requiere 1 µs para resolver un problema de complejidad 10, exigirá 10^{11} siglos para resolver un problema de complejidad 100. El problema de los puentes de Königsberg es un PN porque no tiene solución; es decir, tiene un tiempo polinomial finito. El problema hamiltoniano es del tipo NP completo porque a partir de determinado número de vértices las rutas son indefinidas. La incapacidad de los ordenadores electrónicos, incluso los que funcionan en red, para enfrentarse a problemas NP es que cada uno de ellos no es capaz de manejar datos masivamente en paralelo. En cambio, miles de millones de secuencias de ADN —10^{10} moléculas diferentes de ADN y 10^{13} copias de

Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems

Leonard M. Adleman

The tools of molecular biology were used to solve an instance of the directed Hamiltonian path problem. A small graph was encoded in molecules of DNA, and the "operations" of the computation were performed with standard protocols and enzymes. This experiment demonstrates the feasibility of carrying out computations at the molecular level.

SCIENCE • VOL. 266 • 11 NOVEMBER 1994



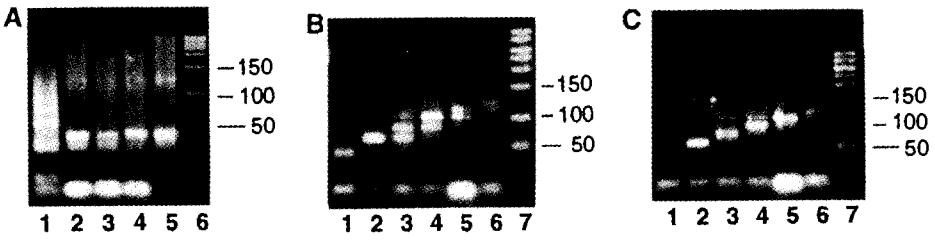


FIGURA 28. *1) Gráfico del problema hamiltoniano planteado por Adleman. Cuando el punto de partida es 0 y la llegada es 6, solo existe un camino hamiltoniano: 0 → 1, 1 → 2, 2 → 3, 3 → 4, 4 → 5, 5 → 6. 2) Codificación del gráfico hamiltoniano en ADN. Para cada vértice del gráfico se sintetiza un oligonucleotido aleatorio de, por condicionantes técnicos, 20 nucleotidos (O2, O3, O4 para los vértices 2, 3 y 4, respectivamente). Los caminos desde un vértice a otro se forman con oligonucleotidos de 20 bases de los que las 10 primeras corresponden las 10 últimas del vértice de partida y las 10 últimas a las 10 primeras del vértice de llegada. 3) Elèctroforesis en gel de agarosa de varios productos del experimento. C muestra la PCR del producto final del experimento revelando la vía hamiltoniana 1_ 6 (7 es el marcador de peso molecular) (Modificada de LM Adleman, Science 266:1021-4,1994).*

cada secuencia— son capaces de asumir el reto; ello sobre la base del principio de complementariedad de las secuencias de bases.

Para el abordaje del problema hamiltoniano se sintetizan —mediante procedimientos de química combinatoria— oligonucleotidos aleatorios de una determinada longitud de cadena —20 nucleotidos por conveniencia técnica en el caso del trabajo inicial de Adleman— cuya secuencia de bases determina un vértice; el camino entre dos vértices viene definido por una secuencia de igual longitud (20 nucleotidos) cuya mitad proximal corresponde a la ciudad de partida y la distal a la ciudad de destino. El principio de complementariedad se encarga de ir engarzando las diferentes rutas, hasta que se forme una molécula nucleotídica que enjarete todo el itinerario. El proceso puede seguirse mediante análisis de PCR (Figura 28). El sistema es aplicable al estudio de todas aquellas situaciones del tipo «cerradura-y-llave»; ello es lo mismo que decir que la computación mediante ADN puede desvelar toda la biología basada sobre interacciones «ligando-y-receptor»: desde la red masiva de comunicación intracelular al sistema inmunológico.

La potencia teórica de cálculo de un ordenador ADN se sitúa en el orden de 10^{17}-10^{19}, muy superior a las cifras más optimistas que se asignan a los supercomputadores electrónicos secuenciales en paralelo: 10^{12} (teraflops). En eficiencia energética un sistema biológico (una célula por ejemplo) puede abordar 2×10^{19} operaciones consumiendo un julio de energía —la energía necesaria para mantener encendida una bombilla de 100 w durante un segundo—; frente a ello, una supercomputadora sólo puede realizar 10^{10} operaciones con una eficacia 10^{10} veces menor. En cuanto a capacidad de almacenamiento de información, una videocinta capta 1 bit 10^{12} nm^{-3}; un ordenador ADN almacena 1 bit nm^{-3}. Ello hace de los biocomputadoras ADN —el ordenador biológico seleccionado por la vida— una herramienta de altas prestaciones y que se estima accesible en el tiempo. Sin embargo, la frontera a conquistar —hoy inalcanzable— a efectos de enfrentarnos con problemas de la clase «universal» serán los ordenadores cuánticos que superarán en varios órdenes de magnitud la potencia de cálculo de las biocomputadoras.

Frente a las posibilidades de utilizar ADN estructuralmente natural (cadenas lineales sencillas de ADN), la nanotecnología ADN se refiere al

esfuerzo para construir bloques de ADN a base de motivos estructurales inusuales que sirvan de elementos constitutivos de «nuevos» biochips. El ADN es un material de construcción extremadamente dócil: la asociación y cohesión entre extremos de segmentos palindrómicos son extraordinariamente específicas y permiten, en un ejercicio de síntesis topológica, construir moléculas complejas en las que dominan las interacciones físicas sobre las químicas: catenanos —estructuras formadas por dos o más anillos químicos concatenados— y rotaxanos —estructuras formadas por el engastamiento de un anillo alrededor de un eje—. Los catenanos mantienen su estabilidad por engarzarse como los eslabones de una cadena, que no puede desunirse sin la ruptura de alguna de los anillos componentes. En los rotaxanos tampoco existen interacciones químicas entre el eje y el anillo, aunque el anillo no pude deslizarse y, por tanto, escapar (Figura 29).

Catenanos y rotaxanos son situaciones simplificadas de otras supramoléculas más complejas y de acuerdo a dos estrategias: la utilización de engarces brunnianos o la de engarces de Holliday. Las estructuras brunnianas son complejos no triviales que se «deshacen» o trivializan si alguno de sus componentes se rompe. La concatenación más simple, de tres elementos, se denomina anillo borromeo (Figura 30). Los engarces de Holliday —entrecruzamientos entre dos moléculas antiparalelas de ADN de doble banda que conforman formas intermediarias en recombinación genética— permiten la fabricación de bloques de construcción —cubos, por ej— que puedan ensamblarse en biochips computacionales; lo que también es posible mediante enlaces de Bowtie, una variante de los de Holliday que mantienen bandas paralelas estabilizadas, no entrecruzadas. Sobre la base de la rigidez de la molécula proporcionada por el entrecruzamiento de ADN de doble banda, otra estrategia contempla el diseño nanomecánico sobre la base de transiciones B → Z de ADN. (Figura 31). En cualquier caso, la nanotecnología basada en las propiedades topológicas del ADN posibilita su ensamblaje en biochips. Por su parte, la nanoingeniería de ADN con diferentes estructuras tales como superficies y fullerenos abre nuevas oportunidades.

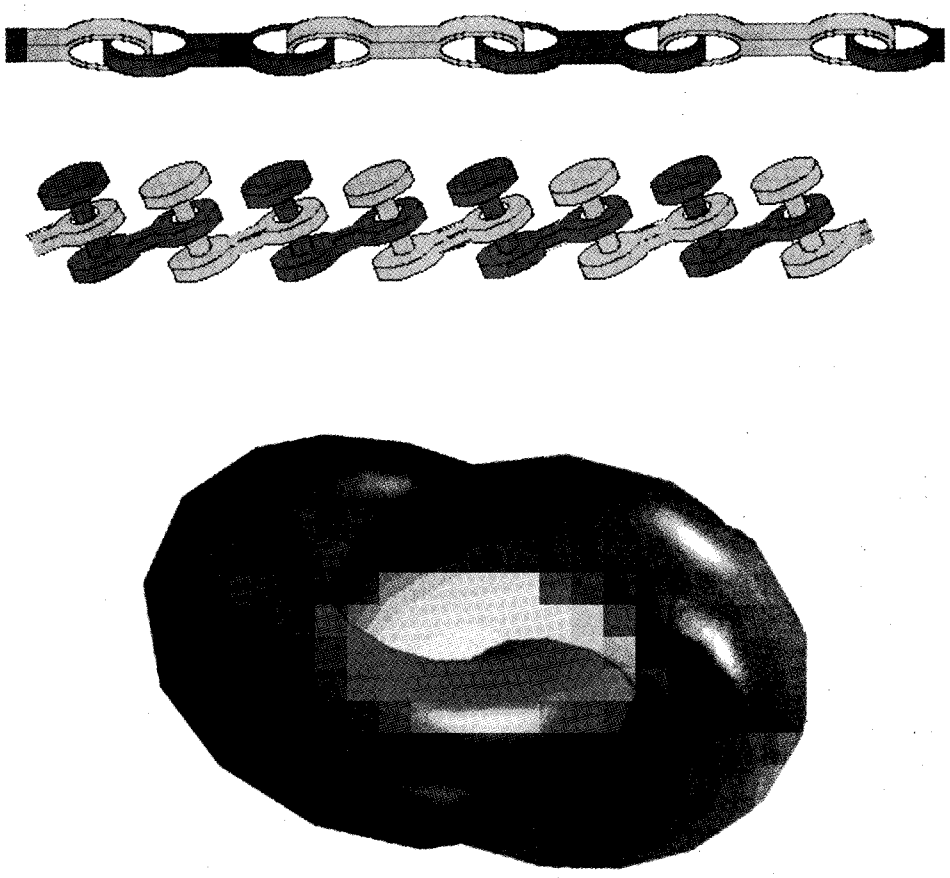


Figura 29. *La química supramolecular trata de las interacciones entre moléculas. En el caso de los catenanos —estructuras complejas formadas por dos o más moléculas entrelazadas— y rotaxanos —complejos formados por el engastamiento de una estructura molecular anular alrededor de otra que se dispone a modo de eje—, las interacciones moleculares son más físicas que químicas. Los catenanos mantienen su estabilidad por engarzarse como los eslabones de una cadena, que no puede desunirse sin la ruptura de alguna de las moléculas componentes. En los rotaxanos tampoco existen interacciones químicas entre el eje y el anillo, aunque el anillo no puede deslizarse y, por tanto, escapar (Tomada de: http://website.lineone.net/~matthew.carroll/research/crest/research.html).*

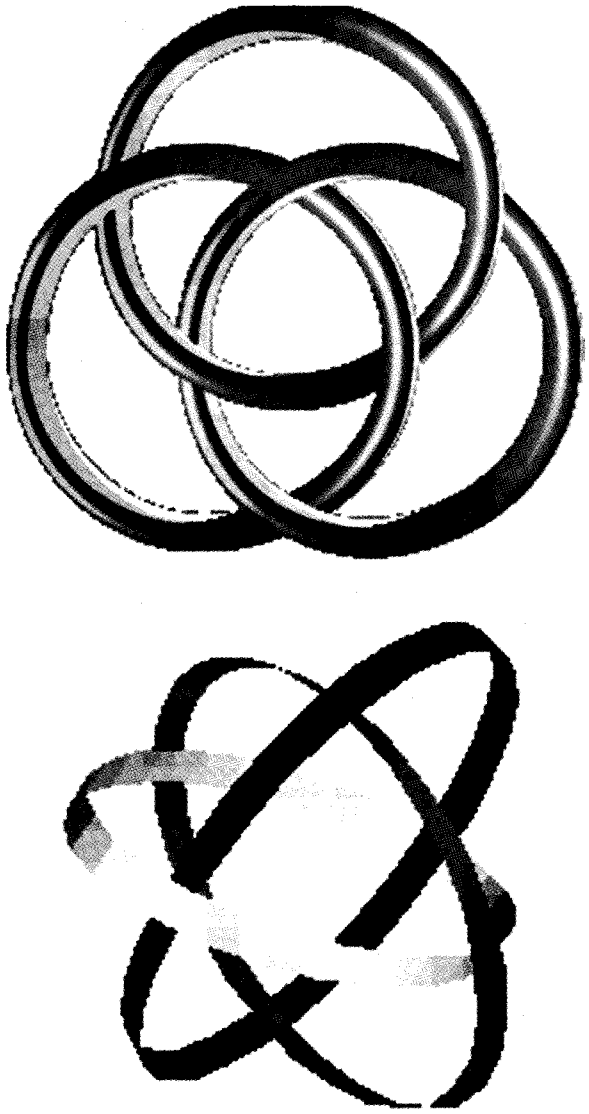


Figura 30. *Un grupo de interés especial lo representan las estructuras conformadas sobre la base del enlace brunniano. Las estructuras brunnianas son complejos no triviales que se «deshacen» o trivializan si alguno de sus componentes se rompe. La concatenación de tres elementos se denomina anillo borromeo. Procedentes de Pisa, la familia Borromeo se estableció en Milán a principios del siglo XV adoptando tres anillos entrelazados como escudo de armas.*

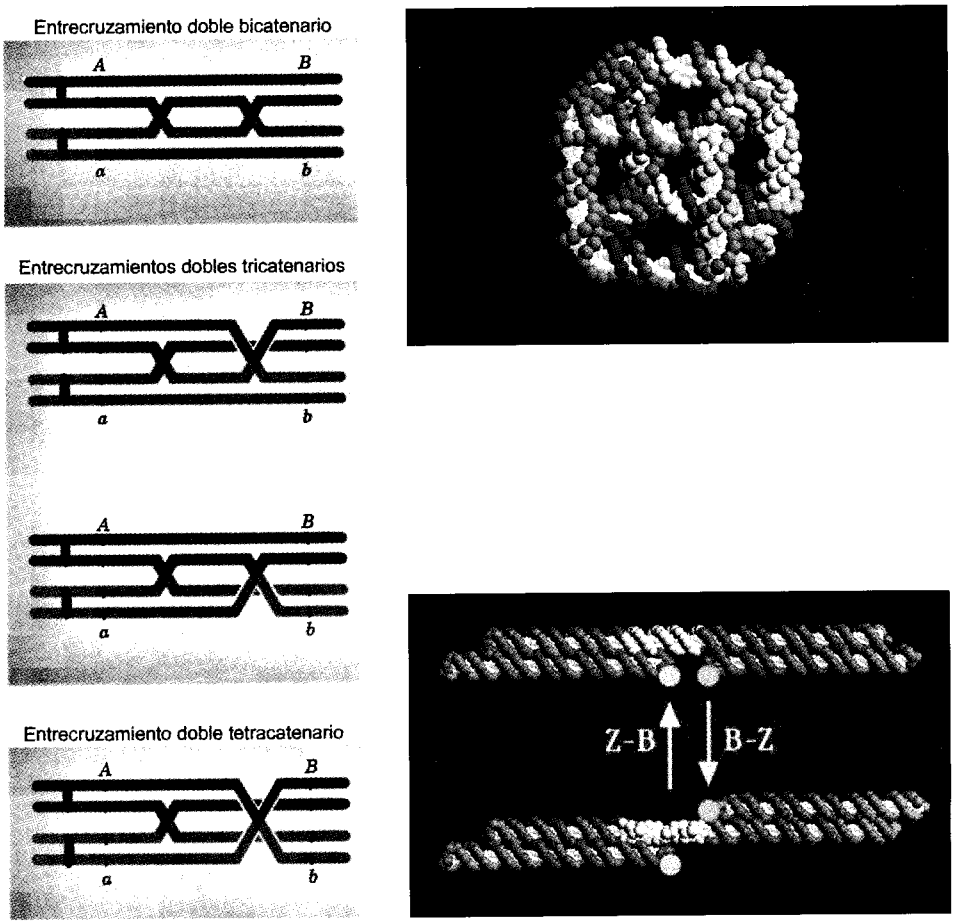


FIGURA 31. *La aplicación nanotecnológica del ADN, en especial la construcción de computadoras basadas en ADN, contempla enlaces de Holliday —entrecruzamientos entre dos moléculas de ADN de doble banda que conforman formas intermediarias en recombinación genética— a efectos de fabricar bloques de construcción —cubos, por ej— que puedan ensamblarse en biochips computacionales. Otra estrategia contempla el diseño nanomecánico sobre la base de transiciones B → Z de ADN (Tomado de: http://seenmanlab4.chem.nyu.eu/homeopage.html).*

Iniciativa Nanotecnológica

«Nuestro presupuesto (año fiscal 2002) contempla una nueva *Iniciativa Nacional Nanotecnológica* dotada con más de 500 millones $..... Imaginen —proclamó ante el Congreso el Presidente William J Clinton el 21 de enero de 2000— las posibilidades: materiales diez veces más resistentes que el acero y cien veces más livianos,... ubicar toda la información contenida en la Librería del Congreso en un dispositivo del tamaño de un terrón de azúcar,... detectar tumores cancerosos cuando aún no son más que un par de células, mejorar la manufacturación industrial o el control medioambiental. La nanotecnología ha cautivado la imaginación de científicos, ingenieros y economistas; ello por la explosión de innovadores descubrimientos y por sus potenciales aplicaciones sociales. Hoy, la nanotecnología está en su infancia; algunos de nuestros objetivos nos llevarán no menos de veinte años; pero ello es, precisamente, lo que hace de esta Iniciativa una pieza clave en el Gobierno Federal». Esta Iniciativa Nacional, que supone una prioridad científica y tecnológica para el Gobierno de EE.UU., engloba los esfuerzos de ocho Agencias y Departamentos Federales mediante un Subcomité de Nanotecnología cuya estrategia de I+D contempla cinco clases de actividades: investigación fundamental, grandes retos, centros y redes de grupos de excelencia, infraestructuras de investigación, y programas sobre las implicaciones éticas, legales y sociales junto con actividades de divulgación. El objetivo del Subcomité citado es coordinar actividades conjuntas que creen sinergias entre las diferencias Agencias mediante diferentes tipos de colaboración.

Medicina molecular

El día 26 de junio de 2000 se hacía público un «borrador de trabajo» de la secuencia del genoma humano (Figura 32). Las revistas *Nature* (vol 409, nº 6822) y *Science* (vol 291, nº 5507) dedicaban números especiales a la publicación de la secuencia en el mes de febrero de 2001 (el día 15 *Nature* y, al día siguiente, *Science*). «La humanidad ha recibido un gran regalo. Con la conclusión de la secuencia del genoma huma-

no hemos recibido una herramienta poderosa para descifrar los secretos de nuestra herencia genética y para precisar nuestro lugar entre otros participantes en la aventura de la vida» (Jasny y Kennedy, en *Science*). «El redescubrimiento de las leyes de Mendel sobre la herencia en las semanas que abrieron el siglo XX incitó una búsqueda científica para comprender la naturaleza y el contenido de la información genética que ha impulsado la biología durante los últimos cien años. El progreso científico conseguido se ha fraguado en cuatro fases que se corresponden, aproximadamente, con los cuatro cuartos del siglo XX. El primero estableció las bases celulares de la herencia: los cromosomas. El segundo definió las bases moleculares de la herencia: la doble hélice de ADN. El tercero descifró las bases informativas de la herencia con el descubrimiento de los mecanismos biológicos mediante los que la célula lee la información codificada en los genes; luego, con la invención de la tecnología del ADN recombinante de clonaje y de secuenciación, los científicos pudieron hacer lo mismo. El último cuarto del siglo ha estado marcado por un lento pero constante esfuerzo para descifrar genes primero y, por fin, genomas enteros que han propiciado el desarrollo de la genómica. Los frutos de este trabajo incluyen las secuencias de 599 virus y viroides, 205 plásmidos silvestres, 185 organelas, 31 eubacterias, siete arquebacterias, un hongo, una planta y dos animales. ... La secuencia del genoma humano tiene interés por varias razones. Es el mayor genoma de los hasta ahora secuenciados. Es la primera secuencia resuelta del genoma de un vertebrado. Y, ante todo, es el genoma de nuestra especie» (Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano, en *Nature*).

La esencia de la ciencia es hacer cambiar la manera en cómo pensamos sobre el mundo y sobre nosotros mismos. No debe sorprender el inmenso impacto que han supuesto la tecnología del ADN recombinante en general y la conclusión de la secuenciación del genoma humano en particular, sobre los aproches patológico y terapéutico de la enfermedad. La bioquímica, la patología y la farmacología han dado paso a una «nueva medicina» basada, directamente, en los genes (genómica, Figura 33) y en las proteínas (proteómica, Figura 34). El arte de la medicina y la precisión de la ciencia han ido confluyendo hasta crear una nueva disciplina —«medicina molecular»— que ofrece la gran promesa de curar e incluso eliminar las diferentes enfermedades que afligen a la humanidad; des-

FIGURA 32. *EL TRAMO CENTRAL DEL CAMINO RECORRIDO POR LA BIOLOGÍA MOLECULAR hacia el genoma parte del trabajo publicado, en 1953, por James D Watson y Francis H Crick (Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature Vol. 171, No 4356, pp. 737-738, April 25) y concluye en el anuncio de la elaboración de un borrador de trabajo del genoma humano, el 26 de junio de 2000, por Francis Collins —director del Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano— y J Craig Venter —director de Celera Genomics—.*

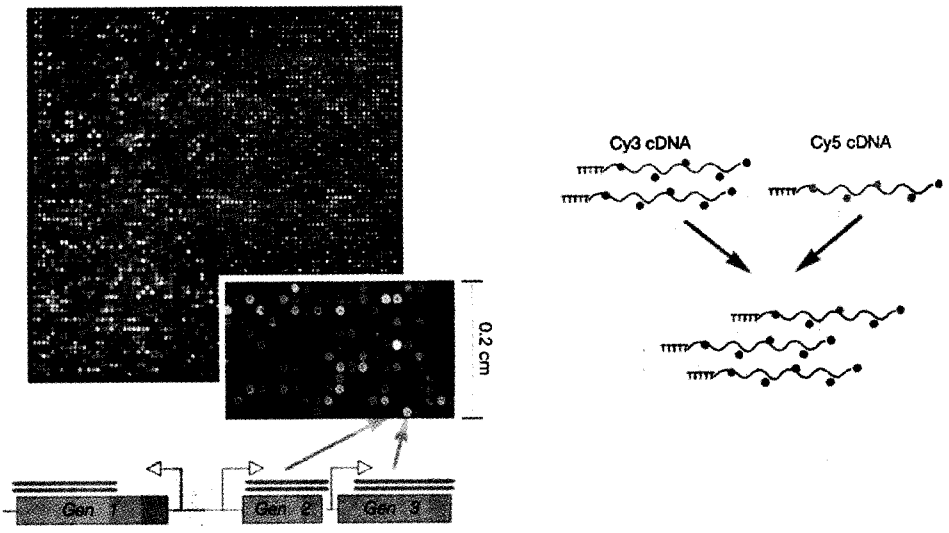


FIGURA 33. *Genómica. Las tecnología de micromatrices ADN permiten el abordaje sistemático a diferentes aspectos de la biología, farmacología y medicina. La capacidad para obtener información cuantitativa sobre el perfil transcripcional completo de las diferentes células se presenta como un medio excepcionalmente potente para estudiar la biología básica, diagnosticar enfermedades, facilitar el diseño de fármacos, enjaretar terapéuticas específicas para las diferentes patologías y generar bancos de datos con informción sin precedentes sobre los procesos biológicos. La figura muestra una matriz de ADN que utiliza una estrategia bicolor. ADNs complementarios de dos muestras diferentes se marcan con dos colorantes (Cy3, Cy5), y las dos muestras se cohibridan sobre la matriz; tras la incubación y lavado, el chip se estudia utilizando dos longitudes de onda a efectos de cuantificar la abundancia relativa de cada muestra (Tomada de: http://cmgm.stanford.edu/pbrown/yeastchip.html).*

de enfermedades cardiovasculares y el cáncer hasta las infecciones emergentes como la tuberculosis y el sida (Tabla VI).

La medicina molecular se ocupa virtualmente de todas las áreas de la investigación biomédica actual, incluyendo la terapia génica por transfección o mediante noqueo génico, el papel de la angiogénesis en la me-

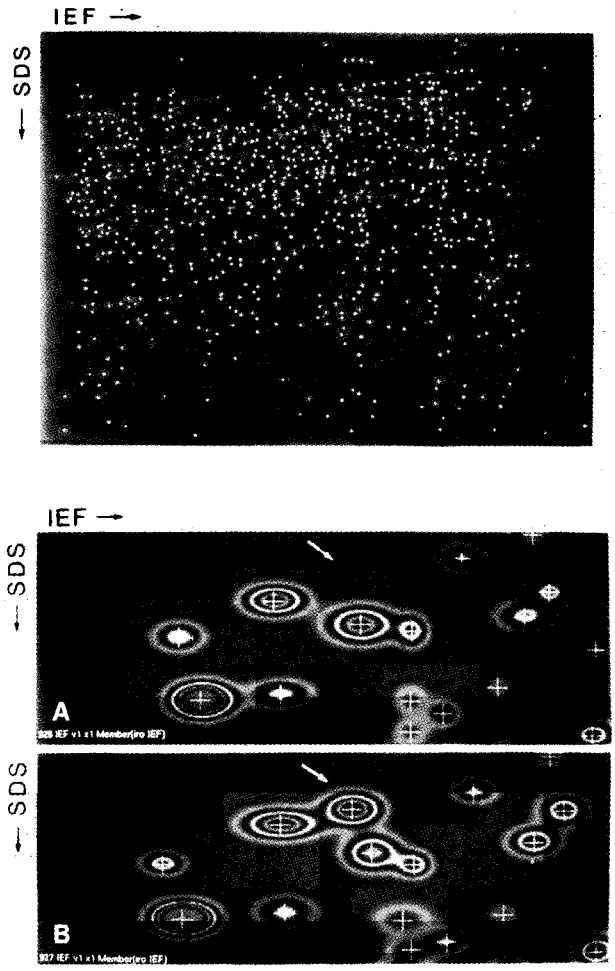


FIGURA 34. *Proteómica. Las diferentes estrategias que examinan las proteínas expresadas en una célula o tejido, complementan los abordajes de la genómica. Las proteínas son el producto final y el código genético no siempre indica qué proteínas serán expresadas, en qué cantidad y en qué forma. Por ejemplo, las modificaciones postraduccionales son especialmente importantes. De igual modo, los efectos de xenobióticos o los procesos multigénicos no pueden definirse a través, exclusivamente, del genoma. La figura muestra la separación de proteínas mediante electroforesis bidimensional; la primera dimensión se refiere a los pesos moleculares de las especies estudiadas, correspondiendo la segunda dimensión a la separación por pH. Se muestra un detalle comparativo (Drosophila) de proteínas entre una muestra silvestre y otra mutante (De la proteoteca de J Fdz Santarén. Con autorización).*

tastatización cancerosa, las bases moleculares del proceso inflamatorio subyacente a las enfermedades reumáticas y alérgicas, la comprensión de la fertilización, el desarrollo y el envejecimiento, los procesos de reprogramación celular que explican la potencialidad de las células madre e, incluso, las técnicas de imagen médica como la imagen funcional por resonancia magnética o la tomografía de emisión de positrones. Todo ello, amén de la farmacogenómica y del rápido desarrollo de la genómica estructural (Figura 35) y de la genómica funcional (Figura 36) con sus promesas de diseño racional de fármacos, junto con las nuevas técnicas microquirúrgicas y con la nanomedicina en ciernes, configuran la «nueva medicina». Arthur Kornberg profetizaba: «Confío que, en el futuro, la vida pueda ser descrita en términos racionales, utilizando el lenguaje de la química para expresarlos. La química es un lenguaje verdaderamente internacional. Engarza las ciencias físicas y biológicas, las ciencias de la Tierra y la astronomía, las ciencias médicas y la agricultura. El lenguaje de la química es un lenguaje rico y fascinante que crea imágenes de gran belleza estética. Veo el lenguaje de la química como el único posible para definir con precisión a nosotros mismos, nuestro ambiente y nuestra sociedad. Tales visiones me fascinan. Espero que las compartan. Nos darán el coraje para encarar el futuro».

Y, todo, de la mano del genoma. Cualquiera puede apreciar su inmenso poder y potencialidad; también su asombrosa complejidad y su imperfección. Poco después de la publicación formal de la *secuencia dorada*, Tony Blair declaró: «Hoy somos testigos de una revolución en la ciencia médica cuyo impacto puede superar al que supuso el descubrimiento de los antibióticos». Justo cinco días antes, el temor a la creación de un «gueto genético» estremeció Londres cuando una de las compañías aseguradoras más importantes de Inglaterra reveló que había utilizado ilegalmente datos de análisis genéticos experimentales para evaluar algunas peticiones de seguros. Sólo de manera gradual, mediante la investigación meticulosa y concienzuda, podrá clarificarse el verdadero impacto social y médico de la ciencia genética.

Genómica y biotecnología como factores de equidad sanitaria

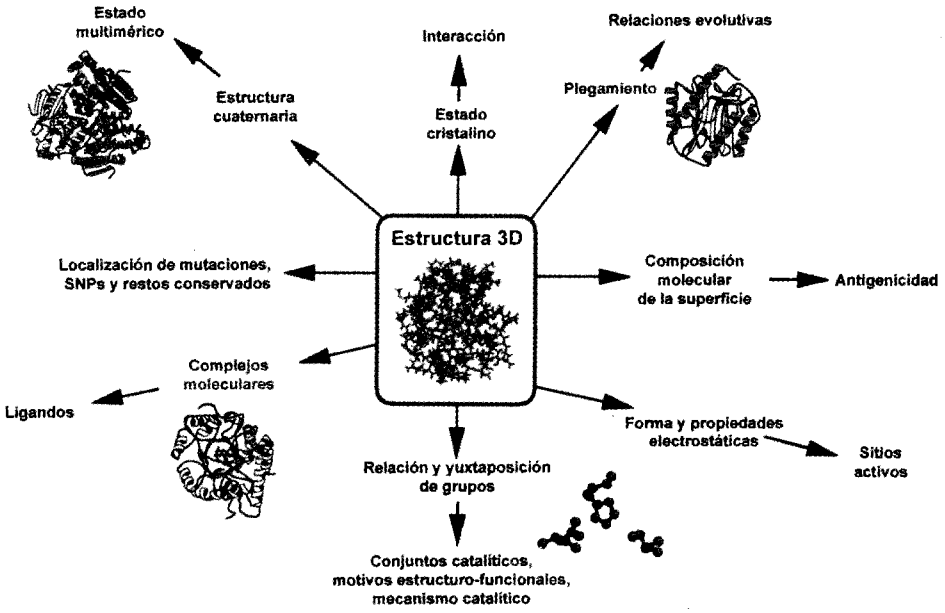


FIGURA 35. *Genómica estructural. Conocida la secuencia génica, lòs pasos subsiguientes son el asilamiento de la correspondiente proteína para, finalmente, determinar su estructura tridimensional. El reto es, una vez que la estructura ha sido determinada, conseguir información biológica útil sobre el papel bioquímico y biológico de la proteína en el organismo. Ello representa un abordaje opuesto al clásico paradigma de la biología estructural, donde la determinación de la estructura de una proteína se plantea a efectos de comprender como lleva a acabo su función biológica conocida a nivel molecular. La figura —de la estructura a la función— muestra un resumen de la información que puede obtenerse a partir de la estructura 3D y en relación con la función biológica.*

Año 2010. El Banco Mundial acaba de emitir un informe demoledor: «*The Health Genomics Divide*». El informe lamenta que el prometedor panorama sanitario surgido al cobijo de la prometedora biotecnología basada en el genoma, ensalzado hace una década con el anuncio de su secuencia, le ha sido negado al mundo en desarrollo. La revolución esperada acabó en el desarrollo de la farmacogenómica en los países industrializados y la pérdida de oportunidades para una mejor sanidad en

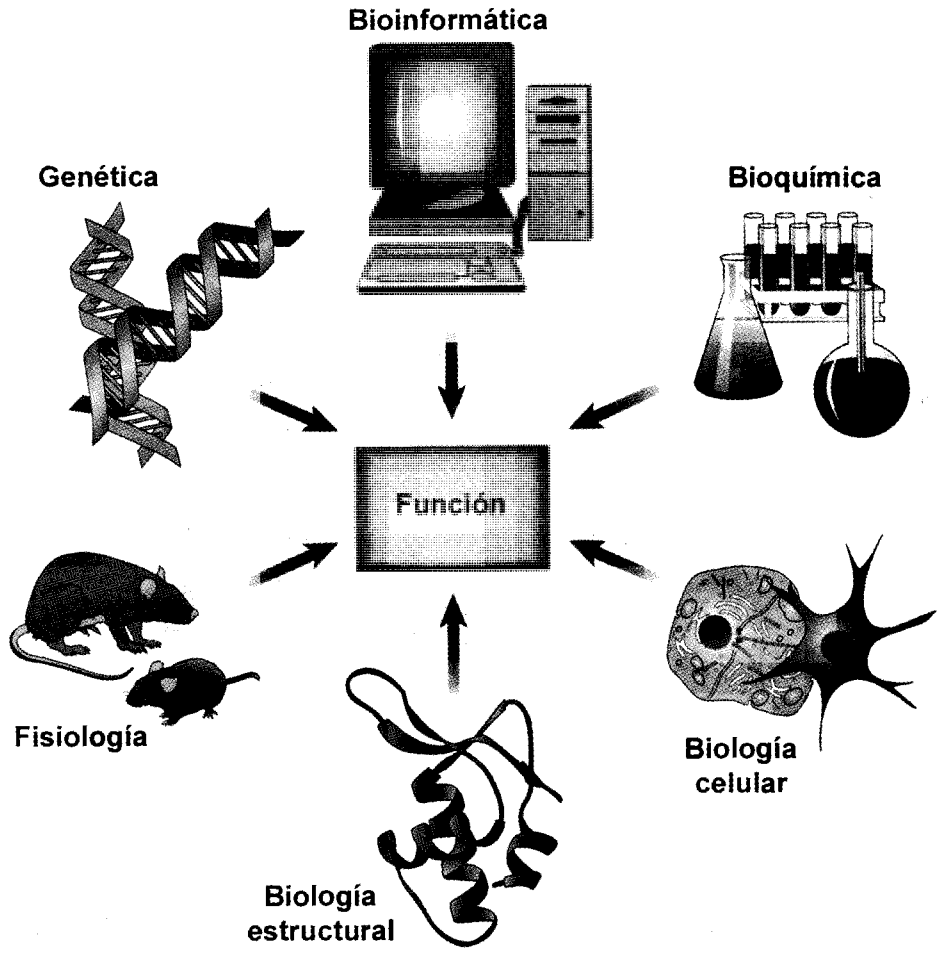


FIGURA 36. *La genómica funcional persigue asignar algún elemento funcional a cada uno de los genes de un organismo. La función de un gen específico puede ser afrontada desde diversas estrategias o perspectivas científicas y con diferentes herramientas.*

África, Asia y América Latina. Sin embargo, ese futuro no es inevitable, afirman Meter A Singer y Abdallh S Daar en un atractivo artículo publicado en un reciente número de la revista *Science*.

La expectativa de vida de muchos países industrializados es de 80

años e incrementa paulatinamente; en algunos países del África subSahariana y principalmente a causa del VIH/sida, la expectativa ronda los 40 e incluso decrece. Esta y muchas otras inequidades en salud global son retos éticos de nuestro mundo; de hoy. Con decisión y a largo plazo, la biotecnología basada en el genoma puede aprovecharse para mejorar la equidad sanitaria global. Los autores citados exponen una serie de ejemplos de aplicación de tal tecnología en países en desarrollo. Primero, el diagnóstico de leishmaniasis y de dengue ha mejorado de manera importante en algunos países de América Latina mediante la utilización de técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa. A pesar del embargo contra Cuba, los EE.UU. han liberado la exportación de una vacuna contra la meningitis B desarrollada en el Instituto Carlos J Finlay y que atestigua el potencial biotecnológico de los países en desarrollo. Esta vacuna está siendo probada en el Reino Unido y se ha exportado y licenciado a una docena de otros países. La biotecnológica es la tercera industria cubana, tras el azúcar y el turismo. Cuba ostenta más de 400 patentes biotecnológicas. En tercer lugar, han comenzado en Nairobi y en Oxford los ensayos clínicos de una vacuna potencial contra el sida diseñada, exclusivamente, para su utilización en África. Tal vacuna ADN ha sido desarrollada a través de un proyecto de colaboración entre las universidades de las localidades citadas y la denominada «Iniciativa Internacional para una Vacuna contra el Sida». La vacuna derivó de la observación de que algunas prostitutas en Nairobi desarrollan una fuerte respuesta inmunológica celular y no desarrollan infección por VIH a pesar de las repetidas exposiciones. Por su parte, la hepatitis B infecta 2000 millones de personas en el mundo asociándose con carcinoma hepatocelular, siendo una de las tres causas más frecuentes de muerte entre varones en el África subSahariana, la mayoría de Asia y en el Pacífico. Dado que no necesita refrigeración, se ha iniciado un ensayo clínico de una vacuna recombinante frente a la hepatitis B incorporada en patatas transgénicas. Otro ejemplo lo representa la colaboración entre investigadores hindúes en el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología en Delhi y la «Iniciativa de la Vacuna contra la Malaria». La vacuna será desarrollada por *Bharat Biotech Internacional* de Hyderabad, India. El Departamento Hindú de Biotecnología ha anunciado la dotación de $85 millones en un plan de genómica durante los próximos cinco años, en especial en investigación médica. A la par se ha iniciado un programa de

identificación bioinformática de fármacos antipalúdicos. Por último, es evidente la eficacia de la farmacogenómica en la identificación de las poblaciones que responderán favorablemente a ciertos fármacos antisida en África Occidental; si ello se confirma, este hallazgo salvará vidas y ahorrará recursos mediante la apropiada selección de fármacos.

Gro H Bruntland, Directora General de la OMS, reconoció el impresionante potencial de los avances en genómica y en otras áreas críticas de la biotecnología en la mejora de las condiciones de salud a nivel mundial en su conferencia inaugural de la Asamblea General de la OMS el pasado mes de mayo. Los países en desarrollo necesitan generar su propia capacidad de acción en temas científicos, técnicos, éticos, legales, sociales y políticos. La capacitación científica de personal procedente de países en desarrollo debería ser una prioridad de la diplomacia internacional de los países desarrollados. El 8 de agosto pasado, en Nairobi, Kenia, la «Primera Reunión sobre Ciencia y Tecnología Africana en la Era de la Globalización» resolvió establecer un proceso regional para desarrollar una estrategia común en ciencia y tecnología a efectos de reducir el diferencial de su capacidad en genómica y biotecnología con los países industrializados. Al comentar el Proyecto Genoma Humano Freeman Dyson escribió: «La tecnología sólo nos da las herramientas. Es nuestro compromiso decidir como utilizarlas». Esperemos que el informe del Banco Mundial correspondiente al año 2010 contemple la mundialización genómica.

Bibliografía

(1) ADLEMAN LM (1998) Computing with DNA. *Scientific American* **279** (2): 34-41.

(2) BANKS RE, DUNN MJ, HOCHSTRASSER DF, SANCHEZ J-C, BLACSTOCK W, PAPPIN DJ, SELBY PJ (2000) Seminar-Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* **356**: 1749-56.

(3) BLAIR T (2001) The Wellcome Trust. Statement by the Prime Minister. http://www.wellcome.ac.uk/en/1/awtpregnmpri.html.

(4) Bobrow M (ed) (1999) Molecular Medicine. *Lancet* **354** (suppl 1): 1-37.

(5) Childs B, Valle D (2000) Genetics, Biology and Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **1**: 1-19.

(6) Collins FS (1999) Shattuck Lecture-Medical and societal consequences of the human genome project. *New Eng J Med* **341**: 28-37.

(7) Dennis C, Gallagher R, Campbell P (eds) (2001) The Human Genome. *Nature* **409** (nº 6822, special issue): 813-958.

(8) Drexler KE (1986) *Engines of Creation. The coming era of nanotechnology*. Anchor Books-Doubleday, New York.

(9) Drexler KE, Peterson C, Pergamit G (1992) *Unbounding the Future. The nanotechnology revolution*. Simon & Schuster, London.

(10) Dyson FJ (1999) *The Sun, the Genome, and the Internet. Tools of scientific revolutions*. Oxford University Press, New York.

(11) Freitas RA (1999) *Nanomedicine*. Vol I: *Basic capabilities*. Landes Bioscience, Georgetown.

(12) Gold T (1992) The deep, hot biosphere. *Proc. Natl Acad Sci USA* **89**: 6045-9.

(13) Haseltine WA (1997) Discovering genes for new medicines. *Scientific American* **276** (3): 78-83.

(14) Ingber DE (1997) Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annu Rev Physiol* **59**: 575-99.

(15) Ingber DE (1998) The architecture of life. *Scientific American* **278** (1): 30-9.

(16) Jasny BR, Kennedy D (eds) (2001) Editorial; The Human Genome: news; The Human Genome: compass. *Science* **291** (nº 5507, special issue): 1153; 1177-207; 1219-65.

(17) Jasny BR, Roberts L (eds) (2001) Unlocking the genome. *Science* **294**: 81-100.

(18) JONSEN AR, DURFY SJ, BURKE W, MOTULSKY AG (1996) The advent of the 'unpatients'. *Nature Med* **2**: 622-4.

(19) JUDSON HF (1996) *The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology* (Expanded Edition). Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.

(20) KORNBERG A (1983) *Genetic chemistry and the future of Medicine.* Jiménez Díaz Lecture.

(21) LEVY S (1992) *Artificial Life. The quest for a new creation.* Pantheon Books, New York.

(22) LIGGETT SB (2001) Pharmacogenetic applications of the Human Genomic project. *Nature Med* **7**: 281-3.

(23) NATHAN DG, FONTANAROSA PB, WILSON JD (2001) Opportunities for Medical Research in the 21st Century. *JAMA* **285** (nº 5, special issue): 531-80.

(24) NATURE INSIGHT (2000) Functional genomics. *Nature* **405** (nº 6788): 819-65.

(25) REILLY PR (2001) Legal issues in genomic medicine. *Nature Med* **7**: 268-71.

(26) ROCO MC, BAINBRIDGE WS (eds) (2001) *Social Implications of Nanoscience and Nanotechnology.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

(27) SINGER MA, DAAR AS (2001) Harnesing genomics and biotechnology to improve global health equity. *Science* **294**: 87-9.

(28) SMITH T (ed) (2000) Structural genomics. *Nature Structural Biology*, **7**(suppl): 927-94.

(29) SPECIAL ISSUE (2001) Nanotech. The science of the small gets down to business. *Scientific American* **285** (3): 26-83.

(30) VENTER JC, ADAMS MD, MYERS EW *ET AL* (2001) The sequence of the human genome. *Science* **291**: 1304-51.

(31) WATSON PA (1991) Function follow form: generation of intracellular signals by cell deformation. *FASEB J* **5**: 2013-9.

(32) Weisberg SP (ed) (2001) Genetics and preventive medicine: a time for inquiry. *JAMA* **286**: 1634-9.

(33) Yoshida M, Muneyuki E, Hisabori T (2001) ATP synthase-A marvellous rotary engine of the cell. *Nature Rev Mol Cell Biol* **2**: 669-77.

(34) Young RA (2000) Biomedical discovery with DNA arrays. *Cell* **102**: 9-15.

Clausura

Palabras del Director de la Real Academia de Farmacia
Dr. Juan Manuel Reol Tejada

Con la extraordinaria conferencia del Dr. Pedro García Barreno -clausuramos un Foro- que ha tenido grandísimo interés y muy alta participación. Al felicitar a todos los intervinientes quiero hacerlo con especial énfasis a la Sección IV de Higiene y Sanidad y al inspirador de este Ciclo el Prof. Segundo Jiménez. En la segunda parte de esta clausura entregaremos la placa, en la que expresamos nuestro reconocimiento a sus méritos, a nuestro compañero el Dr. Juan de la Serna. Resulta especialmente grato para esta Academia que nos acompañe en este acto D. Ramón Marimón, Secretario de Estado del Ministerio de Ciencia y Tecnología, a quien una vez más le agradezco su presencia, a la vez que subrayo que estos actos forman parte, también, de la Semana de la Ciencia y la Tecnología, con tanto acierto promovida por dicho Departamento.

Después de esta apretadas sesiones me parece oportuno hacer algunas reflexiones que se me ocurren al hilo de las mismas, aunque, por supuesto, no derivan directamente de las intervenciones, ni pretenden interpretar a nadie.

Creo que como decía al comienzo de este Foro el diálogo hombre-naturaleza es difícil y eterno.

Creo, también, que la acción antropogenética sobre el medio ambiente es muy acusada en estos momentos, no tanto como consecuencia de un cambio histórico en los modos de vida y el quehacer humano, -hubo otros muy significativos en fechas antiquísimas-, sino por lo masivo del impacto actual.

Pienso, sin embargo, que hay alteraciones medioambientales naturales de enorme trascendencia, que no podemos olvidar: las tormentas solares, las erupciones volcánicas..., ocupados en el análisis de las

acciones humanas, lo que no deja de tener un fuerte, y tal vez desmedido, enfoque antropocéntrico.

Me parece que ante la dialéctica hombre-naturaleza (medio ambiente) pueden adoptarse dos actitudes.

Una sería la posición pesimista de Levi Strauss, quien desde el mito de la culpa y el paraíso perdido, dice que el hombre cuando robó el fuego cambió el orden "binario" de la naturaleza: luz-oscuridad, día-noche, color frío... y además al alzarse sobre sus pies se "desnaturalizó", situándose en un plano de observación distinto y superior al mundo de la naturaleza. Esos "pecados" pesan de tal modo sobre su conciencia que para borrar los vestigios que le recuerden el paraíso perdido, acaba con ellos: pueblos primitivos a los que aniquila, animales a los que extermina, con tal saña que miles de especies desaparecen bajo la acción humana. Para Levi Strauss la destrucción tiene tan dramáticos perfiles que la humanidad se sumerge en el caos. En vez de antropología deberíamos decir "entropología". Un planeta de muertos vagaría vacío por el espacio vacío.

Frente a esta posición el príncipe de Siddhartha, de Herman Hesse, se encuentra con el río y al contemplar sus aguas misteriosamente iguales y distintas siempre, ve en ello la unidad y armonía de la naturaleza. El agua purifica su espíritu y su cuerpo y ve en el incesante fluir el devenir de la humanidad toda, con su dolor y su esperanza.

Siddhartha cambia su concepción de la vida, de los demás y de sí mismo, en su diálogo con el río. Cambia hacia la paz consigo mismo, con los hombres y con la Naturaleza.

El texto nos permite pensar que es posible un pacto del hombre con el medio ambiente.

La tarea es ardua porque los desafíos son enormes, pero el liderazgo de ese cambio no puede ser apocalíptico. Los profetas pueden ser apocalípticos, los líderes tienen que ofrecer un mensaje positivo, aunque comporte "sangre, sudor y lágrimas".

Pienso que frente al "crecimiento cero", es posible el desarrollo sostenible y frente al rechazo del progreso, un avance a escala humana en un marco de controles democráticos.

La Real Academia de Farmacia, del Instituto de España ha contribuido, con este Foro, a acercar un poco la posibilidad de mejorar nuestro diálogo con el medio ambiente en beneficio de nuestra salud.