AVANCES EN NUTRICIÓN DE UTILIDAD EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Belén López Rodríguez

Palmito Books

AVANCES EN NUTRICIÓN DE UTILIDAD EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA

María Belén López Rodríguez

Palmito Books

© María Belén López Rodríguez, 2022

Reservados todos los derechos

De acuerdo con lo dispuesto en el art. 270 del Código Penal, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reproduzcan o plagien, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica, fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

Palmito Books

Publicado en formato digital: CD-ROM

1ª edición: agosto 2022

ISBN: 978-84-19031-89-1

Depósito Legal: D.L. MU 750-2022

A Cristóbal

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 11
2. NUTRICIÓN Y GENES 15
2.1. INTRODUCCIÓN 15
2.2. EFECTOS DE LAS ALTERACIONES DE LOS NUTRIENTES SOBRE EL MATERIAL GENÉTICO DURANTE LA GESTACIÓN 15
2.3. ALTERACIONES EN ALGUNOS NUTRIENTES QUE PRODUCEN TRASTORNOS EN EL MATERIAL GENÉTICO: 17
2.3.1. ÁCIDO FÓLICO 17
2.3.2. FENILALANINA 20
2.3.3. HIDRATOS DE CARBONO 22
2.3.4. VITAMINAS HIDROSOLUBLES 24
2.3.5. VITAMINAS LIPOSOLUBLES 26
2.3.6. OLIGOELEMENTOS 30
2.4. SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL 35
2.5. OBESIDAD 36
2.6. GENES MENDELIANOS IDENTIFICADOS DE MAYOR RELEVANCIA 38
2.6.1. GEN OBESE 38
2.6.2. GEN DIABETES (DB) 38
2.6.3. GEN AGOUTI 39
2.6.4. GEN FAT 39
2.6.5. GEN TUBBY 39
3. INTERACCIONES NUTRIENTE-NUTRIENTE 41
3.1. VITAMINAS 41
3.1.1. VITAMINAS LIPOSOLUBLES 41
3.1.2. VITAMINAS HIDROSOLUBLES 42
3.2. MINERALES 43
3.2.1. MACROMINERALES 43
3.2.2. OLIGOELEMENTOS 44
4. SUPLEMENTOS ALIMENTARIOS 49
4.1. ENTRE LOS DISTINTOS PRODUCTOS PODEMOS MENCIONAR: 49
4.2. MEGAVITAMINOTERAPIA 55
5. INTERACCIÓN NUTRIENTE-FÁRMACO 57

5.1. INTRODUCCIÓN 57
5.2. FACTORES DE RIESGO PARA QUE SURJAN INTERACCIONES 58
5.3. EFECTO DE LOS FÁRMACOS EN EL ESTADO Y LAS NECESIDADES NUTRICIONALES 59
5.3.1. MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL CONSUMO DE ALIMENTOS 59
5.3.2. FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN DE NUTRIMENTOS 60
5.3.3. FÁRMACOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO Y LA EXCRECIÓN DE NUTRIMENTOS 61
5.3.4. DROGAS DE ABUSO 63
5.4. RESUMEN DE ACCIONES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN PROPIAS DE ALGUNOS FÁRMACOS DE USO COMÚN 64
5.4.1. ANTICONVULSIVOS 64
5.4.2. ANTICONCEPTIVOS ORALES 64
5.4.3. ANTIINFLAMATORIOS 64
5.4.4. ANTIHIPERTENSIVOS 65
5.4.5. MEDICAMENTOS UTILIZADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR VIH 65
5.5. MEDIDAS PREVENTIVAS DE INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE 66
5.6. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE EN PACIENTES CARDIÓPATAS DE EDAD AVANZADA 67
5.6.1. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE RELACIONADO CON EL CONTROL DE INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (I.C.C.) 68
5.6.2. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE LIGADA AL CONTROL DE HIPERTENSIÓN 69
5.6.3. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE RELACIONADO CON EL CONTROL DE ARRITMIAS CARDIACAS 69
5.6.4. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE LIGADO AL CONTROL DE HIPERCOLESTEROLEMIA 70
5.6.5. INTERACCIÓN FÁRMACO NUTRIENTE EN DIABÉTICOS MAYORES 70
5.7. EFECTO DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN EN FARMACOTERAPIA 70
5.7.1. EFECTO EN LA ABSORCIÓN Y DISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS 70
5.7.2. EFECTO EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS 71
5.7.3. EFECTO EN LA EXCRECIÓN DEL MEDICAMENTO 72
5.7.4. INTERACCIONES CON EL ALCOHOL 72
5.8. CONSEJO NUTRICIONAL 73

6. BIODISPONIBILIDAD DE MINERALES 75
6.1. DEFINICIÓN 75
6.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD MINERAL 77
6.2.1. FACTORES INTRÍNSECOS O FISIOLÓGICOS 77
6.2.2. FACTORES EXTRÍNSECOS O DIETÉTICOS 78
6.3. MÉTODOS PARA DETERMINAR LA BIODISPONIBILIDAD DE UN MINERAL EN UN ALIMENTO 81
6.3.1. MÉTODOS IN VIVO 81
6.3.2. MÉTODOS IN VITRO 83
7. ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS 85
7.1. INTRODUCCIÓN 85
7.2. INTOLERANCIA ALIMENTARIA 86
7.3. ANTÍGENOS ALIMENTARIOS 97
7.4. ADITIVOS 112
7.4.1. SULFITOS 112
7.4.2. GLUTAMATO MONOSÓDICO (MSG) 113
7.4.3. TARTRACINA 113
7.4.4. BENZOATOS Y PARABENES 114
7.4.5. ASPARTAMO 114
7.4.6. HIDROXIANISOL BUTILADO (HAB) E HIDROXITOLUENO BUTILADO (HTB) 115
7.4.7. NITRATOS Y NITRITOS 116
8. DISRUPTORES ENDOCRINOS Y TÓXICOS EN LA DIETA 117
8.1. INTRODUCCIÓN A LA ENDOCRINOLOGIA 117
8.1.1. CONSIDERACIONES GENERALES 117
8.1.2. NATURALEZA DE UNA HORMONA 117
8.1.3. FUNCIONES DE LAS HORMONAS 119
8.1.4. GLÁNDULAS ENDOCRINAS IMPORTANTES Y SUS HORMONAS PRINCIPALES 119
8.1.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS 123
8.1.6. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL 125
8.1.7. ALGUNOS DESEQUILIBRIOS HORMONALES Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS 127
8.2. GENERALIDADES: INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGIA 129
8.3. TOXICIDAD DE CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES 134

8.4. DISRUPTORES ENDOCRINOS 139
9. NUTRICIÓN Y SISTEMA INMUNE 149
9.1. RELACIÓN ZINC-INMUNIDAD 150
9.2. RELACIÓN RETINOIDES-INMUNIDAD 151
9.3. ALIMENTOS FUNCIONALES 153
10. IMPORTANCIA FUNCIONAL DE HIDRATROS DE CARBONO, PROTEÍNAS Y LÍPIDOS 159
10.1. CARBOHIDRATOS: ALMIDÓN RESISTENTE 159
10.2. PÉPTIDOS BIOACTIVOS 163
10.2.1. CITOQUINAS 165
10.2.2. OTROS MEDIADORES PROTEICOS 168
10.3. LÍPIDOS 170
10.3.1. ÁCIDOS GRASOS TRANS 171
10.3.2. LÍPIDOS ESTRUCTURADOS 172
11. NUEVOS RETOS EN NUTRICIÓN 177
11.1. OBESIDAD: SUSTITUTIVOS DE GRASAS 177
11.2. PROBLEMAS NUTRICIONALES DEL SIGLO XXI 179
11.3. NUEVOS ENFOQUES DE LOS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES 181
BIBLIOGRAFIA 183

1. INTRODUCCIÓN

Resulta difícil definir los objetivos de la profesión farmacéutica sin atender a su dimensión en la promoción y educación para la salud. La atención farmacéutica surge para dar respuesta a las necesidades que la sociedad actual nos plantea, esto nos lleva a conocer la situación presente, pero inevitablemente a asumir los nuevos retos que están surgiendo.

Este libro pretende reunir el estudio de los nuevos avances que se están desarrollando en el campo de la nutrición y que afectan de modo directo a nuestra profesión. Necesitamos continuamente de formación que incida en la evolución de conceptos y en definitiva redunde en el aumento de la calidad de vida de nuestros pacientes y por tanto en la mejora asistencial a la que nos debemos. Los farmacéuticos necesitamos "aprender para educar".

El libro se estructura en diez capítulos que responden a las inquietudes que se nos plantean en nuestro ejercicio diario.

En el primero se hace especial atención al estudio de aquellos nutrientes que van a intervenir de modo decisivo en la alteración del material genético en la gestación: ácido fólico, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, micronutrientes, aminoácidos…. Necesitamos conocer la capacidad teratogénica del alcohol y la existencia de genes mendelianos identificados de gran relevancia.

Es fundamental conocer las interacciones más frecuentes nutriente-nutriente, y lo haremos deteniéndonos en las repercusiones de la unión de algunas vitaminas con microelementos como la vitamina A y el Fe o la vitamina D y el calcio. Hay que estudiar las repercusiones que en otros nutrientes pueden tener la biotina, el ácido fólico, la piridoxina, la tiamina, el hierro, el cinc, el cobre, etc. Como capítulo aparte estudiamos aquellas interacciones cuyo efecto en la inmunidad ha quedado demostrado como la unión de vitamina E y selenio o los ácidos grasos si se suman a la vitamina A. Todo ello sin olvidar sus repercusiones en distintas enfermedades relacionadas.

El siguiente capítulo se dedica al conocimiento de los distintos suplementos alimenticios que con asiduidad se venden en la oficina de farmacia y que carecen de inocuidad a pesar de dispensarse sin receta médica y en muchos casos sin el consejo de personal sanitario adecuado. Del mismo modo es importante conocer los efectos de una hipervitaminosis.

Numerosos fármacos de uso común afectan a la nutrición del paciente que los consume, por ejemplo, se sabe que el paciente al que se prescribe fenobarbital va a ver reducidas sus concentraciones de biotina, fólico y vitamina D. Y no menos importante es el efecto que tienen los alimentos en la acción y toxicidad que se le presuponen a un medicamento. Son numerosas las consultas que se nos realizan acerca del consumo concomitante de las medicinas con alimentos e incluso con alcohol.

Tras hacer un repaso por la biodisponibilidad de los minerales haciendo hincapié en el hierro, nos detenemos de una manera especial en el conocimiento de las alergias e intolerancias alimentarias. En efecto se trata de un problema en auge que puede afectar a distintas edades. Las respuestas exageradas del sistema inmunológico a distintos alergenos presentes en los alimentos, así como los problemas metabólicos y digestivos que en el paciente crean las intolerancias, necesitan ser conocidas.

En el caso de confirmarse la intolerancia o la alergia, el tratamiento más eficaz pasa por la eliminación de la dieta del agente causante del desequilibrio. Aquí el consejo del farmacéutico es esencial, de modo que ayudemos a adoptar la dieta adecuada promocionando la prevención y la protección de la salud.

En los últimos años la preocupación por la acción de los disruptores endocrinos va en aumento. Se han identificado más de un millón de los mismos: dioxinas, pesticidas, ftalatos, parabenes, bisfenoles, benzofenonas, etc. Resulta difícil, pero imprescindible establecer umbrales de seguridad ya que nuestra exposición a ellos no sólo es continua sino además está muy extendida.

Por último, la creciente preocupación por nuestra salud, la necesidad de prevenir la aparición de ciertas patologías, y en definitiva mejorar la funcionalidad de nuestro organismo, supone el estudio de alimentos probióticos, prebióticos, psicobióticos y

posbióticos…. Existe una gama cada vez más amplia de alimentos funcionales que surgen del conocimiento de la nutrición en relación con el sistema inmune y de la nueva dimensión que adquieren los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, más allá de su importancia nutricional. La industria y tecnología alimentaria y farmacéutica se han hecho eco de la funcionalidad de almidones resistentes, péptidos bioactivos y lípidos estructurados. En definitiva, se trata de dar respuesta a los nuevos retos nutricionales del siglo XXI. Coexisten problemas de desnutrición más o menos severa con la obesidad, que adquiere ya niveles de epidemia. El envejecimiento progresivo de nuestras sociedades provocado por un aumento en la esperanza de vida y una disminución en las tasas de natalidad, supone el empleo y desarrollo de alimentos dirigidos a este segmento de la población. Se necesita redefinir niveles óptimos de macro y micronutrientes atendiendo a situaciones especiales, teniendo en cuenta los niveles de toxicidad e incluyendo niveles farmacológicos. Ello supone hacer la transición hacia las ingestas adecuadas (AI) que presuponen intervalos en lugar de cifras absolutas.

Cada vez existe más oferta de complementos y suplementos dietarios cuya dispensación es ajena a la receta prescrita por el facultativo y que por tanto necesita de la información y el seguimiento farmacéutico. Hay que huir de la automedicación pues puede suponer un riesgo para la población. La atención farmacéutica ha de repercutir en la satisfacción del paciente y mejorar su calidad de vida en relación con su salud. Para ello es imprescindible un conocimiento actualizado, que nos permita dar respuesta a nuestros pacientes con eficacia, pero sobre todo con eficiencia.

2. NUTRICIÓN Y GENES

2.1. INTRODUCCIÓN

La condición humana de salud o enfermedad está determinada por la compleja interrelación entre la susceptibilidad genética, la exposición ambiental y la edad.

Categorías de genes que incluyen respuesta a la exposición ambiental son: genes de detoxificación y metabolismo, genes de hormonas, genes de receptores, genes de reparación del DNA, genes del ciclo celular, genes de control de muerte celular, genes que modulan la respuesta inflamatoria, los factores nutricionales, y los procesos oxidativos, y genes para los sistemas de transmisión de señales.

2.2. EFECTOS DE LAS ALTERACIONES DE LOS NUTRIENTES SOBRE EL MATERIAL GENÉTICO DURANTE LA GESTACIÓN

Cada nuevo zigoto es capaz de repetir el proceso de desarrollo embrionario propio de su especie gracias a la información recibida de sus progenitores y que está contenida sustancialmente en sus genes. Pero en la embriogénesis no actúan sólo los genes. Esos patrones específicos de desarrollo embrionario se realizan de hecho con amplias variaciones, ya que en el desarrollo de cada individuo concurren factores genéticos y no genéticos que lo hacen único e irrepetible entre los de su especie.

Una mutación es cualquier cambio en el ADN, de modo que el nuevo ADN es una forma alternativa a la preexistente (de la que deriva), y sigue siendo igualmente heredable en las copias del ADN que reciban las células o individuos descendientes. Puede ocurrir en la línea germinal (mutaciones germinales) o en la línea somática (mutaciones somáticas). La inmensa mayoría de las mutaciones que ocurren alteran la función génica de modo más o menos perjudicial para el organismo.

No existe ninguna duda de que el estado nutricional de la madre al comienzo y durante la gestación tiene un gran impacto en el curso y desenlace del proceso y en la salud de ella y del niño, e influye de un modo muy importante sobre la dotación genética de este último. Claramente la optimización de la nutrición durante estos periodos supone una garantía de salud para ambos.

Parece que la mujer debe incrementar su ingesta de energía, proteínas, vitaminas, minerales y elementos traza durante la gestación, pero las necesidades varían y los efectos de los desequilibrios pueden ser graves y hasta cierto punto desconocidos.

En el caso de mujeres gestantes, una reducción de la ingesta de todos o de algún nutriente puede condicionar el aumento de incidencia de patologías congénitas, retraso mental, crecimiento subnormal y alta mortalidad perinatal.

Es un hecho demostrado que, independientemente de los factores genéticos, una nutrición deficiente o inadecuada durante la gestación, incide negativamente en el desarrollo y crecimiento fetal, habiéndose observado que el estado de salud de la mujer es más relevante incluso que los factores genéticos como condicionante del peso del recién nácido en las sociedades occidentales.

Se cree que, en los períodos críticos de diferenciación en los niños nácidos con malnutrición fetal, la deficiencia de la reproducción celular es responsable de una mayor incidencia de trastornos nerviosos, disfunción cerebral mínima, defectos del habla y disminución del volumen de algunos órganos. Es posible que la manifestación tardía de la disfunción cerebral esté relacionada con un deficiente metabolismo de carbohidratos y energía.

2.3. ALTERACIONES EN ALGUNOS NUTRIENTES QUE PRODUCEN TRASTORNOS EN EL MATERIAL GENÉTICO:

2.3.1. ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico, también llamado vitamina B9 interviene en la creación, uso y descomposición de proteínas nuevas. Esta función la realiza muy estrechamente con la vitamina B12 y la vitamina C. Cabe destacar su intervención en algo tan importante como la producción de ADN y de ahí su estrecha relación con la información genética contenida en el cuerpo humano. Interviene en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas; es un factor antianémico por su participación en la síntesis de metionina; interviene en la absorción y metabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono; contribuye de modo decisivo a la maduración de los megaloblastos originando un aumento del número de hematíes.

Existe una relación directa, ampliamente documentada y aceptada por la comunidad sanitaria, entre el déficit de ácido fólico en la mujer embarazada y la aparición de malformaciones congénitas en el tubo neuronal de los recién nácidos. Podemos concluir que:

El déficit de ácido fólico se asocia a diversos peligros para el feto. Numerosos estudios indican que este déficit puede ligarse con malformaciones fetales sobre todo del tubo neural (anencefalia) y particularmente con la espina bífida. También se ha encontrado mayor número de malformaciones en los descendientes de animales de experimentación y de mujeres que tomaban antagonistas del ácido fólico durante el principio del embarazo.

El SNC empieza a desarrollarse en el primer período de la gestación, con una etapa de multiplicación celular activa que comienza muy precozmente en el período fetal, y unos brotes de desarrollo bien definidos durante los cuales se considera que es muy vulnerable a los trastornos nutricionales. Merece la pena mencionar aquí que estos defectos congénitos se suelen originar durante las seis primeras semanas de vida del feto. Este hecho justifica los suplementos que se han de recomendar a mujeres que

planifican un embarazo, de hecho, se recomienda la suplementación con ácido fólico un mes antes de la concepción.

La espina bífida es uno de los defectos vertebrales y neurológicos congénitos más graves. Es consecuencia de la fusión incompleta o nula de los arcos vertebrales y puede estar acompañada por anormalidades de la médula espinal, la cual se hernia a través de la hendidura y queda expuesta al medio exterior. La susceptibilidad genética parece jugar un papel importante, ya que en algunos casos se han encontrado anomalías cromosómicas. Se consideran posibles teratógenos la deficiencia de ácido fólico, el alcohol y el ácido valproico.

Los valores deficitarios de ácido fólico pueden ser debidos a una dieta inadecuada que carezca de vegetales verdes y legumbres, síndrome de malabsorción, consumo excesivo de alcohol que contribuye a la inutilización de dicha vitamina, tratamientos con fármacos antagonistas del ácido fólico que disminuyen las concentraciones plasmáticas bien por antagonizar su acción, bien por inhibir su absorción.

En este sentido se sabe que actúan de este modo:

- Antiepilépticos como la difenilhidantoína y la primidona.
- Anticonvulsivantes como la fenitoína y el fenobarbital.
- Citostáticos como el metrotexato.

Cualquiera de estas causas va a justificar un tratamiento que restablezca las concentraciones plasmáticas de ácido fólico. Y por supuesto se actuará en este sentido en el caso de embarazo donde por lo antes visto las necesidades de ácido fólico se incrementan y por tanto los valores normales pasan a ser deficitarios. Con la intención de minimizar el riesgo de defectos del tubo neural, el Consejo Nacional de Nutrición recomienda a todas las mujeres que deseen tener hijos y a aquellas que lo planeen a corto plazo, que tomen al menos 400 μg de folato al día. Pero, ya que sería difícil que este nivel de ingesta se alcanzase únicamente por los alimentos, y porque una cantidad extra de ácido fólico contribuye a aumentar su función preventiva de malformaciones congénitas, se recomienda para este grupo de mujeres que tomen un suplemento de 400 μg extra. Este suplemento debería tomarse un mes antes de la concepción y durante los

dos primeros meses de embarazo. La fortificación de alimentos con ácido fólico no se recomienda porque determinados grupos de población podrían sobrepasar el límite superior de ingesta recomendado.

En el año 2003 se realizó un estudio transversal en farmacias comunitarias de Madrid que intervenían en un taller de Atención Farmacéutica. En dicho estudio se obtuvieron datos de 148 mujeres de las cuales 11 estaban en programas de fertilización y 37 tomaban ácido fólico como prevención para un embarazo planificado. En el 80% de los casos se prescribió por parte del médico una especialidad farmacéutica (acfol) que contiene 5mg de ácido fólico y que por tanto supone una dosis superior a la recomendada oficialmente. En un 11% se prescribió "Folidoce" (ácido fólico y vitamina B12). Las farmacias que intervinieron en el estudio registraron a todas aquellas mujeres a las que se dispensaba ácido fólico teniendo siempre en cuenta no solo la especialidad farmacéutica prescrita sino también la dosis y la fecha de inicio del tratamiento. Se tuvo especialmente en cuenta el inicio: aquellas que empezaron un mes antes del embarazo frente a las que empezaron a tomar ácido fólico cuando ya tenían certeza del mismo y que por tanto la administración resultaba ineficaz en la prevención de malformaciones del tubo neuronal. Los resultados obtenidos si bien determinaban que el 95% de las embarazadas tomaron suplementos durante la gestación no es menos cierto que:

- Solo un 14% tomó ácido fólico un mes antes de la gestación.
- Alrededor de un 56% empezó a tomar dicha vitamina cuando ya había transcurrido un mes desde la fecundación.
- Un 6% inicia el tratamiento a los dos meses de gestación, fecha que coincide con el momento en que acuden al ginecólogo.
- Un 2% visita al ginecólogo a los tres meses.
- Un 10% están en programas de fertilización

Las conclusiones que arrojó este estudio se concretaban en la necesidad de promover una campaña educativa a todos los niveles. Es necesario que los farmacéuticos se impliquen en la información, estudio y seguimiento de las mujeres embarazadas y de aquellas en edad de concebir o de planificar su embarazo. La Atención Farmacéutica es esencial en este campo.

2.3.2. FENILALANINA

La fenilalanina (Phe) es un aminoácido presente en las proteínas en su forma enantiomérica L y considerado esencial para el ser humano, es decir no es sintetizado por las células humanas y por tanto debe ingerirse con la dieta. Es precursor de la tirosina y de catecolaminas (tiramina, dopamina, epinefrina, norepinefrina).

Se encuentra principalmente en alimentos que son ricos en proteínas como el pescado, la carne, los huevos y productos lácteos. También podemos encontrarla en muchas drogas psicotrópicas usadas habitualmente. Es importante mencionar la presencia de este aminoácido en el aspartamo, edulcorante artificial ampliamente utilizado y que ha de tenerse en cuenta en mujeres embarazadas.

En circunstancias normales la práctica totalidad de la fenilalanina degradada sufre una única conversión metabólica, la hidroxilación en la posición 4 para formar tirosina (que puede sustituirla en la síntesis de neurotransmisores). En ausencia de hidroxilación se acumula un exceso de fenilalanina en sangre, que da lugar a una enfermedad metabólica denominada fenilcetonuria (PKU).

La PKU es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a 1 de cada 10.000 individuos de raza blanca. Esto implica que un padre pueda ser portador de la enfermedad y sin embargo no sufrir la enfermedad. Del mismo modo solo si los dos progenitores son portadores el hijo manifestará la enfermedad. Lo más común es que ambos padres sean portadores sin saberlo y transmitan la fenilcetonuria a su descendencia. La enfermedad puede detectarse ya desde el nacimiento al observar en orina niveles aumentados de ácido fenilpirúvico o niveles altos de fenilalanina en plasma. La detección tras el nacimiento mediante la prueba de Guthrie (pinchazo en el talón) permite someter a los niños afectados a una dieta pobre en fenilalanina, impidiendo el desarrollo de las lesiones neurológicas que produce la enfermedad (retraso mental grave irreversible).

Algunos de los signos y síntomas de la fenilcetonuria que nos pueden advertir de la existencia de la enfermedad son:

- Detectar en orina, piel o aliento un cierto olor característico a ¨humedad¨.

- Aparición de erupciones cutáneas.
- Hiperactividad.
- Discapacidad intelectual.
- Retraso en el desarrollo.
- Problemas de comportamiento.
- Trastornos psiquiátricos.
- Problemas neurológicos.

La gravedad de la enfermedad dependerá de la inexistencia total de la enzima o de ciertas formas más leves en las que dicha enzima mantiene ciertos niveles de funcionalidad. En cualquiera de los casos habrá que tener especial atención a la dieta.

Desde un punto de vista genético, la PKU se debe a defectos moleculares en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), el cual se encuentra en la región q22-24 del cromosoma 12.

Las mujeres en edad fértil que tienen antecedentes de fenilcetonuria deben consultar con su médico con el objeto de minimizar los riesgos de tener concentraciones de fenilalanina elevadas en sangre que puedan suponer un daño grave para el futuro feto.

Antes de que el tratamiento con restricción de fenilalanina en la dieta se convirtiera en común a comienzo de los años 60, el retraso mental grave en los niños con PKU era muy frecuente, sin embargo, existen limitaciones en la eficacia del tratamiento dietético. Es esencial que las restricciones de fenilalanina se establezcan pronto en la lactancia para prevenir los efectos irreversibles de la PKU. La fidelidad a la dieta debe ser continua desde los 4 a 8 años, y existen datos ahora que sugieren que la continuación de la dieta durante la adolescencia y quizás la edad adulta puede ser aconsejable. Pero incluso si se toman estas precauciones, el tratamiento dietético puede no ofrecer protección completa contra los efectos de la PKU.

La adaptación a la dieta es generalmente pobre y se intenta encontrar alternativas más palatables que la dieta libre de fenilalanina, como una dieta baja en proteínas

suficiente para mantener en plasma niveles por debajo de 1000 μM/l o una dieta suplementada por valina, isoleucina y leucina.

Se debe restringir el uso de aspartamo durante el embarazo y en fenilcetonúricos por su alto contenido en fenilalanina y su posible efecto teratógeno.

La detección precoz de la PKU materna en las gestantes es de enorme utilidad porque la fenilalaninemia materna puede producir efectos teratógenos incluso en fetos que no hayan heredado la PKU. Si la madre no sigue una dieta pobre en fenilalanina durante el embarazo, hay un riesgo abrumador de nacimiento de un niño anormal. No obstante, aunque algunas mujeres embarazadas en tratamiento han dado a luz niños normales, cierto número de investigadores han observado que la intervención dietética falla en la prevención del daño fetal. Muchos creen que las restricciones dietéticas deben ser establecidas antes de la concepción para lograr eficacia. También preocupa el hecho de que una dieta baja en fenilalanina puede provocar deficiencias en calorías, proteínas y otros nutrientes que son necesarios para un adecuado crecimiento fetal.

2.3.3. HIDRATOS DE CARBONO

De todos es sabida la importancia de una correcta transmisión de hidratos de carbono de la madre gestante al feto para que su desarrollo sea óptimo.

Los tejidos fetales utilizan únicamente glucosa para cubrir sus necesidades energéticas. El descenso en el aporte de glucosa produce un grave déficit de energía para el feto, que comenzará a extraer ésta a partir de otros nutrientes como los aminoácidos, con el subsiguiente trastorno para la síntesis de proteínas.

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, como es el caso de la diabetes mellitus materna, pueden producir graves anomalías congénitas. Parece ser que dichas anomalías congénitas se relacionan, más que con factores genéticos, con las grandes oscilaciones de la glucemia durante los primeros días y semanas de la gestación. Entre las grandes alteraciones son más frecuentes las cardíacas, pero existen otras de diverso tipo (fallo del cierre del canal neural, sindactilia, pie valgo, labio leporino, estigmas vasculares, etc.). A pesar de que los numerosos estudios que existen

sobre la afectación en el feto por niveles de glucosa elevados en la madre, utilizan metodologías diferentes para su elaboración, todos ellos reflejan desarrollos neurológicos anormales, inestabilidad conductual, aumento de alteraciones congénitas (independientemente de la edad de la madre), afectaciones cardiovasculares no siempre debidas a alteraciones cromosómicas.

El estudio de Macintosh y colaboradores puso de manifiesto, en una muestra de más de 2000 embarazadas, que la tasa de anomalía congénita era el doble en hijos de madres diabéticas y que de estas anomalías las más frecuentes estaban relacionadas con cardiopatías y alteraciones del sistema nervioso. Parece evidente que una alta glucemia en la madre gestante repercute en el feto de modo negativo produciendo defectos congénitos que incluso parecen estar relacionados con una mayor tasa de mortalidad perinatal. Una glucemia mal controlada además de en el feto, como ya hemos visto, puede suponer nefropatía y/o cetoácidosis diabética en la mujer gestante.

Es esencial distinguir entre aquellas mujeres que padecían diabetes tipo I o II antes de quedar embarazadas, de aquellas que desarrollan lo que denominamos diabetes gestacional. Y en cualquiera de los casos procurar unos niveles adecuados de glucosa en sangre que minimicen los efectos adversos antes comentados.

En el caso de un diagnóstico de diabetes gestacional, el farmacéutico deberá recomendar hábitos de vida saludable que incluyan tanto la dieta adecuada como la realización de un ejercicio suave que no suponga riesgo para el embarazo. Los hidratos de carbono no deben suponer más del 40-50% del total de las calorías evitando aquellos de alto índice glucémico y promocionando los hidratos de carbono complejos con alto contenido en fibras. Los cereales integrales, las frutas y legumbres han de estar presentes. Es recomendable repartir los hidratos de carbono durante todo el día, de este modo evitaremos la cetosis cuya predisposición en el embarazo se ve claramente aumentada.

En muchas ocasiones estas recomendaciones de estilo de vida serán suficientes para controlar la glucemia, pero en otros casos se hará necesario introducir tratamiento farmacológico. El medicamento de elección es la INSULINA ya que no atraviesa la placenta y resulta más fácil ajustar los niveles de glucosa. Tanto la metformina como la

glibenclamida sólo estarían indicados en el caso de que la paciente rechace la administración de insulina. Se aconseja el uso de insulina humana de origen biosintético. El tratamiento ha de ser personalizado teniendo en cuenta los niveles de glucosa de la mujer, el régimen dietético que sigue y la frecuencia en la realización de ejercicio físico. En la mayoría de los casos es suficiente una mezcla de insulina de acción intermedia e insulina de acción corta en dos inyecciones al día. Puede ser necesario el uso de inyecciones múltiples (inyecciones de insulina regular antes de cada comida e insulina de acción lenta o ultralenta por la noche). La infusión subcutánea continuada de insulina, a pesar de no ofrecer ventajas significativas, puede tenerse en cuenta como una opción para algunas pacientes.

Lo que resulta fundamental es que las pacientes se realicen autoanálisis de glucemia capilar. Estos deben realizarse en días alternos y tomándose 3 determinaciones preprandiales y 3 postprandiales. La glucosa plasmática debe estar comprendida entre los 70 y 110 mg/dl, para su consecución se medirá la glucemia capilar y en los casos en que sea necesario se usará insulina en infusión intravenosa.

Tras el parto y dado que la mujer que ha sufrido diabetes gestacional tiene una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad, se hace necesario el seguimiento mediante métodos analíticos adecuados.

2.3.4. VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Vitamina b12 (cobalamina)

La vitamina B12 también llamada cianocobalamina es una vitamina hidrosoluble lo cual significa que las cantidades sobrantes se expulsan del organismo a través de la orina. Interviene de modo decisivo en el metabolismo de proteínas, su déficit incide negativamente en la síntesis de purinas. Dichas bases nitrogenadas están presentes en el ADN de las células, por lo que se va a ver comprometido el proceso de multiplicación celular. Ayuda a la formación de glóbulos rojos al actuar sobre la médula ósea durante la eritropoyesis por lo que pueden aparecer cuadros graves de anemia perniciosa si hay carencias. Contribuye de modo definitivo al mantenimiento del sistema nervioso central.

Por lo general es absorbida en las últimas porciones del intestino delgado (íleon) unida a un factor llamado intrínseco. Esta combinación se ha formado ya en el estómago y va a permitir que la vitamina B12 no sea excretada en las heces.

Una vez absorbida, viaja por el plasma unida a proteínas llamadas transcobalaminas. De allí viajarán a la medula ósea o se almacenarán en el hígado como reserva. Las reservas en el hígado suelen ser de 2-3mg y se estima que estos depósitos duran en el organismo alrededor de 3-5 años antes de agotarse.

Los huevos, las aves, la carne, el marisco y la leche y derivados contienen altas cantidades de esta vitamina. En cuanto a vegetales podemos encontrarla en Aloe Vera barbadensis y en Angelica sinensis (tradicionalmente utilizada en el tratamiento de la anemia). Aparece en la levadura de cerveza, alimentos enriquecidos y en complejos vitamínicos farmacológicos.

El déficit no es frecuente, y más que a una ingesta insuficiente, suele deberse a un fallo en la absorción (secundario a la carencia de factor intrínseco intestinal), produciendo anemia perniciosa que se manifiesta por una presencia de glóbulos rojos y blancos anormales y cuya sintomatología puede variar desde palidez, debilidad, fatiga, hasta dificultad respiratoria y mareos en los casos más graves.

Una dieta vegetariana estricta en la que no incluyamos suplementos es también causa de déficit de vitamina B12. Se puede dar el caso de un bebé amamantado por una madre vegana que presente déficit de esta vitamina.

Algunos medicamentos pueden también influir negativamente en la absorción de cobalaminas, nos referimos al ácido p-aminosalicílico, colchicina y neomicina. Las biguanidas, metformina y fenformina (utilizadas en el tratamiento de la diabetes) también pueden afectar a la absorción de esta vitamina.

En determinadas ocasiones no se produce anemia y sin embargo se producen daños neurológicos importantes (neuropatía).

El metabolismo de la vitamina B12 y el ácido fólico están íntimamente relacionados y en ambos casos su deficiencia produce una clínica similar. No en vano ambos intervienen en la síntesis de ADN, aunque en estadíos distintos.

En embarazadas fumadoras el componente cianógeno del humo del cigarrillo puede ser detoxicado del organismo mediante una combinación con la hidroxicobalamina para formar cianocobalamina que es inactiva desde un punto de vista fisiológico. Se sabe que la nicotina afecta también a la actividad secretora del páncreas interfiriendo también con la absorción de la vitamina B12. Probablemente por estos motivos se han encontrado niveles bajos de cobalamina en suero de mujeres embarazadas fumadoras en comparación con las no fumadoras, y se han relacionado estas bajas concentraciones de vitamina B12 con parto prematuro y con falta de desarrollo fetal. El farmacéutico debe educar a la futura madre en la importancia de dejar de fumar, advertir de los riesgos que conlleva esa actitud. El uso de productos para dejar de fumar como los parches de nicotina, chicles de nicotina, etc. en el caso de la mujer embarazada deben estar monitorizados por el médico.

2.3.5. VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Vitamina a (retinol)

La vitamina A, también llamada retinol, es liposoluble lo cual significa que se disuelve en aceites y grasas y que no es excretada en la orina. Esta denominación incluye varias sustancias que tienen una actuación biológica similar:

- Retinoides naturales: los encontramos en alimentos de origen animal (hígado, huevos, leche y mantequilla).
- Carotenos o también llamados precursores de vitamina A. Estos al metabolizarse ejercen su función. Nos referimos a aquellos contenidos en vegetales de hoja verde, y en otros vegetales como las zanahorias.

Entre sus funciones están:

- Participa en la formación de huesos y dientes.
- Mantiene la piel y el cabello sanos.

- Protege los tejidos del aparato respiratorio, digestivo y urinario.
- Conserva la visión nocturna.
- Ayuda a la liberación de energía de los nutrientes.
- Estimula la producción de hormonas.
- Ayuda al buen estado de la piel, boca, lengua.
- Ayuda a mantener un sistema inmunitario óptimo.

El déficit de esta vitamina produce ceguera nocturna, sequedad en los ojos, trastornos en la piel y diversas afecciones en las mucosas. Al ser liposoluble, un exceso no es fácilmente excretado y se acumula en el hígado llegando a producir alteraciones óseas, inflamaciones e incluso hemorragias en diversos tejidos en función de la concentración que alcance.

La deficiencia primaria de retinol suele deberse a una deficiencia dietética prolongada. Esta deficiencia se ha constatado en aquellas zonas donde el consumo de alimentos ricos en esta vitamina es escaso. De hecho, pudo observarse en comunidades de Asia meridional en las que su consumo principal es de arroz normal que carece de vitamina A.

La deficiencia secundaria puede deberse a una conversión inadecuada del caroteno o a una interferencia en la absorción, el almacenamiento o el transporte de la vitamina A. Las alteraciones hepáticas pueden alterar el almacenamiento de la vitamina en el organismo.

La gravedad de los efectos de la deficiencia de vitamina A está inversamente relacionada con la edad. En los niños el retraso del crecimiento es un signo muy frecuente, pero las lesiones más características se localizan en el ojo (ceguera nocturna por afectación de los bastones).

La suplementación de vitamina A no se debe dar indiscriminadamente debido a su posible toxicidad y al peligro de aparición de efectos teratógenos especialmente en las primeras etapas de la gestación. Se han registrado defectos congénitos en los hijos de mujeres que recibían ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína) para ciertas enfermedades de

la piel durante la gestación. La isotretinoína es un importante teratógeno humano, cuyas anomalías más reseñables son defectos cardíacos, microtia (orejas pequeñas) e hidrocefalia.

Durante el embarazo los niveles séricos de esta vitamina a penas se ven modificados. En general la ingesta de vitamina A aportada en una dieta equilibrada es suficiente para cubrir las necesidades de la gestación. No se recomienda la suplementación por considerarla peligrosa.

VITAMINA K

La vitamina K, también conocida como fitomenadiona, es un grupo derivado de 2-metil-naftoquinonas. Se trata de una vitamina lipofílica, es decir, se solubiliza en lípidos.

Aparece en la naturaleza de dos formas:

- vitamina K1 (fitoquinona) en las plantas. Esta forma es la que con mayor proporción recibimos a través de la alimentación.
- vitamina K2 (menaquinonas) que aparecen en algunos productos lácteos especialmente aquellos fermentados como el queso.

Diferentes estudios ponen de manifiesto la capacidad de ciertas bacterias intestinales de transformar la forma K1 en K2, sin embargo, parece necesario el aporte en dieta de las menaquinonas ya que la concentración de K2 obtenida a través de bacterias sería muy baja y su función se vería comprometida.

La Vitamina K está involucrada en la carboxilación de ciertos residuos glutámicos de proteínas a ácido gamma-carboxiglutamatos (abreviado como Gla-residuos).

Hasta el momento se han descubierto 14 proteínas humanas con dominio Gla y se sabe que juegan un papel clave en la regulación de tres procesos fisiológicos:

- Factores de coagulación: protrombina (factor II), factores VII, IX, X, así como también proteína C, proteína S y proteína Z (proteínas anticoagulantes).

- Metabolismo Óseo: osteocalcina, también llamada proteína-Gla ósea, y proteína gla de la matriz. Desempeña un papel fundamental en la mineralización del hueso.

- Biología Vascular.

La Vitamina K se encuentra en vegetales de hoja verde oscura, como la espinaca y lechuga, y otros como col rizada, coliflor, brócoli, col de Bruselas, aguacate, germen de trigo, alimentos orgánicos, cereales, algunas frutas, como el kiwi, cambur o bananas, carnes, leche de vaca y otros productos de consumo diario como huevos y productos de soya. Dos cucharadas de perejil contienen 153% de la cantidad recomendada de Vitamina K. El aceite de oliva contiene una gran cantidad de Vitamina k.

Por todo lo anteriormente expuesto un déficit de esta vitamina supone riesgo de hemorragias, calcificación del cartílago y severa malformación del desarrollo óseo o deposición de sales de calcio insoluble en las paredes de los vasos arteriales. La deposición de calcio en tejidos blandos, incluyendo paredes arteriales, es muy común, especialmente en aquellos que sufren arterioesclerosis, sugiriendo que la deficiencia de vitamina K es más común de lo que previamente se pensaba.

Algunas investigaciones recientes ponen de manifiesto que el consumo de una dieta rica en vitamina K supone un beneficio significativo en la prevención de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la arterioesclerosis.

La *Guía de Práctica Clínica de Atención en el Embarazo y Puerperio* emitida por el Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad en el año 2014 recomienda la administración intramuscular de inyecciones de vitamina K en recién nacidos como profilaxis de la enfermedad hemorrágica. Se sabe que el recién nacido tiene unas reservas bajas de dicha vitamina ya que atraviesa con dificultad la placenta. En el caso de que esta vía no se contemple se puede recurrir a la administración oral.

El exceso de vitamina K puede producir un déficit congénito de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Este trastorno, ligado al cromosoma X, se expresa de forma variable en mujeres heterocigotas y de forma completa en varones y mujeres homocigotas.

La manifestación clínica predominante en el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es la anemia hemolítica aguda; fuera de las crisis no existe manifestación clínica alguna, de forma que el déficit puede pasar completamente desapercibido. El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (DG6PDH) es el defecto enzimático más frecuente de los eritrocitos. Se trata de una alteración vinculada a la protección del glóbulo rojo frente al estrés oxidativo.

En los individuos de raza blanca existe una forma clínica consistente en la hemolisis aguda desencadenada por la ingesta de habas (favismo). Este trastorno obedece al efecto oxidante que ejercen ciertas agliconas presentes en estas leguminosas (divicina e isouramilo) sobre los hematíes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

El tratamiento está enfocado hacia la anemización producida, precisando en algunos casos trasfusión de hematíes. El principal cuidado de estos pacientes es el de evitar los desencadenantes conocidos de la hemólisis. El D6GPDH no se ha relacionado con una disminución de la calidad o compromiso de la vida de estos pacientes.

2.3.6. OLIGOELEMENTOS

La palabra oligoelementos hace referencia a una serie de bioelementos que se encuentran en escasa concentración en el organismo humano. Se sabe que tanto un exceso de los mismos como su déficit pueden acarrear serios problemas para el organismo. Por su relevancia vamos a tratar el zinc, el selenio y el yodo.

Zinc

El zinc es un oligoelemento esencial y que por tanto ha de estar incluido en nuestra dieta diaria. Se trata del segundo oligoelemento por su cantidad total en el organismo, siendo superado únicamente por el hierro.

Tanto el Zn, como el Cu y el Se intervienen en procesos bioquímicos necesarios para el desarrollo de la vida:

- Respiración celular.

- Reproducción de ADN y ARN.
- Mantenimiento de la integridad de la membrana celular.
- Eliminación de radicales libres.

Actúa como cofactor y como integrante de al menos 200 enzimas: aldolasas, deshidrogenasas, esterasas, peptidasas, fosfatasa alcalina, anhidrasa carbónica, superóxido-dismutasa y ADN y ARN polimerasas. Por tanto, está implicado en el metabolismo energético y de los hidratos de carbono, en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas, en procesos biosintéticos de ácidos nucleicos y compuestos hemo, en el transporte de CO2, etc.

La presencia de zinc es amplia en los alimentos y bebidas que consumimos, sin embargo, su concentración es bastante baja por lo general.

La mejor fuente de este mineral está en los mariscos (ostras y crustáceos), le siguen las carnes rojas, derivados lácteos, huevos, cereales integrales y leguminosas.

El refinado de cereales puede disminuir la concentración de este mineral de un 20 a un 80%. Esta circunstancia unida a que la biodisponibilidad del Zn en alimentos vegetales es inferior y que existe la presencia de fitatos que comprometen su absorción, hacen que haya de tenerse muy en cuenta en dietas vegetarianas estrictas.

La biodisponibilidad aumenta sustancialmente en alimentos de origen animal en los que dicho mineral se haya asociado a proteínas y ácidos nucleicos.

El Zn tiene importantes acciones en la embriogénesis, crecimiento y desarrollo del feto. Su déficit se ha asociado a anomalías congénitas, abortos, retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad y bajo peso al nacer.

Durante la embriogénesis el Zn es esencial en la expresión de genes, interviene en el funcionamiento del ADN. No menos importante es su acción de contrarrestar las especies reactivas del oxígeno minimizando el daño oxidante.

Hurley y Swenerton (1966) demostraron que las ratas preñadas con déficit de cinc, presentaban una alta incidencia de abortos y de recién nácidos con crecimiento

intrauterino retardado y malformaciones congénitas. La carencia de zinc impide que la célula se divida normalmente, dificultando el proceso de mitosis.

La mayor parte de los autores encuentran que las deficiencias severas de zinc durante la organogénesis fetal causan numerosas anomalías congénitas que afectan a casi todos los órganos.

Yodo

Este elemento, aunque en cantidades pequeñas, es necesario para la vida animal y vegetal. En los mamíferos el yodo se encuentra en la glándula tiroides, allí se convierte en tiroxina y yodotiroxinas. La glándula secreta tiroxina. El déficit de yodo produce bocio y mixedema. En el caso que se produzca déficit de este elemento durante la infancia puede producir cretinismo lo que conlleva retraso mental y físico.

Podemos resumir las funciones de yodo en nuestro organismo:

- Constituyente esencial de hormonas tiroideas.
- Interviene en el crecimiento.
- Mejora la agilidad mental.
- Participa en el funcionamiento celular.
- Interviene en procesos neuromusculares.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel decisivo en el metabolismo de las células del organismo, en el proceso inicial de crecimiento y en el desarrollo de la mayor parte de los órganos, sobre todo el cerebro. El desarrollo cerebral en los seres humanos transcurre desde la vida fetal hasta el tercer año postnatal, por lo que un déficit puede condicionar un retraso o alteraciones irreversibles en el desarrollo cerebral.

Se pueden resumir las consecuencias de la deficiencia de yodo durante el embarazo:

- Aumenta la probabilidad de abortos.
- Aumenta la mortalidad neonatal.
- Aumenta la posibilidad de malformaciones congénitas.
- Aparece la posibilidad de sordomudez o ceguera en el niño.

- Aumenta la posibilidad de retraso mental que puede llegar a ser severo e irreversible.

La deficiencia de yodo constituye la causa individual más significativa en el mundo de lesión cerebral previsible y de retraso mental, ya que el déficit materno grave retrasa el crecimiento y desarrollo cerebral del feto. Las anormalidades funcionales del tiroides neonatal y sus consecuencias neurológicas y de retraso mental pueden prevenirse corrigiendo la deficiencia de yodo en las madres antes o durante el embarazo.

Los alimentos que naturalmente pueden ser una fuente de yodo son:

- El pescado, algas marinas, mariscos.
- Algunos productos lácteos como leche, yogur y queso.

La yodación de la sal de cocina y de mesa ha demostrado que es un método sencillo, barato y eficaz para corregir el déficit y ha permitido erradicar la enfermedad en diversas áreas del mundo. En este sentido, solo destacar debido al aumento en su consumo, que las sales especiales como sal del Himalaya, flor de sal, sal de kosher, no suelen estar yodadas.

Las mujeres embarazadas aumentan sus requerimientos de yodo en un 50% de modo que se cubran las necesidades del feto. Distintos estudios que se han realizado parecen poner de manifiesto la necesidad de suplementar con yodo a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. De hecho, las recomendaciones incluyen también a aquellas mujeres que planifican el embarazo. En 2005 el Ministerio de Sanidad autorizó y financió la comercialización de suplementos de yoduro potásico como prevención de estados deficientes de yodo.

Selenio

Constituye un elemento esencial necesario para el crecimiento y la reproducción. Su principal función es actuar como protector frente al estrés oxidativo de los radicales libres. De forma natural se encuentra en muchos alimentos y las necesidades diarias recomendadas pueden provenir por tanto de la dieta. La proporción de este oligoelemento en los vegetales viene determinada por la existencia del mismo en el suelo de cultivo y se sabe que aquí es bastante biodisponible. Del mismo modo los

animales que lo contienen dependen de los alimentos que consumen. Por norma general la cantidad en alimentos animales es muy superior a los vegetales, aunque su biodisponibilidad esta algo comprometida. En cualquier caso, es difícil una carencia de selenio, tan sólo se ha descrito en personas sometidas a diálisis renal o algunas personas con VIH.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que una deficiencia de selenio está relacionada con infertilidad (tanto masculina como femenina) y trastornos en el proceso de procreación. Se sabe que dichas deficiencias afectan a una correcta gestación que puede tener como consecuencia abortos espontáneos y daños en los sistemas nervioso e inmune del feto. Una baja concentración en sangre en los primeros meses de la gestación conlleva un bajo peso del bebé al nacer. Sin embargo, no hay datos concluyentes que justifiquen la suplementación por norma general en mujeres gestantes y lactantes. El selenio atraviesa la barrera placentaria y es capaz de pasar a la leche materna.

La carencia de selenio aisladamente, o conjuntamente con la de vitamina E, puede conducir a diferentes trastornos:

- Distrofia muscular de Duchenne: Es un trastorno de herencia ligada al sexo que aparece típicamente en niños de 3 a 7 años en forma de una debilidad muscular proximal. Está causada por una mutación en el locus Xp21.
- Síndrome de Down: La actividad de la superóxido dismutasa es elevada en las células de los pacientes afectados con esta enfermedad genética. La concentración de selenio en los glóbulos rojos es variable según el estudio consultado.

Se han descrito síntomas derivados de un consumo elevado dependiente de la concentración: desde diarrea, irritabilidad, nauseas, erupciones en la piel, problemas del sistema nervioso, etc., a casos más graves como: dificultad para respirar, temblores, alteraciones cardiaca y otras.

2.4. SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

La ingesta de alcohol durante el embarazo es un factor de riesgo que puede comportar:

- Muerte fetal.
- Abortos espontáneos.
- Nacimientos prematuros.
- Retardo de crecimiento intrauterino.
- Bajo peso al nacer.
- Desarrollo de síndrome alcohólico fetal.

Un teratógeno es "aquel agente capaz de producir malformaciones durante el desarrollo prenatal al actuar alterando el crecimiento, la estructura o la función del embrión o feto en desarrollo". El alcohol se encuentra encuadrado dentro de la clasificación de "agentes teratogénicos definitivos" (Shepard 1995) y puede ser causante de tres tipos de problemas:

- Síndrome Alcohólico Fetal (SAF).
- Efectos del Alcohol Sobre el Feto (EAF).
- Síndrome de la Supresión Alcohólica.

El más peligroso es el SAF, que produce un gran número de muertes intrauterinas y malformaciones a nivel de los distintos órganos, cebándose especialmente en el sistema nervioso central y generando retrasos en el crecimiento y aprendizaje. Las personas con este síndrome pueden tener características faciales anormales, problemas de crecimiento y del sistema nervioso central. También pueden tener problemas de aprendizaje, memoria, atención, comunicación, vista o audición. Se considera que por encima de 5g de alcohol al día se producen efectos teratógenos.

Aunque los daños más acusados en el feto debido al alcohol dependen del consumo materno, algunos estudios ponen de manifiesto la importancia que incluso puede tener el consumo paterno de este tóxico en el periodo de la preimplantación.

Es de suponer que los efectos teratógenos del alcohol respondan a varios factores todavía no del todo identificados. De hecho, a iguales cantidades de alcohol

consumido por la madre existen células fetales que mueren, otras disminuyen su proliferación y otras parecen no verse afectadas. Esto nos hace pensar en la distinta vulnerabilidad de las células en función de su variabilidad. Por regla general se habla de muerte celular, reducción de la proliferación, alteraciones de migración, pérdidas de adhesión, alteraciones en la diferenciación y desregulación de los genes

Está demostrado que el alcohol disminuye el flujo sanguíneo a través del cordón umbilical, reduce el transporte de alimentos de la madre al feto y la división celular. El alcohol cruza fácilmente la placenta y llega a alcanzar en sangre fetal y líquido amniótico niveles más altos que en la sangre materna que además permanecen en su organismo más tiempo ya que está menos preparado para eliminarlo.

La ingesta crónica de alcohol en la gestación produce importantes cambios en el feto, que van desde un retraso en su crecimiento hasta grandes alteraciones en su histología hepática. Se sabe que si el consumo de alcohol tiene lugar durante las primeras 14 semanas puede afectar a una gran cantidad de órganos, mientras que si es posterior afecta principalmente al crecimiento fetal.

El único tratamiento es la prevención y detección precoz de madres alcohólicas erradicando por completo la sustancia tóxica para que no afecte al feto, sobre todo en la etapa de formación. Todos los trastornos del espectro alcohólico fetal se pueden prevenir en su totalidad si la mujer no consume bebidas alcohólicas durante el embarazo, de lo contrario la aparición de estos trastornos son de por vida, tan solo una detección temprana puede mejorarlos.

2.5. OBESIDAD

La Organización Mundial de la Salud ha definido la obesidad como la epidemia de nuestro siglo. La obesidad es un problema emergente en los últimos años y con una gran repercusión en la salud de la población, no en vano su prevalencia es tan alta que alcanza valores de una pandemia.

En 1962, James V. Neel, el famoso genetista de la Universidad de Michigan propuso que la selección natural presionó a nuestros ancestros distantes a adquirir "genes de economía" que permitieran almacenar grasa en la época de abundancia con el fin de mantener la especie en períodos de penuria. Durante largo tiempo se ha evidenciado que la tendencia a ganar peso es familiar y los diversos estudios disponibles muestran que los factores genéticos por sí solos controlan el índice de masa corporal hasta en un 80%; sobre esta base genética, la cual parece ser definitivamente de carácter multifactorial, inciden los variados factores ambientales que favorecen la expresión del fenotipo correspondiente.

El riesgo estadístico de obesidad, que es menor del 10% cuando los padres no son obesos, se eleva a más del 40% cuando uno de los dos lo es y al 80% si ambos lo son. La realidad del componente genético y predisposicional es corroborada por el hecho de que los gemelos univitelinos no suelen tener diferencias de peso mayores de 1 kg, cuando viven en condiciones de vida similares, o de 3 kg cuando la forma de vivir difiere. En parte, este fenómeno puede depender del hábito de alimentación adquirido en la infancia, pero se cree que su causa fundamental es genética. Otro argumento que apoya este factor etiopatogénico de la obesidad es la ausencia de correlación entre el peso de los padres y los hijos cuando éstos son adoptivos.

Un "gen de obesidad" puede ser cualquier gen que codifique una proteína comprometida en las funciones diferenciales del adipocito o de sus sistemas de regulación homeostática. Así, la inactivación parcial o completa de un gen que codifique un factor de saciedad relacionado con el tejido adiposo, o el receptor de este factor, impediría o eliminaría la capacidad del sistema nervioso central para responder al incremento de la materia grasa, con una disminución en la ingesta energética.

La naturaleza poligénica de la mayoría de los casos de la obesidad humana y el impacto de las variables ambientales sobre la composición corporal impiden la identificación directa de los genes de la obesidad en los humanos. Ante esta dificultad, la disponibilidad del modelo de la obesidad en roedores y el conocimiento de la correspondencia entre los mapas genómicos del ratón y el hombre han permitido un progreso rápido y creciente en esta área. Algunos estudios en varios modelos de roedores mostraron que el contenido aumentado de grasa corporal aún continúa cuando

se previene la hiperfagia. Esto sugiere que ciertos efectos metabólicos de dietas ricas en grasa, independientemente de la hiperfagia, podrían estar también contribuyendo a la obesidad inducida por este tipo de dietas. Está claro también en estos estudios que los factores genéticos modulan significativamente la respuesta corporal a las dietas con alta energía proveniente de grasas. Al contrario que en los estudios con animales, los estudios con humanos que han examinado la relación entre el contenido en grasa de la dieta y la grasa corporal no son concluyentes. Las limitaciones de los estudios estadísticos, la falta de datos controlados de alimentación y la importancia de la variación genética explican la ausencia de evidencias concluyentes.

2.6. GENES MENDELIANOS IDENTIFICADOS DE MAYOR RELEVANCIA

2.6.1. GEN OBESE

Codifica la leptina, factor de saciedad circulante producido por el adipocito. El fenotipo mutante homocigótico (ob/ob) genera una proteína truncada inactiva. Su secreción es regulada por la insulina (activador) y el sistema simpático (inactivador), especialmente los receptores adrenérgicos de tipo beta3.

Las células grasas de los depósitos subcutáneos expresan más leptina, la cual juega un importante papel en la regulación del peso corporal.

2.6.2. GEN DIABETES (DB)

Este codifica la proteína receptora de la leptina (Ob/R), perteneciente a la familia de receptores de citoquinas asociados a tirosinaquinasas, clase I. Sus mutaciones generan un fenómeno similar al ob/ob. En la obesidad, la excesiva acumulación de grasa intraabdominal se ha asociado con hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hiperlipemia, y por tanto también con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. Aunque los mecanismos responsables de esta asociación aún no se conocen bien, pueden estar implicados diversos factores.

2.6.3. GEN AGOUTI

Su producto normal antagoniza y regula la interacción entre la hormona melanoestimulante y su receptor en el melanocito. Su mutación se identifica por obesidad, resistencia a la insulina y color amarillo del ratón.

2.6.4. GEN FAT

Dicho gen codifica una carboxipeptidasa E. Su mutación impide el procesamiento normal de la insulina, originando, por lo tanto, hiperpro-insulinemia y obesidad.

2.6.5. GEN TUBBY

Su función proteica no se conoce aún. Su mutación da origen a degeneración retiniana, pérdida de audición neurosensorial y obesidad.

Los estudios de estos genes pueden proporcionar evidencia adicional a la genética de la obesidad, pero el mejor modelo debe incorporar los hallazgos de otros, dentro del concepto de la multifactorialidad y la interacción poligénica.

Dentro de otros candidatos tenemos el gen que codifica el receptor beta-adrenérgico tipo 3 (BAR3), el principal receptor involucrado en la regulación de la termogénesis y la lipólisis en el tejido adiposo pardo y blanco en roedores. Mediante estudios de ligamento genético en humanos se postulan otros genes candidatos del fenotipo de la obesidad. Uno de ellos es el gen de la proopiomelanocortina (POMC) como precursor de la ACTH; la generación de la POMC debe estar regulada por hormonas glucocorticoides, las cuales tienen también un efecto directo sobre la expresión del gen OB, como activadores de su transcripción.

Otro gen candidato es el de la proteína reguladora de la glucoquinasa (GCKR), el cuál desempeña un papel fundamental en la glucólisis anaeróbica. Estos candidatos parecen tener una fuerte influencia sobre los niveles de leptina en el suero.

En cuanto a neuropéptidos, los genes de neuropéptidos Y, de su receptor como factor estimulante del apetito, y los de la urocortina y su receptor, como supresor del apetito, representan puntos de gran interés para futuras investigaciones.

Así mismo el manejo genético de la mitocondria ofrece posibilidades en la explotación de la obesidad, especialmente el conocimiento de las denominadas proteínas desacopladoras termogeninas (UPC, UPC2), involucradas en la regulación de la termogénesis y cuyas mutaciones en el humano seguramente arrojarán mucha luz acerca de la regulación de estos genes y sus proteínas por la dieta.

3. INTERACCIONES NUTRIENTE-NUTRIENTE

En la actualidad se reconoce la importancia de las interrelaciones de los distintos nutrientes con respecto a la absorción, el transporte, la utilización y los requerimientos.

3.1. VITAMINAS

3.1.1. VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Vitamina A: La vitamina A, el β-caroteno, licopeno y posiblemente otros carotenoides protegen las membranas y otras estructuras celulares del daño provocado por los radicales libres y por el oxígeno simple. Aunque se desconoce la función exacta de la vitamina A en el metabolismo del hierro, la deficiencia de esta vitamina produce anemia que se corrige mediante el suplemento con vitamina A, hierro o ambos. Afecta la susceptibilidad a infecciones por efectos específicos o por interacción con el cinc o con proteínas. El cinc más las proteínas actúan como transporte del retinol.

Vitamina D: Favorece la absorción intestinal activa del calcio. Junto con la hormona paratiroidea (PTH), moviliza el calcio desde el hueso e incrementa la reabsorción tubular renal de calcio y fosfato. La deficiencia de la vitamina D en su forma activa inhibe la absorción del calcio.

Vitamina E: Si coexiste carencia de vitamina E con la del selenio, el riesgo de enranciamiento celular es mayor. La vitamina E impide la oxidación de la vitamina A y protege de su carencia, la vitamina C prolonga y refuerza el efecto antioxidante. La gran relación que se reconoce entre la vitamina E y el selenio parece reflejar la presencia de otros sistemas antioxidantes, uno de los cuales contiene una selenoenzima, la glutatión peroxidasa. Una función bien conocida de la vitamina E en los animales, relacionada con su acción antioxidante, es su capacidad de protección frente a diversos metales pesados tóxicos entre los que se encuentran el plomo y mercurio.

Vitamina K: Con la ayuda de la vitamina K1, la osteocalcina liga iones de Ca realizándose normalmente la calcificación ósea. Se estudió el papel de la vitamina K en la osteoporosis.

3.1.2. VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Vitamina C: es un importante antioxidante celular, actúa reforzando los efectos y la duración de la actividad de otros antioxidantes (vitaminas A y E), estas tres vitaminas son sinérgicas. Ha sido suficientemente reconocida su participación para favorecer la absorción del hierro, además bloquea la degradación de la ferritina a hemosiderina, con lo que se asegura un mayor aporte disponible en forma de ferritina. La absorción del hierro no ligado al hemo en la dieta puede estimularse hasta cuatro veces o más mediante la ingestión simultánea de 25 - 75 mg de vitamina C, aunque para que ello sea efectivo ambos productos deben tomarse en la misma comida. La inhibición de la absorción de hierro por los fitatos puede contrarrestarse de forma significativa con ácido ascórbico. En cantidades excesivas reduce la actividad oxidativa y por lo tanto las propiedades funcionales de la ceruloplasmina. Estudios indican que la ingesta de altas concentraciones de ácido ascórbico podría impedir la disponibilidad de cobre para la regulación del metabolismo del colesterol.

Tiamina: actúa de antioxidante y participa en la coenzima responsable del metabolismo de hidratos de carbono y grasas.

Niacina: disminuye los niveles altos de LDL y previene los procesos de arteriosclerosis.

Riboflavina: importante para la síntesis de ácidos grasos esenciales, niacina, noradrenalina, serotonina, histamina y acetilcolina. También participa en muchos enzimas que forman parte del sistema antioxidante.

Vitamina B12: las megadosis (500 mg) de vitamina C pueden afectar adversamente la disponibilidad de la vitamina B12 de los alimentos, de manera que las personas que toman dosis incluso superiores de aquella vitamina (1 g/comida) pueden desarrollar una enfermedad por deficiencia de vitamina B12. El Grupo Roche no logró demostrar que la vitamina C produzca una destrucción de la citada vitamina en los alimentos. Se señaló que ni siquiera la toma de suplementos de vitamina B12 protegería frente a la deficiencia de ésta cuando se ingieren megadosis de vitamina C. La adición de cobre, tiamina y vitamina C a los alimentos animales daba lugar a la conversión de

una cantidad sustancial de la cobalamina contenida en ellos en análogos, algunos de los cuales poseían actividad anti B12 por lo que, teóricamente, podrían empeorar la deficiencia de dicha vitamina.

Piridoxina: la carencia de ácidos grasos esenciales se cura suministrando suplementos de vitamina B6 y viceversa, los ácidos grasos esenciales curan los sistemas cutáneos ocasionados por la carencia de vitamina B6. La suplementación con B6 disminuye los niveles altos de colesterol.

Ácido Fólico: la carencia de folato se acompaña con frecuencia de la de vitamina B12. Es posible que se correlacione el folato y las vitaminas B6 y B12 con enfermedades del corazón a través de sus respectivas funciones en el metabolismo de la homocisteína. El ácido fólico puede disminuir la absorción del cinc.

Biotina: Participa en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas. La carencia provoca aumento del colesterol a nivel hemático. Está en estrecha relación metabólica con el ácido fólico, el ácido pantoténico y la vitamina B12.

3.2. MINERALES

3.2.1. MACROMINERALES

Calcio: en individuos que tienen malabsorción de grasas, la absorción del calcio disminuye debido a la formación de jabones con ácidos grasos. El calcio se combina con el fósforo para formar hidroxiapatita, el compuesto inorgánico más importante presente en los huesos y dientes. La presencia de una cantidad adecuada de calcio, ayuda a eliminar fosfatos, oxalatos y fitatos que se combinarán con el hierro e inhiben su absorción. Es importante la relación calcio - fósforo de la dieta.

Se demostró que el aumento de la cantidad de fósforo ingerida con la dieta favorece la pérdida fecal de calcio, mientras que su efecto sobre las pérdidas urinarias es equivalente, aunque opuesto. Ello explica la conservación del balance de calcio en casi todas las personas sanas que consumen una dieta rica en fósforo.

Aunque las investigaciones realizadas en el último medio siglo establecieron que la ingesta de elevadas cantidades de proteínas en la dieta como nutriente único aumentan la excreción renal de calcio, los estudios epidemiológicos demostraron que estas cantidades elevadas de proteínas dietéticas no ejercen efectos desfavorables sobre el índice de fracturas de cadera.

Algunos estudios, aunque no todos, demuestran que el consumo de dietas ricas en fibras (sobre todo salvado de trigo) puede interferir con la absorción de calcio. Son escasos los datos que respaldan la teoría de que estas dietas produzcan por sí solas una deficiencia de calcio en personas que, por lo demás, toman una dieta equilibrada.

El calcio y el magnesio son antagonistas.

Fósforo: tiene función importante en el metabolismo de carbohidratos y grasas. Forma parte de ácidos nucleicos, algunos lípidos, proteínas e hidratos de carbono, cumple un papel importante en el almacenamiento y utilización de la energía. Un consumo excesivo de fósforo puede inhibir la absorción de magnesio.

Magnesio: es un cofactor esencial para 90 enzimas aproximadamente, dos de estas enzimas (cocarboxilasa y coenzima A) intervienen en la obtención de energía de los alimentos.

Azufre: forma parte de las vitaminas del grupo B y de los aminoácidos azufrados.

Cloro, sodio y potasio: juntos actúan para mantener los líquidos del organismo y el equilibrio electrolítico. El potasio interviene en la síntesis de proteínas.

3.2.2. OLIGOELEMENTOS

Hierro: el metabolismo de las vitaminas B depende del Fe. El Fe oxida las vitaminas A, C y E y acelera la peroxidación de los ácidos grasos de los alimentos y del cuerpo humano. Las enzimas que contienen hierro ayudan a la conversión de los β-carotenos en forma activa de vitamina A. La absorción del hierro se ve favorecida por la presencia de vitamina C, fructosa, ácido cítrico, proteínas de la dieta (proteínas

provenientes de animales y del suero de la leche), lisina, histidina, cisteína, metionina; mientras que los nutrientes que inhiben su absorción son el ácido oxálico, taninos, fitatos, carbonatos, fosfatos, fibra (no celulosa), exceso de otros iones metálicos (Co2, Cu2, Zn2, Cd2, Mn2, Pb2) más la carencia de proteína en la dieta y las elevadas reservas de hierro. El exceso de Fe y de Co dificulta la absorción de Mn.

Cinc: es esencial para la producción de proteínas y el metabolismo de la insulina, los hidratos de carbono, la vitamina A, proteínas y grasas. Una dieta rica en proteínas ayuda a la absorción del cinc al formar quelatos de este mineral con aminoácidos. Dosis altas de cinc pueden alterar la absorción del hierro a partir del sulfato ferroso (la forma en que por lo general se encuentra en los suplementos de vitaminas y minerales). La malnutrición calórico-proteica produce deficiencia de cinc. Se absorbe mejor en presencia de histidina, cisteína, metionina y vitamina C, dificultan su absorción los fitatos, exceso de calcio, fósforo y cadmio.

Cobre: ayuda al organismo a absorber el hierro de los alimentos, una carencia de cobre puede ocasionar anemia. Desempeña un papel fundamental en el metabolismo del hierro y, por lo tanto, en la síntesis de hemoglobina.

La interacción del cobre con otros nutrientes ilustra la inconveniencia de tomar suplementos de vitaminas y minerales que sobrepasen por mucho los niveles establecidos por las RDA. Cantidades de 150 mg/día de cinc inducen a deficiencia de cobre al estimular a las células intestinales a que produzcan más metalotioneína debido a que ésta se une al cobre con mayor avidez que al cinc. La fibra y los fitatos no parecen tener efecto adverso en la absorción del cobre. Dicho mineral favorece la absorción del hierro, aunque su biodisponibilidad se ve limitada por la presencia de cadmio, fosfatos, fibra, vitamina C y bicarbonato cálcico. Resulta discutible que el estado de nutrición del cobre ejerza algún efecto directo en la interconversión de los ácidos grasos, pero hay fuertes evidencias de que su deficiencia induce un aumento de la peroxidación de los lípidos en las membranas celulares.

En ratas se observó una hipercolesterolemia relacionada con la deficiencia de cobre.

Yodo: es necesario para producir las hormonas de la tiroides, las cuales controlan el grado y la eficiencia con que los alimentos se transforman en energía.

Flúor: el fluoruro, junto con la vitamina D y el calcio, aumenta la masa ósea en casos de osteoporosis. Cuando su deficiencia está asociada con un consumo bajo de calcio puede causar osteoporosis.

Cromo: la carencia de cromo disminuye la producción de proteínas y la tolerancia a la glucosa. Ayuda a controlar los niveles de grasa y colesterol en la sangre, una deficiencia de este mineral puede ocasionar niveles altos de colesterol sanguíneo. Interviene en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, ayudando a la absorción del hierro. La quelación del mineral (con fitatos) puede modificar su disponibilidad.

Cobalto: forma parte de la vitamina B12. La absorción de cobalto aumenta en pacientes con ingesta deficiente de hierro, con cirrosis portal con sobrecarga de hierro y hemocromatosis idiopática. Fe y Co compiten por los sitios de unión para la absorción.

Selenio: la vitamina E completa los efectos protectores del selenio y participa en la destrucción de los radicales libres. Interviene en el metabolismo de los lípidos. Es importante en la absorción del yodo a través de su presencia en una enzima responsable en la formación de triyodotironina.

Manganeso: es esencial en el metabolismo de las grasas e hidratos de carbono, para la producción de las hormonas tiroideas y en la producción de colesterol e insulina. Así mismo, es necesario para la utilización de la vitamina E. La absorción del manganeso se relaciona con la ferritina plasmática, pero no con la concentración sérica del hierro.

Molibdeno: resulta necesario para las enzimas relacionadas con la producción de ADN y ARN, así como para las que intervienen al producir energía de las grasas y liberar el hierro de los depósitos del organismo. Es necesario para la producción de ácido úrico.

Boro:su carencia desempeña un papel determinante en la osteoporosis.

3.3. INTERACCIONES NUTRIENTE-NUTRIENTE Y EFECTOS EN LA INMUNIDAD

Vitamina E y selenio: estudios en cerdos relatan las interacciones entre la vitamina E dietaria y el selenio con respecto a la resistencia a las enfermedades infecciosas.

Aunque el selenio permite disponer de la vitamina E y viceversa, cuando ambos no están presentes en niveles adecuados la función inmune está más severamente disminuida que cuando uno de ellos se encuentra en cantidades deficientes.

Vitamina E y C: estudios sugieren que la suplementación con ambas vitaminas puede ser efectiva para minimizar la quimioterapia y radioterapia necesarias para el tratamiento de pacientes con cáncer.

Vitamina E y A: aunque se observó que la suplementación con ambas incrementa la producción de anticuerpos y la fagocitosis, cuando cada una era incrementada sola la función inmune era menor. Este efecto puede ocurrir por la supresión de la absorción gastrointestinal y de las reservas tisulares de vitamina E al haber altos niveles de vitamina A. Otros estudios demuestran que la suplementación con vitamina E aparentemente interfiere con la vitamina A. La actividad bactericida de los neutrófilos se suprime con la suplementación de estas vitaminas.

Vitamina A y D: se sabe que tienen efecto sobre la maduración y diferenciación de los monocitos. Aunque estudios realizados demuestran un aparente antagonismo entre las dos vitaminas.

Ácidos grasos y vitamina E: la inmunosupresión asociada a los ácidos grasos, principalmente poliinsaturados, puede ser beneficiosa en aquellas condiciones que involucran una sobreactividad de la respuesta inmune tales como la artritis reumatoidea o la psoriasis, pero esto no es deseable en otras circunstancias.

Ácidos grasos y vitamina A: la deficiencia de vitamina A incrementa el peso del tumor; la deficiencia de ácidos grasos sólo protege contra la formación del tumor.

4. SUPLEMENTOS ALIMENTARIOS

En los productos que consumimos diariamente se encuentran todas las sustancias que necesitamos, pero en ocasiones se llevan a cabo grandes esfuerzos físicos y mentales, períodos de crecimiento, etc. que exigen aportes suplementarios, éstos se venden en farmacias y en tiendas de productos dietéticos. Estos suplementos pueden ser beneficiosos para la salud, pero es importante conocerlos porque también pueden entrañar riesgos.

4.1. ENTRE LOS DISTINTOS PRODUCTOS PODEMOS MENCIONAR:

Miel: la sabiduría popular y la leyenda le atribuyen cualidades nutritivas y saludables únicas. Se ha dicho que es un afrodisíaco y el elixir de la juventud. Se considera un alimento energético sano, sus componentes químicos conocidos no explican por completo su contribución a la salud y equilibrio general. Contiene menos calorías que el azúcar y es pobre en proteínas, aunque bastante biodisponibles. Contiene glucosa, levulosa y un poco de dextrosa y sacarosa. Es rica en algunos minerales como fósforo, calcio, cobre y hierro, pero su riqueza en vitaminas no es muy alta (posee provitamina A, E, K y trazas de vitaminas C, B y PP). Cuanto más clara es la miel, mayor es la proporción de fructosa. Es un buen sustituto del azúcar y se puede incorporar en la dieta desde el primer año de vida. Se recomienda no usarla en bebés menores de 12 meses por el potencial riesgo de botulismo. Es un excelente regulador del sistema nervioso, combate el insomnio y se recomienda en casos de indigestión, también posee efectos tónicos. La miel puede contener toxinas que están en forma natural en las plantas. En cuanto a las interacciones con medicamentos se sabe que el consumo conjunto de miel y fenitoína aumenta la absorción de este medicamento y por tanto sus efectos farmacológicos y adversos. Habrá que tenerla en cuenta en pacientes que consuman medicamentos antiagregantes y anticoagulantes ya que la miel puede retardar la coagulación de la sangre. Pacientes consumidores de plantas medicinales

como ajo, jengibre, ginkgo, panax ginseng, pueden ver aumentado el riesgo de hemorragia al tomar también miel.

Ginseng: según la Farmacopea Española se utiliza la raíz desecada de Panax ginseng (planta herbácea de hojas palmatilobuladas, flores blancas y frutos rojos). Es un remedio antiguo que en los últimos años ha alcanzado un auge considerable al atribuírsele gran cantidad de beneficios medicinales. Se le atribuyen indicaciones en astenia, es adaptógeno y se recomienda en procesos de agotamiento mental. Es importante conocer si es blanco o rojo y su riqueza en ginsenósidos (principio activo), de acuerdo con las garantías de origen. Se presenta en forma de cápsulas, comprimidos, jarabes, etc. Se considera un revitalizante y energético natural que actúa sobre el rendimiento físico e intelectual. Se descubrió que en algunos preparados no va la cantidad de ginseng que proclaman o que se utilizan plantas similares sin sus propiedades. Contiene vitamina E, carnitina, magnesio, germen de trigo, indispensable para quienes se ven sometidos a una intensa actividad física e intelectual. Sus consumidores aceptan estos productos con unas expectativas beneficiosas, en muchos casos magnificados por la publicidad, sin conocimiento del riesgo para la salud que su consumo puede acarrear.

Según el algoritmo de casualidad que utiliza el Sistema Español de Farmacovigilancia, la reacción adversa descrita se puede clasificar como probable:

a) Existe una relación temporal evidente entre la administración de algunos preparados polivitamínicos que contienen ginseng y la aparición de ginecomastia.
b) Si bien todos los casos de aumento del tamaño de las mamas y/o mastalgia han sido descritos en mujeres y se relacionó con su efecto estrogénico, es de suponer que este mecanismo esté implicado en un caso presentado en un varón de 42 años (consumió durante 3 meses dicho preparado).
c) La ginecomastia desapareció en un mes tras la retirada del producto.

La ausencia de información sobre los efectos adversos conocidos para el ginseng (HTA, nerviosismo, insomnio, erupción cutánea, ginecomastia, mastalgia, sangrado vaginal y aumento de las transaminasas) contrasta con los potenciales efectos beneficiosos que se describen de estos productos en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen ginseng, en la información que se da en la televisión o en

la propaganda que se hace de estas sustancias cuando se venden como productos naturales en centros comerciales. En España, el ginseng está comercializado como medicamento en forma de Panax Ginseng o Ginseng coreano y como Ginseng siberiano, y según los formularios españoles hay 16 medicamentos que lo contienen en su composición.

La descripción de reacciones adversas con hierbas medicinales pone de relieve la necesidad de regular su control y la obligación que tiene la Administración Sanitaria de dar una información fiable de la composición, las indicaciones, los riesgos para la salud y las contraindicaciones de estos productos.

Algas: son auténticas acumuladoras de los elementos contenidos en el agua del mar, principalmente yodo, constituyendo un complemento nutricional importante. Contienen vitaminas (A,B,C…) y minerales (hierro, calcio, magnesio, yodo…). Se le atribuyen propiedades remineralizantes, estimulantes, depurativas y reguladoras. Son ricas en fibra y por tanto aportan grandes beneficios en el tránsito intestinal.

Suelen comercializarse como complemento de dietas de adelgazamiento, esto puede justificarse por su poder saciante, el contenido en grasas saludables y su acción sobre el estreñimiento.

Jalea real: es un producto preparado por las abejas destinado a nutrir las larvas que han de convertirse en reinas, así como a las mismas durante toda su vida. Suele ser de color blanquecino y sabor ácido y áspero. Posee abundantes proteínas (apalbúmina), hidratos de carbono y escasa grasa, vitaminas hidrosolubles (B1, B2, B5, B6, B9) minerales (calcio, potasio, sodio, hierro, zinc, manganeso…). Se recomienda para combatir los estados de fatiga física y el agotamiento. También puede comercializarse como estimulante del apetito. Parece ser beneficiosa para el sistema inmunitario al aumentar la fabricación de anticuerpos. Se vende en ampollas y envasada en frascos de cristal.

Polen: esta "harina amarilla" está formada por millares de pequeños gránulos. Su valor varía según su origen. Junto al azúcar y albuminoides variados, se hallan en él vitaminas del grupo B, PP, C, E y provitamina A, así como diastasas que permiten la

digestión de almidones y azúcares y la utilización de fosfatos por el organismo. También contienen sustancias estrogénicas y bacteriostáticas. Tonifica los vasos sanguíneos, estimula el equilibrio nervioso y es recomendable en estados de agotamiento y depresiones. Es de tener en cuenta en dietas vegetarianas por el alto valor biológico de las proteínas que presenta.

En general se tolera bien, aunque puede producir en algunas personas reacciones alérgicas.

Germen de trigo: se halla en el corazón del grano de trigo y es la parte viva que germina cuando se planta. Contiene proteínas, provitamina A, complejo B y vitamina E. Se le relaciona con la prevención de algunas enfermedades cardiovasculares y con la captura de radicales libres debido a su gran poder antioxidante.

Perlas de ajo: el ajo es rico en vitaminas y minerales, se le asocia a la vitamina P y la clorofila resultando un compuesto que permite mejorar la circulación sanguínea y la protección capilar. La Agencia Europea del Medicamento dice que, aunque no existe información concluyente para determinar una indicación pueden establecerse dos usos tradicionales: prevención de aterosclerosis y ayudante a la prevención del resfriado común. Hay estudios que sugieren que el consumo de este suplemento puede producir reducciones en el colesterol total, triglicéridos, LDL, actividad plaquetaria y rigidez de las arterias.

Salvado de trigo: como el germen del trigo, es una parte del grano de trigo que se incluía en el pan, pero en la actualidad se separa de la harina blanca. Es la capa fibrosa exterior del grano y suministra fibra. Puede tomarse como tal o con cereales, sopas y otros líquidos. Su uso como regulador del tránsito intestinal queda manifestado por su alto contenido en fibra. Tiene efecto protector frente a algunas enfermedades cardiovasculares, cáncer colorrectal, obesidad, estreñimiento y enfermedad diverticular.

Lecitina: la soja es su principal fuente, pero la contienen también otros aceites vegetales si no han sido refinados, los huevos e incluso el germen de trigo, el pan y las harinas integrales. La lecitina es una grasa no saturada que se utiliza para reducir el nivel de colesterol en sangre y por tanto disminuir el riesgo de enfermedad coronaria. Se

le atribuyen efectos antioxidantes y su contenido en fosfatidilcolina justifica sus beneficios sobre las capacidades cognitivas (aprendizaje, memoria…).

Levadura de cerveza: está formada por hongos y es utilizada hace 2.000 años como depurativo. Es rica en proteínas y vitaminas, sobre todo del grupo B. Se recomienda en casos de colesterol alto, aunque se investiga en ciertos casos por prevención de algunos tipos de cáncer. Entre sus aplicaciones se encuentran: combate la anemia, regenera la flora bacteriana, posee un alto poder depurativo, mejora el estado de piel y cabello, potencia las defensas naturales y está muy indicada en dietas vegetarianas por su contenido en proteínas.

Alfalfa: se cultiva más comúnmente como alimento para el ganado, no obstante, en humanos está aumentando su consumo. Excelente alimento, aporta vitamina K que previene hemorragias y actúa como diurético. Su alto contenido en vitamina K podría disminuir el efecto de la Warfarina. Puede comprometer la absorción de hierro y de vitamina E.

Algas marinas y fucus: asocian fuentes de yodo orgánico que participa en la eliminación de grasas. De gran utilidad para la reducción de peso corporal. El consumo vía oral de fucus vesiculosus debe ser tenido en cuenta en problemas de tiroides por su alto contenido en yodo. Se recomienda dejar de tomar al menos 2 semanas antes de someterse a una cirugía para evitar sangrados adicionales ya que retarda la coagulación de la sangre.

Cartílago de tiburón: utilizado tradicionalmente en procesos degenerativos de las articulaciones, sin embargo, no hay estudios concluyentes que le atribuyan tales propiedades. Sí podemos afirmar que es una excelente fuente de calcio y fósforo. No hay que menospreciar sus potenciales efectos adversos: náuseas, mareos, vómitos, estreñimiento… Parece ser que contiene una neurotoxina denominada BMAA que se asocia a la enfermedad de Alzheimer y a otros trastornos neurológicos como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Extractos de hierbas de hisopo: favorece la disminución de grasa colaborando por lo tanto en los regímenes para disminuir de peso. Aunque son muchos los usos que

se le han dado: distintas alteraciones intestinales, resfriados, dolor de garganta, asma…, lo cierto es que no hay suficientes estudios concluyentes. Distintas investigaciones en 2014 pusieron de manifiesto la posible efectividad de las hierbas de la familia *Lamiaceae*, a la que pertenece el hisopo, en la destrucción de células cancerosas en estudios no humanos. Del mismo modo podría ser eficaz en tratamientos destinados a tratar la úlcera. Actúa mejorando la inflamación, el estrés oxidativo y la respuesta alérgica, de ahí su uso en el asma y las propiedades antienvejecimiento de la piel estabilizando los radicales libres.

Goldfish diet: contiene fibra dietaria, yodo, vitamina C, B6 y E, asegura una importante ayuda en la pérdida de peso.

Guaraná plus: el guaraná es un arbusto del Amazonas. Energizante natural potenciado con polen, disminuye la fatiga física y mental. Sus semillas contienen cafeína. El farmacéutico debe desaconsejar su consumo por la noche ya que puede producir episodios de insomnio.

A estos productos se podrían añadir otros como los cócteles de cereales, los complejos para deportistas, los batidos adelgazantes, galletas integrales, etc., no son fórmulas mágicas, no hacen milagros, pero pueden resultar beneficiosas.

Todos estos suplementos dietarios son vendidos en herbolarios sin ningún control, engañando al consumidor con una información que hace más mención al charlatanismo en la nutrición que a una propia realidad. Los nutrientes que estos charlatanes dicen tener en mayor cantidad y calidad sus productos también se pueden obtener consumiendo una alimentación variada, equilibrada, suficiente, completa y balanceada, siendo éstos mejor absorbidos por el organismo.

El uso y consumo de los mal llamados “productos naturales” se está extendiendo cada vez más. Habrá que ser muy prudentes ante estas orientaciones, ya que no siempre se dispone de evidencias que las apoye y, por otro lado, ni siquiera la experiencia clínica de las personas que las predican es fiable. Estos productos que se anuncian naturales están lejos de ser inocuos. Un producto llamado Dietakes®, adquirido en una herboristería, contenía litio. Las sales de litio (acetato, carbonato, citrato,

monoglutamato o sulfato) se utilizan en psiquiatría desde la década de los 50 en el tratamiento y profilaxis de los trastornos afectivos, pero su uso durante el embarazo se ha asociado con malformaciones fetales.

4.2. MEGAVITAMINOTERAPIA

No es un término específico, pero implica la administración de cantidades muy grandes de alguna vitamina. Las dosis excesivas de vitaminas no cumplen objetivos nutricionales adicionales, pero pueden tener un efecto farmacológico o tóxico. Aunque varios autores advierten contra el uso irresponsable de la terapia megavitamínica en diversas enfermedades, existen unos pocos síndromes clínicos que son corregidos o aliviados por dosis grandes de vitaminas específicas.

La promoción de vitaminas, de suplementos minerales y de alimentos dietéticos especiales hace que sean adquiridos por millones de personas que los necesitan poco.

Algunos ejemplos de complejos vitamínicos, expendidos en farmacias se presentan a continuación:

- **Vitamina A:** Protege la piel de los efectos del sol, propicia el bronceado y actúa beneficiosamente sobre la visión.
- **Vitamina C:** Acción antiinfecciosa elevando las defensas del organismo para prevenir resfriados y actúa como antioxidante.
- **Vitamina E:** Antioxidante natural que actúa sobre los radicales libres.

En general, el consumo exagerado de vitaminas hidrosolubles va a tener pocos efectos adversos ya que éstas se excretan con facilidad, sin embargo, las vitaminas A, E, K y D (liposolubles) tienden a acumularse y por tanto los efectos adversos pueden ser serios. En este sentido un exceso de vitamina A puede ser causa de: dolor de cabeza, fatiga, nistagmo (movimiento incontrolado e involuntario de los ojos), descamación de la piel, problemas óseos… Algunos estudios recientes han detectado hipervitaminosis D y se ha asociado a altas concentraciones de calcio en plasma y por tanto excitabilidad en el sistema nervioso. También se han descrito otros síntomas como dolor de cabeza, fatiga, retraso de crecimiento, diarrea…

El exceso de vitamina K1 puede producir desde leve rubor facial hasta disnea que puede derivar en la muerte del paciente. Una hipervitaminosis K2 en recién nácidos puede producir parálisis cerebral, problemas hemolíticos en niños y diversos daños hepáticos.

La publicidad juega un importante papel en la moderna economía, puesto que con ella se dan a conocer los productos y sus cualidades con el objeto de intensificar su venta y consumo. Es importante consultar con un especialista ante cualquier efecto adverso tras el consumo de estos suplementos, advertir al farmacéutico del consumo concomitante de medicamentos y/o hierbas medicinales a fin de evitar interacciones indeseadas.

5. INTERACCIÓN NUTRIENTE-FÁRMACO

5.1. INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos a los que se ha concedido muy poca importancia en la práctica diaria de los médicos es el de interacciones de fármaco y nutrimentos. Los efectos terapéuticos o adversos de los medicamentos deterioran el estado nutricional, o, por el contrario, este último puede disminuir la eficacia de los fármacos o incrementar su toxicidad.

En Estados Unidos, *The joint commission on Accreditation of Healhcare Organizations* ha impuesto responsabilidades a farmacéuticos, dietistas y enfermeras para la vigilancia y prevención de intervenciones farmaconutricionales; esta mayor responsabilidad fue definida en el estándar VI de *Standars for Dietetic Services en Accreditation Manual for Hospital*.

Las interacciones pueden afectar tanto al medicamento como al alimento y comprometer el estado nutricional del paciente o la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico. El profesional sanitario debe velar por la prevención de estas interacciones y por tanto asegurar el uso adecuado de medicamentos que contribuya de este modo a la mayor calidad de vida del paciente.

Una interacción entre un alimento y un medicamento puede definirse como:

- Alteración del nutriente debido a la administración simultánea o anterior de un medicamento.
- Alteración de la eficacia del medicamento por el consumo simultáneo o anterior de un nutriente.
- Alteración tanto de fármaco como de nutriente tras la administración conjunta.

Estas interacciones se ven influenciadas por características como la edad, estado nutricional del paciente, patologías que manifiesta y estado de gravedad de las mismas.

5.2. FACTORES DE RIESGO PARA QUE SURJAN INTERACCIONES

La malnutrición farmacoinducida se observa frecuentemente durante el tratamiento de enfermedades crónicas. Los ancianos están expuestos al riesgo por: una mayor exposición a fármacos frente a cuadros crónicos, una menor eficiencia de la absorción de nutrimentos y una mayor posibilidad de consumo de dietas pobres.

El feto, el lactante y la embarazada también están expuestos a un gran riesgo de interacciones farmaconutricionales y las cantidades necesarias de muchos nutrimentos requeridos son muy grandes.

Los fármacos se administran a menudo a individuos malnutridos incluidos los que tienen enfermedades neoplásicas activas, con anorexia y caquexia notables. La biotransformación y eliminación de los medicamentos puede ser modificada por alteraciones de vías gastrointestinales como vómitos, diarrea, hipoclorhidria, atrofia de mucosa y cambios de la motilidad.

Las alteraciones proteínicas y los cambios en la composición corporal, que son consecuencia de malnutrición, también afectan la biotransformación de los medicamentos al alterar su unión a proteínas, así como el volumen de distribución. La oxidación de medicamentos suele ser normal o aumenta en casos de malnutrición leve o moderada, pero por lo general disminuye cuando hay edema u otros signos de malnutrición profunda. En el caso de fármacos que muestran avidez por proteínas y que son excretados por riñones, la vida media puede ser más breve cuando la hipoalbuminemia es muy intensa ya que el producto medicamentoso es eliminado con mayor rapidez porque no hay proteínas con las que se ligue en el plasma.

Las deficiencias de nutrimentos específicos afectan el metabolismo de medicamentos al influir en el sistema de oxidasa de función mixta. La deficiencia de hierro incrementa la actividad del sistema de oxidasa de función mixta que depende del citocromo P-450 en tanto que la deficiencia de magnesio la disminuye. El selenio y el cromo intervienen en los mecanismos de desintoxicación de cuerpos extraños por parte

del glutation. El cinc también puede ser importante para la función adecuada de enzimas específicas que intervienen en la biotransformación de medicamentos.

La composición corporal es un aspecto importante a considerar para que se produzca la respuesta a los medicamentos. La distribución de productos liposolubles aumenta en el obeso y en el anciano, en quienes la proporción de tejido adiposo/masa corporal magra es mayor que en sujetos jóvenes. La acumulación excesiva de un medicamento y sus metabolitos en tejido adiposo puede hacer que sea más lenta la eliminación y de este modo se incremente la toxicidad.

5.3. EFECTO DE LOS FÁRMACOS EN EL ESTADO Y LAS NECESIDADES NUTRICIONALES

5.3.1. MEDICAMENTOS QUE AFECTAN AL CONSUMO DE ALIMENTOS

La sola presencia de un tumor puede hacer que disminuya la ingestión de diferentes nutrimentos y modalidades terapéuticas como la quimioterapia o la radiación pueden exacerbar todavía más las perturbaciones nutricionales. La administración de cisplatino y otros citotóxicos suele causar náuseas, vómitos y menor ingesta de alimentos. Algunos fármacos alteran el sentido del gusto (disgeusia); aminoran la agudeza de dicho sentido (hipogeusia) o dejan un regusto desagradable.

Ejemplos de fármacos que alteran o disminuyen el sentido del gusto son: anfetaminas, triazolam, lidocaína, fenilhidantoina, probucol y benzocaína.

La penicilamina, un quelante de metales, además de causar anorexia hace que disminuyan los niveles de cinc y cobre, lo cual puede ocasionar hipogeusia y disgeusia. Los individuos con deficiencia real o potencial de estos minerales deben recibir suplementos.

En fecha reciente se cuenta con fármacos inocuos para usar por largo tiempo (un año) en el tratamiento de la obesidad como enfermedad crónica que necesita tratamiento dietético y medicamentoso, es el caso de la dexfenfluramina, un agente que libera

serotonina e inhibe la recaptación de la misma. Todavía es punto de controversia la eficacia de la fenilpropanolamina (PPA), ingrediente activo de muchos medicamentos que se obtienen sin receta y son usados para perder peso.

En fecha más reciente, fármacos que ocasionan hiperfagia se utilizan para combatir la malnutrición en dos enfermedades importantes: SIDA y cáncer. El acetato de megestrol se acompaña de incremento del apetito, mayor consumo de alimentos y aumento ponderal resultante en individuos con SIDA, anorexia y cáncer avanzado. El tratamiento con hormona de crecimiento humana ha inducido retención de nitrógeno en individuos catabólicos después de cirugía y quemaduras, por esa razón se experimenta en sujetos con SIDA.

Algunos fármacos de uso común que intensifican el apetito son: antihistamínicos (clorhidrato de ciproheptadina), corticosteroides (cortisona y prednisona), fármacos psicotropos (diazepam, meprobamato, etc.).

5.3.2. FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN DE NUTRIMENTOS

Dado que casi todos los fármacos y nutrimentos se absorben en el intestino delgado, en dicha porción de las vías digestivas son frecuentes las interacciones entre unos y otros. Los efectos específicos reflejan interrelaciones complejas que dependen de la dosis, el horario de administración de comidas y la presencia de enfermedad o malnutrición.

Los catárticos y los laxantes aminoran el tiempo de tránsito y pueden causar esteatorrea, ambos efectos, según algunos señalamientos, causan pérdidas de calcio y de potasio.

La colestiramina, que se utiliza para disminuir la absorción de colesterol, y la neomicina usada para disminuir la flora intestinal secuestran ácidos biliares e inhiben la digestión y la absorción de grasa. Por fortuna, la colestiramina no ejerce efecto alguno en los niveles plasmáticos de vitamina D, calcio o fósforo después de administrarse por largo tiempo (7-10 años).

El empleo de aceite mineral a largo plazo como laxante, al parecer, no interfiere en la absorción de las vitaminas liposolubles A y E, pero disminuye los niveles de ß-caroteno en suero.

La cimetidina, utilizada contra úlceras pépticas, inhibe la secreción de ácido por el estómago y disminuye la absorción de vitamina B12 al disminuir su separación desde fuentes dietéticas.

Los antiácidos también cambian el entorno gastrointestinal al modificar el pH del estómago y quelar minerales para evitar su absorción. El incremento de pH gástrico a un estado más alcalino disminuye la absorción de calcio, hierro, magnesio y cinc.

El abuso de laxantes por largo tiempo lesiona la mucosa intestinal por lo general y ocasiona esteatorrea leve.

La neomicina, al término de seis horas de administrada, causa cambios histológicos en la mucosa intestinal que culminan en la mala absorción reversible de grasas, proteínas, sodio, potasio y calcio.

5.3.3. FÁRMACOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO Y LA EXCRECIÓN DE NUTRIMENTOS

Una antivitamina de uso común es el metotrexato (antagonista del folato), utilizado para tratar la leucemia y la artritis reumatoide. Estudios recientes indican que la administración diaria de suplementos de ácido fólico puede aminorar la toxicidad sin menguar la eficacia, en individuos con artritis reumatoide que reciben metotrexatos en dosis bajas.

La isoniacida, que se utiliza en el tratamiento a largo plazo de la tuberculosis, forma un complejo con la piridoxina e interfiere su metabolismo en varios puntos. Ello culmina con deficiencia de vitamina B6 en algunos sujetos.

Un ejemplo conocido de interacciones farmaconutricionales es el de los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI) y las aminas presoras en los alimentos.

Las aminas biológicamente activas están en forma normal en muchos alimentos (tabla 1), pero rara vez constituyen un peligro porque son desaminadas con gran rapidez por las oxidasas de monoamina y diamina. Sin embargo, la acción de dichas oxidasas es inhibida por fármacos antidepresivos, antimicrobianos, antihipertensivos y antineoplásicos.

Tabla 1: Dieta con restricción de tiramina

Alimentos que no deben consumirse	***Alimentos que pueden consumirse con cautela***	***Alimentos en que no hay pruebas suficientes para restringirlos***
Quesos	Aguacates	Pescados frescos
Pescados ahumados o en salmuera	Frambuesas	Higos enlatados
Carnes no frescas, paté	Salsa de soja	Setas
Chianti y vermut	Chocolate	Pepino
Judías tipo alubias	Vinos tintos, blancos y oporto	Maíz dulce (elote)
Cáscara de banana	Licores destilados	Piña fresca
Extracto de carnes	Cacahuetes	Salsa worcentershire
Extracto de levadura / levadura en cerveza	Yogur y crema hechos con leche no pasteurizada	Aderezos de ensalada
Carnes frías secas		Pan con levadura
Col agria (chucrut)		Pasitas
Cervezas y cerveza de raíz		Jugo de tomate
		Polvo de curry
		Raíz de remolacha
		Dulce de leche cuajada (chongos)
		Huevos pasados por agua
		Coca-Cola
		Galletas dulces (bizcochos ingleses)
		Queso cottage
		Queso crema

La presencia de las aminas presoras no oxidadas ocasiona constricción de vasos sanguíneos e incrementos de la presión arterial. Entre sus síntomas están: taquicardia, dolor retrosternal y cefalea occipital intensa. En casos graves la crisis puede causar hemorragia intracraneal y arritmia e insuficiencias cardiacas.

La D-penicilamina se utiliza para tratar la intoxicación por metales pesados, la enfermedad de Wilson, la cistinuria y la artritis reumatoide al quelarse con el metal

"objetivo". Al mismo tiempo también puede mostrar quelación con otros metales como el zinc y aumentar su excreción por la orina. El etilendiamintetraacetato (EDTA), por vía intravenosa para combatir la intoxicación por plomo, también puede hacer que se excreten por la orina cantidades excesivas de zinc.

El nivel de vitamina K puede disminuir por acción de antibióticos como las cefalosporinas y hacer que se prolonguen los tiempos de protrombina.

Los diuréticos ingeribles como furosemida, ácido etacrínico y triamtereno pueden producir hipercalciuria al disminuir la resorción de calcio, en grado tal que la furosemida se ha utilizado como un fármaco temporal para controlar los síntomas de hipercalcemia. Los diuréticos incrementan la excreción renal de potasio, magnesio y zinc y su empleo por largo tiempo puede ocasionar depleción de tales elementos.

Otra complicación identificada, que conlleva el empleo de agentes quimioterapéuticos, es la hipomagnesemia aguda después de administrar cisplatino. Los suplementos de magnesio entre ciclos terapéuticos pueden bastar para evitar la depleción del mineral sin exponer al paciente a hipermagnesemia, como ocurre en el caso de la insuficiencia renal aguda inducida por cisplatino.

5.3.4. DROGAS DE ABUSO

Las drogas tienen efecto directo sobre el apetito, los efectos de las principales drogas de abuso se recogen en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Efecto de drogas objeto de abuso en el apetito

Anfetaminas	Menor apetito, retraso en la aparición de hambre, desarrollo a tolerancia; el efecto es causado al bloquearse la captación de catecolaminas
Cocaína	Produce inapetencia
Codeína	Inapetencia en el empleo por largo tiempo
Marihuana	Se ha señalado que intensifica el apetito, pero no todos los estudios muestran datos concordantes; quienes fuman dicha hierba parecen tener más posibilidades de perder peso y apetito
Metadona	Pérdida de apetito con el uso constante

5.4. RESUMEN DE ACCIONES RELACIONADAS CON LA NUTRICIÓN PROPIAS DE ALGUNOS FÁRMACOS DE USO COMÚN

5.4.1. ANTICONVULSIVOS

Se ha demostrado que los anticonvulsivantes (AC), como fenilhidantoina, fenobarbital y primidona, inducen deficiencias de ácido fólico, biotina o vitamina D.

5.4.2. ANTICONCEPTIVOS ORALES

Algunas mujeres que ingieren anticonceptivos tienen menores niveles séricos y eritrocíticos de folato con una mayor excreción de ácido formiminoglutámico, metabolito del ácido fólico que se excreta por la orina. Sin embargo, no se justifica en mujeres jóvenes y sanas la suplementación con ácido fólico durante el consumo de anticonceptivos o después de interrumpir su uso. Las mujeres que consumen anticonceptivos con estrógenos tienen elevadas concentraciones sanguíneas de Vit. A.

En animales de laboratorio, los anticonceptivos mencionados estimulan la síntesis hepática de varias proteínas que transportan nutrimentos específicos, de tal manera que surgen mayores concentraciones circulantes de esos últimos. Dichas concentraciones mayores de vitamina A circulante pudieran ser que mermen las reservas de tal vitamina, particularmente en mujeres con malnutrición crónica.

El estado de hierro sérico en consumidoras de anticonceptivos también es mayor que en quienes no lo consumen.

5.4.3. ANTIINFLAMATORIOS

La absorción de calcio disminuye y la excreción de este mineral aumenta al cabo de ocho a diez días de iniciada la corticoterapia.

5.4.4. ANTIHIPERTENSIVOS

Los sujetos hipertensos a menudo ingieren diuréticos que pueden afectar de modo adverso el metabolismo de minerales. La hipopotasemia constituye un peligro en tales pacientes, en particular entre quienes reciben poco potasio por los alimentos y consumen de manera regular laxantes. La depleción de calcio, magnesio y zinc también puede observarse en individuos que reciben diuréticos por largo tiempo.

Los agentes beta-bloqueantes utilizados como antihipertensivos pueden ocasionar incremento de los niveles séricos de triglicéridos y menores concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. Los bloqueadores beta también disminuyen la tolerancia a la glucosa y aminoran la respuesta de los diabéticos a los hipoglucemiantes orales.

También el alimento influye, en muchos aspectos, sobre la absorción del fármaco antihipertensivo metildopa; esta sustancia es un derivado de un aminoácido neutro y como tal se absorbe compitiendo con el resto de aminoácidos.

5.4.5. MEDICAMENTOS UTILIZADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR VIH

La disminución nutricional suele ser un componente importante del SIDA y puede tener enorme impacto en el curso clínico del enfermo. Algunas de las causas de malnutrición proteico-calórica son: incremento de las necesidades metabólicas, menor ingestión de alimentos (consecuencia de anorexia, náuseas o vómitos) y diarrea (a menudo con malabsorción).

Muchos productos utilizados para tratar infecciones, cánceres y SIDA tienen efectos adversos que exacerban dichos problemas y agravan la depleción nutricional. La zidovudina o “retrovir” (AZT o ácido timidina), utilizada para inhibir la réplica de VIH, suele causar náuseas, vómitos y grave anemia megaloblástica (no nutricional) por la menor eritropoyesis.

5.5. MEDIDAS PREVENTIVAS DE INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE

Han de ser tenidas en cuenta sobre todo en aquellas poblaciones más susceptibles: ancianos, mujeres embarazadas, personas de bajo peso corporal, pacientes crónicos con tratamientos de larga duración como cáncer, VIH y pacientes anticoagulados.

Algunas de estas medidas preventivas son:

- Realizar una historia clínica del paciente lo más completa posible de modo que se incluya no sólo la medicación habitual sino también la ingesta de medicamentos sin receta, alimentos, plantas medicinales….
- Tener en cuenta enfermedades que predisponen a estas interacciones como la insuficiencia hepática y renal.
- Intentar minimizar el número de medicamentos a tomar.
- Siempre que se pueda sustituir el fármaco responsable de la interacción por otro del mismo grupo con menor potencial interactivo. Por ejemplo, sustituir la cimetidina por ranitidina.
- Advertir de posibles efectos terapéuticos o tóxicos al adicionar o suprimir fármacos. Controlar posibles efectos tóxicos y/o falta de respuesta.
- Monitorizar al paciente a fin de medir la cantidad de fármaco y su concentración cuando se sospechen interacciones (antiepilépticos, antiarrítmicos e inmunodepresores).
- Informar al paciente de la conveniencia de tomar o no ciertos medicamentos con alimentos, advertir de las interacciones por consumo de alcohol.
- En pacientes polimedicados el paciente deberá ser informado de cuales puede tomar juntos o separados.

Como norma general aconsejaremos:

✓ Cuando haya interacciones en la absorción oral: administrar el medicamento con un vaso de agua con el estómago vacío una hora antes o dos horas después de la

ingesta. Si el medicamento produce molestias gástricas: ingerir con una pequeña cantidad de hidratos de carbono refinados.

- ✓ Cuando haya interacción medicamento-vitamina: valorar la suplementación adecuada y la dosificación del medicamento.

5.6. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE EN PACIENTES CARDIÓPATAS DE EDAD AVANZADA

De modo general, el paciente anciano sobre todo si está institucionalizado, puede sufrir estados más o menos graves de malnutrición que afectan a la eficacia de los medicamentos que consumen. Dichos fármacos pueden ver alterada su farmacocinética (unión a proteínas plasmáticas).

También los estados de deshidratación influyen en la solubilidad del fármaco. Nunca debemos olvidar que además son pacientes por lo general polimedicados.

En el caso de las patologías cardiacas haremos un resumen de las posibles interacciones medicamento-alimento:

- ✓ Ácido acetil salicílico: tomar con alimento para evitar la irritación gastrointestinal.
- ✓ Digoxina: utilizada en arritmias e insuficiencia cardiaca. Se puede tomar en ayunas o con alimentos, teniendo en cuenta que el exceso de fibra puede disminuir su eficacia.
- ✓ Furosemida: es un diurético que debe ser consumido en ayunas.
- ✓ Antihipertensivos antagonistas del calcio; amiodarona (utilizada en arritmias) y las estatinas pueden ver aumentada su eficacia y su toxicidad si se toman con zumo de pomelo.
- ✓ Estatinas (atorvastatina, fluvastatina, simvastatina…) deben ser tomadas en ayunas. Excepto la lovastatina que mejora su biodisponibilidad con los alimentos.
- ✓ $IECA_S$: captopril, enalapril, ramipril…. Evitar consumir sustitutivos de la sal que contengan potasio ya que estos fármacos disminuyen la

eliminación de potasio con lo que pueden aumentar las concentraciones de este elemento en sangre provocando efectos graves.

- ✓ Betabloqueantes: atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol. Administrarlos en ayunas.
- ✓ Anticoagulantes orales: acenocumarol. Evitar dietas ricas en brócoli por disminución del efecto. Exceso de ajo, jengibre, ginseng o regaliz pueden incrementar el sangrado. El consumo excesivo de alcohol potencia su actividad anticoagulante, mientras que la ingesta frecuente de vegetales de hoja verde, aguacate, té verde o hígado de vaca pueden reducir su efecto.

De manera general los pacientes hipertensos y/o diagnosticados de insuficiencia cardiaca deben reducir su consumo de sal. Del mismo modo habrá que controlar el consumo de alcohol ya que puede disminuir de modo grave la tensión arterial.

5.6.1. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE RELACIONADO CON EL CONTROL DE INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (I.C.C.)

El control de I.C.C. en el anciano incluye el uso de glucósidos cardiotónicos para mejorar la contractilidad y el uso de diuréticos para controlar el edema.

La digoxina, podría mostrar niveles erráticos en sangre en los ancianos ya que la absorción de digoxina es enlentecida y reducida por recurrentes ingestas de comida con alto contenido en fibra (hemicelulosa). Los efectos más notables de su uso incluyen náuseas y anorexia, lo cual explica ingestas inadecuadas de comida y el desarrollo de malnutrición calórica-proteica.

Los diuréticos que son usados en el tratamiento de I.C.C. son: furosemida, ácido etacrínico y bumetanida. El ácido etacrínico y furosemida pueden producir anorexia y náuseas, los cuales reducen la ingesta de comida. Estos diuréticos pueden causar depleción de potasio y magnesio. Ellos también incrementan la excreción de calcio en orina y pueden incrementar el porcentaje de desarrollo de osteoporosis.

5.6.2. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE LIGADA AL CONTROL DE HIPERTENSIÓN

El uso prolongado de tiazida no solo produce hipopotasemia, sino también hiperglucemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia.

Los diuréticos ahorradores de potasio pueden contribuir al riesgo de hiperpotasemia cuando son tomados por pacientes ancianos que están tomando suplementos de potasio, sustitutos de sal o fármacos AINES.

Los agentes beta-bloqueantes disponibles actualmente son: propanolol, metoprolol, atenolol, labetalol y pindolol. La biodisponibilidad de propanolol se ve aumentada cuando el fármaco es tomado con comida con alto contenido proteico. El riesgo de prolongada retención en el anciano está relacionado con la hipoalbuminemia.

La hidralazina es un vasodilatador antihipertensivo que se absorbe mejor con la comida. Es un antagonista de la vitamina B6.

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril) producen una reducción de sodio en plasma, pero incrementan el potasio.

5.6.3. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE RELACIONADO CON EL CONTROL DE ARRITMIAS CARDIACAS

Los antagonistas del calcio (nifedipino) producen rubefacción y a veces dolor de cabeza, los cuales son usualmente controlados cuando los fármacos son tomados después de la comida. Ingestas de comida con bajo contenido graso pueden reducir la incidencia de efectos no deseados.

El riesgo de toxicidad de quinidina puede estar relacionado con la ingesta de grandes cantidades de zumo de fruta. Los niveles de quinidina en el plasma están elevados por un aumento en la absorción renal de fármaco, lo cual ocurre cuando el pH urinario es incrementado por zumo de frutas o antiácidos.

5.6.4. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE LIGADO AL CONTROL DE HIPERCOLESTEROLEMIA

La colestiramina y colestipol disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles. La colestiramina se ha demostrado que deprime la absorción de B12 y folato.

5.6.5. INTERACCIÓN FÁRMACO NUTRIENTE EN DIABÉTICOS MAYORES

Los diabéticos que toman suplementos de goma guar se ha visto que padecen un déficit de vitamina A, C, y B12. Sin embargo, no hay evidencia clínica ni bioquímica de deficiencia de esta vitamina en estudios realizados a voluntarios.

La sulfonilurea puede incrementar la necesidad de tiamina.

La anemia por déficit de hierro en diabéticos puede ser debida al uso de AINE para el control del dolor que se produce en la artritis la cual se ve intensificada en pacientes obesos.

Los diabéticos con enfermedad cardiovascular pueden tener ataques de rubefacción debido a ingestas de antagonistas del calcio, como puede ser la nifedipina, que es un vasodilatador. Puede causar menos rubefacción si se toma con las comidas ya que enlentece su absorción, sobre todo si son ricas en carbohidratos. La ingesta de este fármaco con la comida no disminuye la cantidad de fármaco absorbido.

5.7. EFECTO DE LOS ALIMENTOS Y LA NUTRICIÓN EN FARMACOTERAPIA

5.7.1. EFECTO EN LA ABSORCIÓN Y DISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La presencia de alimentos y nutrimentos en la luz intestinal puede disminuir la dosis terapéutica de un medicamento al lentificar la absorción. Como consecuencia, el

producto nunca alcanzará los niveles eficaces en la sangre o los efectos pueden prolongarse, con la absorción lenta actuando como una liberación sostenida.

El consumo de comidas muy abundantes, de alimentos calientes, de productos muy ricos en grasas o muy viscosos retrasan el vaciamiento gástrico.

La absorción de los fármacos depende de su pH y de la duración del vaciamiento gástrico.

El calcio muestra quelación con la tetraciclina y con ello evita su absorción, por lo tanto, los derivados de este fármaco deben ser ingeridos en ausencia de leche, productos lácteos o suplementos de calcio. La ingestión concomitante del hierro disminuye en grado notable la biodisponibilidad de diversos medicamentos como la tetraciclina, penicilina, metildopa y carbidopa. Otros productos importantes como tiroxina y captopril también forman complejos con el hierro.

Un gran consumo de grasas incrementa la absorción de griseofulvina, que puede ser fuertemente liposoluble, tal vez al estimular la secreción de bilis.

Las suspensiones y las soluciones son afectadas en grado menor por los alimentos y los nutrimentos porque no dependen de la velocidad de disolución y pueden pasar del estómago al intestino delgado con mayor facilidad.

5.7.2. EFECTO EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

El metabolismo de los fármacos puede alterarse en estados de deficiencia o manipulación nutricional porque la actividad del sistema oxidasa de función mixta del hígado es influida por cantidades específicas de proteínas, carbohidratos y lípidos. Las deficiencias de nutrimentos como proteínas, tocoferol, retinol, ácidos grasos esenciales, cinc, cobre, selenio y potasio, pueden disminuir la eficacia de sistemas metabolizantes de drogas y fármacos, con ello aminoran su biotransformación. Un exceso de vitaminas puede afectar de forma contraria a las acciones del medicamento. Por ejemplo, una mayor ingesta de piridoxina durante la administración de levodopa puede incrementar su metabolismo y disminuir su efecto terapéutico.

Cuadros como la malnutrición o las hepatopatías disminuyen la albúmina sérica. Otras situaciones que alteran la unión de un fármaco a la albúmina sérica son las comidas con abundante grasa y el ayuno. El efecto neto es la presencia de mayores cantidades de fármaco libre, un efecto farmacológico más intenso y posible toxicidad.

La biodisponibilidad del propanolol aumenta si la persona lo ingiere junto a una comida con abundantes proteínas. Las dietas hiperproteicas aceleran el metabolismo de fármacos al intensificar la actividad del sistema de oxidas de función mixta.

5.7.3. EFECTO EN LA EXCRECIÓN DEL MEDICAMENTO

Una dieta rica en proteínas intensifica la excreción de barbitúricos, teofilina, y fenilhidantoína. La ingestión de grandes cantidades de fibra insoluble intensifica la excreción de compuestos liposolubles. Los fármacos alcalinos, como las anfetaminas, aumentan su eliminación por alimentos que produzcan acidez en la orina; los que ocasionan orina alcalina intensifican la excreción de productos ácidos como el fenobarbital.

5.7.4. INTERACCIONES CON EL ALCOHOL

Las consecuencias varían con arreglo a los efectos farmacológicos de los medicamentos, las dosis y la vía de administración de fármacos, así como el volumen de alcohol consumidos. Las cantidades importantes de alcohol consumidas en muy breve plazo tienden a inhibir el metabolismo de medicamentos y con ello intensifican sus efectos. El consumo de bebidas alcohólicas por largo tiempo puede acelerar el metabolismo de algunos medicamentos y con ello aminorar su acción. Un ejemplo sería la fenilhidantoína, la ingesta de grandes volúmenes de alcohol disminuye la eliminación de dicho barbitúrico porque ambos fármacos compiten por el mismo sistema de oxidasa del hígado, sin embargo, en lo que respecta a los bebedores crónicos en un período de abstinencia aumenta el índice de eliminación de dicho fármaco.

5.8. CONSEJO NUTRICIONAL

Antes de impartir consejo de las interacciones fármaco-alimentarias hay que revisar todos los medicamentos en cuanto a sus posibles efectos. Es importante obtener los antecedentes alimentarios en relación con los medicamentos para identificar el consumo de alcohol, suplementos de vitaminas y minerales, y otros más. Hay que interrogar al enfermo en cuanto a alteraciones del gusto y del peso corporal, apetito, náuseas, diarrea y la presencia de xerostomía. Además de identificar la magnitud de las interacciones farmaconutricionales también es importante considerar la edad del paciente, las dosis del producto y la duración de terapia con algunos medicamentos.

6. BIODISPONIBILIDAD DE MINERALES

6.1. DEFINICIÓN

El concepto de biodisponibilidad es relativamente reciente, si tenemos en cuenta los estudios que, sobre este tema, se han venido desarrollando en los últimos años.

Su origen lo encontramos en unos trabajos farmacológicos, acerca de la fracción de fármaco que se absorbe, realizados por el Dr. Fairweather-Tait.

Anteriormente en 1985, estudiando la eficacia del aporte de diferentes elementos traza por la dieta, se llegó a la conclusión de que ésta no solo dependía de la cantidad presente de dicho elemento en los alimentos en nuestra dieta, sino que además era determinante la fracción de éste que se absorbiera; fue el inicio del concepto actual de biodisponibilidad.

Dos años después, el Dr. Fairweather-Tait definió biodisponibilidad como la fracción del nutriente que se digiere, se absorbe, y metaboliza por vías normales. En definitiva, es la cantidad que puede ser utilizada por el organismo. Este nuevo concepto hacía necesaria la evaluación no solo del contenido mineral de los alimentos, sino de la proporción que realmente puede ser utilizada por el organismo.

En 1989, partiendo de los estudios realizados con anterioridad, el Dr. Bender redefinió el término biodisponibilidad como el porcentaje de nutriente capaz de ser absorbido y disponible para ser almacenado.

El mismo año Southgate define la biodisponibilidad mediante una ecuación.

Biodisponibilidad = D Σ(F/I) T U

- ✓ "D" el porcentaje del elemento que puede transformarse en especies absorbibles.

- ✓ "Σ(F/I)" la relación entre las sustancias que favorecen y las que inhiben la absorción.
- ✓ "T" porcentaje del elemento que es transportado a través de la pared digestiva.
- ✓ "U" porcentaje de elemento transportado que se utiliza.

Hoy día se conoce como biodisponibilidad a la cantidad del mineral que va a ser absorbible y transformable en una forma biológicamente activa.

Cuando nos referimos a los fármacos concretamente, sabemos que la forma farmacéutica va a ser determinante. De modo que las distintas formulaciones de un mismo fármaco pueden tener una biodisponibilidad diferente. Este hecho determina que sea necesario definir tres conceptos: equivalencia química, bioequivalencia y equivalencia terapéutica.

- ✓ Equivalencia química: medicamentos que contienen el mismo principio activo en la misma forma química y son idénticos en potencia y forma de dosificación. Puede haber diferencias en productos inactivos.
- ✓ Bioequivalencia: a la anterior definición añadimos la igualdad en la vía de administración. Por lo que podemos decir que la bioequivalencia supone equivalencia química, sin embargo, no siempre implica equivalencia terapéutica.
- ✓ Equivalencia terapéutica: son medicamentos que además de contener el mismo fármaco producen el mismo efecto y los mismos efectos adversos.

Parece evidente que la forma farmacéutica es determinante en la biodisponibilidad de un fármaco ya que afecta a la liberación del mismo y por tanto a su paso a la circulación y de allí al sitio donde ejerza su función. Tanto la cantidad como la velocidad de liberación del fármaco condicionan la biodisponibilidad del medicamento.

La biodisponibilidad depende de varios factores: la dosis, la vía de administración, unión a proteínas plasmáticas, liposolubilidad….

A continuación, veremos los factores que influyen en la biodisponibilidad de un mineral, muchos de ellos también son determinantes en la de los fármacos. El caso del hierro es muy significativo ya que puede proceder de la dieta, pero en situaciones de anemia ferropénica hemos de administrarlo como medicamento.

6.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD MINERAL

Los factores que influyen en la biodisponibilidad de los elementos traza pueden clasificarse en:

- Factores intrínsecos o fisiológicos
- Factores extrínsecos o dietéticos

En la mayoría de las ocasiones estos factores no actúan de modo independiente, sino que tienen un mecanismo acumulativo.

6.2.1. FACTORES INTRÍNSECOS O FISIOLÓGICOS

Entre los factores intrínsecos cabe destacar:

- La especie animal.

- La edad. Así por ejemplo en la vejez se establece una aclorhidria que disminuye la absorción del calcio contribuyendo a procesos de descalcificación y osteoporosis; mientras que en la etapa de crecimiento aumenta la biodisponibilidad de minerales como el hierro, ya que se necesita este mineral como átomo central de la hemoglobina.

-Sexo. La mujer en periodo de menstruación aumenta la biodisponibilidad del hierro por aumento de sus requerimientos en este mineral.

-Estado fisiológico.

- ✓ A partir del séptimo mes de embarazo aumentan los requerimientos de hierro y por tanto también su biodisponibilidad.

- ✓ En el periodo de lactancia también aumenta la biodisponibilidad.
- ✓ La disminución en la secreción de hormonas sexuales compromete le biodisponibilidad del calcio.

-Estados patológicos y anomalías genéticas.

- ✓ Una situación de hemorragia o anemia puede aumentar la absorción del hierro hasta en un 50%.
- ✓ Situaciones de aclorhidria disminuyen la biodisponibilidad de minerales que requieren un pH ácido para su absorción.
- ✓ Una infección disminuye la biodisponibilidad del hierro.

-La idiosincrasia del individuo. Hay personas que tienen predisposición genética a la osteoporosis, parecer que hay un genotipo de la vitamina D que hace que esos individuos no sinteticen suficiente Vitamina D disminuyendo la biodisponibilidad del calcio.

La reserva corporal en un micro nutriente puede determinar tanto su utilización potencial como la de otros; además el estado nutricional del individuo puede influir en la biodisponibilidad de minerales.

6.2.2. FACTORES EXTRÍNSECOS O DIETÉTICOS

Los más destacados son:

-Aporte total del elemento en la dieta.

-Propiedades físico-químicas.

- ✓ La forma química del mineral va a influir decisivamente en su biodisponibilidad; así el mineral puede aparecer como formas libres (el hierro como Fe^{++} es más biodisponible que el Fe^{+++} y el sulfato ferroso más que el tartrato ferroso) o formando parte de estructuras complejas como la mioglobina.
- ✓ La solubilidad del mineral; se trata de la propiedad más importante, dado que la absorción de un mineral depende de su contacto con la mucosa intestinal. Cuando el mineral forma compuestos insolubles éstos no se van a absorber.
- ✓ Peso molecular o su capacidad de quelación también va a influir en la biodisponibilidad.

- Factores de la composición de la ración alimenticia.
  - ✓ Para una buena biodisponibilidad del calcio es necesario una cierta acidez (pH=5) un contenido proteico del 3- 4% y un contenido en grasas del 3-5%; el alimento ideal donde se dan esas circunstancias es la leche.
  - ✓ Cantidades de grasa superiores al 5% pueden comprometer la biodisponibilidad del calcio por formación de jabones insolubles.
  - ✓ La vitamina C, aminoácidos azufrados y azucares evitan la precipitación del hierro aumentando su biodisponibilidad.
- Propiedades Bioquímicas: Capacidad para competir con otros elementos.

Si consultamos la bibliografía encontraremos muchas interacciones entre minerales; éstas se pueden explicar según la teoría de Hill y Matrone que dice: "Todos los elementos con propiedades físicas y químicas semejantes van a comportarse como antagonistas entre sí al competir por los mismos sitios de unión".

Entre estas interacciones las más conocidas son:

- ✓ El cobre y el zinc sufren fenómenos de competencia por transporte, si no hay cobre en la ración disminuye la biodisponibilidad del hierro; mientras que si hay exceso de cobre igualmente se disminuye la biodisponibilidad.
- ✓ El hierro y el zinc también sufren fenómenos de competencia, de modo que un exceso de hierro puede comprometer la biodisponibilidad del zinc. Un ejemplo de mala suplementación lo encontramos en la fortificación de fórmulas infantiles con hierro, provocando una reducción de la biodisponibilidad del zinc cuando la relación hierro: zinc sea mayor de 2:1
- ✓ El manganeso y el hierro son otro ejemplo de competencia entre elementos. Se produce un descenso en la absorción de hierro cuando la relación manganeso/hierro es superior a 5.

Dentro de los componentes de la dieta encontramos que tienen especial relevancia en la biodisponibilidad de los minerales:

1. Proteínas

La mayoría de proteínas de origen animal van a influir aumentando la biodisponibilidad del hierro, mientras que las proteínas de origen vegetal van a disminuirla. Esto según Berner y Miller se debe a que la carne estimula la secreción gástrica y a que los péptidos liberados en la digestión de la carne van a formar complejos solubles con el hierro.

2. Fibra

La fibra va a ser un factor que provoque un descenso de la biodisponibilidad de elementos como: calcio, magnesio, hierro, cinc o cobre entre otros.

Debemos considerar a la fibra como un conjunto de compuestos hidrocarbonados no digeridos por las secreciones endógenas junto a la lignina. Esta causa determina que debamos tener en cuenta que los componentes de la fibra van a tener diferente importancia a la hora de modificar la biodisponibilidad de algunos minerales. Se ha demostrado, en estudios in vivo, que la celulosa no va alterar la biodisponibilidad de iones cono hierro, cobre o cinc mientras que la hemicelulosa sí. La pectina, polímero arabino-galactano ramificado, es capaz de disminuir la absorción de minerales según estudios in vitro, no confirmados in vivo. La lignina por su parte presenta un mecanismo claro de captación de minerales y por tanto va a disminuir la biodisponibilidad de estos.

Existen distintos mecanismos que explicarían estos hechos. Los dos más importantes se basan en la capacidad secuestrante de cationes divalentes, que tiene la fibra, y en la disminución del tiempo de contacto entre el catión y la mucosa.

3. Ácido fítico

El ácido fítico es un componente de estructuras vegetales que se va a encontrar fundamentalmente en las cubiertas de los cereales y leguminosas.

Actúa formando complejos insolubles con minerales y proteínas; con ello, reduce su biodisponibilidad al convertirlos en compuestos no absorbibles siendo eliminados por las heces.

Este compuesto es el principal responsable del descenso de la biodisponibilidad del hierro cuando se consume junto con alimentos ricos en fítico. Igualmente se ha demostrado que actúa sobre la biodisponibilidad del zinc o el calcio.

4. Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos van a determinar la formación de un medio ácido que en muchas ocasiones va a ser beneficioso en la biodisponibilidad de minerales.

La vitamina C contribuye al aumento de la biodisponibilidad del hierro; esto se cree que se debe a la acción reductora de este ácido que contribuye a la formación de la forma ferrosa del mineral y con ello a incrementar su biodisponibilidad, otros investigadores defienden que se puede deber a la formación de compuestos férricos solubles.

Se ha comprobado que otros ácidos orgánicos como el tartárico el cítrico o el málico tienen idéntico efecto y que este puede actuar de un modo aditivo.

6.3. MÉTODOS PARA DETERMINAR LA BIODISPONIBILIDAD DE UN MINERAL EN UN ALIMENTO

Los principales métodos para determinar la biodisponibilidad de un mineral en un alimento se van a encuadrar dentro de los que se conocen como: “Métodos in vivo”, si utilizan animales de experimentación o el hombre; y “Métodos in vitro” si utilizan técnicas analíticas y no se utilizan animales.

6.3.1. MÉTODOS IN VIVO

Estos métodos son considerados como los más fiables a la hora de determinar la biodisponibilidad de un mineral, como inconvenientes presentan que son costosos, lentos y complicados.

Dentro de este grupo de métodos destacan:

Balance Químico

Cosiste en medir la ingesta y excreción, por sus diferentes vías, de un determinado mineral durante un periodo determinado de tiempo.

Esta técnica presenta múltiples inconvenientes; pero probablemente, el que ocasiona más dudas en la interpretación de los resultados (para su posterior aplicación en la alimentación humana) es que las conclusiones obtenidas con animales no son extrapolables al hombre.

Entre las carencias del método destacar que no se pueden obtener resultados del estudio individual de un mineral, dado que este, ha de formar parte de la alimentación diaria del animal de experimentación. Además, a la hora de determinar la cantidad de mineral excretado por las heces, es difícil diferenciar entre el mineral excretado una vez metabolizado, el no absorbido y el que aparece por síntesis dentro del propio animal.

Balance Químico = Ingerido – Heces – Orina – Sudor

Medida en plasma

La técnica consiste en hacer que el animal de investigación ingiera grandes dosis del mineral con el fin de obtener curvas de tolerancia en sangre.

Grado de repleción

Esta técnica se utiliza para determinar la biodisponibilidad de minerales concretos, como es el caso del hierro. La técnica consiste en darle al animal de experimentación distintas fuentes alimenticias que se creen son ricas en el mineral cuya biodisponibilidad se quiere determinar; los resultados obtenidos de las diferentes fuentes se van a comparar con sustancias de referencia, que en el caso de el hierro es sulfato ferroso.

Marcaje isotópico

Se utiliza fundamentalmente para realizar estudios de biodisponibilidad de hierro, zinc o calcio realizando un marcaje isotópico del mineral del alimento, con lo cual una vez ingerido este mineral y recogido por las heces permite diferenciar entre el mineral que procede del alimento, marcado, y el que procede de síntesis endógena, sin marcar.

El marcaje isotópico es una técnica que se está utilizando tanto en animales como en humanos.

6.3.2. MÉTODOS IN VITRO

Se trata de métodos de digestión simulada en laboratorio, intentando determinar cuál va a ser la proporción del mineral biológicamente absorbible. Como ventajas estos métodos tienen un menor coste, requieren menor tiempo de experimentación y presentan menor complejidad. El principal inconveniente de estos métodos es que simulan situaciones fisiológicas y, por lo tanto, los resultados obtenidos pueden no coincidir con los que se darían tras una digestión y una absorción.

La técnica consiste en un tratamiento enzimático en dos etapas; simula el proceso de secreción gástrica de pepsina y clorhídrico, así como el de secreción intestinal de sales biliares y pancreatina. Una vez terminado el tratamiento se va a proceder a la separación de las fracciones solubles e insolubles. En este punto los diferentes autores proponen diferentes técnicas como la centrifugación, la diálisis o la filtración.

Los métodos in vitro se van a clasificar en:

- Determinación de los componentes solubles tras condiciones fisiológicas simuladas.
- Determinación de los componentes dializables simulando condiciones fisiológicas.
- Según el coeficiente modular entre el agente formador del complejo de la dieta.

7. ALERGIAS E INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS

7.1. INTRODUCCIÓN

Alergia: estado de hipersensibilidad inducida por la exposición a un antígeno específico con resultado de reacciones inmunológicas dañinas en exposiciones subsiguientes.

Alergia alimentaria: producida por la ingesta de antígenos tales como alimentos: fresas, leche y huevos. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I o mediadas por IgE son las más características.

Intolerancia: son reacciones adversas que no dependen de mecanismos inmunológicos e incluyen reacciones tóxicas, farmacológicas, metabólicas o de idiosincrasia, o sea no existe o no es posible demostrar un mecanismo inmunológico responsable.

Habitualmente se cofunden los conceptos de alergia e intolerancia alimentaria. En ambos casos se va a producir una reacción adversa más o menos grave cuando se ingiere un alimento, pero los mecanismos de acción difieren. Podemos decir que la alergia es un "fallo" del sistema inmune que reconoce como agente dañino un alimento, mientras que la intolerancia se caracteriza por una alteración de tipo digestiva. En las alergias los efectos adversos no son sólo digestivos, sino que pueden aparecer otros síntomas como tos, estornudos, picores, eczemas…. Muchas de las reacciones alérgicas que se diagnostican en la edad infantil desaparecen en los adultos como suele ocurrir en la alergia a la proteína de la vaca.

Es bastante frecuente que las personas crean que sufren una alergia y por tanto eliminen de su dieta el alimento que piensan es el causante, sin embargo, la realidad es que la prevalencia de alergia alimentaria es tan sólo de un 2% en la edad adulta y de un 3-7% en la población infantil. Es importante diagnosticar la existencia o no de una alergia por el especialista de modo que no pongamos en peligro el equilibrio de nuestra

alimentación diaria y que en el caso de que exista podamos eliminar el alimento de la dieta y conozcamos las alternativas nutricionales con que contamos.

7.2. INTOLERANCIA ALIMENTARIA

Los síntomas por intolerancia a los alimentos incluyen trastornos gastrointestinales, cutáneos y respiratorios y con frecuencia son iguales a los relacionados con la alergia alimentaria. Por tanto, en el diagnóstico diferencial de la alergia alimentaria deben considerarse las intolerancias a los alimentos. En intolerancias alimentarias no se ve involucrado el sistema inmunológico si bien hay una reacción adversa que se produce después de ingerir un alimento. Se sabe que no todas las intolerancias se presentan desde la infancia, de hecho, hay muchas que se desarrollan en la edad adulta.

Tal como sucede en la alergia alimentaria, si una dieta se restringe demasiado debido a un número excesivo de posibles intolerancias alimentarias, dicha dieta puede tornarse desequilibrada e insalubre. La capacidad de tolerar estos alimentos es propia de cada individuo y debe comprobarse para cada uno de ellos por separado. Los síntomas suelen ser de tipo digestivo debido a alteraciones de la membrana intestinal: náuseas, diarreas, flatulencias, dolor abdominal…, pero por lo general no revierten gravedad.

- **INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS**

Generalmente esta intolerancia va a estar causada por la deficiencia de alguna enzima responsable de su metabolismo lo que va a originar una sintomatología fundamentalmente asociada al aparato digestivo: náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, diarrea…

Ante la sospecha de una intolerancia, el facultativo realizará un diagnóstico basado en una prueba de H2 en el aire espirado. De ser confirmada, el tratamiento consiste normalmente en la eliminación del carbohidrato de la dieta del paciente.

- **INTOLERANCIA A LA LACTOSA**

La lactosa es un disacárido que ha de ser desdoblado en los dos monosacáridos que lo componen para que sea absorbido: glucosa y galactosa. Esta reacción es realizada gracias a la enzima lactasa presente en el organismo y su deficiencia provoca la intolerancia a la lactosa. La lactosa solo puede acceder al torrente sanguíneo a través de la mucosa intestinal con el concurso de la lactasa. En caso contrario se desplaza al colon sin disociar donde es atacada por distintas bacterias propiciando la sintomatología característica.

Las personas con deficiencia de la enzima intestinal lactasa tienen menor capacidad para digerir la lactosa. Es la deficiencia enzimática más común a nivel mundial. Los síntomas, que pueden aparecer después de ingerir lactosa son: cólicos abdominales, flatulencia, distensión abdominal y meteorismo, diarrea osmótica, etc. Estos síntomas se deben a que la lactosa, que no se hidroliza a galactosa y glucosa, permanece en el intestino y actúa osmóticamente atrayendo agua hacia el intestino. Las bacterias fermentan la lactosa no digerida, lo que produce ácido láctico y otros ácidos orgánicos, dióxido de carbono y gas hidrógeno, responsables de los síntomas.

La intolerancia se suele clasificar en:

- Intolerancia primaria: a pesar de tener suficiente lactasa en los primeros años de vida, su concentración disminuye drásticamente con lo que se dificulta la digestión de productos lácteos.
- Intolerancia secundaria: en esta subyace una enfermedad, lesión o cirugía. Es frecuente la intolerancia a la lactosa en celiacos y pacientes que sufren la enfermedad de Crohn.
- Intolerancia congénita: es menos frecuente, pero puede darse el caso de que el bebé ya nazca con un nivel insuficiente de lactasa. Se sabe que este trastorno es de tipo recesivo.

En cuanto a los factores de riesgo de sufrir esta intolerancia destacamos.

- Enfermedades que afectan al intestino delgado y que por tanto van a afectar a la producción de lactasa: Enfermedad de Crohn, celiaquía…
- Tratamientos: el tratamiento con quimioterapia va a afectar al intestino y por tanto puede comprometer la síntesis de lactasa. De igual modo, la

radioterapia oncológica de estómago supone mayor riesgo de intolerancia a la lactosa.

- Edad: aumenta la intolerancia cuando la persona es de edad avanzada. No es frecuente en niños y bebés. En el caso de prematuros se ha descrito una intolerancia a la lactosa debida a una insuficiente cantidad de lactasa ya que el intestino no está del todo desarrollado.

Los síntomas más frecuentes de la intolerancia a la lactosa suelen aparecer entre 30 minutos y dos horas desde la ingestión de alimentos que contiene lactosa y consisten en:

- Diarrea
- Náuseas, vómitos
- Dolor estomacal, cólicos
- Distensión abdominal
- Flatulencia

Los efectos negativos de la intolerancia a la lactosa son:

- Incapacidad de usarla como fuente de energía.
- Mala utilización de las proteínas de la leche, que son convertidas en energía en lugar de constituir un aporte proteico esencial para el organismo.
- Disminución de la absorción de calcio y magnesio.

No todos los individuos con absorción deficiente de lactosa son completamente intolerantes a ella, pudiendo beber cantidades moderadas de leche sin tener problemas, aunque la absorción de calcio y magnesio estará disminuida.

La intolerancia a la lactosa también puede ser secundaria a una infección del intestino delgado. Puede ser que la actividad de la lactasa no se recupere después de una cirugía del intestino o la falta de uso prolongada del tubo gastrointestinal como sucede en la nutrición parenteral total, sin embargo, suele recuperarse, aunque lentamente.

Algunos productos lácteos, como el queso añejo, suelen tolerarse bien porque su contenido en lactosa es bajo. La tolerancia al yogur puede deberse a una galactosidasa β-microbiana en el cultivo bacteriano que facilita la digestión de lactosa en el intestino. Como esta enzima es sensible al congelamiento es posible que el yogur helado no se tolere tan bien. Se dispone de leche y productos lácteos tratados con la enzima lactasa igual que de la enzima en sí, que puede añadirse a la leche o ingerirse antes de una comida que contiene leche. Es eficaz en la mayoría de las personas. Sin embargo, la leche con Lactobacillus ácidophilus no es baja en lactosa y no se tolera mejor que la leche normal. Es necesario valorar el contenido de la dieta en calcio, vitamina D y riboflavina según el grado en que deben evitarse la leche y productos lácteos, en especial en mujeres y niños.

Consejos del farmacéutico:

- Evitar el autodiagnóstico: si aparecen síntomas concordantes con una intolerancia a la lactosa acudir al especialista antes de suprimir alimentos de la dieta. Es importante identificar la causa para actuar en consecuencia.
- Conocer alimentos ricos en lactosa: la asociación de intolerantes a la lactosa de España ha creado unos listados que dividen los alimentos según los colores de un semáforo. De tal modo aquellos contenidos en la lista verde pueden ser consumidos sin problemas, los de la lista roja han de ser evitados, y los de la lista naranja pueden contener lactosa.
- Leer bien las etiquetas: la legislación actual obliga al fabricante a la declaración obligatoria de lactosa. Esta obligación se hace también extensiva a su uso como excipiente en medicamentos.
- Consulta a tu farmacéutico sobre complementos nutricionales de lactasa, probióticos, suplementos de calcio, de vitamina D, suplementos de riboflavina…
- Conoce otras fuentes alimentarias para evitar problemas de malnutrición, osteoporosis u otras patologías consecuencia de la supresión de la dieta de alimentos que contienen lactosa. Incorporar a la dieta: espinacas, acelgas, brócoli, legumbres, yema de huevo, sardina, salmón, lenguado, gambas, nueces…

- Aprovechar el gran desarrollo de lácteos sin lactosa en la industria alimentaria.

- **INTOLERANCIA A LA SACAROSA**

Se presenta cuando hay una deficiencia de sacarasa (dextrinasa α) y es mucho menos común que la anterior. La sacarosa es un disacárido formado por la unión de glucosa y fructosa y se conoce vulgarmente como azúcar de mesa. Los síntomas de esta malabsorción son los mismos que los de la intolerancia a la lactosa y resultan de la fermentación bacteriana del azúcar no digerido.

Como cuidado nutricional se utiliza una dieta sin sacarosa en la que se eliminan el azúcar de mesa y los alimentos que lo contienen, al igual que las frutas y algunos vegetales. Existen muchas frutas con elevadas concentraciones de sacarosa como el mango, la piña, el melocotón o el higo. También el tomate cuenta con un valor significativo de sacarosa, dentro de las legumbres hay que evitar los guisantes. Por supuesto evitar el consumo de lácteos azucarados, chocolates, productos de bollería, refrescos…

Esta intolerancia suele presentarse con distintos niveles de intensidad de modo que algunos pacientes pueden consumir algo de sacarosa sin que les produzca efectos adversos. Normalmente se debe a un déficit congénito de sacarasa y por eso suele detectarse en los bebes al introducir las papillas de cereales. Hay estudios sobre probióticos, todavía no concluyentes, que parecen manifestar signos de mejoría en los pacientes a los que se les suministran.

- **INTOLERANCIA AL GLUTEN (ENFERMEDAD CELIACA)**

La enfermedad celíaca es una enfermedad intestinal en la que existe una hipersensibilidad contra una fracción del gluten. El gluten es una mezcla de proteínas que se encuentra en los cereales trigo, avena, centeno y cebada, y que otorga a su masa una consistencia elástica y resistente que confiere sus características de textura y horneado en los procesos de panificación y horneado. Actualmente existen algunas variedades certificadas de avena aptas para celiacos.

Se caracteriza por malabsorción con alteración de la arquitectura de las microvellosidades intestinales. Mejora morfológica y clínicamente tras la supresión del gluten de la dieta. La ingesta de gluten produce en el individuo celiaco una atrofia de las microvellosidades intestinales. Los síntomas que se originan son:

- Síntomas digestivos: diarrea, malabsorción, distensión abdominal…, pérdida de apetito, anorexia, retraso de crecimiento en niños, anemia…
- Síntomas extradigestivos: osteoporosis temprana, abortos de repetición, migrañas, lesiones cutáneas…

El tratamiento supone la eliminación de la dieta de modo estricto del gluten. Solo así podremos revertir las alteraciones del intestino y por tanto toda la sintomatología que dichas lesiones produce.

La forma más común aparece entre los 9 y los 24 meses de edad al introducir el gluten en la dieta del bebé. El farmacéutico comunitario debe interpretar los síntomas que los padres del bebé refieran, de modo que pueda remitir al pediatra para favorecer un diagnóstico temprano de la enfermedad. La función del farmacéutico comunitario pasa por la información, asesoramiento y seguimiento de la enfermedad y por tanto es necesario que esté actualizado.

En los niños nos deben poner en alerta los siguientes síntomas: alteración del crecimiento y pérdida de peso, diarrea y mayor excreción de la grasa en las deposiciones (esteatorrea). Otros síntomas que también se pueden presentar son estreñimiento o anemia. En los adultos los síntomas son mucho más suaves y en algunos casos son incluso subclínicos.

Existen otras alteraciones relacionadas con el gluten, pero que no son causantes de la celiaquía:

- Sensibilidad al gluten: pueden aparecer síntomas compatibles con la enfermedad celiaca tras la ingesta de gluten, pero no se aprecian alteraciones histológicas y no hay reacción alérgica. El cuadro clínico que se origina mejora tras la eliminación del gluten de la dieta si bien no está claro el origen de estos síntomas.

- Alergia al trigo y otros cereales con gluten: en este caso sí hay una reacción alérgica mediada por anticuerpos ante la exposición al antígeno. Como en todas las alergias, se pueden producir irritación e inflamación de mucosas y tejido epitelial y reacciones gastrointestinales.

Factores que van a determinar la aparición de la enfermedad celiaca:

- ✓ Factores genéticos: los distintos estudios concluyen que hay una predisposición genética. Se han podido determinar genes concretos que aparecen en personas con la enfermedad celiaca. Se sabe que se trata de una enfermedad hereditaria por una hipersensibilidad a la gliadina del trigo y otras proteínas parecidas en otros cereales.
- ✓ Factores ambientales: el consumo de cereales como el trigo y sus derivados (espelta, triticale, escanda) y de otros cereales como el centeno o la cebada provoca en el individuo susceptible lesiones intestinales. En el trigo, el gluten está formado por dos proteínas: la gliadina y la glutenina, en la cebada las proteínas responsables son las hordeínas y en el caso del centeno se llaman secalinas. Hay estudios que justifican la aparición en niños basándose en infecciones anteriores por rotavirus y adenovirus.
- ✓ Factores inmunológicos: se produce una expresión exagerada de interleucinas que genera una cascada inflamatoria que en última estancia producen daño epitelial en las microvellosidades intestinales conducente a una atrofia irreversible.

Son muchos los grupos que han investigado para aclarar el principio tóxico y se ha generado abundante información sobre la reactividad inmunoquímica cruzada y la semejanza de la secuencia de gliadinas o péptidos tóxicos. Aparecen distintas líneas de investigación que relacionan la lactancia materna con la menor incidencia de enfermedad celiaca. Otros trabajos estudian la relación que puede tener la microbiota intestinal con la aparición de la enfermedad en individuos susceptibles. Las distintas formas de presentación de la enfermedad, la variedad en la sintomatología, así como la distinta afectación intestinal justifica la continuidad en su estudio a fin de aclarar todavía muchas incógnitas.

Se presenta en la infancia, en la adolescencia y en la edad adulta. Por tanto, es importante conocer la sintomatología que suele acompañar a la enfermedad para detectarla y remitir al especialista. La tabla 3 siguiente resume los signos y síntomas dependiendo de la etapa de la vida que afecte.

Tabla 3. Signos y síntomas en función de la etapa de desarrollo

Etapa	**Signos y síntomas**
Infancia	Náuseas, vómitos, anorexia, astenia, irritabilidad, retraso en el crecimiento, pelo frágil, defectos en el esmalte dental, dislexia, introversión, autismo, hiperactividad…
Adolescencia	Anemia ferropénica, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, dermatitis atópica, cefaleas, retraso puberal, menarquia tardía, artritis crónica juvenil…
Adulta	Diarrea, pérdida de peso, astenia, inapetencia, anemia ferropénica, osteoporosis, colon irritable, infertilidad precoz, cáncer digestivo...

Tratamiento de la enfermedad celiaca:

Objetivos: eliminar sintomatología, revertir la atrofia vellositaria y evitar el desarrollo de complicaciones.

El tratamiento de la enfermedad celiaca lo podemos abordar desde diferentes puntos de vista:

- ***Tratamiento dietético:*** Restricción del gluten durante toda la vida. Hay que excluir de la dieta trigo, centeno y cebada, así como sus derivados. La avena generalmente se debe eliminar durante el primer año porque se ha comprobado que presenta en muchas ocasiones contaminación cruzada con otros cereales. Al cabo de un año se puede reintroducir siempre que se trate de avena certificada libre de impurezas y siempre que tras su consumo no aparezcan síntomas. Los fármacos también puedan contener trazas de gluten de modo que debe ser tenido en cuenta. Cuando se elimina el gluten se mejoran las molestias digestivas. No obstante, la recuperación

de la mucosa se observará entre los 12-24 meses después de realizar la restricción. Es importante comprobar el etiquetado de los alimentos, el prospecto de medicamentos y productos de higiene y cosméticos evitando el gluten en su composición.

- ***Tratamiento farmacológico:*** Solo es factible en situaciones de crisis en las que habrá que administrar corticoesteroides para que desaparezca el efecto inflamatorio. En ocasiones, puede ser necesaria la administración de inmunosupresores y complementos a basa de aminoácidos. Las reacciones adversas de estos medicamentos imposibilitan la administración a largo plazo limitándola a su uso puntual en situaciones comprometidas.
- ***Otros tratamientos:*** Actualmente, solo la restricción dietética de gluten es la medida eficaz para el tratamiento de la celiaquía. Existen muchas líneas de investigación que tratan de proporcionar alternativas a fin de mejorar la vida del paciente. Se están estudiando anticuerpos monoclonales que neutralicen interleucinas; vacunas intranasales de gliadina, propilendopeptidasas que hidrolicen la gliadina sin provocar respuesta inmunitaria, cereales transgénicos en los que se eliminen las prolaminas….

Consejos desde la farmacia:

- ✓ Suprimir de modo estricto y permanente el gluten de la dieta: el farmacéutico promoverá la adherencia a esta dieta informando al paciente y asesorándolo nutricionalmente. Nos aseguraremos del conocimiento de alimentos permitidos y prohibidos e incidiremos en la posible presencia de gluten en otros productos como medicamentos, cosméticos o productos de higiene. La Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE) elabora listados que habrá de conocer el celiaco.
- ✓ Leer los etiquetados minuciosamente: el gluten puede ser parte del ingrediente mayoritario o puede ser vehículo de aditivos. Incluso los productos “muy bajos en gluten” no pueden ser consumidos por el celiaco.

- ✓ Recomendar la exclusión de la lactosa durante los primeros meses, de modo que se restaure la mucosa intestinal antes.
- ✓ Recomendar consumo de frutas y verduras que puedan paliar los efectos del estreñimiento al suprimir alimentos ricos en fibra de la dieta.
- ✓ Evitar la compra de productos a granel en los que desconocemos el etiquetado.
- ✓ Utilizar menaje y cubiertos propios. Evitar al máximo las contaminaciones cruzadas.
- ✓ Vigilar la composición de medicamentos que tome el paciente evitando el uso de gluten como excipiente. En los medicamentos es obligatoria la mención de la presencia de gluten. Ojo con los medicamentos que contengan oxihidróxido sucroférrico ya que está compuesto de oxihidróxido férrico, sacarosa y gluten.
- ✓ Recomendar el contacto con asociaciones de celiacos que mantendrán al paciente puntualmente informado.

Además de estas recomendaciones, el farmacéutico deberá remitir al médico de Atención Primaria cuando sospeche de una enfermedad celiaca no diagnosticada de acuerdo a la sintomatología antes mencionada.

▪ REACCIONES NO INMUNOLÓGICAS A ALIMENTOS:

Causa	Alimentos	Síntomas descritos
Trastornos gastrointestinales		
Deficiencia enzimática		
• Lactasa	Alimentos que contienen lactosa y leche	Timpanismo, flatulencia, diarrea, dolor abdominal
• Deshidrogenasa de glucosa 6-fosfato	Habichuelas fava o anchas	Anemia hemolítica
Enfermedades		
• Fibrosis cística • Afección de la vesícula biliar • Enteropatías	Los síntomas pueden precipitarse por muchos alimentos, en especial ricos en grasa o ciertas proteínas.	Timpanismo, heces sueltas, dolor abdominal
Errores innatos del metabolismo		
Fenilcetonuria	Alimentos que contienen fenilalanina	Valores séricos elevados de fenilalanina, retraso mental.
Galactosemia	Alimentos con lactosa o galactosa. Los síntomas pueden precipitarlos cualquier alimento.	Vómitos, letargo, síndrome de talla baja.
Reacciones psicológicas		Una gran variedad; puede incluir cualquier sistema.
Reacciones a agentes farmacológicos en los alimentos		
Aminas vasoactivas		
• Feniletilamina	Chocolate, queso añejo, vino tinto	Cefaleas migrañosas
• Tiramina	Queso cheddar, quesos franceses, levadura de cerveza, vino Chianti, pescado enlatado.	Cefaleas migrañosas, eritema, urticaria y crisis de hipertensión en pacientes que reciben inhibidores de la MAO
• Histamina	Quesos fermentados, alimentos fermentados (ej.: col agria, embutidos de cerdo, atún enlatado, anchoas, sardinas)	Eritema, cefaleas, hipotensión arterial.
Agentes que liberan histamina	Mariscos, chocolate, fresas, tomates, maní, cerdo, vino, piña	Urticaria, eccema, prurito.
Reacciones a aditivos de los alimentos		
Tartrazina	Alimentos amarillos o de color amarillo-naranja, bebidas gaseosas, medicamentos	Ronchas, exantema, asma
Ácido benzoico o benzoato de sodio	Bebidas gaseosas y algunos quesos; margarinas sin sal, y productos de patata procesados.	Ronchas, exantema, asma
Sulfitos	Camarones, muchos alimentos procesados: aguacate, patatas instantáneas, frutas secas, vegetales, jugos ácidos, vino, cerveza	Asma aguda y anafilaxia, pérdida de la conciencia
Glutamato monosódico	Platillos chinos y japoneses	"Síndrome del restaurante chino": cefalea, tensión facial, sudación, dolor torácico y mareos.
Reacciones a microorganismos que contaminan alimentos		
Proteus causa la descomposición de histidina en una sustancia tipo histamina	Pescado no refrigerado (atún, bonito, macarela), toxina termoestable que produce intoxicación escombroide	Envenenamiento por pescado escombroide: prurito, exantema, vómitos, diarrea
Gonyaulax catenella (marea roja)	Mejillones, almejas que ingieren microorganismos que producen saxitoxina.	Envenenamiento paralítico por mariscos: entumecimiento progresivo desde la cabeza a los brazos; con frecuencia mortal

7.3. ANTÍGENOS ALIMENTARIOS

En las alergias alimentarias se produce una alteración del sistema inmunológico provocada por un alérgeno del alimento, pero solamente en algunas personas susceptibles. Es decir, no se trata de la existencia de un tóxico en el alimento y que por tanto afectaría a todo consumidor sino a una reacción del sistema inmunológico que se desencadena por la existencia de un antígeno (alérgeno) que contiene el alimento y que sólo afecta a algunas personas.

Todos los alimentos teóricamente son capaces de producir anticuerpos del tipo IgE y por tanto reacciones alérgicas, pero sólo un grupo reducido de ellos (huevo, leche, pescados, soja, cacahuete) es responsable de la mayoría de estas reacciones. Dicha producción de anticuerpos implica la secreción de histamina responsable de la sintomatología: picor, aumento de las secreciones respiratorias, tos, trastornos respiratorios que pueden ser más o menos graves….

No siempre se va a ver implicada la IgE en la reacción alérgica, sino que existen también otros mediadores de inmunidad celular. La presencia en el cuerpo de un antígeno o alérgeno, que el cuerpo identifica erróneamente como una amenaza, implica la producción de anticuerpos capaces de reaccionar con el antígeno neutralizándolo y por tanto eliminando su toxicidad.

Las reacciones alérgicas a alimentos se pueden clasificar en dos tipos si atendemos al tiempo que transcurre hasta la aparición de los síntomas:

- ✓ Reacciones localizadas: se producen de forma inmediata.
- ✓ Reacciones de hipersensibilidad retardada: tardan horas e incluso días en aparecer las reacciones al contacto con el alérgeno.

Es importante el estudio y el diagnóstico de alergias alimentarias ya que en determinados casos los síntomas que aparecen pueden ser graves hasta el punto de conducir a la muerte del individuo. Se produce una reacción anafiláctica que requiere de la actuación rápida de los médicos y que suele aparecer de modo instantáneo al

consumo del alimento origen de la alergia. Es muy frecuente en el caso de los cacahuetes, la anafilaxis se manifiesta en una caída brusca de la presión sanguínea que puede degenerar en parada cardiorrespiratoria y por tanto muerte de la persona. La administración inmediata de adrenalina es decisiva para el manejo de la anafilaxia, de ahí que las personas diagnosticadas de alergia lleven siempre consigo dispositivos de autoinyección de adrenalina prescritos por el especialista. Estos dispositivos son como bolígrafos de fácil aplicación intramuscular y que disponen de la dosis adecuada. El farmacéutico debe informar al paciente del modo de administración y recomendar al paciente que acuda después de la inyección al centro de salud más cercano e informe de su uso. Tendrá que llevarla siempre encima y controlar la fecha de caducidad.

En caso de una reacción anafiláctica se recomienda:

- Retirar la tapa de seguridad del medicamento.
- Llevar el dispositivo a la cara externa del muslo y ejercer presión de modo que se inyecte la adrenalina.
- Mantener de este modo unos 10 segundos. Oiremos un “click” indicativo de que ha funcionado bien.
- Tener en cuenta que no es necesario retirar la ropa ya que está preparado para atravesarla.

En la siguiente tabla 4 resumimos los síntomas más comunes de anafilaxia.

Tabla 4: Síntomas más comunes en la anafilaxia

Órgano afectado	Manifestación clínica
Piel y mucosas	Eritema, urticaria, angioedema… Edema de labios o lengua Prurito conjuntival
Vías respiratorias	Rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal Disfonía, sensación de cuerpo extraño en laringe Tos, disnea, opresión torácica…
Aparato cardiovascular	Mareo, dolor torácico, debilidad, palpitaciones, arritmias…
Aparato digestivo	Náuseas, vómitos, dolor abdominal severo…
Sistema nervioso	Ansiedad, mareo, convulsiones…

Estas manifestaciones clínicas pueden ser mortales por parada cardiorrespiratoria.

Existen más de 120 tipos de alimentos que potencialmente son originarios de alergias alimentarias. En nuestro país, el huevo, los pescados y la leche, por este orden, son los alimentos más implicados en la infancia, siendo las frutas y frutos secos los alimentos más frecuentes a partir de los diez años.

- **ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL**

Huevo

La mayoría de los pacientes sensibilizados al huevo lo están a proteínas de la clara. La intolerancia se limita en ocasiones a la clara cruda, aunque por lo general abarca así mismo la clara cocida. Los 3 alergenos "major" son la ovoalbúmina, ovomucoide y ovotransferrina. Estas dos últimas proteínas son más sensibles al calor, lo cual hace que el huevo sometido a un proceso culinario que implique calor sea tolerado por pacientes sensibles a ellas. También se ha visto que las tres fracciones proteicas de la yema: livetinas, lipoproteínas de baja densidad y gránulos, son capaces de fijar IgE,

aunque es muchísimo menos frecuente. Un lactante muy hipersensible puede responder con manifestaciones alérgicas a la leche materna cuando la madre ha comido huevos.

El paciente alérgico debe evitar el consumo de lecitina de huevo ya que, aunque no es un alergeno, en su procesado puede arrastrar proteínas del huevo y por tanto producir hipersensibilidad.

Aunque puede aparecer a cualquier edad, lo más usual es que se manifieste en el niño al introducir en su alimentación el huevo y que responda a una predisposición genética. Existe gran variabilidad en el grado de manifestación de la alergia que va a depender de un individuo a otro, de las cantidades de alergeno y de los modos de cocción del huevo. Hay individuos que pueden consumir pequeñas cantidades de huevo cocido. La sintomatología va a variar en función del agente mediador de la alergia (tabla 5).

Tabla 5: Sintomatología dependiente del agente mediador

Agente mediador	**Aparición de síntomas**	**Sintomatología**
IgE	Rápido (20-30 min.)	Urticaria, picor, edema, tos, rinitis, dificultad para respirar, enrojecimiento ocular, vómitos, dolor abdominal, anafilaxia.
No IgE	Tardío (+2 horas, días)	Diarrea crónica, sangre y moco en las heces, vómitos, decaimiento.

El huevo produce a menudo neurodermitis, urticaria y edema angioneurótico; también puede provocar, aunque con menor frecuencia, vómitos, diarrea, rinopatía y asma, así como otras manifestaciones clínicas.

El uso creciente de vacunas de virus y rickettsias, preparados en tejido de embrión de pollo o vitelo de huevo, ha motivado gran número de reacciones generales graves a consecuencia de la inyección en individuos sensibles al huevo. En general las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubeola se consideran seguras para niños con alergia al huevo (aunque se utilicen huevos en su producción). Avisar siempre al

médico antes de la administración de la vacuna contra la gripe para valorar su administración ya que existe otra en la que no se incluyen las proteínas del huevo. En el caso de que el individuo viaje y sea necesaria administrar la vacuna contra la fiebre amarilla será el médico quien lo valore ya que puede producir reacciones no deseadas.

Aunque el tratamiento más seguro y eficaz consiste en la restricción de la dieta evitando el consumo de huevo, actualmente existen estudios sobre inmunoterapia oral de modo que la exposición progresiva y controlada de dosis crecientes de huevo consigan en el paciente la disminución de la sintomatología.

Consejos del farmacéutico:

- ✓ Leer detenidamente las etiquetas de los productos a consumir. En algunos casos las proteínas del huevo aparecen enmascaradas en palabras como: albúmina, globulina, lecitina, vitelina, ovoalbúmina, ovoglobulina…
- ✓ Evitar las contaminaciones cruzadas. En la mayoría de los casos una pequeña exposición al antígeno desencadena la reacción alérgica. Por ejemplo, no debe utilizarse para el alérgico el aceite de haber cocinado previamente un huevo.
- ✓ Evitar el consumo de huevos si se está amamantando a un niño con alergia a este alimento. Las proteínas pasan al bebé a través de la leche materna.
- ✓ Consultar al médico ante la administración de vacunas. Algunas pueden contener proteínas de huevo.
- ✓ Evitar la administración de medicamentos que contengan lisozima ya que se ha informado de su potencial riesgo para pacientes alérgicos.
- ✓ Informar siempre de la alergia del niño a los cuidadores o personas encargadas, explicándoles las medidas a tomar ante una crisis.
- ✓ Remitir al médico en el caso de que se sospeche reacción alérgica después de la ingesta de huevo.
- ✓ Llevar siempre el autoinyector de adrenalina en el caso de que haya sido prescrito. Vigilar su caducidad.

Leche de vaca

No hay que confundir la intolerancia a la lactosa con las reacciones alérgicas que pueden desencadenarse tras el consumo de leche de vaca debido a sus proteínas. Se ha observado con cierta frecuencia en niños menores de 3 años. Afortunadamente en la mayoría de los casos esas reacciones de hipersensibilidad desaparecen con la edad.

La actividad alergénica está ligada a beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina, seroalbúmina, gammaglobulina y caseína. Prácticamente todos los individuos sensibilizados a la leche lo están a más de una proteína.

La leche es el primer alimento rico en proteínas que prueban los lactantes después de ser amamantados. Este alimento conlleva la exposición masiva de antígenos en un momento de inmadurez inmunológica relativa.

Aún cuando la mayoría de pacientes resultan afectos únicamente por la leche cruda y pasterizada, hay otros alérgicos también a la leche hervida. Muchos sujetos alérgicos a la leche responden así mismo con síntomas alérgicos a la mantequilla que, como se sabe, contiene muy escaso porcentaje de proteína. Ha habido unas cuantas comunicaciones referentes a hipersensibilidad exclusiva a la leche humana. Sin embargo, en tales casos, han de hacerse siempre las pruebas adecuadas para cerciorarse de que la hipersensibilidad es reaccional ante la propia leche materna, puesto que siempre existe la posibilidad de que el lactante sea alérgico a algún alimento o fármaco ingerido por la madre y del que pueden pasar indicios a la secreción láctea.

La sintomatología puede aparecer de forma aguda o crónica:

-Síntomas agudos: vómitos y diarreas, shock anafiláctico, manifestaciones cutáneas, asma bronquial y otitis medias.

-Síntomas crónicos: aparición gradual de vómitos y diarreas dando lugar a una detención de la curva ponderoestatural del niño.

La anafilaxia causada por la leche es sólo superada por la producida por frutos secos. Ante una situación de crisis anafiláctica el médico prescribirá la autoinyección de adrenalina. Reacciones aparentemente leves pueden originar en el futuro resistencias más graves, por eso es importante consultar con el médico.

En estos pacientes se debe sustituir la leche de vaca y aconsejarse como leche sustitutiva inicialmente la leche de soja, teniendo en cuenta que también pueden presentarse sensibilizaciones a las proteínas de la soja.

Los hidrolizados de caseína están indicados en las sensibilizaciones a la β-lactoglobulina y/o α-lactoalbúmina sin sensibilización a la caseína.

En general, la lactancia materna es la mejor prevención frente a este tipo de intolerancias.

En la mayoría de los casos, los niños alérgicos a la proteína de la leche tienen también otras alergias, aunque aún no se hayan manifestado. La edad juega un papel importante ya que a menudo disminuye la sintomatología cuando crecen.

El farmacéutico recomienda:

- ✓ Restringir la dieta de modo que se evite el agente alergeno.
- ✓ La madre que amamanta a un bebé alérgico debe evitar el consumo de leche y sus derivados. Las proteínas pueden pasar al bebé y originar alergia.
- ✓ Leer detenidamente todas las etiquetas de productos a consumir. Cuidado cuando se utiliza a modo de ingrediente en productos procesados: suero de leche, caseína, hidrolizados…
- ✓ Consultar con el pediatra ante la primera sospecha de reacción alérgica. Recordar que se puede agravar.
- ✓ En caso de que así lo estime el médico, llevar siempre una autoinyección de adrenalina para su uso en caso de crisis anafiláctica. Vigilar la caducidad del medicamento.
- ✓ Amamantar al bebé durante el mayor tiempo posible.
- ✓ Utilizar leches hipoalergénicas o formuladas a base de soja en el caso de no poder amamantar.
- ✓ Recomendar en determinados casos la administración de vitamina D, riboflavina y/o suplementos de calcio.

Pescado

La hipersensibilidad a toda clase de pescado es muy rara, de ordinario se limita a una o más especies. Por regla general las reacciones aparecen prontamente en forma de urticaria, edema angioneurótico, dermatitis, trastornos gastrointestinales e incluso asma. No siempre resulta fácil resolver si se trata de una alergia alimentaria o si pueden haberse formado algunos subproductos tóxicos (por ejemplo, a causa de una refrigeración deficiente). Tan exagerada es a veces la hipersensibilidad al pescado que su mero olor puede provocar graves manifestaciones anafilácticas.

Puede producirse a cualquier edad, aunque generalmente se manifiesta en niños a partir de tres años o en bebés hacia los 9 meses coincidiendo con la introducción de este alimento. Dado que en el pescado blanco hay mayor proporción de proteínas que en los azules, las reacciones alérgicas suelen ser más frecuentes en los primeros: gallo, lenguado, merluza, rape, mero, bacaladilla, lubina, besugo, bacalao. Se han identificado también reacciones alérgicas en pescados azules como: atún, bonito, salmón, jurel, palometa, sardina, boquerón, pez espada, trucha, caballa, cazón. El alergeno mayor del bacalao, o alergeno M, es uno de los antígenos alimentarios mejor caracterizado.

El mecanismo de acción de la reacción de hipersensibilidad está mediado por la IgE, esto hace que los síntomas aparezcan tempranamente a penas minutos desde la ingesta. En algunos casos se han descrito reacciones más tardías que aparecen a la hora o dos horas desde el consumo del pescado y que cursan con alteraciones digestivas como náuseas, vómitos, diarreas y deterioro del estado general. Estas reacciones adversas parecen cursar por otros mecanismos inmunológicos.

Es importante distinguir estas reacciones de las producidas por el anisakis, parásito que coloniza algunos pescados.

También deben mencionarse otros alimentos marinos que con frecuencia actúan como alergenos, tales como las almejas, ostras, langostas, cangrejos de río o de mar y los langostinos.

La sintomatología es similar a la de cualquier alergia alimentaria y su consecuencia más grave es el shock anafiláctico en cuyo caso se hará necesario el uso de emergencia de adrenalina.

El tratamiento, como en otras alergias alimentarias, consiste el evitar el consumo del alergeno.

Consejos del farmacéutico:

- ✓ Restringir la dieta en el alimento que determina la alergia.
- ✓ Tener cuidado con derivados o guisos realizados con pescado.
- ✓ En principio no hay que eliminar los mariscos de la dieta salvo que se demuestre también alergia.
- ✓ No consumir palitos de pescado, palitos de cangrejo, muslitos de mar.
- ✓ Evitar gelatinas, suplementos de ω-3, salsas preparadas.
- ✓ Evitar el consumo de carnes de animales que hayan sido alimentados con piensos a base de harinas de pescado.
- ✓ Evitar contaminaciones cruzadas como consumir aceite en el que previamente se ha frito pescado.
- ✓ En el caso de prescribirse inyección de adrenalina, el paciente debe llevarla consigo teniendo en cuenta la fecha de caducidad.

Carne

Todas las clases de carne deben considerarse como alergenos alimentarios potenciales: en primer lugar, la carne de cerdo; luego buey, ternera, cordero, carnero, conejo, pollo, pavo, ganso, así como las de caza. Los embutidos, el jamón y otras carnes preparadas merecen especial atención como alergenos alimentarios, aunque es indudable que el agente causal no siempre es la propia proteína animal, sino que en ocasiones se trata de la sal, pimienta o especias adicionadas, o de los productos intermedios resultantes del proceso del ahumado.

La sensibilidad de grupo es poco corriente, en general la hipersensibilidad se relaciona con una o dos de las carnes que más suelen comerse. No es raro que las carnes sean causa de manifestaciones cutáneas.

En algunos niños alérgicos a las proteínas de la leche de vaca se manifiestan reacciones tras el consumo de carne de vaca o ternera poco hecha, ya que las proteínas se desnaturalizan con el calor.

Cuando las reacciones aparecen varias horas tras la ingesta de carne se denomina "síndrome alfa-gal". Se caracteriza por aparecer incluso 8 horas tras el contacto con el alergeno y se manifiesta con urticarias más o menos graves que pueden terminar en una reacción de anafilaxia. Este síndrome se desencadena por la respuesta del organismo frente a un oligosacárido presente en las carnes rojas: galactosa-alfa-1,3-galactosa (se conoce como alfa-gal). Este carbohidrato no está presente en humanos. Se relaciona este síndrome con las picaduras de garrapatas ya que éstas contienen en su saliva este oligosacárido lo cual hace que el humano reaccione liberando IgE. A posteriori, una exposición a la carne roja va a provocar una reacción del sistema inmunológico. Es importante destacar aquí que no todas las personas que han sufrido una picadura de garrapata van a desarrollar este síndrome.

- **ALIMENTOS DE ORIGEN VEGETAL**

Cereales

La hipersensibilidad a la harina de trigo es la más corriente de las alergias alimentarias, lo cual se puede explicar fácilmente por la sencilla razón de que en casi todas las comidas está la harina de trigo. Se han observado numerosos casos en que la sensibilidad al trigo era específica, es decir, se toleraban el centeno, maíz y otros cereales. Naturalmente, se encuentran también en ocasiones casos de hipersensibilidad de grupo a muchas harinas o a todas ellas. El arroz raramente constituye un agente ofensor en niños, siendo más frecuente en adultos. La harina de soja, que cada vez se usa más como sustitutivo de otras clases de harina, ha producido casos de asma por ingestión o inhalación.

Es importante destacar que no es lo mismo una celiaquía que una alergia a cereales, aunque el tratamiento pasa por excluir de la dieta el consumo de trigo y derivados. La alergia a cereales está mediada por IgE mientras que en la celiaquía a pesar de tener base inmune no interviene el mismo mecanismo.

La "enfermedad del panadero" es aquella alergia producida por la inhalación de harina en la que el alergeno es la albúmina. Pero en las distintas reacciones alérgicas intervienen distintas proteínas de los cereales que las producen.

El farmacéutico debe recomendar al paciente el conocimiento de aquellas asociaciones que facilitan la calidad de vida de estos pacientes elaborando listas de alimentos permitidos, ya que no siempre la lectura minuciosa de las etiquetas nos va a dar la información necesaria. Como siempre deberemos evitar las contaminaciones cruzadas.

Legumbres y frutas

Los más frecuentes y probablemente los más graves son los casos de hipersensibilidad a las legumbres (guisantes, habas, habas de soja, lentejas, cacahuetes). Le siguen, en orden de frecuencia, el tomate, zanahoria, espinaca, col, espárrago, ruibarbo, apio, cebolla y ajo; observaciones accidentales han reportado algún caso relativo a la batata, patata, coliflor, pepino, nabo, calabaza, calabacín y otras hortalizas.

Se han descrito casos fortuitos en que el paciente sólo era alérgico a las legumbres crudas y no a las cocidas y viceversa. Incluso hay literatura sobre las reacciones alérgicas producidas por inhalación de "vapores de cocina".

Existen otras reacciones adversas a legumbres, pero que no están mediadas por IgE, es decir, no son de tipo alérgico, es el caso del fabismo producido tras el consumo de habas y cuyo responsable es una alteración genética.

Entre las frutas, los principales ofensores son las fresas, plátanos, naranjas, uvas y manzanas. Sin embargo, a veces se ha citado la hipersensibilidad a peras, cerezas, ciruelas, frambuesas, grosellas, melocotones y otras frutas. Se vio que el zumo de

naranja era una causa importante de dermatitis infantil y que sólo lo superaban en este sentido el huevo, el trigo y la leche.

Sólo las pruebas adecuadas permiten determinar, en un caso de hipersensibilidad al limón, si el alergeno es la proteína, el aceite esencial o el ácido. La fruta sólo suele ser alergénica en estado crudo, pero en ciertos casos sólo lo es la cocida. La acción alergénica se limita a veces a ciertas partes de la fruta (piel, corteza, pulpa o semilla). Las nueces, particularmente los cacahuetes, las almendras, las nueces de nogal, las castañas y las avellanas, provocan con frecuencia alergias, a veces graves, que suelen manifestarse por rinopatía, asma o urticaria.

Como siempre habrá que hacer una dieta de exclusión teniendo en cuenta el agente causante, así como sus derivados. Por ejemplo, los frutos secos pueden aparecer en cremas, salsas, dulces, chocolates…. No olvidar que pueden aparecer como alimento oculto ejerciendo la función de texturizantes, saborizantes, etc.

Cuando hablamos de reacción alérgica a alimentos vegetales, legumbres y frutos secos es muy común la presencia de reacciones cruzadas y las repercusiones clínicas van a depender mucho del paciente, sus hábitos alimentarios…

Por último, citaremos la hipersensibilidad al chocolate (cacao), relativamente frecuente. La jaqueca y la rinitis alérgica son sus más frecuentes manifestaciones. Según unas investigaciones experimentales se vio que los componentes proteínicos del grano de cacao no son ni con mucho tan activos alergénicamente como la manteca de cacao. Habrá que distinguir si la alergia es al cacao o a algún ingrediente que incorpora.

Hongos comestibles

De entre los hongos comestibles, las setas sobresalen por ser con cierta frecuencia alergénicas. Las hipersensibilidades a las levaduras de pan y de cerveza y a los mohos empleados en la elaboración del queso también se encuentran en esta categoría.

Se dan casos en que se confunde la intolerancia al gluten con la alergia a la levadura del pan por la sintomatología apreciada tras el consumo de este alimento. Por eso es importante un buen diagnóstico por el médico especialista ya que con posterioridad tendremos que restringir nuestra dieta.

Especias y condimentos

Las especias y condimentos actúan con relativa rareza como alergenos. La mostaza, la pimienta negra y la vainilla parecen ser las únicas que merecen atención. Se han observado casos aislados de hipersensibilidad demostrable al jengibre, anís, azafrán, nuez moscada, menta piperita, clavo, semillas de amapola, canela y tomillo. Pero tratándose de estas sustancias debemos tener siempre presente la posibilidad de una acción indirecta producida por la irritación de la mucosa gastrointestinal. A causa de esta irritación puede absorberse la proteína, indigerida o digerida insuficientemente, del alimento tomado, entrando así en la corriente sanguínea.

Expertos estiman que los cambios en los estilos tradicionales de alimentación que han sido desplazados por alimentos precocinados y comidas asiáticas, india, mejicana… van a propiciar un aumento del número de casos diagnosticados de alergias a especias.

Los alérgicos a especias se encuentran con un gran problema a la hora de identificarlas como ingredientes de comidas, bebidas o incluso cosméticos o productos de higiene. La legislación vigente no obliga al productor a especificar el tipo de especia utilizada.

Gomas vegetales

Aunque la goma arábica (E 414), la goma karaya (E 416) y la goma tragacanto (E 413) no son propiamente alimentos, se añaden con frecuencia a ciertos alimentos preparados, como caramelos y bombones, mantecados, helados, gelatina y pastas de postre, flanes y pasteles con crema, algunos aderezos de ensalada y alimentos de régimen para diabéticos. Están englobadas en el grupo de los espesantes y por tanto son

muy utilizados por la industria alimentaria para aumentar la viscosidad de los alimentos, cuando así se requiere. Se ha observado que las gomas vegetales determinan urticarias, trastornos gastrointestinales, jaqueca y otros síntomas. También pueden actuar por inhalación y por contacto. Se ha comunicado que el chicle, base de la goma de mascar, puede ser causa de rinopatía alérgica y edema laríngeo seguido de manifestaciones colapsiformes.

Bebidas

Las bebidas alcohólicas pueden ocasionar manifestaciones clínicas de alergia. Su acción específica deriva de los vestigios de sustancias extrañas que contienen. No hay que olvidar que el etanol no es nunca la causa de la alergia. Además, las bebidas alcohólicas son capaces de agravar la alergización de modo no específico al aumentar la permeabilidad del tubo digestivo, facilitando así la absorción de las proteínas alimenticias imperfectamente digeridas en el torrente circulatorio.

Es bien sabido que, en muchos casos de hipersensibilidad a las ostras, la intolerancia sólo se manifiesta cuando se ingieren al mismo tiempo grandes cantidades de alcohol.

Existe un cuadro denominado "histaminosis no alérgica" en el que el alcohol inhibe a la enzima encargada de la degradación de histamina intestinal. No hay que confundirlo con un síndrome de alergia a pesar de que la sintomatología pueda ser compatible.

También hay que diferenciar los síntomas que por puro mecanismo farmacológico produce el alcohol: vasodilatación, enrojecimiento facial o rinitis.

Por lo que a las bebidas no alcohólicas se refiere, la leche y el cacao ya se han estudiado anteriormente. La hipersensibilidad al café no es frecuente y en tales casos hay que distinguir entre la alergia al café, a la cafeína, y a los sustitutivos que se adicionan al café. La verdadera alergia al café proviene de los productos resultantes del proceso de torrefacción. Se ha observado prurito, neurodermitis, urticaria, edema

angioneurótico, espasmo intestinal, diarrea, cólicos biliares, rinopatía, asma y hemorragias graves no trombocitopénicas de la nariz, el recto y la vagina.

El té raramente causa procesos alérgicos. Existen algunos informes dispersos de hipersensibilidad a la infusión de manzanilla, salvia y otras.

Grasas vegetales

Las grasas vegetales pueden ser alergénicamente activas por razón de las mínimas cantidades de proteína que contienen, pero también pueden obrar por sí mismas, posiblemente por medio de sus ácidos grasos.

Desde el punto de vista alérgico, el aceite de semillas de algodón es con mucho la más importante de las grasas vegetales. El aceite de oliva en estado de pureza es la causa de algunos casos aislados de hipersensibilidad. El aceite de soja ha de tenerse presente como alergeno potencial. Finalmente, deben mencionarse las grasas de nueces, como el aceite de cacahuete y el aceite de almendras.

- **HIDRATOS DE CARBONO**

La hipersensibilidad y la intolerancia a los hidratos de carbono son dos procesos fundamentalmente diferentes. La primera constituye un raro fenómeno alérgico, mientras que la segunda es un trastorno metabólico generalmente considerado como precursor de la diabetes. En cualquiera de los dos casos, la administración de azúcar va seguida de la aparición de manifestaciones generales o cutáneas que desaparecen después de eliminar de la dieta los hidratos de carbono.

- **SALES Y ÁCIDOS**

Se ha demostrado que la sal de mesa es causa relativamente frecuente de gran variedad de manifestaciones alérgicas (asma, jaqueca, urticaria, edema angioneurótico y neurodermitis). Algunos estudios han revelado que la hipersensibilidad no va involucrada a la sal -cloruro sódico-, sino tan sólo con el anión cloruro; el catión sodio se tolera perfectamente. También se ha demostrado la existencia de hipersensibilidad a

ciertos ácidos orgánicos y sus sales. La supresión de las sustancias, que se demuestran perjudiciales, proporciona una pronta curación.

Algunas veces se ha descrito hipersensibilidad a los productos clorados contenidos en el agua de bebida (asma, colitis funcional, dermatitis, urticaria crónica). Estos pacientes pueden curarse con el empleo de agua destilada o volatilizando el cloro por ebullición del agua de bebida.

Los platos ácidos se han juzgado causa de la aparición de manifestaciones cutáneas. Hay casos de hipersensibilidad producida por el vinagre, vino, limones, pepinillos, etc.

7.4. ADITIVOS

7.4.1. SULFITOS

Son aditivos empleados para impedir el oscurecimiento, modificar la textura de la masa, controlar el crecimiento bacteriano y blanquear algunos alimentos. También se utilizan como antioxidantes. Se ha observado que un pequeño segmento de la población desarrolla falta de respiración o choque letal poco después de la exposición a estos conservadores.

En 1986, la FDA prohibió el uso de sulfitos en frutas y verduras frescas, a excepción de las patatas destinadas a servirse o venderse crudas a los consumidores. Los sulfitos agregados a todos los alimentos empacados y procesados deben listarse en la etiqueta del producto, de hecho, la reglamentación española obliga a declararlo siempre que el producto contenga más de 10 mg de sulfitos por Kg o litro. El problema es que si la cantidad es inferior también se pueden desarrollar los síntomas de la reacción alérgica que pueden ser más o menos graves. Los síntomas que se producen por la reacción alérgica son: urticaria, erupción cutánea, picazón, cólico, náuseas, diarrea, tos, dificultad para respirar. Se puede desarrollar un cuadro anafiláctico sobre todo en personas asmáticas.

El tratamiento de la sensibilidad a sulfitos exige eliminar los alimentos que los contengan. En las etiquetas puede aparecer bajo las siguientes denominaciones: E 221 (sulfito sódico), E 222 (sulfito ácido de sodio), E 223 (metabisulfito sódico), E 224 (metabisulfito potásico), E 226 (sulfito cálcico), E 227 (sulfito ácido de calcio) y E 228 (sulfito ácido de potasio).

7.4.2. GLUTAMATO MONOSÓDICO (MSG)

El MSG (E 621) se ha utilizado durante mucho tiempo como intensificador del sabor. El MSG no es un alergeno y hay evidencia científica concluyente de que no provoca o exacerba el asma. No obstante, un pequeño número de personas puede experimentar, de manera variable, reacciones leves y de poca duración después de consumir MSG.

Los síntomas asociados al MSG son cefalea, náuseas, hiperemia, dolor abdominal, asma, tensión torácica, rigidez y/o debilidad generalizada de las extremidades, mareo, rubor facial, sudoración profusa, pirosis, molestias gástricas y quemazón en la nuca. A estos síntomas se les denomina "Síndrome del restaurante chino" (CRS) (suelen ocurrir a las 14 horas de su ingestión) por estar presente en la comida asiática. También aparece en carnes procesadas, vegetales enlatados y sopas instantáneas.

7.4.3. TARTRACINA

La tartracina o tartrazina (E 102) constituye un colorante certificado empleado en alimentos. Su origen es artificial y se presenta en forma de polvo amarillo-anaranjado. Se ha asociado a intolerancia, aunque se ha visto que este tipo de colorantes son bastante seguros, excepto para algunos pacientes que pueden experimentar urticaria o quizás asma poco severa. Habrá que tener cuidado en niños atópicos, se ha relacionado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque parece que a dosis elevadas que no son las comúnmente utilizadas. También se han visto casos de hipersensibilidad cruzada entre tartracina y ácido acetilsalicílico, aunque no hay una evidencia científica. A pesar de la seguridad de este colorante, se exige a los

fabricantes que identifiquen la tartracina en las etiquetas de los alimentos de los que forman parte.

7.4.4. BENZOATOS Y PARABENES

Ácido benzoico (E 210), benzoato sódico (E 211), metilparaben (E 218), propilparaben (E 216) y heptilparaben (E 214) están aprobados como aditivos alimentarios directos por la FDA y están considerados como GRAS (generalmente reconocidos como seguros). Se usan como conservantes al reconocérseles actividad antimicrobiana y antifúngica. Los parabenes son comúnmente utilizados en cosmética y productos de higiene ya que a su acción antimicrobiana se les une su bajo coste.

En 2004 un estudio llevado a cabo por oncólogos reveló la existencia de estas sustancias en las biopsias realizadas a mujeres con cáncer de mama. Si bien nuestra legislación los considera seguros y por tanto no tóxicos a las dosis permitidas hay corrientes que se inclinan a la utilización de productos denominados "paraben free" o "libre de parabenos".

El ácido benzoico está de forma natural en los arándanos, prunas, ciruelas, canela, anís y té. Los utilizados en la industria proceden de la síntesis química.

Las reacciones que podría provocar son ronchas, exantemas, asma, etc. Aunque la incidencia es muy baja, pueden agravar la dermatitis atópica en individuos susceptibles.

Los pacientes que reaccionan a los benzoatos pueden resultar sensibles a los parabenes. También se han descrito reacciones de sensibilidad a benzoatos en aquellos pacientes que presentan reacción alérgica al AAS, parece que pudiera ser debido a la similitud de sus estructuras químicas.

7.4.5. ASPARTAMO

El aspartamo (E 951) es un edulcorante artificial nutritivo, bajo en calorías. Es un péptido compuesto por dos aminoácidos esenciales el ácido aspártico y la

fenilalanina. Se trata de un polvo blanco e inodoro con un poder edulcorante aproximadamente unas 200 veces superior al azúcar. Se utiliza en muchos productos alimentarios: bebidas, postres, lácteos, productos hipocalóricos, chicles, e incluso como edulcorante de mesa. La reglamentación alimentaria lo incluye como aditivo seguro desde hace más de 30 años y especifica la obligatoriedad de indicarlo en el etiquetado.

Su reacción adversa más frecuente es la cefalea. También incrementa la susceptibilidad a las convulsiones y aumenta el apetito. Entre los síntomas de posible origen alérgico asociados a la ingesta de aspartamo se encuentran las erupciones cutáneas y la aparición de nódulos en las piernas. Los individuos que sufren fenilcetonuria deben evitar la ingesta de aspartamo ya que éste constituye una fuente importante de fenilalanina.

Los distintos estudios realizados hasta el momento determinan la seguridad de este aditivo a las dosis recomendadas, esto puede ser debido a su rápida metabolización y su sencilla composición.

7.4.6. HIDROXIANISOL BUTILADO (HAB) E HIDROXITOLUENO BUTILADO (HTB)

El HAB (E 320) y el HTB (E 321) son antioxidantes utilizados para inhibir la oxidación de las grasas. Su resistencia a la degradación por calor los hace perfectos para su uso en productos horneados y fritos. Diversos estudios han relacionado estos aditivos en pequeñas cantidades con la urticaria crónica. Pueden hallarse en alimentos ricos en grasas como las patatas fritas, frutos secos, donuts, pasteles, etc. También en los aceites aromáticos parecidos al terpeno (naranja, limón), la goma de mascar, los dulces y la levadura. La capacidad del HTB de acumularse en las grasas del cuerpo lo hace potencialmente tóxico. Diversos estudios en animales de experimentación han provocado cáncer por lo que se estima que a largo plazo podría ser causante de cánceres en humanos. Actualmente está prohibido en Australia, Japón y partes de Estados Unidos, aunque se permite en Europa.

7.4.7. NITRATOS Y NITRITOS

Se comercializan como nitrato de potasio (E 252), nitrato de sodio (E 251), nitrito de sodio (E 250) y nitrito de potasio (E 249).

Pese a la antigüedad del proceso, sólo en tiempos muy recientes se ha conocido el especial papel antimicrobiano ejercido por los nitritos en el jamón. Por tanto, se usa como conservante de alimentos y algunos medicamentos. Se encuentra de forma natural en muchas verduras (apio, lechuga, espinacas) por el uso de fertilizantes en la tierra de cultivo o por el acúmulo de desechos animales.

El empleo de los nitratos en la industria alimentaria ha sido, durante los últimos años, objeto de preocupación debido al riesgo de formación de nitrosaminas, que son potentes cancerígenos. Aunque se han detectado en muchos productos curados, las nitrosaminas son más importantes en las carnes curadas tratadas a elevadas temperaturas, como el beicon frito. Estudios han detectado mayores cantidades de nitratos en fuet, jamón curado y chorizo, mientras que las salchichas cocidas presentaban más nitritos. Aun así en ningún caso se superaba el límite legalmente establecido. Su uso en la industria cárnica es fundamental para evitar el desarrollo de la bacteria *Clostridium botulinum* responsable del botulismo, una enfermedad mortal.

El riesgo potencial que representan es suficiente para que deban tomarse las medidas oportunas para reducir la cantidad de N-nitrosaminas en todos los productos cárnicos curados. El control del procesado está consiguiendo una reducción progresiva de los niveles residuales de nitrito, pero la medida más importante consiste en incluir ácido ascórbico en las mezclas de curado. El uso del ácido ascórbico resulta ventajoso ya que inhibe la reacción de nitrosación.

8. DISRUPTORES ENDOCRINOS Y TÓXICOS EN LA DIETA

8.1. INTRODUCCIÓN A LA ENDOCRINOLOGIA

8.1.1. CONSIDERACIONES GENERALES

El grado de complejidad de las funciones del hombre y de otros vertebrados ha sido posible en parte por la evolución de dos sistemas de integración que son:

- El sistema nervioso.
- El sistema endocrino u hormonal.

Ambos participan en el control y coordinación de las actividades del organismo y dan lugar a la "Neuroendocrinología" o rama de la fisiología que estudia la interacción de estos dos sistemas de modo que el cerebro regula la actividad hormonal del cuerpo. Su relación es muy estrecha, en el mismo encéfalo está alojada la hipófisis (principal glándula endocrina) estrechamente relacionada con el hipotálamo constituyendo el eje hipotalámico-hipofisario.

Algunos efectos hormonales se producen en segundos, mientras que otros requieren varios días para iniciarse y luego duran semanas, meses e incluso años.

Hay relaciones mutuas entre los sistemas hormonal y nervioso, así por ejemplo algunas glándulas secretan sus hormonas sólo en respuesta a estímulos nerviosos.

El sistema endocrino regula funciones y actividades, pero no las inicia y su información se realiza a través de hormonas que son transportadas a través del sistema circulatorio.

8.1.2. NATURALEZA DE UNA HORMONA

Una hormona es una sustancia de naturaleza química que se puede formar en las glándulas de secreción interna (glándulas endocrinas) o bien se forman en otras

estructuras del organismo que no son de secreción interna, en este caso se les llama hormonas hísticas (por ejemplo: hormonas gastrointestinales). Nosotros nos dedicaremos al estudio de las hormonas endocrinas.

Las hormonas endocrinas se caracterizan por:

- ✓ Tener un origen endógeno, se vierten directamente a la sangre, no tienen conductos secretores.
- ✓ Producirse en cantidades ínfimas.
- ✓ Tener especificidad de origen, de acción y de destino.

Nota: las vitaminas cumplen muchos de los requisitos de las hormonas, pero son de origen exógeno.

Ejercen su acción en las llamadas células o tejidos diana característicos de cada hormona que se denominan células blanco a las que se fijan mediante la unión a receptores.

Existen tres clases de hormonas atendiendo a su composición química (tabla 6). En términos generales las moléculas pequeñas e hidrófilas van a viajar libres en la sangre, mientras que las lipofílicas necesitan ser transportadas unidas a una proteína de modo que su eliminación es más lenta y por tanto mayor su vida media.

- ✓ Hormonas esteroides: derivan del colesterol. Son liposolubles por lo que atraviesan fácilmente las membranas celulares y van vehiculizadas en sangre por proteínas específicas que las llevarán hasta los tejidos diana. En este grupo están las gónadas y las hormonas de la corteza adrenal.
- ✓ Hormonas peptídicas: son uniones de aminoácidos que se caracterizan por ser solubles en agua y por tanto en sangre. Dentro de este grupo están las hormonas del hipotálamo y de la hipófisis, hormonas encargadas de la regulación del calcio y las hormonas del páncreas
- ✓ Hormonas monoamínicas: su síntesis parte de un aminoácido que en sencillos pasos se convierten en la hormona característica. Aquí se incluyen las hormonas de la médula adrenal y las hormonas tiroideas.

Tabla 6: Tipos de hormonas

Tipo de hormona	Química	Solubilidad	Ejemplos
H. esteroides	Derivan del colesterol	Liposolubles	Gónadas H. corteza adrenal
H. peptídicas	Cadenas de aminoácidos	Hidrosolubles	H. del hipotálamo H. de la hipófisis H. regulación del Ca H. del páncreas
H. monoamínicas	Derivadas de un aminoácido	Liposolubles, hidrosolubles como sal.	H. médula adrenal H. tiroideas

8.1.3. FUNCIONES DE LAS HORMONAS

La función de las hormonas es variable, en líneas generales:

- Intervienen en las reacciones que ayudan a mantener la constancia del medio interno.
- Regulan la velocidad con que los hidratos de carbono, los lípidos, las proteínas, el agua y los electrolitos son retirados o almacenados en el organismo.
- Algunas tienen acción en el crecimiento, en el desarrollo, la diferenciación celular y la reproducción.
- Algunas regulan la actividad del sistema nervioso vegetativo, algunos procesos del sistema nervioso central y algunos modelos de conducta.

8.1.4. GLÁNDULAS ENDOCRINAS IMPORTANTES Y SUS HORMONAS PRINCIPALES

- ***Hormonas de la hipófisis anterior:***

a) **Hormona del crecimiento**: (GH) produce crecimiento de casi todas las células y tejidos del cuerpo. Es una hormona proteica segregada por la glándula pituitaria. En niños promueve el crecimiento al provocar la secreción de otras hormonas. Su secreción disminuye con la edad.

b) **Hormona estimulante del tiroides**: (TSH) hace que la glándula tiroidea secrete tiroxina. Esta hormona se sintetiza en la pituitaria y además de intervenir en la secreción de tiroxina también está implicada en el crecimiento de la glándula.

c) **Hormona estimulante del folículo**: (FSH) causa crecimiento de los folículos en los ovarios antes de la ovulación, además hace que los ovarios secreten hormonas sexuales femeninas y que los testículos secreten testosterona. Por tanto, tiene una función esencial en la regulación del ciclo menstrual y en la producción de espermatozoides en el hombre. Dicha hormona se va a utilizar como principio activo en fármacos utilizados en tratamientos de reproducción asistida.

d) **Prolactina**: fomenta el desarrollo de las mamas y la secreción de leche después del parto. Por tanto, sus niveles serán más altos en mujeres embarazadas y aquellas que están amamantando. Concentraciones elevadas de prolactina hacen que se inhiban la hormona foliculoestimulante (FSH) y la luteinizante (LH) de modo que se inhibe el ciclo menstrual durante el embarazo y se reduce significativamente la fertilidad durante la lactancia.

- ***Hormonas de la hipófisis posterior:***

a) **Hormona antidiurética**: (ADH o AVP) favorece la contracción de los vasos sanguíneos. Hace que los riñones retengan agua. Si su concentración está muy elevada se eleva la presión arterial. En algunos tumores se aumenta la liberación de dicha hormona con lo que se disminuye la concentración de sodio en sangre y se acumula agua. También se conoce como arginina-vasopresina. En definitiva, interviene manteniendo la homeostasia.

b) **Oxitocina**: produce contracción del útero durante el parto. Tanto la oxitocina como la vasopresina están formadas por 9 aminoácidos de los que difieren en solo dos. La oxitocina está involucrada en la reproducción: fecundación, parto y lactancia. No atraviesa la barrera hematoencefálica.

- ***Corteza suprarrenal:***

Cortisol: es un glucocorticoide que cuenta con receptores en casi todas las células del cuerpo. Regula el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y grasas. Por distintos mecanismos aumentan los niveles de glucosa en sangre. Cuando un

individuo experimenta una situación de estrés libera gran cantidad de esta hormona, se suprime la respuesta del sistema inmunitario y se inhibe la liberación de mediadores químicos de la inflamación.

Aldosterona: es un mineralocorticoide que reduce la excreción de sodio por el riñón, e incrementa la de potasio. La función principal es retener los iones de sodio. Una bajada de esta hormona va a provocar una gran eliminación de orina junto al sodio de modo que va a originar una gran bajada de presión sanguínea.

- ***Glándula tiroides:***

  La glándula tiroides es uno de los órganos endocrinos más grandes, está formada por dos lóbulos unidos por una banda de tejido y fuertemente adheridos a la tráquea.

Tiroxina: (T4) incrementa el metabolismo corporal. También llamada tetrayodotironina. La glándula tiroides también libera la triyodotironina (T3). La secreción de ambas hormonas va a depender del estímulo sobre la glándula de la TSH lo cual obedece al nivel circulante de hormonas tiroideas.

Intervienen en los procesos de metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas, siendo esenciales en la tasa de metabolismo basal. Otras funciones no menos importantes son: intervienen en la secreción de hormona de crecimiento, afectan a la reproducción y son fundamentales para el desarrollo y maduración del sistema nervioso.

Calcitonina: Esta hormona se encarga de controlar el calcio que circula por el torrente sanguíneo favoreciendo el depósito de este mineral en los huesos. Actúa inhibiendo la actividad de los osteoclastos y de este modo actúan positivamente sobre la osteoporosis. Parece verosímil que el tiroides segregue calcitonina como respuesta a una hipercalcemia. Antagoniza los efectos de la hormona paratiroidea.

- ***Islotes de Langerhans del páncreas:***

Insulina: fomenta la entrada de glucosa en las células para de este modo obtener energía. Actúa equilibrando los niveles de glucosa en sangre de modo que, si son muy elevados se van a almacenar en el hígado hasta que dichos niveles disminuyan. Está producida por las células β de los islotes de Langerhans.

Glucagón: aumenta la liberación de glucosa desde el hígado hacia los líquidos corporales. En definitiva, tanto la insulina como el glucagón intervienen en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en sangre. Tiene que existir un equilibrio entre la secreción de ambas hormonas de modo que se mantenga en niveles fisiológicos. Las células α de los islotes de Langerhans son las encargadas de su secreción.

- ***Ovario:***

Estrógenos: son hormonas sexuales de carácter esteroídico. Estimulan el desarrollo de los órganos sexuales femeninos, las mamas y los diversos caracteres sexuales femeninos. Son determinantes en los procesos de ovulación y de fecundación y regulan el nivel de colesterol y grasa en sangre. Cuando la mujer sufre en la menopausia un descenso de los niveles de estrógenos se puede manifestar en un aumento de niveles de colesterol y de la presión arterial, así como una redistribución de la grasa del cuerpo. Los estrógenos favorecen la formación de colágeno y protegen los huesos.

Progesterona: su síntesis también se produce a partir de la molécula de colesterol. Estimula la secreción de "leche uterina". Ayuda también a fomentar el desarrollo del aparato secretor de las mamas. En niveles altos inhibe la ovulación. Es fundamental para el mantenimiento de un embarazo temprano de modo que los niveles bajos de esta hormona son causa de infertilidad y abortos espontáneos.

- ***Testículo:***

Testosterona: es de los andrógenos más importantes. Se sintetiza a partir de la molécula de colesterol y se metaboliza en dihidrotestosterona y estradiol (ambos metabolitos activos). Estimula el crecimiento de los órganos sexuales masculinos, fomenta también el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos.

- ***Glándula paratiroides:***

Parathormona: regula la concentración de iones calcio en el líquido extracelular.

- ***Placenta:***

Estrógenos: fomenta el crecimiento de los órganos sexuales de la madre y algunos de los tejidos del feto.

Progesterona: ayuda a estimular el aparato secretor de las mamas de la madre.

A partir de esta revisión del sistema endocrino, sin duda se pone de manifiesto que la mayor parte de las funciones metabólicas del cuerpo se encuentran reguladas de una manera u otra por las glándulas endocrinas. Por ejemplo, sin hormona de crecimiento la persona sería enana. Sin tiroxina de la glándula tiroides, se volverían perezosas todas las reacciones químicas del cuerpo, y la persona también se volvería perezosa. Sin insulina del páncreas las células del cuerpo podrán utilizar muy pocos carbohidratos para obtener energía. Y sin hormonas sexuales, no ocurrirían desarrollo ni funciones sexuales.

Su regulación suele deberse a una retroalimentación, de modo que si se aumenta el nivel de hormona en sangre se va a disminuir la secreción de la hormona y al contrario si el nivel de la hormona circulante es bajo se informa a los mecanismos responsables de su excreción para que aumente. Evidentemente este sería el mecanismo más sencillo, pero ya sabemos que la secreción de muchas hormonas está condicionada por la expresión de otras hormonas u otras sustancias.

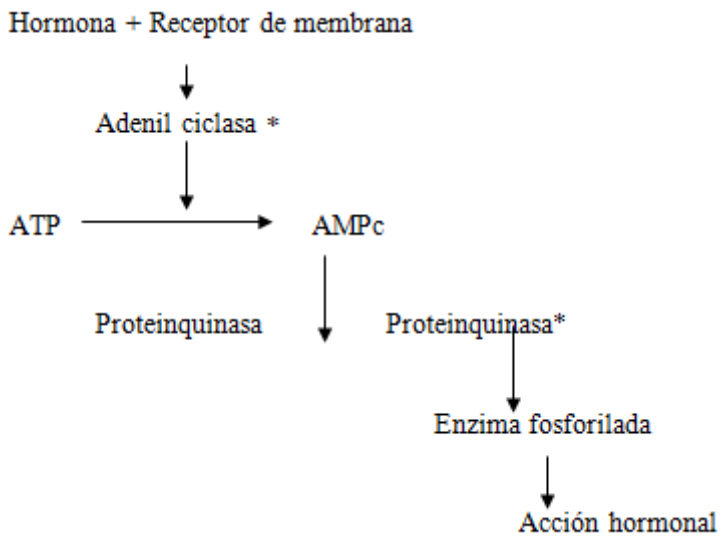
8.1.5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS

El hecho de que una misma hormona produzca efectos distintos en distintas células de un mismo tejido e incluso en distintos lugares de una misma célula conduce al estudio de los distintos mecanismos de acción hormonal. Los principales son:

- A través de segundos mensajeros.
- A nivel genético (hormonas esteroideas)

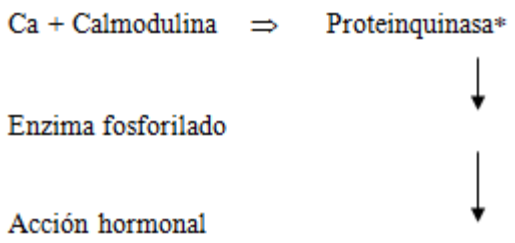
A través de segundos mensajeros: si la hormona tiene carácter hidrofílico no atraviesa la membrana por lo que habrá de unirse a unos receptores en la membrana

exterior de la célula diana. Los mediadores hormonales son el AMPc y el calcio. Cuando la hormona llega a la membrana celular se une a unos receptores, de ese modo se inician una serie de activaciones que conducen finalmente a la fosforilación de unos enzimas que ejercen el efecto hormonal (es lo que se conoce como cascada del adenilato ciclasa):



En este caso la hormona es el primer mensajero, pero el AMPc se comporta como un mensajero para que se consiga la amplificación de la señal.

Otro mediador es el calcio, para que tenga lugar la acción debe aumentar la cantidad de calcio en el interior de la célula diana. Ese calcio, bien entra por la pared celular o sale al citoplasma procedente de la mitocondria. Ambos mecanismos se dan tras el acople de la hormona con el receptor de membrana. El calcio es capaz de unirse a una proteína citoplasmática (calmodulina), con lo cual queda activada la proteinquinasa que fosforila enzimas.



Existen otros mediadores como el GMPc capaces también de intervenir en la transmisión del efecto hormonal.

A nivel genético (hormonas esteroideas):

Las hormonas esteroideas tienen bajo peso molecular y son liposolubles, esto les permite pasar a través de la membrana de las células diana sin necesidad de acoplarse a un receptor de membrana. Ya en el interior de la célula se une a un receptor citoplasmático específico de la hormona. El complejo hormona- receptor entra en el interior del núcleo y allí se favorece el paso de DNA a RNAm. Este último sale del núcleo y se dirige a los ribosomas donde da lugar a un aumento de la síntesis proteica, originándose numerosos enzimas que van a dar lugar al efecto hormonal. Además de los receptores intracelulares, también existen receptores para esteroides en las membranas celulares de modo que se producen también efectos rápidos consecuencia de estas uniones que no corresponden a respuestas genómicas.

Las hormonas determinan una comunicación lenta regulando procesos que tienen una duración prolongada (digestión, crecimiento, desarrollo sexual o reproducción).

8.1.6. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HORMONAL

Hay que distinguir entre las hormonas que actúan per se, que son las que regulan el metabolismo en el cual se hayan implicadas; y hormonas glandulotropas que son las que van a actuar regulando la secreción de otras hormonas.

Las hormonas que actúan per se, lo hacen por **retroalimentación negativa**, en este caso la secreción de una hormona da lugar a la inhibición de la ulterior secreción de la misma.

Para entender este mecanismo veamos el metabolismo del Ca, en él intervienen dos hormonas: la paratohormona (que aumenta los niveles de calcio en sangre), y la calcitonina (que disminuye los niveles de dicho mineral en sangre). Si hay poco Ca en sangre se estimula la secreción de paratohormona, cuando ya se alcanza el nivel adecuado se inhibe la secreción de más paratohormona. Del mismo modo imaginemos niveles superiores a los normales, inmediatamente la calcitonina se libera con objeto de disminuirlos, llegado al nivel adecuado se impide que se siga liberando calcitonina y disminuyan los niveles demasiado.

En el caso de la tiroxina (hormona sintetizada y liberada a nivel de la glándula del tiroides) la síntesis está regulada no sólo por el efecto de retroalimentación negativa, sino por otras hormonas que son **glandulotropas**. Cuando es necesario que aumenten los niveles de tiroxina en el organismo actúa el hipotálamo liberando TRF, dicho factor actúa sobre la adenohipófisis que a su vez libera la TSH, esta última hormona activa al tiroides para que segregue tiroxina.

Otro mecanismo de regulación de las hormonas es por estímulo nervioso y se da en aquellas hormonas que se sintetizan en el tejido nervioso: hormonas sintetizadas en el hipotálamo y en la médula adrenal. Como ejemplo de este mecanismo sirve la oxitocina, esta hormona es sintetizada en el hipotálamo y da lugar al aumento de la salida de leche en la glándula mamaria. Se estimula por la succión del bebé en el pezón de la glándula mamaria lo cual constituye un estímulo nervioso que se propaga por vía nerviosa hasta el hipotálamo donde se favorece la síntesis de la oxitocina, después se estimula la secreción de esta hormona por la neurohipófisis (lugar en que se almacena).

El hipotálamo puede ser considerado como una verdadera encrucijada endocrina. De hecho, se sintetizan una gran cantidad de neurohormonas, las cuales pueden estimular o frenar las secreciones de la hipófisis anterior. También secreta la hormona antidiurética. Por su parte la adenohipófisis, es el verdadero director de orquesta del sistema endocrino, puesto que secreta hormonas importantes:

1. Unas que actúan sobre las glándulas endocrinas:

    - Hormona tireotropa (TSH), que actúan sobre el tiroides.
    - Hormona corticotropa (ACTH), que actúa sobre la corteza suprarrenal.
    - Hormonas gonadotropas, que actúan sobre el crecimiento del tejido germinativo y sobre el tejido intersticial de las gónadas.

2. Otras que actúan sobre los tejidos:

    - Hormona somatotropa u hormona del crecimiento (STH).
    - Hormona melanotropa (MSH).
    - Prolactina.

8.1.7. ALGUNOS DESEQUILIBRIOS HORMONALES Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Diabetes tipo I: se origina por un déficit de insulina u hormona antidiabética. El principal papel de la insulina es el de permitir la utilización de los azúcares por el organismo. Es pues la hormona que permite la penetración celular de la glucosa, y su eventual almacenamiento, principalmente a nivel del hígado. Es también la hormona que regula el anabolismo lipídico y proteico. Si el páncreas produce poca insulina se van a ver elevados los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) y este hecho va a ser origen de muchos problemas en el organismo ya que se ven afectados negativamente el corazón, vasos sanguíneos, los ojos, riñones, nervios, etc. Por tanto, es importante la detección temprana de esta alteración ya que sus consecuencias pueden ser fatales. Síntomas como: tener mucha sed, orinar frecuentemente, sentir mucha hambre, cansancio… deben alertarnos de modo que incidamos en la confirmación clínica mediante un análisis de sangre.

Hipertiroidismo: conjunto de manifestaciones clínicas debidas a un incremento permanente de la secreción tiroidea, la cual ya no se haya sometida a la regulación homeostática normal y no se puede frenar. La mayoría de las veces su origen es autoinmune de modo que el propio organismo estimula a la glándula mediante la creación de anticuerpos.

De modo general podemos decir que esta alteración incide en un desaprovechamiento de la energía en el organismo, ello conlleva una producción excesiva de calor, que se combate mediante la sudoración. Se produce adelgazamiento a pesar de existir una hiperfagia, además aparecen taquicardias. En mujeres es característica la presencia de alteraciones menstruales. A nivel del intestino se produce diarrea. La observación de los síntomas característicos, así como la presencia de bocio se confirma mediante análisis de la sangre en la que se detectan niveles altos de hormonas tiroideas (T4 y T3). Es importante saber que los síntomas se pueden ver suavizados en el anciano de modo que pueden pasar inadvertidos, pero se potencia la sintomatología cardiaca.

Hirsutismo: es el desarrollo piloso en zonas de la mujer en las cuales no existe habitualmente. Se origina por un aumento de las hormonas sexuales masculinas. Si este desequilibrio hormonal es muy acentuado puede afectarse la menstruación de modo que se extinga y se afecte la fertilidad.

El síndrome de ovario poliquístico se origina por un desequilibrio en las hormonas LH y la FSH que se traduce en una falta de desarrollo de los folículos ováricos lo que lleva a anovulación crónica con folículos inmaduros y producción elevada de andrógenos. Uno de los síntomas de este síndrome puede ser el hirsutismo.

En el hirsutismo idiopático o familiar hay una activación de la 5α-reductasa que se traduce en una mayor cantidad de folículos pilosos por unidad de área de piel.

Insuficiencia adenohipofisaria del niño: la hipófisis anterior desarrolla un papel muy importante en el crecimiento del niño a través de la STH. El cuadro clínico viene dominado por dos signos capitales: el enanismo y la falta de pubertad. Afortunadamente es un trastorno poco frecuente que dependerá de la hormona afectada,

de modo que el tratamiento farmacológico supone la administración de por vida de la hormona que es deficitaria.

8.2. GENERALIDADES: INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGIA

La Toxicología es la Ciencia que estudia el tóxico y las intoxicaciones. Engloba el estudio de la Toxicocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción); Toxicodinámica o mecanismo de acción; y aspectos relativos a la prevención de tóxicos, diagnóstico y medidas de tratamiento. No es una Ciencia única, sino que engloba otras Ciencias relacionadas como son la Fisiología, Biología, Química, Bioquímica, Medicina, Farmacología, Epidemiología, entre otras.

Las formas de intoxicación se diferencian en base a dos criterios:

- ✓ Absorción del tóxico.
- ✓ Rapidez en la aparición de la sintomatología.

En este sentido distinguimos cuatro tipos:

- Intoxicación aguda: se debe a exposiciones únicas o bien varias exposiciones, pero que se absorben en un periodo de tiempo muy corto cuyo límite se sitúa en 24 horas.
- Intoxicación subcrónica o subaguda: son exposiciones a un tóxico espaciadas durante un tiempo máximo de 90 días.
- Intoxicación crónica: exposiciones normalmente muy pequeñas, pero espaciadas durante un tiempo bastante largo. Obedece a dos causas: efectos acumulativos y efectos aditivos. En el primer caso, el organismo va integrando dosis sucesivas debido a afinidades de tipo físico como la liposolubilidad, es el caso de insecticidas organoclorados, o bien afinidades de tipo químico debido a apetencias por determinadas estructuras químicas. El tiempo de acumulación depende de la magnitud de la dosis que se absorbe, de la velocidad de eliminación del tóxico y del intervalo existente entre las dosis. Los efectos aditivos suponen una suma de efectos, no se acumula la dosis, sino el efecto.

- Intoxicación retardada: es aquella que aparece a mayor o menor plazo, pero tras la administración de una dosis única. Ej. Paraquat, es un herbicida que se caracteriza por producir fibrosis pulmonar tras un periodo de latencia de 7-10 días. También algunos insecticidas organofosforados (Mipafox) y algunos plastificantes como TOCP, desarrollan neurotoxicidad retardada. Las nitrosaminas y el etinil-estradiol son capaces de pasar a través del flujo útero-placentario a la progenie y desarrollar en ella cáncer de cerebro en la edad adulta.

Los criterios de toxicidad se clasifican en dos grandes grupos: criterios generales y criterios específicos. En los primeros aparecen la DE50 o aquella dosis que es capaz de producir un determinado efecto en el 50% de la población; la DL50 o dosis que produce la muerte en el 50% de la población. Cuando la absorción es por vía respiratoria entonces se habla de CE50 y de CL50. Cuando nos referimos a criterios específicos podemos estudiar TLV o valor límite umbral (en Toxicología Industrial), o bien IDA, LRM, NOEL, concentración indicadora (en Toxicología alimentaria).

IDA es la dosis diaria admisible, es decir la dosis que puede ser ingerida diariamente por un individuo durante toda su vida sin que le resulte perjudicial. Se expresa en mg por Kg de peso y día.

LRM o límite máximo residual es el máximo contenido de una sustancia tóxica que se permite en un alimento determinado. Se expresa en mg/Kg de producto fresco.

NOEL o dosis sin efecto es aquella dosis diaria que administrada durante un periodo que va desde 3 meses a 2 años no va a producir efecto adverso en el animal de experimentación considerado. Se expresa en mg por Kg de peso y día.

La concentración indicadora se aplica cuando no se conocen los límites permitidos en relación a la DDA o LRM. Son indicativos provisionales que no deben sobrepasarse.

El fenómeno tóxico:

El fenómeno tóxico está formado por dos fases bien diferenciadas:

a. Fase toxicocinética (ADME): el tóxico se absorbe, se distribuye, se biotransforma y finalmente se excreta o elimina.

b. Fase toxicodinámica que recoge el mecanismo íntimo de acción del tóxico o la lesión bioquímica que va a alterar una serie de procesos dentro del organismo. Esto provoca alteraciones anatomopatológicas y alteraciones fisiológicas. En función de la toxicodinámica podremos diferenciar tres tipos de toxicidad según tengamos en cuenta la naturaleza de la toxicidad, el mecanismo de acción y el órgano diana.

Factores que modifican la toxicidad:

Se sabe que entre los distintos seres humanos aparecen diferencias en cuanto a la intensidad de la respuesta e incluso un mismo individuo va a reaccionar de modo diferente en función de la etapa de la vida en que se encuentre. Ello va a depender de la farmacocinética del tóxico, así como de factores genéticos.

- Especie: determinados animales son más susceptibles que otros a ciertos tóxicos.
- Raza : se sabe que la raza negra es más resistente por lo general a las intoxicaciones.
- Sexo: en general los animales machos metabolizan más rápido los xenobióticos que las hembras, aunque en determinados casos pueden ser las hembras más resistentes. Existe bibliografía en la que más de 200 sustancias tóxicas difieren en su susceptibilidad según sean machos o hembras. En general, los hombres son más susceptibles a toxinas renales y las mujeres a toxinas hepáticas. La mujer puede excretar tóxicos a través de la menstruación y en la leche materna (esto último es importante a tener en cuenta ya que algunos tóxicos van a poder pasar al bebé mediante la leche materna). También se sabe que la cantidad de grasa corporal es mayor en la mujer que en el hombre y por tanto aquellos tóxicos lipofílicos se pueden acumular en tejidos adiposos con mayor facilidad en la mujer.

- Edad: en el niño los procesos de absorción y vaciado gástrico son más lentos y la absorción intestinal será mayor dada la permeabilidad de la mucosa. Además, hay menos albúminas con lo que la fracción de tóxico libre es mayor. Por su parte el sistema nervioso central está poco estructurado y en general la barrera hematoencefálica va a ser más fácil de atravesar por los tóxicos. Los ancianos constituyen otra población de riesgo ya que la distribución del tóxico está alterada debido a la hipoalbuminemia que presentan. A nivel de eliminación tienen disminuidos los fenómenos de filtración glomerular y el flujo renal. Se reduce el citocromo P_{450} con lo que la metabolización en fase 1 se ve claramente alterada.
- Hábito tabáquico: el humo de cigarrillo es portador de muchísimas sustancias que pueden interferir en la susceptibilidad del individuo a muchas sustancias químicas tóxicas. El consumo de tabaco reduce la capacidad de defensa del organismo a diversos tóxicos por mecanismos de competición que alteran rutas de biotransformación habituales de muchos tóxicos. El humo de tabaco en sí engloba gran cantidad de tóxicos per sé (acroleína, plaguicidas, metales tóxicos…).
- Consumo de alcohol: el etanol afecta a la velocidad de absorción y a la distribución de muchas sustancias tóxicas. Por ejemplo, aumenta la absorción intestinal de plomo o reduce la velocidad de absorción pulmonar de vapor de mercurio. También interviene modificando las velocidades de biotransformación de diversos disolventes orgánicos ya que comparten la misma ruta metabólica mediada por el citocromo P 450.
- Uso frecuente de fármacos. Muchos fármacos alteran el transporte, distribución y velocidad de excreción de tóxicos al competir por las proteínas séricas y competir por las rutas de biotransformación. Cuando se toman salicilatos, sulfonamidas o fenilbutazonas aumenta la excreción urinaria de ácido tricloroacético. También es característico el aumento de la toxicidad hepática y renal de tetracloruro de carbono cuando se consume fenobarbital.

- Idiosincrasia: es la respuesta particular de un grupo de individuos.
- Enfermedades: sobre todo aquellas que afectan al funcionamiento hepático van a aumentar la toxicidad por interferir en la metabolización.
- Situaciones fisiológicas especiales: como el caso del embarazo que hace que la mujer presente una mayor sobrecarga.

El efecto de un agente tóxico también va a depender de otras condiciones que no dependen del individuo: la vía, el vehículo, la velocidad de la administración, sustancias asociadas, la concentración y las posibilidades de situaciones de hábito, tolerancia o sensibilización. El estado físico del tóxico, su estructura química, su solubilidad, etc. también determinan los efectos.

Mecanismos de acción de los tóxicos

Los mecanismos de acción de los tóxicos son muy variados. A modo de resumen podemos enumerarlos:

- Alterar la composición de las membranas y por tanto su fluidez.
- Generar hipoxia o falta de O_2.
- Alterar metabolitos esenciales.
- Alterar la actividad de determinadas enzimas.
- Alterar el material genético.
- Generar sustancias intermediarias reactivas.

Otras clasificaciones hacen referencia a su radio de acción, es decir puede ser una toxicidad global (afecta a todos los tejidos) o selectiva (afecta sólo a unas células y no a otras).

8.3. TOXICIDAD DE CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES

Rachel Carson a principios de la década de los sesenta publicó un libro que llamó "La primavera silenciosa" y donde ya se hablaba de los daños que podían provocar los insecticidas organoclorados tanto en el medio ambiente como en el ser humano. De todos estos insecticidas el más conocido es el DDT. En estos mismos años se incrementó de modo considerable el uso por parte de la industria de estas sustancias, a pesar de que las investigaciones hasta el momento ponían de manifiesto que la exposición a bajas dosis de algunas de estas sustancias bioacumulativas podía llegar a producir determinados tipos de cáncer o daños en el sistema nervioso central y periférico. También se apuntaba ya a la posibilidad de que esas exposiciones provocasen enfermedades inmunológicas y desórdenes del sistema reproductivo.

El uso de estos contaminantes debe ser controlado por la comunidad internacional dado el riesgo que entraña.

Los contaminantes orgánicos persistentes son mezclas de compuestos químicos a base de carbono que se incluyen en productos químicos industriales como los bifenilos policlorados (BPC), insecticidas como el DDT, y subproductos de la actividad industrial o humana como las dioxinas y los furanos.

La importancia de estos contaminantes radica en su gran toxicidad debido a la resistencia que presentan a la degradación fotolítica, química y biológica. Son tremendamente liposolubles y por tanto presentan una elevada tendencia a acumularse en el tejido adiposo de los seres vivos. Quizás lo más peligroso es su semivolatilidad, que les permite viajar largas distancias por la atmósfera llegando incluso a lugares donde ni se producen ni se utilizan.

El Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS) elaboró una lista donde incluían doce sustancias que se denominaron con el término inglés "dirty dozen". Era preciso actuar sobre los contaminantes orgánicos persistentes. Dicha lista incluía pesticidas, sustancias químicas industriales, y las dioxinas y los furanos.

El primer grupo comprendía los siguientes compuestos: hexaclorobenzeno (funguicida utilizado para el tratamiento de semillas y también presente en otros pesticidas), endrín (insecticida empleado principalmente en campos de cultivo de algodón o cereales o también como raticida), mirex (entre otros usos se utiliza para combatir determinados tipos de insectos), clordano (insecticida de uso agrario y para el control de termitas), DDT (insecticida utilizado en agricultura y para combatir insectos que transmiten enfermedades como la malaria y el tifus), toxafeno (empleado para el control de insectos en campos de cereales y algodón), heptacloro (para combatir plagas en agricultura), aldrina y dieldrina (empleados como insecticidas y para combatir las termitas). Los seres humanos quedan expuestos a estos pesticidas al respirar aire que los contenga y al beber o estar en contacto con aguas contaminadas.

En el segundo grupo figuraban las sustancias químicas industriales: los bifenilos policlorados (empleados en variedad de usos industriales tales como: aditivos de pintura, plásticos y copias de papel carbonadas, transformadores eléctricos, etc), y el hexaclorobenceno (componente químico industrial utilizado para la elaboración de fuegos artificiales, municiones, plástico sintético y también en productos manufacturados).

En el tercer grupo de la lista están las dioxinas y furanos que suelen generarse en las emisiones procedentes de actividades industriales.

En 1992, la Conferencia para el Medio Ambiente y Desarrollo de Naciones Unidas adoptó la Agenda 21, donde se señalaba la necesidad de crear un Foro Intergubernamental para la Seguridad Química (IFCS). El capítulo 19 se dedicaba a los productos químicos tóxicos.

En 1995, el Consejo de Administración del Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) señaló la necesidad de la existencia de medidas internacionales destinadas a reducir progresivamente las emisiones de estos contaminantes orgánicos persistentes. Se inició un proceso de evaluación de los 12 contaminantes orgánicos persistentes más importantes, se debían elaborar informes que incluyesen la información química y toxicológica de las sustancias mencionadas. Además, se exigió la evaluación de los productos sustitutivos preferibles, el diseño y

preparación de estrategias y mecanismos realistas para reducir o eliminar las emisiones, y el análisis a escala mundial de las rutas de transporte de estas sustancias. Las conclusiones de estos primeros estudios se presentaron en Vancouver (Canadá), y se demostró que las disposiciones normativas, en el ámbito nacional, no eran eficaces para controlar los efectos negativos de los contaminantes orgánicos persistentes en el ámbito mundial.

En 1997, el Consejo de Administración del PNUMA, junto con diversas organizaciones internacionales, decidió la creación de un Comité Intergubernamental de Negociación (CIN). El objetivo de este Comité, durante su mandato hasta el año 2000, es la elaboración de un Instrumento Legal Internacional Jurídicamente Vinculante que permita adoptar medidas internacionales. Se intenta, mediante distintos programas, conseguir una concienciación global sobre los riesgos de estos contaminantes orgánicos persistentes.

En la segunda sesión del Comité Intergubernamental de Negociación, celebrada en enero de 1999 en Nairobi (Kenia), participaron 103 países. Uno de los grupos de trabajo expresó la preocupación existente ante la escasez de alternativas viables para los países en vías de desarrollo, que necesitaban controlar poblaciones de insectos transmisores de la malaria sin DDT. Se apeló a la necesidad de asistencia técnica y financiera para estos países.

En la tercera ronda de negociaciones, en Ginebra, se consideró que habían de eliminarse la aldrina, el endrin y el toxafeno sin ninguna excepción. Se planteó también la eliminación, aunque con excepciones limitadas para algunos países, del clordano, dieldrina, heptacloro, mirex y hexaclorobenceno. Otras de las medidas adoptadas prohibieron los nuevos usos y producción de los bifenilos policlorados.

Numerosos estudios científicos ponen de manifiesto que los contaminantes orgánicos persistentes suponen un riesgo para la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que entre 30000 y 40000 personas mueren anualmente a causa de la intoxicación por plaguicidas, organoclorados y organofosforados. Del mismo modo, afirma que cerca de medio millón de personas sufren envenenamiento por ingestión o inhalación de estas sustancias.

En diciembre de 1999, la revista The Lancet publicó un estudio que relacionaba la exposición al DDT o a bifenilos policlorados con la mutación de un oncogén (el K-ras). Los autores apuntan la necesidad de plantearse controles más frecuentes de los residuos en los alimentos.

En 1994, la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), hizo un estudio donde se demostraba que las dioxinas pueden provocar cáncer y dañar el sistema inmunológico y reproductivo de las personas. La última alarma sobre los riesgos de dioxinas saltó en 1999 en Bélgica, primero fue el caso de los pollos contaminados y después fue el caso de la Coca-Cola.

Existe un informe del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos que indica que más del 90% de la exposición ambiental a las dioxinas proviene de los alimentos, especialmente de la grasa de animales, y del contacto con tierras contaminadas debido a la acumulación de este componente en suelos, sedimentos y materia orgánica. En cuanto a la toxicidad a corto plazo, indican que puede producir cefaleas, alteraciones digestivas y cutáneas, dolores musculares y articulares, así como alteraciones enzimáticas, neurológicas y psiquiátricas diversas.

Pero, ¿qué son las dioxinas?, se trata de una extensa familia de sustancias químicas que engloba al menos 75 moléculas cloradas que atienden al nombre de policlorodibenzodioxinas (PCDD). Más concretamente el término se emplea para designar un único compuesto la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). En sentido amplio también reciben el mismo nombre dos familias de compuestos aromáticos emparentados con los PCDD en cuanto a composición, estructura y toxicidad: los policlorodibenzofuranos (PCDF) y los policlorobifenilos (PCB). Se conocen más de 400 tipos de dioxinas, de ellas 30 son consideradas ultra venenosas. La TCDD tiene en las cobayas una toxicidad 75 veces superior al arsénico, 115 a la estricnina y 250 al cianuro potásico. También relacionados con las dioxinas se encuentran productos como el agente naranja, empleado como defoliante en la guerra de Vietnam, y el insecticida DDT, actualmente prohibido. Las dioxinas son poco hidrosolubles y muy estables química y térmicamente, lo cual las hace más peligrosas.

El escándalo de los pollos contaminados surgió a partir de una empresa elaboradora y mezcladora de grasas para piensos a la que llegó una partida de aceite usado que contenía policlorobifenilos. Las aves que luego consumieron los piensos con PCB, tanto gallinas reproductoras como pollos para carne, así como cerdos y patos, se contaminaron, y lo mismo sucedió con su carne, su leche y sus huevos. El primer análisis realizado reflejaba que los piensos de las granjas afectadas tenían 781 picogramos equivalentes de TCDD, que es la unidad internacional de referencia. Como resultado, los pollos presentaban hasta 140 veces la dosis máxima permitida en Bélgica. La empresa que suministró el aceite lo conseguía de la recolección de despojos de mataderos y del reciclaje de aceites gastados.

Se sabe que todos los procesos de combustión en los que se superan los 300ºC de temperatura son susceptibles de producir dioxinas. En la Tierra siempre han existido como resultado de erupciones volcánicas, incendios u otros fenómenos naturales, sin embargo, en cantidades bastante inferiores a las que aparecen como resultado de actividades industriales como la siderurgia, el emblanquecimiento de la pasta de papel y la fabricación de ciertos productos organoclorados (incluidos pesticidas, aislantes, conservadores de madera y materiales extintores). En cualquier caso, el primer foco emisor son las incineradoras de plásticos. En cuanto a los PCB propiamente dichos, aún se fabrican en cantidades importantes para su empleo como fluidos eléctricos, plásticos y pinturas. Las dioxinas se forman tanto en el proceso de producción como en el ulterior empleo, las vigas de ferrocarril tratadas con clorofenoles se convierten en una fuente importante de dioxinas cuando son fundidas en la metalurgia. Lo mismo sucede con los envases de cloruro de polivinilo (PVC), pues una vez generados es muy difícil librarse de ellos sin contaminar el medio ambiente. En caso de proceder a su incineración, la temperatura debe ser muy elevada, del orden de 1000ºC o más. Los ecologistas y la FAO denuncian que ingentes cantidades de aceites con dioxinas permanecen en stocks incontrolados por todo el mundo.

La TCDD constituye el compuesto sintético más tóxico que se conoce, a largo plazo parece que puede producir abortos, malformaciones congénitas e incluso cáncer de hígado. Los expertos de la OMS fijaron en 1989 que la dosis máxima admisible de TCDD era de 10 picogramos por Kg de peso corporal, posteriormente el mismo

organismo redujo esa dosis hasta 1-4 picogramos. La toxicidad de los PCB es mucho menor, al menos 10 veces, pero también importante. El hombre consume dioxinas al respirar en ambientes tóxicos o mediante la ingesta de vegetales y animales contaminados, capítulo al que se le atribuye el 90% de la dosis en el mundo industrial.

Las dioxinas se descomponen relativamente rápido en presencia de luz, pero pueden persistir durante décadas en capas de suelo no expuestas al sol. Según la OMS: "una vez introducidas en el medio ambiente o en el organismo, permanecen allí debido a su capacidad inquietante para disolverse en las grasas y debido a su estabilidad química incomparable".

Todas las dioxinas, incluidos los PCB, son liposolubles y se acumulan a lo largo de la cadena alimentaria en células nerviosas, glándulas sexuales y, muy especialmente tejidos adiposos. Por este motivo siempre absorberán mayor contaminación las carnes más grasas, y en el caso de los huevos será la yema la más afectada. La contaminación por consumo de vegetales, tras la absorción de suelos contaminados, es menor.

Sólo las exposiciones de forma continuada son susceptibles de provocar cáncer, pero su carácter acumulativo y las dificultades para eliminarlas las hacen muy peligrosas. Según la OMS, una intoxicación directa con dioxinas puede provocar afecciones en la piel, como la llamada "acné clórico", así como una alteración de la función hepática. Una exposición prolongada puede suponer un debilitamiento del sistema inmunitario, una perturbación del sistema nervioso y desequilibrios en el sistema endocrino y reproductor."La exposición crónica de los animales a las dioxinas entraña la aparición de varios tipos de cáncer", según la OMS. En el caso concreto de los PCB, los casos de intoxicación en humanos son poco conocidos, pero el efecto más contrastado parece ser una inhibición en el crecimiento.

8.4. DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas que emulan a nuestras hormonas de modo que se van a producir desequilibrios importantes en el

funcionamiento del cuerpo afectando negativamente a nuestra salud. Generan disfunción y por tanto son agentes causantes de enfermedad.

Uno de los riesgos toxicológicos actuales está en la mayor utilización de agentes que ya se usaban en el pasado a escala reducida. En este sentido cabe destacar la mayor exposición a disruptores hormonales, estrógenos ambientales (plaguicidas, hormonas en los animales, etc.) a los que son especialmente sensibles los niños, pero que afecta también al resto de la población.

Se han identificado más de un millón de disruptores: pesticidas, ftalatos, parabenes, bisfenoles, triclosán, benzofenonas…. Todas estas moléculas químicas las encontramos ampliamente distribuidas en numerosos objetos que nos rodean en nuestro día a día. Sirvan como ejemplo la presencia de bisfenoles en botellas y "tuppers" de plástico, de ftalatos en juguetes, perfumes o productos de cosmética. Estos tóxicos pueden entrar en nuestro cuerpo por distintos medios: por contacto de la piel, a través del consumo de alimentos contaminados o bien a través de la respiración. Normalmente las cantidades que penetran en nuestro cuerpo son pequeñas, pero ya hemos visto la amplia distribución que tienen, además se acumulan en el organismo.

Hay estudios que hablan incluso de un paso a otra generación sin que en la portadora se haya manifestado patológicamente. Los pesticidas se consideran persistentes ya que se calcula que pueden permanecer en nuestro organismo hasta 10 años y aquellos que no se consideran persistentes se sabe que su vida media es de horas hasta días (parabenes o bisfenoles).

Estas moléculas tienen la capacidad de atravesar la placenta y por tanto entrar en contacto con el feto. Se sabe que pasan también a la leche materna y por tanto afectan al bebé lactante.

Los disruptores endocrinos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

Tabla 7: Grupos de disruptores endocrinos

TIPOS DE DISRUPTORES ENDOCRINOS	**EJEMPLOS**
Naturales	Fitoestrógenos
Disolventes y lubricantes industriales	$PCB_{s,}$ PBB, dioxinas
Plásticos/plastificantes	Bisfenol A, ftalatos
Pesticidas organoclorados/fungicidas	DDT, metoxiclor, clorpirifós, vinclozolín
Metales	Cadmio, plomo, mercurio, uranio, arsénico
Productos farmacéuticos	DES

Los efectos que se atribuyen sobre la salud humana son:

- ✓ Alteraciones en el desarrollo del aparato genitourinario.
- ✓ Disminución de la calidad del esperma afectando a la reproducción.
- ✓ Alteraciones en el desarrollo sexual: adelanto de la pubertad en niñas; ginecomastia en hombres.
- ✓ Aparición de enfermedades hormono-dependientes: endometriosis, ovario poliquístico.
- ✓ Obesidad.
- ✓ Asma.
- ✓ Diabetes.
- ✓ Problemas en el neurodesarrollo.
- ✓ Malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, aumenta la frecuencia de abortos.
- ✓ Trastornos metabólicos.
- ✓ Trastornos inmunitarios.
- ✓ Cáncer: aumenta la incidencia de tumores en órganos sexuales (mama, útero, ovarios, próstata y testículos)

En estudios realizados entre población expuesta a bisfenol A se vio que, a dosis más bajas de las establecidas como seguras, se apreciaba un mayor riesgo de sufrir

diabetes, obesidad, trastornos de hiperactividad e incluso algunos cánceres como el de mama y próstata.

Los disruptores endocrinos no siguen los patrones habituales de dosis-respuesta, es decir un aumento en la concentración de tóxico no siempre va a significar una mayor respuesta.

La exposición a agentes químicos exógenos con una actuación hormonal, llamados también estrógenos ambientales, es por tanto un ejemplo de un posible aumento de riesgo durante las últimas décadas. El posible contacto con dichos compuestos es amplio, porque se utilizan en una gran variedad de aplicaciones, como en las latas de comida, los pesticidas, los implantes dentales, etc. Además, agentes con una actuación hormonal muy fuerte como el dietilestilbestrol (DES), se han utilizado ampliamente hasta hace muy poco en ganadería. Estos compuestos se han asociado con una disminución de la calidad del esperma en el hombre, junto con una variedad de otros efectos, principalmente en el sistema reproductor, con un aumento del cáncer de testículo y de algunas malformaciones congénitas.

Existe gran dificultad para establecer umbrales de seguridad.

Desde la farmacia podemos dar una serie de recomendaciones:

- ✓ Mantener hábitos de vida saludable: alimentación equilibrada y realización de ejercicio físico periódico.
- ✓ Evitar calentar la comida en fiambreras de plástico. Usar preferentemente vidrio o cerámica.
- ✓ Asegurarse de que los chupetes y tetinas están libres de bisfenol A.
- ✓ Evitar cosméticos y productos de higiene que contengan estas sustancias químicas.
- ✓ Reducir la ingesta de alimentos procesados.
- ✓ Tratar de consumir fruta y verdura de proximidad.
- ✓ Dentro de lo posible consumir carnes de animales no tratados con hormonas y que no contengan pesticidas y fertilizantes.

- ✓ Realizar una lectura detenida de las etiquetas de productos de limpieza, higiénicos y cosméticos.

Vamos a tratar de resumir algunos de los disruptores endocrinos que con mayor frecuencia encontramos en nuestro medio:

Dioxinas

Son compuestos químicos originados por una combustión incompleta de productos que contienen cloro. Se originan también en algunos procesos industriales como el blanqueo de pulpa y papel. Aparecen en algunos plaguicidas y plásticos. Están incluidas en las listas de contaminantes persistentes que preocupan por su toxicidad y por su gran extensión ya que no es raro encontrar dioxinas en piensos y alimentos. Tienden a acumularse en la cadena alimentaria ya que persisten en el organismo de 7 a 12 años. Inducen problemas de fertilidad, afectan al sistema inmunitario e incluso se relacionan con la aparición de algunos cánceres. Más del 90% de la exposición humana es debida al consumo de alimentos contaminados y preocupa sobre todo en niños por su vulnerabilidad.

Bisfenol A (BPA)

Esta sustancia suele formar parte de compuestos que entran a estar en contacto con los alimentos de modo que puede transferirse al alimento y de este modo ingresa en nuestro organismo. Su acción emula a los estrógenos y reacciona con distintos receptores en todo el cuerpo. Provocan alteraciones metabólicas, en la capacidad reproductiva, e incluso afecta a nivel de neurodesarrollo. Pasa al feto a través del cordón umbilical de la madre, también pasa a la leche materna. Incrementa la insulina y la leptina, disminuye la capacidad antioxidante, aumenta el estrés oxidativo, provoca aumento de adipogénesis y acúmulo de lípidos en adipocitos y hepatocitos. Se han detectado (en modelos animales) daños oculares y diversas reacciones alérgicas a nivel respiratorio y en la piel.

La UE permite esta sustancia en envoltorios de alimentos siempre que no pase al alimento en cuestión más de 0,05mg/Kg. Su prohibición es completa si se trata de

recipientes o materiales en contacto de alimentos para menores de 3 años. Continuamente se están reevaluando estas cifras con lo que no es difícil verlas disminuidas conforme los estudios en este tema avancen.

Parabenos

Son compuestos químicos usados en la industria como conservantes tanto en algunos productos de cosmética como alimentarios. Tienen actividad estrogénica y antiandrogénica. Se sabe que atraviesan la placenta y por tanto tiene efectos en el feto. Altera las funciones de hormonas tiroideas y reproductivas. La legislación actual prohíbe el uso de isopropilparabeno e isobutilparabeno en cosmética. Limita el uso de butilparabeno y propilparabeno que quedan excluidos de productos destinados a menores de tres años. Se establece como concentración máxima permitida 0,4% de un parabeno y sube hasta 0,8% si hay una mezcla de ellos.

Ftalatos

Son una serie de compuestos químicos utilizados para crear cloruro de polivinilo (PVC) o vinilos en general. Con los ftalatos se consigue que los plásticos sean más flexibles y maleables. En el proceso no quedan adheridos a la matriz plástica lo cual favorece su transmisión. El problema es la cantidad de productos que nos rodean que contienen estos compuestos ya que están ampliamente distribuidos: desde juguetes, calzado, hasta productos de uso sanitario como catéteres, bolsas de sueroterapia, productos farmacéuticos, productos de higiene, pinturas, embalajes de alimentos, adhesivos…. El di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) tiene efectos antiandrogenéticos e interfiere impidiendo la entrada de las hormonas tiroideas en las células. Sus efectos se han detectado incluso en fetos, de modo que una exposición prolongada de la madre a este disruptor aumenta el riesgo de partos pretérmino. Los ftalatos actúan mediante el aumento de la peroxidación de lípidos y del estrés oxidativo. Reducen la oxidación de la glucosa e interfieren con el receptor de la insulina.

La Unión Europea prohíbe el uso de algunos de estos ftalatos en juguetes, cosméticos y productos de higiene destinados al uso en niños.

Alquilfenoles

Propilfenol, butilfenol, amilfenol, heptilfenol, octilfenol, etc. Son muy usados como agentes tensioactivos de ahí su uso en detergentes. También tienen propiedades como dispersantes, emulsionantes, humectantes. Actúan como antioxidantes en el PVC. Se han encontrado incluso en productos textiles. Algunos alquilfenoles se comportan como disruptores endocrinos y afectan al sistema inmunológico. El nonilfenol en concreto tiene actividad antiandrogénica y estrogénica demostrada.

Se han encontrado concentraciones de alquilfenoles preocupantes en aguas de ríos procedentes de vertidos residuales de fábricas. En esas aguas se han podido observar alteraciones en la fauna, en este sentido se pudo demostrar la presencia de peces hermafroditas en ríos del Reino Unido.

Benzofenona-3 (oxibenzona)

Esta sustancia orgánica se utiliza como filtro orgánico solar de modo que está ampliamente distribuido: cremas solares, bálsamos labiales, maquillajes, etc. Por sus propiedades se utiliza también en algunos perfumes y productos de higiene para protegerlos de la degradación solar. Produce disfunción endocrina siendo antiandrogénico y presentando efectos proestrogénicos y antiestrogénicos. A pesar de proteger del cáncer de piel, puede ser peligroso para las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama o en aquellas con antecedentes de este tumor con receptor de estrógeno positivo.

Triclosán (TCS)

Se detecta en jabones, pasta de dientes, enjuagues bucales, desinfectante de manos… Tiene función bactericida con lo que hay que tener en cuenta el problema de resistencia bacteriana. Altera la función del tiroides, disminuye la fertilidad, produce bajo peso en recién nácidos y afecta negativamente el correcto funcionamiento del sistema inmune.

Medicamento: DES (dietilestilbestrol)

El DES es una forma sintética de la hormona estrógeno que fue prescrita a mujeres embarazadas entre los años 1940 y 1971 con el propósito de disminuir los

abortos espontáneos. Su consumo se ha relacionado con un aumento de cáncer de útero, ovario y mama. E incluso aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino en hijas expuestas al DES antes de su nacimiento. También se observaron presencia de malformaciones congénitas.

Medicamento: Paracetamol

Analgésico ampliamente consumido. Tiene propiedades antiandrogénicas. Estudios recientes confirman que pasa la barrera placentaria de modo que llegan al feto. Hay estudios epidemiológicos que informan de casos de criptorquidia e incluso efectos adversos en el desarrollo del lenguaje en niñas. Todavía no existen evidencias suficientes sobre su seguridad en mujeres embarazadas, pero no cabe duda que es importante regular su consumo durante el embarazo.

Fitoestrógenos

En las plantas y los hongos se han descrito compuestos químicos con estructura no esteroidea que tienen actividad estrogénica. A tales estrógenos naturales se les conoce con el nombre de "fitoestrógenos" y "micoestrógenos", dependiendo de su procedencia de los vegetales o de los hongos. La función de estos compuestos en las propias plantas no es demasiado conocida y se especula con la idea de que actúan en los mecanismos de defensa frente a herbívoros y agentes patógenos y juegan un papel muy discutido en la génesis y la protección frente a diversas enfermedades en humanos.

En los últimos años, los estudios médicos han demostrado un deterioro de la salud reproductiva humana en los países más industrializados. Las observaciones implican diferentes sistemas hormonales y distintas aproximaciones conceptuales:

- Los estudios epidemiológicos sugieren una caída importante en el recuento espermático en diferentes países occidentales (Dinamarca, Francia, Bélgica, Gran Bretaña, Holanda y Canadá), si bien las diferencias interregionales parecen ser muy importantes.
- Asistimos a un alza en la incidencia de alteraciones en el desarrollo del aparato genitourinario, enfermedades como la criptorquidia (no descenso testicular) e hipospadias, son cada vez más frecuentes.

- Alteraciones funcionales del desarrollo sexual como la presentación menstrual en edades tempranas (menarquia precoz) son descritas en poblaciones industrializadas.
- Enfermedades hasta hace unos años poco conocidas, como es la endometriosis, son hoy en día diagnosticadas con frecuencia.
- El cáncer en órganos hormono-dependientes (mama, próstata, testículo u ovario) incrementa su incidencia y es una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental.

Se ha sugerido un componente medioambiental en la génesis de estas enfermedades. Además, el hecho de que estas patologías tengan una causa hormonal y coincidan con los datos referidos a especies animales fortalece la hipótesis de su posible asociación con los disruptores endocrinos.

Últimamente los fitoestrógenos se hallan en alza debido a la moda de las dietas vegetarianas y las basadas en la soja, que es muy rica en estos compuestos estrogénicos vegetales. Han sido aconsejadas numerosas veces, especialmente a las mujeres menopáusicas, como protección y prevención frente al cáncer y para paliar los síntomas propios de la menopausia debidos al descenso de estrógenos. Pero, ¿qué efectos podrían tener sobre las gestantes vegetarianas o sobre aquellas que basen su dieta en el consumo de alimentos ricos en fitoestrógenos?

El efecto de los fitoestrógenos sobre los animales en su medio natural está bien documentado, no así en el caso de la salud humana. No obstante, el hecho de que las observaciones sobre salud reproductiva de las especies expuestas recuerden los datos recogidos en el seguimiento de la descendencia de las madres tratadas con DES, permite enunciar una hipótesis de asociación causal. El DES (dietilestilbestrol), estrógeno sintético, se usó comúnmente durante los decenios de 1940 y 1950 para tratar a mujeres con amenaza de aborto. Esta práctica está contraindicada desde 1971, fecha en que pudo determinarse un aumento de la frecuencia de carcinoma de vagina y del cuello del útero en mujeres de 16 a 22 años que habían tenido exposición al DES en la etapa intrauterina de su vida. Además, un elevado porcentaje de las mujeres expuestas de tal manera a la droga presentó disfunción del mecanismo reproductivo, debida en parte, al parecer, a malformaciones congénitas del útero, de las trompas y de la porción superior de la

vagina. También pueden resultar afectados por dicha exposición los embriones del sexo masculino, como ha quedado comprobado por el aumento de malformaciones de los testículos y de resultados anormales de los análisis de semen en estos individuos.

Aunque no ha podido demostrarse que la ingesta de una dieta basada en la soja o en alimentos ricos en fitoestrógenos pueda producir una patología de similar gravedad a la del síndrome DES, se ha sugerido que la exposición intrauterina a este tipo de disruptores endocrinos podría conducir a la presentación de malformaciones en el tracto genitourinario o incrementar el riesgo de cáncer en órganos estrógeno dependientes como mama y testículo.

Plaguicidas

Estos químicos usados ampliamente en agricultura se caracterizan por interferir con el ser humano a dosis muy bajas. Llegan a nosotros a través del consumo de frutas y verduras que tiene restos de estos plaguicidas. El más utilizado en España era el clorpirifós y el metil-clorpirifós cuya comercialización está prohibida desde junio de 2020 al confirmarse sus efectos nocivos para el ser humano. Muchos estudios relacionan estos compuestos químicos con la aparición de cánceres, alteraciones del desarrollo neurológico, trastornos en la reproducción. La exposición a clorpirifós durante el embarazo se ha relacionado con la pérdida de coeficiente de inteligencia y aumento de enfermedades neurológicas en el feto.

9. NUTRICIÓN Y SISTEMA INMUNE

Haciendo un breve estudio cronológico podemos encuadrar en 1960 los primeros estudios que tratan de relacionar la desnutrición con una disminución de las defensas del organismo. En concreto, Scrimshaw se dedica a hacer estudios de Inmunología humoral donde pretende poner de manifiesto la relación existente entre la insuficiencia calórico-proteica y la mayor predisposición de sufrir enfermedades infecciosas.

Hubo que esperar diez años más para que Chandra iniciase los estudios de Inmunología celular. Posteriormente Keush estudió macrófagos y Price y Bell se centraron en la producción de anticuerpos descubriendo que en aquellos individuos aquejados de severas desnutriciones las vacunas no producían el efecto esperado. Se empezaba a hablar de la necesidad de una rehabilitación nutricional previa a la administración de vacunas. El punto de unión de los estudios de todos estos investigadores es que se basaron en el mismo modelo nutricional: la malnutrición calórico-proteica.

En 1980 aparecen los primeros trabajos sobre deficiencias específicas: Zn, Fe, Se, Vit. E, Vit. C y retinoides.

En 1990 se estudia la inmunomodulación por nutrientes, por microorganismos vivos (probióticos) y por sustratos alimenticios (prebióticos).

En el año 2000 son ya numerosísimos los trabajos realizados:

- ✓ Inmunidad inespecífica: prevención y control de la célula tumoral.
- ✓ Autoinmunidad: artritis, artrosis...
- ✓ Procesos inflamatorios: aterosclerosis.
- ✓ Procesos degenerativos: envejecimiento, cataratas, Alzheimer...
- ✓ Alimentos funcionales: pro y prebióticos, suplementados, enriquecidos... Todos han sido pensados para cumplir una determinada función.

Las **recomendaciones del farmacéutico para mejorar la inmunidad** son:

- Seguir una dieta equilibrada haciendo hincapié en la dieta mediterránea.

- Dormir al menos 8 horas.
- Realizar ejercicio físico regular y adecuado a la edad del individuo.
- Reducir las situaciones de estrés siempre que sea posible.
- Tomar el sol de modo moderado, pero suficiente de modo que obtengamos vitamina D.
- Reducir el consumo de alcohol y abandonar el uso tabáquico ya que está demostrado que perjudican al sistema inmunitario.
- Vigilar que la cobertura vacunal es la adecuada.

Se define inmunonutrición como la ciencia que estudia la relación entre el estado nutricional de una persona con la respuesta inmunitaria. Dicha ciencia concluye que nutrientes específicos como son la vitamina C, la vitamina D, el zinc y los retinoides son determinantes en la respuesta inmunitaria.

9.1. RELACIÓN ZINC-INMUNIDAD

Casi todos los estudios realizados a este respecto se han hecho en alcohólicos por presentar éstos una deficiencia manifiesta de zinc.

Aclarada esta premisa, podemos resumir que la deficiencia de zinc se manifiesta mediante:

- Aumento en la producción de anticuerpos por células B.
- Afectación de la respuesta inmune mediada por células y retardo en las pruebas de hipersensibilidad retardada.
- Afectación en la proliferación de células T en respuesta a PHA.
- Pérdida de peso del timo.
- Deterioro de la madurez de las células T, se altera el número y la funcionalidad celular. Tanto las T-killer como las Natural-killer están muy disminuidas, lo cual propicia teorías que proponen al Zn como uno de los moduladores del cáncer. Se sabe que las situaciones de estrés aumentan los requerimientos de este mineral y que ciertos tipos de cáncer

propician dicha situación en quién lo padece. De este modo, la deficiencia de Zn se relaciona con la leucemia.

- La deficiencia de Zn parece afectar específicamente a las células de la memoria en vacunas. Este hecho justifica la ineficacia de los programas de vacunación masiva en países del Tercer Mundo.

En modelos experimentales se ha visto que todas estas funciones se recuperan con la suplementación de Zn, si bien el tiempo difiere de unas a otras.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto sería necesario conocer las distintas ingestas necesarias para que se realicen de un modo adecuado las distintas funciones. En estudios llevados a cabo en ratones, se estudiaron las cantidades de Zn necesarias para llegar a niveles de saturación en plasma, para propiciar el máximo crecimiento del animal y para conseguir actividad antitumoral. Como resultado de estas investigaciones surge la duda de si cuando administramos Zn para el crecimiento del animal estamos haciendo que la respuesta antitumoral sea nula.

En el organismo es fundamental suscitar una situación de equilibrio, ya que de lo contrario podemos comprometer la existencia de otros minerales. Un exceso de Zn puede conducir a déficit de Cu y un exceso de Fe supone deficiencia de Zn.

Fuentes naturales de Zn son: las carnes rojas, las aves, los mariscos, las ostras, las judías, frutos secos, cereales integrales y productos lácteos.

9.2. RELACIÓN RETINOIDES-INMUNIDAD

Todos los metabolitos de la vitamina A se denominan retinoides. Al hablar de una vitamina estamos afirmando la incapacidad del organismo humano de sintetizarla, por lo que debemos incorporarla a través de la dieta bien como vitamina A o bien como provitamina A (carotenoides).

No cometeremos error si afirmamos que es alta la frecuencia de déficit de vitamina A en el mundo. Una malnutrición afecta al peso y a la morfología de los órganos linfoides, pero si además detectamos una deficiencia de vitamina A se observa

atrofia severa del bazo y timo lo que supone disminución importante de linfocitos y una producción defectuosa de anticuerpos frente a agentes virales o bacterianos externos.

La carencia de esta vitamina está también relacionada con unos cambios en la inmunidad, tales como:

- Deterioro de las mucosas, lo cual facilita el ingreso de agentes infecciosos.
- Disminución de la producción de anticuerpos.
- Reducción de la capacidad de fagocitosis.
- Dificultad en inmunidad secretora.

En efecto, los carotenoides parecen ejercer efectos beneficiosos sobre la iniciación y la progresión del cáncer inducido tanto por células implantadas como por carcinógenos químicos. Parecen ser eficaces como preventivos. En modelos experimentales se ha demostrado la eficacia de los retinoides en la prevención del desarrollo de algunos cánceres como: cáncer de piel, mama, pulmones, hígado, páncreas…

Hay una serie de deficiencias nutricionales en los pacientes aquejados de SIDA entre las que se encuentra la vitamina A. Dicha carencia, por lo anteriormente dicho, supone un aumento en el riesgo de transmisión vertical de esta enfermedad.

Estas deficiencias nutricionales parecen ser diferentes según que el paciente con SIDA sea homosexual o bien sea consumidor de drogas (tabla 8).

Tabla 8: Deficiencias nutricionales en pacientes con SIDA

Nutriente deficitario	Deficiencia en homosexuales	Deficiencia en consumidores de drogas
Vit. A	10%	55%
Vit. E	18%	47%
Zn	26%	49%
Se	11%	7%

En posteriores estudios de riesgo se vio que aquellos enfermos de SIDA que presentaban deficiencia de Se tenían 20 veces más de riesgo de muerte. Algo parecido, aunque en menor escala, se detectó con la vitamina B12. Aquí se aumentaba el riesgo de muerte en 8 veces si había deficiencia de esta vitamina. En el caso de déficit de vitamina A el riesgo de muerte era 3 veces mayor. Así es que un déficit de selenio en estos pacientes permite predecir la muerte del individuo con una alta probabilidad.

A pesar de la gran cantidad de estudios que relacionan la carencia de vitamina A con un déficit en la inmunidad innata y adquirida no está claro el efecto real de la suplementación con dicha vitamina en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune.

9.3. ALIMENTOS FUNCIONALES

Se definen estos alimentos como aquellos cuyo consumo nos aporta beneficios para la salud más allá de su mera función en la nutrición. Esta acción pueden realizarla mejorando la funcionalidad del organismo o incluso previniendo de la aparición de algunas patologías. Dada su definición, un alimento funcional puede ser natural o bien proceder de la eliminación o adición de algún componente de modo que cumpla sus expectativas. Por ejemplo, se le pueden añadir determinados minerales o vitaminas a algunos cereales o suplementar con fibra alguna bebida o reducir la concentración de grasa en un alimento lácteo. En cualquier caso, un alimento funcional tiene que cumplir las siguientes características:

- ✓ Considerados de consumo de uso cotidiano.
- ✓ Las cantidades tomadas normalmente en la dieta presentan efectos beneficiosos para la salud del individuo.
- ✓ En ningún momento su consumo puede tener efectos no deseados en el organismo.
- ✓ Disminuye y/o previene de enfermedades y esto puede ser demostrable a las cantidades de consumo habitual.

Existe una gran inquietud por la prevención de enfermedades y por reducir los costes sanitarios, de hecho, cada vez nuestra población está más envejecida y por tanto son más frecuentes las enfermedades crónicas.

Los posibles beneficios de los alimentos funcionales solo van a ser apreciables en el marco de una alimentación equilibrada y sana. A pesar de la gran cantidad de alimentos funcionales así definidos en nuestro mercado, debemos destacar por ser los más estudiados y consumidos los probióticos y los prebióticos. Fundamentalmente los alimentos probióticos se diferencian de los prebióticos por la presencia de microorganismos vivos, pero en cualquier caso ambos van a actuar a nivel del colon y mejorar el equilibrio de la flora intestinal. En la actualidad también aparecen alimentos simbióticos que potencian la acción de los anteriores al contener ingredientes probióticos y prebióticos.

La definición ampliamente aceptada de probiótico es la siguiente: "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador" (FAO/OMS, 2001).

Por su parte, Roberfroid en 2010 definió los alimentos prebióticos de la siguiente manera: "ingredientes que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un limitado número de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud del hospedador".

Dado el gran auge comercial de productos que dicen llevar en su composición pre y/o probióticos y la lista cada vez mayor de efectos favorables que se le atribuyen, la FAO/OMS reconoce la necesidad de establecer normas para la evaluación de la eficacia y seguridad de los probióticos, así como establecer criterios objetivos para su identificación.

Se establecen normas de identificación que nos permitan conocer el género, especie y cepa, el número mínimo de bacterias viables al final de la vida útil del producto, las condiciones de almacenamiento apropiadas y por supuesto hay que facilitar al consumidor toda la información pertinente contenida en el etiquetado del producto. La evaluación de la seguridad de la cepa también supone el estudio de la

población a la que va dirigido el producto, tanto individuos sanos en distintos estados fisiológicos (niñez, vejez, embarazo o lactancia), como individuos con diversas patologías teniendo en cuenta el grado de severidad de las mismas.

No hay que olvidar la influencia de la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y la situación fisiológica del mismo. Los distintos estudios llevados a cabo demuestran la escasa patogenicidad de los probióticos incluso en personas inmunocomprometidas y cada vez son más los experimentos que demuestran efectos favorables. Sin embargo, hay que demostrar que no son ineficaces y por supuesto que no entrañan riesgos para la salud por producción de metabolitos no deseados.

Los más estudiados y más aceptados en la industria alimentaria por su seguridad son los géneros Lactobacillus y Bifidobacterium, también se acepta la levadura Saccharomyces cerevisiae.

En alimentos probióticos hay estudios que permiten establecer su relación con los procesos inmunitarios. La alimentación de niños desnutridos con leches Bio tuvo como resultados:

- ✓ No aparecían neumonías.
- ✓ Se reducían las bronquitis recurrentes.

Podemos atribuir una serie de funciones a las bifidobacterias:

- ✓ Disminución de los niveles de colesterol.
- ✓ Disminución de los niveles de amonio en sangre.
- ✓ Modificación del pH intestinal y como consecuencia de la flora que allí se instala.
- ✓ Restauran la microbiota intestinal tras terapias con antibióticos.
- ✓ Producen vitaminas, si bien está en discusión la absorción de las mismas dado el nivel al que se producen.
- ✓ Inmunomoduladores, incluso parecen promover el ataque frente a células malignas.

Muchas de estas funciones siguen siendo discutidas en tanto que parece importante relacionarlas con la flora autóctona de cada país y con la adecuación de la dieta.

En cuanto a los alimentos prebióticos, sólo los fructooligosacáridos parecen ejercer como tales. Se piensa que algunos almidones resistentes puedan tener este efecto prebiótico. Actúan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y evitando la proliferación de microorganismos patógenos o indeseados.

Los probióticos no solo van vehiculizados mediante alimentos, sino que hay también un uso farmacéutico mediante la forma galénica apropiada en cuyo caso las **recomendaciones del farmacéutico** son:

- ✓ Tomar de modo separado de alimentos y bebidas calientes.
- ✓ Se recomienda separar al menos dos horas la toma de antibióticos y probiótico.
- ✓ En la mayoría de los casos se recomienda el uso diario para conseguir los efectos deseados.
- ✓ Salvo que el prospecto incluya medidas más restrictivas, han de preservarse de la luz y humedad y conservar a temperaturas por debajo de 25ºC.
- ✓ En el caso de situaciones especiales (embarazo, lactancia, bebes recién nácidos) utilizar los específicamente diseñados para ellas.
- ✓ Su uso debe ser cauteloso en personas sometidas recientemente a una cirugía mayor y en personas inmunodeprimidas.
- ✓ En el caso de que la forma farmacéutica sea polvo o liofilizados, se recomienda esperar unos minutos desde la reconstitución hasta la administración.
- ✓ Si en el cartonaje se incluye la palabra SIGRE se pueden eliminar reciclándolos en los contenedores de las farmacias. En caso contrario irán con el resto de residuos domésticos.

En la actualidad el uso de probióticos está totalmente aceptado en las siguientes situaciones:

- Tratamiento de diarrea aguda en adultos.
- Prevención de la diarrea del viajero y asociada a antibióticos.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Disminución de sintomatología en enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable.
- Tratamiento del cólico del lactante (*L. reuteri* administrada en liofilizados).
- Mejora de algunas patologías genitourinarias: vaginosis bacteriana, vulvovaginitis candidiásica, infecciones del tracto urinario.
- Tratamiento de algunas infecciones periodontales.
- Tratamiento de mastitis subagudas y subclínicas.

Las anteriores indicaciones no están en detrimento de que aparezcan muchas más ya que los estudios son frecuentes y continuos. Por ejemplo, se sabe que las *Lactobacillus spp.* activan la respuesta inmunitaria pero todavía no se ha podido demostrar su efecto terapéutico en la patología alérgica.

En 2020, la Sociedad Española de Microbiota incluía una serie de conceptos novedosos como *psicobióticos* a los que definía como "el conjunto de probióticos y prebióticos que, ingeridos en las cantidades adecuadas, tienen un efecto favorable sobre la salud mental". También se mencionaban los *posbióticos* que en definitiva son las moléculas secretadas, moduladas o degradadas por el microbioma que actúan sobre el hospedador mejorando su salud. Los estudios sobre los posbióticos los sitúan como una alternativa prometedora en el tratamiento de niños inmunodeprimidos. Además, su almacenamiento y vida útil es mayor que en probióticos. También se sabe que unidos a probióticos pueden aumentar la potencia de los mismos y por ende su efecto terapéutico.

Recientes estudios relacionan la presencia de metabolitos activos de fitoestrógenos producidos por probióticos con efectos beneficiosos en enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Este hallazgo puede conducir al desarrollo de nuevos alimentos funcionales que mejoren la sintomatología adversa de la menopausia, pero también actúen favorablemente frente al envejecimiento.

Este campo está en continuo estudio, su consumo ha aumentado considerablemente y los avances tecnológicos en el desarrollo de preparados en el mercado están creciendo continuamente. Esto hace que sea necesaria la continua formación de los profesionales sanitarios.

10. IMPORTANCIA FUNCIONAL DE HIDRATROS DE CARBONO, PROTEÍNAS Y LÍPIDOS

10.1. CARBOHIDRATOS: ALMIDÓN RESISTENTE

Existen diferentes clasificaciones de los carbohidratos, una de ellas que puede servirnos para el actual estudio es:

- Solubles: entre los que destacan los estudios sobre la fructosa.
- Fibra.
- Almidón resistente

El almidón resistente surgió de los estudios de la fibra ya que en muchos casos se superponen las acciones de ambos carbohidratos.

Se sabía que determinados almidones eran mejor admitidos por diabéticos que otros, aunque se desconocía la justificación de este hecho. Se hicieron curvas de glucosa sanguínea después de administrar diferentes almidones. Tras la ingesta de pan el pico obtenido era alto, se producía de forma temprana y además presentaba una caída brusca. El mismo experimento realizado tras la administración de puré de patatas recién hecho, fideos de sopa y fideos italianos, reflejaba picos cada vez más bajos además de presentar caídas menos bruscas y más retraso en la aparición del máximo. Parecía que el comportamiento tenía mucho que ver con el proceso de cocción. De este modo se podía explicar que aquellos que estaban menos accesibles a los enzimas digestivos eran los que tardaban más tiempo en dar el pico de glucosa en sangre y se les denominó almidones tipo I (físicamente inaccesibles). Esta inaccesibilidad física era debida en gran medida a la pertenencia a granos; así en el trigo, el almidón queda encerrado en la estructura del gluten. Un buen amasado aumenta el grado de dispersión del almidón. La textura de los fideos depende en gran medida del gluten, en las buenas pastas los almidones están poco accesibles y han de intervenir primero las proteinasas para destruir la estructura del gluten. Este hecho nos hace pensar en un sistema de administración retardada. En el caso concreto de fideos de sopa se mantiene abierta la

red de gluten ya que se persigue la cocción rápida de los mismos, así se aumentan los puntos de ataque de las enzimas digestivas; sin embargo, los fideos espagueti se comprimen en su elaboración con lo que aumenta el sistema de liberación retardada. También dentro de este grupo I se encuentran algunas leguminosas.

La patata, mandioca, plátano, tienen almidones pertenecientes al tipo II conocidos también como nativos o crudos. En este caso la resistencia es debida a propiedades innatas como el tamaño de gránulo. De hecho, el almidón crudo de patata es muy poco digerible, aunque si se cuece y se hace un puré es de los más digeribles.

En cuanto a los plátanos, suelen recomendarse en dietas de adelgazamiento ya que no sólo poseen almidones resistentes, sino que proporcionan altas cantidades de potasio.

El almidón tipo III o retrogradado es aquel que ha recristalizado. Se forma en cocciones o procesos de almacenamiento.

Factores que modifican la resistencia a la hidrólisis enzimática:

Tipo I:

- Estructura celular.

Tipo II:

- Gránulo: forma y tamaño. Cuanto mayor es la superficie que puede exponer el gránulo a las enzimas digestivas mayor es la posibilidad de ser digerido.
- Relación amilosa/amilopectina. Tanto el almacenamiento como la cocción modifican sobre todo la amilopectina y por lo tanto la disponibilidad.
- Distintas estructuras de los almidones: esto se ve en estudios de difracción de rayos X.
- Cambios químicos: modifican también la amilopectina, formando ésteres complejos...

De todo esto se nutren los almidones modificados usados en tecnología alimentaria.

En el ***Tipo III*** se incluyen dichos almidones modificados, así por ejemplo el puré de patata que es muy digestible si se deja enfriar recristaliza y se modifica su asequibilidad.

Modificaciones químicas de los almidones:

- Oxidación de almidones. Disminuye la biodisponibilidad, retienen el agua de modo diferente, aumenta su capacidad de gelificar, no pierden líquido cuando los sacamos del frigorífico.
- Esterilización a alta temperatura en productos enlatados. Se produce entrecruzado y generación de redes que disminuyen la biodisponibilidad.
- Esterificación.
- Complejos con ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono (R. de Maillard). Estas reacciones se producen espontáneamente y favorecen la formación de geles.

Estudios de rayos X:

Con estos estudios se clasifican los almidones en Tipo A y Tipo B.

Tipo A: Red abierta, son hidratos de carbono y moléculas de agua sin grandes tensiones, son fáciles de digerir, presentan gran facilidad para incorporar más moléculas de agua. El prototipo serían los cereales.

Tipo B: Superhélice. Las moléculas de agua quedan en el centro de la red. La hélice está formada por los hidratos de carbono, se producen grandes tensiones y es menos asequible, se trata de la estructura característica de un almidón retrogradado. Es importante en dietas ya que tienen gran capacidad de saciar y liberan glucosa más lentamente.

Los almidones cuando se cocinan con agua son más digeribles. En general cuando aumenta la temperatura y la humedad disminuye la proporción de almidón resistente (tabla 9).

Tabla 9: Contenido en almidón resistente de algunos alimentos

Alimento	Almidón resistente (g/100g de materia seca)
Pan blanco	1
Almidón de trigo	8
Pan integral	1
Espagueti recién cocido	5
Arroz hervido	4
Almidón de maíz	7
Patata hervida caliente	5
Patata frita	5
Patata hervida y enfriada	10
Almidón de patata cruda	75
Lentejas hervidas y frías	9

Métodos de determinación de almidones resistentes:

1. Englyst (A.O.A.C.).
2. Berry.
3. In vitro.
4. In vivo: Curvas de glucemia, estudios de heces... Este tipo de estudios son más complicados.

Hay algunas formas de almidón que no se digieren prácticamente nunca, pero son muy escasas.

Se calcula que en Europa se consumen unos 3 g de almidón resistente al día, mientras que en España prácticamente se consume el doble.

Efectos fisiológicos del almidón resistente:

1. Reducción de la energía aportada por los alimentos. Este es un tema bastante discutido ya que al final se termina absorbiendo, en todo caso bajaría sólo un 9-10%.
2. Efectivos para reducir el índice glucémico. El tiempo para llegar al pico de glucemia es más alto y además dicho pico es más bajo. En cierto modo se está disminuyendo la síntesis de ácidos grasos al disminuir la disponibilidad de hidratos de carbono. La descarga de insulina inmoviliza la grasa, por eso al disminuir el índice glucémico la insulina no funciona de modo exagerado y por tanto no hay acumulo de grasa.
3. Formación de ácidos grasos de cadena corta y producción de gases tipo CO_2, metano...
4. Potenciales prebióticos. Esta función está por demostrar.

Para la función laxante las cantidades de almidón deberían ser desorbitadas.

No podemos olvidar la gran variabilidad individual en la absorción de estos almidones resistentes.

Valor energético de los almidones resistentes:

1. Se acepta el mismo valor que la fibra en principio (2 Kcal), aún el que es totalmente resistente a nivel del colon le ocurre igual que a la fibra.
2. Varía con la capacidad digestiva, por eso esa cifra no se puede tomar como real.
3. Hay que diferenciar entre los que son lenta, pero totalmente digeribles de los que son totalmente resistentes, que sí se aproximarían a la fibra.

10.2. PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Se definen como cadenas peptídicas formadas por un número variable de aminoácidos procedentes de proteínas de origen vegetal o animal y que tienen una

función característica en el organismo que determina su influencia en la salud humana más allá de la nutrición.

Cuantitativamente la parte más grande de proteínas ingeridas se dirigen a la formación de proteínas tisulares, pero un 1% se utiliza para la formación de mediadores proteicos, péptidos y polipéptidos de gran importancia desde el punto de vista de la regulación del organismo.

Los aminoácidos libres también tienen función reguladora lo que ha llevado a replantearse su clasificación (1992):

Indispensables: Leucina, Isoleucina, Valina, Histidina, Triptófano, Fenilalanina, Metionina, Treonina, Lisina.

Condicionalmente indispensables: Glutamina, Arginina, Prolina, Tirosina, Cistina-Cisteína, Taurina, Glicina, Serina.

Dispensable: Glutamato, Alanina, Aspartato.

En efecto las proteínas forman parte de los macronutrientes que nuestro organismo necesita para mantener las funciones específicas y para garantizar el crecimiento celular. En el proceso típico de hidrólisis, que conlleva su absorción a partir de los alimentos, se generan péptidos cuya actividad biológica ha quedado demostrada y que repercuten de modo positivo al bienestar del individuo.

El estudio minucioso de estos péptidos sigue estando de plena actualidad, se intenta dilucidar su composición, su detección, mecanismos de acción, extracción, y por supuesto sus efectos sobre la salud. Los péptidos bioactivos nutren de modo creciente el sector de los alimentos funcionales tan en auge en los últimos tiempos.

La FAO/OMS en 1985 proponía comparar los requerimientos de aminoácidos según distintos métodos, no solo por balance nitrogenado sino por método factorial, recambio proteico y estudios de 13C.

Se sabe además que los requerimientos de aminoácidos se modifican según estados fisiológicos y patológicos, así en infecciones se pueden necesitar 5 veces más de

algunos aminoácidos. Tanto la cisteína como la taurina son importantes en infecciones. Todos estos estudios se están haciendo en SIDA.

10.2.1. CITOQUINAS

En una situación de infección o estrés, un individuo necesita 50 g de proteína adicional para afrontar este proceso. El organismo necesita sintetizar mediadores proteicos como las citoquinas que son compuestos mayores del sistema inmune, susceptibles de ser modulados por nutrientes. Tienen bajo peso molecular, generalmente de 10 a 40 kD, y están compuestas por una media de 120 a 180 aminoácidos. Poseen una vida media muy corta lo que hace que su acción se limite al tiempo en que está presente el estímulo.

Dentro del grupo de las citoquinas se incluyen:

- Interleucinas.
- Factores de necrosis tumoral.
- Interferones.
- CSF (factor estimulante de colonias).
- Quimiocinas.

La actuación biológica de las citoquinas se produce mediante la interacción con receptores de membrana específicos, de modo que se desencadenan en la célula una cascada de reacciones bioquímicas responsable de la acción biológica. Se caracteriza porque esta acción la llevan a cabo a concentraciones del orden de nano o picomoles.

Las citoquinas pueden dividirse en: proinflamatorias y antiinflamatorias, de tal modo que el proceso inflamatorio es el resultado del equilibrio entre ambas. Entre las citoquinas proinflamatorias destacan las quimiocinas como la IL-8 que activa los distintos tipos celulares que intervienen en el proceso inflamatorio. Son muchas las incluidas en el grupo de las antiinflamatorias como la IL-10 y IL-1ra (receptor del antagonista de la IL-1). Por su parte, la IL-6 actúa con ambas funciones, de una parte, es una de los principales inductores de las proteínas en fase aguda (proinflamatoria) y a la

vez ejerce como antiinflamatoria promoviendo la síntesis de IL-1ra y de los receptores del TNF (factor de necrosis tumoral).

Según como manipulemos los nutrientes favoreceremos que la célula produzca unas u otras. A modo de ejemplo, en la enfermedad de Crohn (patología digestiva que cursa con inflamación) se estudia el empleo de alimentos funcionales que modifiquen la microbiota y promuevan la síntesis de citoquinas antiinflamatorias de modo que se consiga mejorar el estado del paciente.

Funciones de las citoquinas:

1. Dan respuesta a las agresiones. No sólo a agresiones infecciosas, sino a todo aquello que provoque un daño en el organismo, fumar un cigarrillo aumenta el nivel de interleuquinas.
2. Factores de crecimiento celulares, como la eritropoyesis.

Si estas funciones están descontroladas, y se está hablando de factores nutricionales, se pueden dar efectos negativos que pueden llevar a la muerte. De hecho, se puede hablar de efectos adversos de las citoquinas, esto en parte es debido a la capacidad que tienen de ejercer efectos biológicos diferentes cuando actúan en células diferentes. Así por ejemplo la IL-6 tiene un papel fundamental en la respuesta inflamatoria y en la inmunidad innata y a la vez puede producir resorción ósea, atrofia muscular, anemia e incluso desencadenar coagulopatías. No hay que olvidar que el proceso inflamatorio genera lesiones en los tejidos en los que se da.

Efectos de las citoquinas:

- Pérdida de la masa muscular con liberación de aminoácidos. Una persona con proceso infeccioso importante pierde aproximadamente 50 g de aminoácidos al día lo cual supone unos 250 g de masa muscular/día.
- Pérdida de tejido adiposo con liberación de triglicéridos a sangre. Hay gluconeogénesis hepática y glucogenólisis para mantener la glucosa en sangre.
- Pérdida de apetito.

- Redistribución de síntesis hepática. Se producen cambios del metabolismo proteico en hígado.
- Fiebre, es uno de los efectos más importantes. Mantiene el hierro quelado, de modo que no es disponible para las bacterias.
- Las proteínas de fase aguda movilizan cobre y zinc que favorecen la inmunidad y aumentan las defensas antioxidantes. Esto último es muy importante ya que en procesos infecciosos se producen gran cantidad de radicales libres. Por eso en dichos procesos se aconseja dar antioxidantes; cobre y zinc; no dar hierro y aportar un patrón de aminoácidos adecuado, donde no pueden faltar aminoácidos azufrados ya que las proteínas de fase aguda son muy ricas en dichos aminoácidos.

Tipos de respuestas de interleuquinas:

1. Inflamación permanente: artritis reumatoide, Alzheimer, asma, aterosclerosis, esclerosis múltiple.
2. Acción inefectiva de citoquinas: meningitis, sepsis generalizada, caquexia de cáncer, SIDA, malaria cerebral.

En el SIDA, el factor de necrosis tumoral promueve el crecimiento del virus, esto significa que a la vez que se crea la defensa se estimula el crecimiento del virus. Este hecho hace que un SIDA asintomático se dispare tras una infección oportunista.

Si damos cantidades importantes de antioxidantes podemos modular las reacciones de las citoquinas, en este sentido modulan el efecto de oxidación: antioxidantes extracelulares, glutation, vitamina C y E, carotenos y la ceruloplasmina que al secuestrar cobre impide la acción oxidante de éste en el organismo.

Los lípidos también están relacionados con la producción de citoquinas. Se sabe que éstas aumentan en presencia de omega 6 o deficiencia de vitamina E, y que disminuyen con los ϖ-3, ϖ-9, deficiencia proteica y deficiencia de aminoácidos azufrados. Esto puede permitir movernos en el efecto biológico-patológico, así regulando la relación ϖ-6/ϖ-3 podemos modificar la esclerosis múltiple. No sólo hay que pensar en la producción de defensas (destrucción de antígenos), sino también preservar los tejidos del individuo. Los nutrientes tienen que controlar las defensas

antioxidantes, pero también los radicales libres (si no hay suficientes radicales libres no destruimos el antígeno). Se hicieron estudios en esclerosis múltiples administrando dos tipos de dietas bajas en grasas, siendo una alta en pescado y otra pobre, viéndose diferencias importantes en las citoquinas, por lo tanto la calidad de las grasas es fundamental. Se aconseja tomar dietas pobres en grasas, aunque ricas en ϖ-3 en procesos inflamatorios.

Las dietas hipergrasas controlan el crecimiento de tumores asfixiándolos, además también controlan el factor de necrosis que es responsable de la caquexia en el cáncer. En ratas parece que esto funciona aumentando algo la calidad de vida de los cancerosos.

Se sabe que hay muchas citoquinas que modulan la aterosclerosis.

Cascada de citoquinas en la gravedad de COVID-19: la infección por SARS-CoV2 se desarrolla mediante la reacción descontrolada de citoquinas que conlleva a una respuesta exagerada del sistema inmune provocando daños irreversibles en los tejidos. Aparece linfopenia con disminución de células T, células B y células asesinas naturales, disminuyen los monocitos, eosinófilos y basófilos. El aumento de recuento de neutrófilos es indicativo del mal pronóstico clínico.

10.2.2. OTROS MEDIADORES PROTEICOS

Proteínas de shock térmico (HSP)

Se pueden considerar mediadores proteicos que se sintetizan cuando hay modificaciones de la temperatura corporal. Podían servir como indicadores, ya que antes de que la fiebre sea apreciable ya se sintetiza. Aparecen en todo tipo de células tanto procariotas como eucariotas en condiciones normales, aunque su expresión aumenta cuando la célula es sometida a situaciones de estrés: aumento de temperatura, falta de oxígeno, radiaciones, infecciones virales…

Diversos estudios confirman el hallazgo de altas concentraciones de estos mediadores en células cancerosas de modo que se pretende bloquear estas HSP en el tratamiento del cáncer.

Neuropéptido Y

Principal mediador proteico regulador del hambre. Las restricciones alimenticias o balances negativos de energía aumentan la síntesis del neuropéptido Y. Se sabe que tanto en la hiperfagia diabética como en la mujer en periodo de lactancia hay también aumento de la síntesis de este neuropéptido. Hay un pico de neuropéptido Y a las horas a las que estamos acostumbrados a comer. Además de aumentar considerablemente la motivación de comer disminuye el efecto lipolítico en la grasa parda del bebé. Su secreción es inhibida por la leptina a nivel del hipotálamo. El aumento de insulina en sangre produce en ratas una mayor producción de leptina en el tejido graso que condiciona la inhibición de producción de neuropéptido Y.

Opioides endógenos

Este grupo lo integran: endorfinas, encefalinas y dinorfinas que se unen a receptores específicos: μ, δ y κ. Son neurotransmisores con actividad similar a los analgésicos opiáceos. Están relacionados con el comportamiento alimentario, se sabe que la administración de agonistas μ selectivos en roedores induce la alimentación incluso en animales que están saciados, de igual modo que si administramos antagonistas se consigue reducir la ingesta de alimentos.

No participan en el mecanismo de iniciación de consumo de alimentos, si se bloquea el neuropéptido Y, los animales no aumentan su deseo de comer por descarga de opioides endógenos. Bajan sus niveles en la lactancia y en la restricción calórica y aumentan en la hiperfagia diabética o cuando consumimos alimentos de gran palatabilidad. Si utilizamos un anorexígeno, como la naloxona, disminuye el placer inducido por la comida. Por tanto, los opioides endógenos son mediadores de placer de la comida.

En dietas para cancerosos que están en periodo de mejora de calidad de vida se dan chocolates y otros alimentos ricos en azucares y grasas para aumentar esos opiáceos endógenos, además controlan el factor de necrosis tumoral.

10.3. LÍPIDOS

Resulta de gran importancia apreciar las diferencias en la conformación espacial de ácidos grasos saturados e insaturados. En efecto conforme aumentan las insaturaciones de la molécula se incrementa la torsión de la misma.

Otro hecho importante es la disposición del ácido graso en la molécula de la glicerina para constituir los triglicéridos. La posición 1 es rápidamente atacada liberándose el correspondiente ácido graso, de este modo si en el intestino hay Calcio podrán formar con ellos jabones inabsorbibles. Estos ácidos grasos de la posición 1 del triglicérido son importantes desde el punto de vista energético. La posición 2 es difícilmente atacada, sufre menos todos los procesos que determinan su absorción, son muy importantes desde el punto de vista de la función. En la leche materna el ácido linolénico se encuentra en posición 2.

Otros datos importantes referentes a ácidos grasos son los que arrojan distintos estudios sobre los ω-3 y los ω-6. De los primeros podemos decir que se encuentran mayoritariamente en los animales de origen marino, pero que pueden encontrarse en pequeñas cantidades en algunas plantas como la verdolaga. De hecho, dichas plantas están siendo base de la alimentación de algunas gallinas con el objeto de conseguir huevos ricos en dichos ácidos grasos, aunque parece difícil obviar los sabores desagradables que se originan.

Por otro lado, algunos investigadores pusieron de manifiesto los beneficios que aportaban los ácidos grasos ω-6 en el tratamiento de la úlcera gástrica. Dichos estudios suscitaron el empleo de estos ácidos grasos en cosmética, las o-linoleil-ceramidas son el cemento de la piel. Las ceramidas son bipolares y pueden ser adsorbidas por la piel.

Se sabe que dietas muy ricas o muy pobres en grasas alteran la proliferación de linfocitos.

Para terminar con estas generalidades sobre grasas podemos apuntar algunos hechos más:

Una dieta deficitaria en grasas provoca la movilización de los carbohidratos para obtener energía lo cual conlleva un desequilibrio de la insulina que al final dificulta el adelgazamiento. Por eso, una dieta nunca debe contener menos de un 10% de la energía en forma de grasa.

Se sabe que los ácidos grasos de cadena media son tremendamente aterogénicos, y que éstos junto con los de cadena corta pueden incluso adsorberse por piel, de ahí que el aceite de coco o el de aguacate se estén utilizando ampliamente en cosmética.

10.3.1. ÁCIDOS GRASOS TRANS

Antes de empezar es importante mencionar que dichos ácidos grasos pueden encontrarse de modo natural en los alimentos, el rumen de los animales es una auténtica bomba catalítica de hidrogenación, pero las cantidades son ínfimas. De modo general, los ácidos grasos que se encuentran en la naturaleza tienen conformación cis. Cuando industrialmente se someten grasas a hidrogenaciones parciales se consigue una mayor estabilidad y una consistencia sólida o semisólida, pero se obtienen los isómeros trans. La ingesta de margarinas a partir de aceites vegetales, de bollería industrial, preparados grasos, platos precocinados, etc. suponen el mayor aporte de ácidos grasos trans a nuestra dieta.

Distintos estudios realizados en Europa revelaban una relación directa entre el consumo de ácidos grasos trans y el aumento de triglicéridos en sangre. Del mismo modo se reducía considerablemente la HDL. Por tanto, es evidente el aumento del riesgo cardiovascular. Se sabe que hay países que llegan a consumir más de 10g/día de estos ácidos grasos.

Parece necesario hablar de un margen de seguridad, hay una zona que podemos considerar “zona normal” y que corresponde con un consumo de aproximadamente 1,5g de AGT. El problema surge, por lo tanto, cuando se consumen en exceso y para ello se sabe que hay que consumir gran cantidad de grasas modificadas.

Una vez consumidos pasan al torrente sanguíneo y se incorporan a las membranas de los vasos sustituyendo a fosfolípidos y haciendo que las membranas sean

menos flexibles y por tanto más quebradizas. Aumentan las concentraciones de colesterol libre que es repelido de las membranas y que se transporta como ésteres de colesterol de baja densidad responsable de la formación de placas de ateroma. Los ácidos grasos trans aumentan el depósito de calcio en las paredes de las arterias. En definitiva, el primer efecto de los ácidos grasos trans es aumentar casi un 50% los niveles de colesterol LDL y disminuir la concentración de HDL a igualdad de consumo calórico aportado por la ingesta de grasas cis o saturadas. El segundo efecto medible es la rigidez de la arteria carótida en mayor medida que si consumimos grasas saturadas o cis. El aumento de triglicéridos que producen está estrechamente relacionado con el riesgo cardiovascular que origina. Su incorporación en las membranas provoca un aumento de procesos inflamatorios que se relacionan con enfermedades como la diabetes, ateroesclerosis, ruptura de placa y muerte súbita cardiaca.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009 recomendó que el consumo promedio poblacional fuera menor del 1% del aporte energético alimentario diario.

10.3.2. LÍPIDOS ESTRUCTURADOS

Si bien en el siglo XX la tendencia era la de eliminar las grasas, en el siglo XXI surgen los nutraceúticos, es decir las grasas para cumplir funciones. Un lípido estructurado es aquel que mediante un proceso de laboratorio se ha creado persiguiendo unos fines nutricionales o tecnológicos. Los conocimientos sobre el comportamiento de la digestión, absorción, transporte y estereoquímica de los fosfolípidos de la dieta han propiciado esta nueva tecnología. Desde un punto de vista nutricional nos puede interesar aumentar o disminuir la biodisponibilidad de uno o varios de los ácidos grasos que componen el triacilglicérido.

Se sabía que los ácidos grasos de cadena media eran muy importantes en nutrición enteral y parenteral, de este modo surgieron los lípidos estructurados. En efecto, la absorción del ácido graso es diferente según sea la posición que ocupe en el triglicérido (α o β). Los lípidos estructurados nos permiten cambiar las características físicas y modificar la absorción de las grasas. Podremos situar ácidos grasos de cadena

media en posición α (que no tiene problemas de absorción por precipitar con cationes divalentes), y los de cadena larga en posición β. Así en posición 1 y 3 pueden ir los ácidos grasos que aportan energía y en 2 aquellos C-18 de las series ω-3, ω-6 o ω-9 que aseguramos que se absorban como monoglicéridos.

Para la fabricación de lípidos estructurados lo primero que hay que hacer es la selección de la materia prima. Los ω-6 son muy abundantes en la naturaleza, sin embargo, los ω-3 son más escasos. Se ha trabajado mucho con aceite de soja y mezclas de coco y palma (con ello aportamos ácidos grasos de cadena larga y media).

Si bien estos ácidos grasos fueron pensados para su uso en clínica, ahora parecen dirigirse hacia otros productos.

Se aconseja un 2,5% de ω-3 si pretendemos disminuir triglicéridos en sangre, ralentizar procesos de coagulación acelerada o si queremos ejercer un efecto modulador de citoquinas. De ω-6 se aconseja de un 3-4% y no suele utilizarse con acción farmacológica, sino para cubrir requerimientos. Los ω-9 han de estar en cantidad suficiente que permita balancear el perfil de ácidos grasos (disminuyen los triglicéridos y el colesterol en sangre). En 1996, apareció el ácido esteárico y se aconsejó que se pusiese en estas fórmulas ya que contribuye a dar estabilidad.

SLs son las siglas internacionales de los lípidos estructurados.

Ventajas de SL_s

1. Se reducen en un 70% el total de las infecciones intrahospitalarias.
2. Se reducen en un 22% los días de hospitalización.

Nota: estas conclusiones surgieron de un estudio en el cual a los pacientes no sólo se les daban lípidos estructurados, sino también probióticos con lo que es difícil atribuir estas ventajas únicamente a los SL_s.

3. A pesar de que el retículo endotelial parece trabajar de modo dificultoso cuando hay exceso de grasas, este hecho no se aprecia si se dan lípidos estructurados.

4. En estudios in vitro se ha observado el efecto antitumoral del caprílico usado en las transesterificaciones. Evitaría por lo tanto las metástasis tras una operación, sin embargo, sigue en discusión ya que es necesario delimitar el tipo de cáncer (sólo podría ser favorable en caso de tumores sólidos que pueden ser asfixiados por anaerobiosis).
5. En pacientes hipercatabólicos, los ácidos grasos de cadena media mejoran el balance nitrogenado.

En los años 1995-1996 se pensó en la inclusión de ácidos grasos saturados. Se estudió la grasa del chocolate y de la mantequilla viéndose que, si bien la relación saturados/insaturados era prácticamente igual en ambas grasas (25/3), los efectos eran distintos. El esteárico en el chocolate supone un 55%, mientras que en la mantequilla es tan sólo del 19%. Se demostró que el esteárico y el palmítico suelen estar en posición α en el coco, sin embargo, en la mantequilla está en posición β del triglicérido (por lo tanto, mucho más absorbible). Por otra parte, el punto de fusión del esteárico compromete su absorción y facilita la formación de jabones, lo cual hace suponer que las cantidades que aparecen en nuestro organismo proceden de síntesis endógena. Hay investigadores que piensan que ocurre algo parecido con el colesterol, ya que su punto de fusión es de unos 42ºC. Quienes apoyan esta teoría sostienen la ineficacia de una dieta exenta de colesterol para reducir los niveles altos en sangre. No podemos olvidar que el hecho de que el esteárico esté unido al colesterol modifica su solubilidad.

Por todo lo anteriormente dicho, es importante conocer la posición de los distintos ácidos grasos en el triglicérido, así el palmítico está en 2 en la grasa de la leche y en 1 y 3 en el caso de vegetales con lo que hay menos posibilidades de que se absorba en los alimentos de origen vegetal.

El desarrollo de esta novedosa tecnología que lleva a elaborar los lípidos estructurados abre un gran camino a la nutrición, pero también a la formulación de nuevos alimentos. Podremos avanzar en el desarrollo de grasas que no se absorban o lo hagan en menor proporción con lo que conseguiremos reducir el aporte calórico sin apenas disminuir las características fisicoquímicas del producto, podremos elaborar fórmulas de alimentación enteral más biodisponibles en los ácidos grasos que nos

puedan interesar, se elaboran fórmulas que simulan a leche materna para bebes de modo que se obvien los inconvenientes de las actuales como estreñimiento….

Se abre un gran campo de investigación que nos obliga como sanitarios a mantenernos informados de las novedades en su desarrollo.

11. NUEVOS RETOS EN NUTRICIÓN

11.1. OBESIDAD: SUSTITUTIVOS DE GRASAS

En un principio se pensó en sustitutivos industriales de las grasas que debían de tener las mismas características sensoriales de éstas:

- Almidones modificados y gomas.
- Polidextrosa de origen químico a partir del almidón. Da cremosidad a muchos alimentos como los helados, pero es difícilmente absorbido por nuestro organismo.
- Proteínas plasteinizadas o lo que es lo mismo mezcla de proteínas y agua en modo de micropartículas. Ej. Simplesse producido por Nutrasweet. Las partículas tienen que tener menos de 3μm de diámetro y no pueden utilizarse en aquellos productos que vayan a ser sometidos a un aumento de temperatura ya que las proteínas se desnaturalizan. Proporcionan aproximadamente 1-2 Kcal/g.
- La última tendencia es usar grasas modificadas no absorbibles con un valor energético de 0 Kcal/g. En este sentido aparece el "olestra" u "olean" sintetizado mediante la interesterificación de la sacarosa con ácidos grasos. Tiene la ventaja de ser termoestable y por tanto susceptible de usarse en frituras u otras cocciones. Fue aceptado en 1995 como producto que podía usarse exclusivamente en Snacks.

Las proteínas microparticuladas se obtienen a partir de proteínas de leche o de huevo que se hacen precipitar con ácido cítrico. Poseen gran poder de emulsificación de tal modo que en los helados 1g sustituye a 3g de grasa.

Los sustitutivos a base de hidratos de carbono pueden clasificarse en digeribles (total o parcialmente) y no digeribles (celulosas en forma de gel).

Por su parte las grasas modificadas o sintéticas pueden clasificarse en:

a. Mono, di y triglicéridos altamente emulsificantes y con alta capacidad de incorporar agua. Dentro de este grupo podemos mencionar:
   - Caprenina: estructurado de caprílico, cáprico y behénico (este último totalmente inabsorbible). Aporta 5 kcal/g.
   - Salatrín: estructurado mezcla de saturados y cadena corta.

b. Grasas sintéticas:
   - Olestra: su forma química hace que no sea reconocible por las lipasas. Son ésteres de ácidos grasos con un azúcar 4 veces más grande que el glicerol. Todos los ácidos grasos tienen mínimo 16 átomos de carbono. Puede ser usado en frituras donde paneles de cata prácticamente no lo diferencian de las grasas naturales. En estudios en animales parece que puede generar necrosis intestinal. Ello hizo que se estudiase el límite seguro de ingesta que no podía superar más del 30% de la grasa diaria. La FDA sólo permite su uso en frituras muy superficiales como es el caso de Snacks.
   - Además de sustituir el glicerol por sacarosa, podemos sustituir los ácidos grasos por alcoholes del tipo de las ceras (a las cuales se les mete un carboxilo), o bien por ácidos.

Como muchos de los componentes vitales son liposolubles, la FDA obligó a saturar en vitaminas liposolubles.

Se ha observado que cuando el individuo toma productos como la olestra no se sacia y compensa este déficit con hidratos de carbono. Hay muchos científicos que ponen en duda la efectividad del consumo de olestra ya que algunos estudios ponían de manifiesto la reducción únicamente de 184 Kcal en aquellos obesos que consumieron olestra.

Se necesita seguir con los estudios sobre la olestra de modo que se conozcan los efectos a largo plazo. El etiquetado de los productos en los que su uso esté autorizado deben incluirla como ingrediente y mencionar la adición de vitaminas liposolubles para suplir los posibles déficits. Hay autores que siguen abogando por una alimentación

"natural" y equilibrada que incluya un óptimo nivel de grasas y que obvien la necesidad de recurrir a este tipo de compuestos.

11.2. PROBLEMAS NUTRICIONALES DEL SIGLO XXI

La esperanza de vida se ha duplicado a lo largo de los años (tabla 10).

Tabla 10: Esperanza de vida al nacer de las mujeres en 1990 y 1999

País	Esperanza de vida en 1900	Esperanza de vida en 1999
Francia	Aprox. 50 años	>80 años
España	Aprox. 35 años	>80 años
Australia	Aprox. 58 años	>80 años

Todo esto puede deberse a la alimentación y al avance de los recursos sanitarios. En los datos anteriores se ve como a partir del año 1999 van desapareciendo las diferencias entre países. Si comparamos los datos de esperanza de vida de mujeres con la de los varones (que en 1999 se aproxima a los 70 años) nos hace pensar en factores ligados al sexo.

Estos hechos unidos al descenso de la natalidad han propiciado que la pirámide nutricional en Europa haya cambiado hacia un "pilar". Además, este cambio se espera también para Asia. Se ha calculado que, en los países de la OECD, más del 30% de la población va a tener más de 75 años en el 2030 y un 20% tendrá una edad comprendida entre 60-75 años.

Conviven dos grandes problemas en el mundo, de un lado la desnutrición y de otro, en países opulentos, la obesidad que amenaza en convertirse en endemia.

Los datos demográficos hacen que los alimentos dirigidos a los ancianos adquieran una gran actualidad.

Cambios en las funciones orgánicas con la edad.

A partir de los 45 años empieza a perderse la sensibilidad para apreciar los olores y sabores. Se sabe que comienza a disminuir la habilidad para detectar lo salado y lo dulce ya que se reduce el número de papilas gustativas. La tendencia a aumentar el consumo de sal es negativa desde el punto de vista de la salud, con lo que aprovechando la menor sensibilidad para detectar el sabor amargo se puede recurrir a usar mezclas de cloruro sódico y cloruro potásico (éste último comunica regusto amargo).

La reducción en la secreción salivar, falta de piezas dentarias y la pérdida de movilidad de las mandíbulas, contribuyen al impedimento de formación del bolo alimenticio que en definitiva dificulta la digestibilidad de estas personas.

Se ve reducida la secreción de ácido clorhídrico y hay un rápido flujo de los líquidos con lo que se disminuye la biodisponibilidad de vitaminas, minerales y proteínas. Claro ejemplo es la disminución de absorción de la vitamina B12 y los folatos.

Disminuye el flujo hepático, así como la actividad de enzimas. Ello unido a la reducción en la síntesis de albúmina hace que debamos ser cautos a la hora de dosificar los fármacos.

Hay alteración de la microflora intestinal, se produce colonización del intestino delgado. Aparece con relativa frecuencia Helicobacter pilory. En estos casos está indicado dar probióticos.

Los ancianos suelen tener poco volumen de bolo intestinal ya que toman alimentos con pocos residuos.

Es importante desarrollar para esta población todo un grupo de alimentos funcionales: inmunoestimulantes, enriquecidos, fortificantes, etc.

11.3. NUEVOS ENFOQUES DE LOS REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

El concepto antiguo de los requerimientos nutricionales (RDA) estaba basado en unos mínimos. Sin embargo, el concepto que se impone persigue una serie de objetivos:

- Que la nutrición sea óptima.
- Prevenir las enfermedades crónicas.
- Proteger contra los tóxicos ambientales.

Existe la necesidad de definir los niveles óptimos de macro y micronutrientes y para ello hay que especificar:

- Niveles generales para toda la población.
- Niveles de riesgo para situaciones especiales.
- Niveles de toxicidad.
- Niveles farmacológicos.

Los criterios para establecer requerimientos de nutrientes se basan en una serie de hipótesis:

Se puede tomar el nivel plasmático como referencia. Se hacen gráficas donde se representa en abscisas la ingesta y en ordenadas los niveles plasmáticos. Los niveles plasmáticos se van incrementando hasta llegar a una meseta que refleja la saturación. El valor mínimo de ingesta donde comienza la meseta se considera el requerimiento de ese nutriente.

En otros nutrientes se representa la prevalencia de patología frente a la ingesta. Estas curvas estaban pensadas para la vitamina C ya que se demostró que el cáncer gástrico está muy asociado al consumo de esta vitamina. Siguiendo esta premisa las RDA de esta vitamina se aproximarían a 125g, pero la falta de estudios que corroborasen la exclusividad de este micronutriente en la mejora de la patología mencionada, hizo que se concluyera con una RDA de 75g.

Por último, la representación en abscisas del parámetro calidad de vida frente a la ingesta da como resultado, en algunos nutrientes, una línea recta de pendiente positiva. Esto tuvo un campo de aplicación en los antioxidantes, sobre todo en la vitamina E y el selenio. Los científicos que trabajan en antioxidantes sostienen la hipótesis de que el consumo de estos nutrientes puede alargar la vida del hombre hasta los 200 años. En el caso de la vitamina A, el tema es más discutido, se vio que en efecto la transmisión de SIDA de madre a hijo disminuía considerablemente en presencia de esta vitamina, pero se ignora la repercusión en otros casos.

Las RDA se están cambiando a AI (ingesta adecuada) que ya no es un valor puntual, sino un intervalo. Existe una zona de inocuidad. También se define el nivel máximo, UL, ya que pueden aparecer problemas de toxicidad. A determinadas concentraciones un nutriente puede dejar de serlo para convertirse en un tóxico, un ejemplo de ello es el selenio que a altas dosis produce la muerte, o la niacina que si bien puede disminuir los niveles de colesterol también puede producir disminución de presión arterial generalizada. Aún para muchos nutrientes no se ha establecido este nivel UL.

Las recomendaciones de energía se hacen tomando la media de la población, sin embargo, en el caso de las proteínas tomamos 2 desviaciones por encima del nivel medio. No podemos olvidar, que los distintos nutrientes pueden comportarse de modo diferente en cuanto al aumento de una patología se refiere. En el caso de la vitamina C, si se disminuyen los niveles aconsejados pueden aparecer problemas con relativa facilidad, existe un margen pequeño para llegar a la situación patológica. En otros casos, como los antioxidantes, la disminución de la patología disminuye de un modo drástico al duplicar la dosis (no olvidemos, no obstante, que sobredosis de selenio han provocado la muerte).

El estudio tradicional de los nutrientes como parte de los alimentos deja paso actualmente a su interés como fármacos a dosis superiores. Hoy en día existen complementos y suplementos dietarios de prácticamente todos los nutrientes y para-nutrientes que se dispensan sin receta médica, lo cual puede suponer un riesgo para la población. Estos nutrientes ingresan en el organismo como fármacos con lo que se impide la regulación natural que existe por los alimentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Aas, K. (1966). Studies of hypersensitivity to fish: clinical study. International Archives of Allergy and Immunology.29. pp: 346-363.

2. Abed, S., Ali, A., Noman, A., Niazi, S., Ammar, A. y Bakry, A. (2016). Structured lipids: Enzymatic synthesis, health benefits and nutraceutical characteristics. A Review. *International Journal of Research in Agricultural*, Vol. 3, Nº 4, pp: 206-215.

3. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Rodríguez Blanque R, Noack Segovia JP, Pozo Cano MD, López Contreras G, Mur Villar N. (2014). Physical activity by pregnant women and its influence on maternal and fetal parameters; a systematic review. Nutr Hosp;30(4):719-726.

4. Ahima RS., Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol. 2000; 62: 413-37.

5. Ajibola A. Valores fisicoquímicos y fisiológicos de la miel y su importancia como alimento funcional. *Revista Internacional de Ciencias de la Alimentación y Nutrición*. 2015; 2 (6): 1-9.

6. A.K. Abbas y col. (2004). Inmunología celular y molecular. 5ª edición. España: Elsevier.

7. Akoh, C. y Kim, B. (2017). Structured lipids. *Food lipids: chemistry, nutrition and biotechnology*, Akoh, C., editorial Taylor & Francis, Boca Ratón (EE.UU.), cuarta edición, pp: 941–972.

8. Akoh, C., Sellappan, S., Fomuso, L. y Yankah, V. (2002). Enzymatic synthesis of structured lipids. *Lipid biotechnology*, Kuo, T. y Gardner, H., editorial CRC Press, Nueva York (EE.UU.), primera edición, pp: 430-457.

9. Álvaro M., García Paba MB., Giner MT., Piquer M., Domínguez O., Lozano J., *et al*. Tolerance to egg proteins in egg-sensitized infants without previous consumption. Allergy. 2014; 69:1350-6.

10. Amarya S., Singh K. y Sabharwal M. (2015). Changes during aging and their association with malnutrition. Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics, 6, 78-84.

11. Anderson J.J.B. y Allen J.C. (1994). Nutrition of Macrominerals and Trace Elements: Functional Foods. (Ed.: I. Golberg). Chaoman and Hall. New York, USA. pp: 323-354.

12. Anderson KE., Greenblatt DJ. (2002). Assessing and managing drug-nutrient interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)*; 42 (Suppl1):S28-9.

13. Andrade Ribeiro A.L.F.A., Pacheco Ferreira A., Nóbrega da Cunha C.L. y Mendes Kling, A. (2006). Disruptores endocrinos: potencial problema para la salud pública y medio ambiente. Revista biomédica, 17: 146-150.

14. Annison, G., and Topping. (1994). Nutritional role of resistant starch: chemical structure vs physiological function. Annu. Rev. Nutr. 14, 297-320.

15. Aranceta, J. Pérez, C. "Educación nutricional", en: Muñoz M. Aranceta y J. García Jalón I. (editores). Nutrición Aplicada y Dietoterapia. Pamplona, España, Universidad de Navarra, Masson. 1999; pp: 757-782.

16. Araujo DA. Generalidades de Nutrición y Fármacos, COA editorial, 2013; pp: 1-29.

17. Arboleya S., González S., Salazar N. y cols. (2012). Development of probiotic products for specific human populations. Engineering in Life Sciences, 12, 368-376.

18. Argüelles Martín F., Quero Acosta L. Manifestaciones clásicas de la enfermedad celiaca. En: Enfermedad celiaca. Presente y futuro. Madrid: Ergon; 2013; p.p.: 13-6.

19. Arnau, J. (2007). Factores que afectan a la salazón del jamón curado. Eurocarne, 160: 59-76.

20. Arthur JR., McKenzie R., Becket GJ. Selenium in the immune system. *J Nur.* 2003; 1457S-1459S.

21. Arroyo M., Alcedo J. Intolerancia a la lactosa: diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Doyma. 2004.

22. Arvelo F., Sojo F. y Cotte, C. (2016). Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. Investigación clínica, 57(1): 77-92.

23. Asp, N. G. (1994). Nutritional classification of food carbohydrates. American Journal of clinical Nutrition, 59: S779-681.

24. Audicana, M. T., M. D. Del Pozo, y A. Daschner. Anisakis simplex y alergia. En A. Peláez e I. J. Dávila, eds. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon. 2007; 1.681-1.705.

25. Auerbach, M., Klemann, L. y Heydinger, J. (2001). Reduced energy lipids. *Structured and modified lipids*, Gunstone, F., editorial CRC Press, Nueva York (EE.UU.), Primera edición, pp: 485-510.

26. Autoridad científica de Seguridad Alimentaria Europea (EFSA): Informe del Comité Científico sobre los ingredientes susceptibles de causar alergias (Directiva 2003/89/CE).

27. Bailey DG., Malcolm J., Arnold O., Spence JD. Grapefruit juice drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46:101-10.

28. Bannad, N. D. (1889). Use of animal studies in predicting human bioavailability, *Am. J. Clin. Nutr.* 50 (3), 557.

29. Barberá, R., y Farré, R., (1992). Biodisponibilidad de los elementos traza. Rev. Esp. Cienc. Tecnolol. Aliment. 32. 381-399.

30. B.E. García, B. Gómez, E. Arroabarren, S. Garrido, E. Lasa, M. Anda. La alergia alimentaria en el siglo XXI. An. sis. sanit. Navar. 2003; 26 (Supl. 2): 7-15.

31. Bello Pérez, L. A., Solorza Feria, J. y Paredes López, O. (2001). El almidón como fibra. Conversa. 10-15.

32. Bello Pérez, L. A., Gonzáles Soto, R. A., Sánchez Rivero, M. M., Gutiérrez Meraz, F., Vargas-Torres A. (2006). Extrusión de almidones de fuentes no convencionales para la producción de almidón resistente. Agrociencia, Vol. 40, Nº 4, julio-agosto 2006; pp: 441-448.

33. Benito P. and Miller D. (1998). Iron absorption and bioavailability: an updated review. *Nutrition Research.* 18(3), 581-603.

34. Berry RJ., Li Z., Erickson JD. et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999; 341:1485-1490.

35. Binaghi MJ., López LB., Ronayne de Ferrer PA., Valencia ME. Evaluación de la influencia de distintos componentes de la dieta sobre la biodisponibilidad potencial de minerales en alimentos complementarios. *Rev Chil Nutr*. 2007; 34-1, 56-60.

36. Blanca Díaz Ley, Felipe Heras Mendoza y Luis Conde-Salazar Gómez. Parabenos: ¿mito o realidad? Servicio de Dermatología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. 2006.

37. Blanco Quirós A. Evolución histórica de los conocimientos sobre la enfermedad celiaca: Enfermedad celiaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celiaca. Madrid: Ergon. 2011. pp:1-25.

38. Bolaños ML., Ramírez ML., Matute E. Características Neuropsicológicas en Niños Escolares Nácidos de Madres con Diabetes Gestacional. Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2007; Vol.7, Nº octubre 1-2, pp:107-123.

39. Bosch X., Alfonso F., Bermejo J. (2002). Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. Revista Española de Cardiología. 55:05.

40. Bougle D., Bouhallab S. Dietary Bioactive Peptides: Human Studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015; 57(2):335-43.

41. Bousoño García C. Manifestaciones extradigestivas de la enfermedad celiaca en la infancia: Enfermedad celiaca. Presente y futuro. Madrid: Ergon. 2013. pp: 17-22.

42. Bowler C., Montagu Mv., Inzé D. Superoxide dismutase and stress tolerance. *Annu Rev Plant Biol*. 1992; 43(1):83-116.

43. Boyano MT., García Ara MC., Martín Esteban M., Martín Muñoz F., Díaz Pena JM., Ojeda JA. Alergia a huevo. III. Validación de test diagnósticos. *Allergol Immunopathol.* 1999; 27:115.

44. Bracco, U. (1994). Effect of triglyceride structure on fat absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60(6), 1002S-1009S.

45. Brenner, R. R. (1984). Effect of unsaturated acids on membrane structure and enzyme kinetics. *Progress in Lipid Research*, 23(2), 69-96.

46. Brownie S. (2006). Why are elderly individual at risk of nutritional deficiency? International Journal of Nursing Practice, 12, 110-118.

47. Bryan, N. S., y Loscalzo, J. (2011). Nitrite and nitrate in human health and disease. In A. Bendich (Ed.), Nutrition and health. New York: Humana Press.

48. Bulló Bonet M. La leptina en la regulación del balance energético. *Nutr Hosp.* 2002; 17: 42-8.

49. Bush, R.K., Taylor, S.L. y Hefle, S.L. (2003). Adverse reactions to food and drug additives: Middleton's Allergy. Principles and Practice. Adkinson, N.F. St Louis. Mosby. pp: 1645-1663.

50. Cabero Roura L, Campoy C. Papel relevante de los ácidos grasos polinsaturados durante la gestación. *Clin Obst Ginecol.* 2007; Nº 65: 7-40.

51. Calder PC., Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br. J. Nutr.* 2002; 88 (suppl 2):S165- S177.

52. Calvo Romero C., Marugán Miguel Sanz JM. Clínica de la enfermedad celiaca en niños: Enfermedad celiaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celiaca. Madrid: Ergon. 2011. pp: 33-46.

53. Calvo Romero MC. La dieta sin gluten: Enfermedad celiaca. Presente y futuro. Madrid: Ergon; 2013. pp: 121-5.

54. Cámara Martos F. y Amaro López M. A. (2002). Influence of dietary factors on calcium bioavailability. Biological Trace Element Research, 89: 43-52.

55. Cardona D. (1999). Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp* 14 (Suppl 2:129-40).

56. Castells M. La farmacia actual: entre los medicamentos y los suplementos. El Farmacéutico. 2015; 518: 28-32.

57. Castillo Rodríguez M., López Espinosa M., Begoña Olmos MJ., Olea Serrano N. Los PCBs salen de paseo. Rev Salud Ambient. 2002; 2:74-79.

58. Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr*. 1991.

59. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66:460S.

60. Chirdo FG. Proteínas toxicas de los cereales: Enfermedad celiaca. Introducción al conocimiento actual de la enfermedad celiaca. Madrid: Ergon. 2011. pp: 157-70.

61. Cianferoni A., Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. Allergol Int. 2009; 58:457-466.

62. Clemente A. Enzymatic protein hydrolysates in human nutrition. *Trends Food Sci Technol.* 2000; 11(7):254-62.

63. Commitee on Medical Aspects of food and Nutrition Policy. Folic acid and the prevention of disease. Department of Health. Londres: Stationery Office. 2000.

64. Corzo N., Alonso J.L., Azpiroz F., y cols. (2015). Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. Nutrición Hospitalaria, 31(1), 99-118.

65. Couzy, F., Keen, C., Gershwin, M. E., y Mareschi, J. P. (1993). Nutritional implications of the interactions between minerals. *Prog. Food Nutr. Sci.* 17, 65-87.

66. Crespo, J.F. y Rodríguez, J. (2003). Food allergy in adulthood. Allergy. 58. pp: 98-113.

67. Cummings JH., Englyst HN. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. *Am J Clin Nutr*, 61. 1995. pp: S938-45.

68. Czeizel AE., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992; 327:1832-1835.

69. Dakovic Svajcer K. (2002). Food and drugs. *Med Pregl*; 55:5-12.

70. Dalmau J., Martorell A. y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a las proteínas de la leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. An Esp Pediatr. 2008; 68: 295-300.

71. Daly LE., Kirke PN., Molly AM., Weir DG., Scott JM. Folate levels and neural tube defects. JAMA. 1995; 274.

72. De la Hoz Caballer, B. Alergia a los alimentos. En SEAIC, ed. Alergológica 2015. Estudio epidemiológico de la Alergia en España. Grupo de Comunicación Healthcare.

73. De Vrese M. y Schrezenmeir J. (2008). Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. 111: 1-66.

74. Diéguez Pastor MC., Mesa del Castillo Payá M. Manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a alimentos mediada por IgE. *Rev Esp Pediatr.* 2006; 62: 28-36.

75. Directiva Europea 2006/52/EC, del parlamento europeo y del consejo de 5 de julio de 2006 relativa a aditivos alimentarios distintos de los colorantes y edulcorantes.

76. Doadrio Villarejo A L. Contaminación y obesidad. Obesógenos. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2015.

77. Ellis S., Glanville NT. Trans fat information on food labels: consumer use and interpretation. *Can J of Diet Pract Res.* 2010; 71:6-10.

78. Egeland, G.M., Sweeney, M.H., et al. (1994). Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am. J. Epidemiol.* 139: 272–281.

79. Emsley J., Fell P. ¿Te ha sentado mal la comida? Causas de la intolerancia alimentaria. Barcelona: Península. 2001.

80. Englyst K. N. & Englyst H. N. (2005). Carbohydrate bioavailability. British Journal of Nutrition. 94: 1-11.

81. Eseverri JL., Mesa M., Paya AM. Alergia alimentaria. *Form. Contin. Nutr. Obes*. 2002; 5(1):3-15.

82. Esparza ML., Martínez A. (1994). Interacciones entre fármacos y nutrición: Medicamentos y nutrición en terapéutica. Ed. Universidad de Navarra. Pamplona.

83. Esteve Comas M., Carrasco García A., Mariné Guillem M. Peculiaridades de la enfermedad celiaca en el adulto: Enfermedad celiaca. Presente y futuro. Madrid: Ergon. 2013; pp: 23-8.

84. Etcheverry P., Grusak M.A. y Fleige L.E. (2012). Application of *in vitro* bioaccesability and bioavailability methods for calcium, carotenoids, folate, iron, magnesium, polyphenols, zinc, and vitamins B_6, B_{12}, D, and E. Frontiers in physiology. 3: 1-22.

85. Fabre E., et al. Prevención primaria de los defectos del tubo neural: cuándo, cómo y durante cuánto tiempo. Obstetricia y ginecología. 2002.

86. Fabre González E., González de Agüero R., Sobrevuela Laserrada M. y cols. Uso de folatos en la gestación. *Rev Gin Obst.* 2000; 1(5): 245-260.

87. Fabre González E., González de Agüero RM. Vitaminas. En: González de Agüero R., Fabre González E., eds. *Nutrición y dietética durante el embarazo*. Colección de Medicina Materno Fetal. Barcelona: Masson. 1996; 87-107.

88. Fairweather-Tait, S.J. (1987). The concept of bioavailability as it related to iron nutrition, *Nutr. Res.* 7; 319-325.

89. Fairweather-Tait, S.J. (1992). Bioavailability of trace elements, *Food Chem.*, 43; 213-217.

90. Fairweather-Tait S.J. (1993). Bioavailability of nutrients: Encyclopedia of food science, food technology and nutrition. (Ed.: R. Macrae, R.K. Robinson y M.J. Sadler). *Academic Press.* Londres, Inglaterra. pp.: 384-388.

91. F. Álvarez Berciano. F. Álvarez Caro. Reacciones adversas a alimentos e Historia Natural de la alergia alimentaria. Bol. Pediatr. 2008; 48: 21-36

92. Fasano A., Catassi C. Clinical practice: Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(25): 2419-2426.

93. Federación de Asociaciones de Celiacos de España, FACE.: Manual del celiaco. 2001.

94. Federación de Asociaciones de Celiacos de España, FACE.: Lista de Alimentos aptos para Celiacos. 2007-2008.

95. Fennema, O. (2000). Carbohidratos. J. BeMiller y R. Whustler eds. Química de los Alimentos. Zaragoza: Acribia. pp: 228-245, 262-264.

96. Fernández García E.L., Carvajal Lérida I. y Pérez Gálvez A. (2009). In vitro bioaccessibility assessment as a prediction tool of nutritional efficiency. *Nutrition Research.* 29: 751-760.

97. Fernández M.F. (2015). Exposición a policlorobifenilos y efectos a largo plazo. Revista de salud ambiental, 15 (especial congreso): 65-85.

98. F. Fernández Bañares. Malabsorción de azúcares: síntomas funcionales intestinales tras la ingesta de lactosa, fructosa, sorbitol y mezclas de fructosa-sorbitol en adultos. *Gastroenterol Hepatol*. 15. 1992; pp. 462-468.

99. Flood A., Caprario L., Chaterjee N et al. Folate, methionine, alcohol, and colorectal cancer in a prospective study of women in the United States. *Cancer Causes Control.* 2002; 13(6): 551-561.

100. Freston JW., Ahnen DJ., Czinn SJ., et al. Review and analysis of the effects of olestra, a dietary fat substitute, on gastrointestinal function and symptoms. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997; 26:210-8.

101. Friedman M., Brandon DL. Nutritional and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem*. 2001; 49(3):1069-86.

102. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989; 66:365-78.

103. García Almeida JM., García Alemán J., Martínez Alfaro B., Vílchez López FJ., Maraver Selfa S. Enfermedad celiaca, dieta controlada en gluten. En: de Luis Román D A, Bellido Guerrero D, García Luna PP. (Eds.). Dietoterapia, Nutrición Clínica y Metabolismo. Ed: Díaz de Santos. Madrid. 2012; pp. 247-249.

104. García Ara, M. C., Boyano, T., Martín Esteban, M., Martín Muñoz, F., Díaz Pena, J. M. y Ojeda, J. A. (1996). Actitud terapéutica y pronostico en la alergia a alimentos. *Allergologia et Immunopathologia*. 24 (supl 1). pp: 31-35.

105. García Ara, M.C., Boyano, M.T., Díaz Pena, J.M., Martín Muñoz, F., Pascual, C., García, G. y Martín Esteban, M. (2003). Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. Anales de Pediatría. 58. pp: 100-105.

106. García Carrapato MR. The offspring of gestational diabetes. *J Perinat Med*. 2003; 31(1):5-11.

107. García Nieto VM. Historia de la enfermedad celiaca: Rodrigo L, Peña AS. (Eds.). Enfermedad celiaca y sensibilidad al gluten no celiaca. OmniaScience. Barcelona. España. 2013; pp. 45-59.

108. Gargiulo, G. (2007). Interacción Fármaco nutriente. Nuestra Farmacia. Volumen 50.

109. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. Neuropeptides. 1999; 33: 329-38.

110. Gelman, P.L., Herrera, N.E.G., Ortega, M.E.M., Romero, L.P., Santillán, C.T., Juárez, A.S., & Palma, B.A. (2010). Endomorphin peptides: pharmacological and functional implications of these opioid peptides in the brain of mammals. Salud Mental. 33(2), 179.

111. Geusau, A., Tschachler, E., et al. (1999). Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Lancet 354, 1266– 1267.

112. Giese, J. 1996. Fats, Oils, and Fat Replacers. Food Technology. 50 :78 – 83.

113. G. Oberhuber. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*, 54. 2000; pp: 368-372.

114. Godberg, J. S. (1989). Nutrient bioavailability in humans and experimental animals. *J. Food Qual.* 13, 21-36.

115. González-Gross M., Wärnberg J., Álvarez R., Medina S., Marcos A. Los alimentos funcionales y su relación con el sistema inmune. En: Marcos A. Actualización en nutrición, inmunidad e infección. Madrid: Panamericana. 2003. pp: 57-65.

116. González de Agüero R., Sobreviela M., Torrijo C., Fabre E. Alimentación y nutrición materna durante el embarazo: Manual de Asistencia al Embarazo Normal, 2ª ed. Fabre González E (ed). Editorial Ino Reproducciones. 2001. pp: 265-313.

117. González Jiménez E., Aguilar Cordero MJ., García García CJ., García López Pedro A., Álvarez Ferre J., Padilla López CA. Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (7): 322-27.

118. Greger, J. L. (1992). Nutrient bioavailability in humans and animals, *J. Nutr.* 122, 2047-2055.

119. Guéguen L. y Pointillart A. (2000). The bioavailability of dietary calcium. Journal of the American College of Nutrition. 19(2): 119S-136S.

120. Guerra, T. (2005). Interacciones fármaco y alimentos. Boletín informativo farmacovigilancia. Volumen 26.

121. Guideon Lack MD. Food Allergy. The New England Journal of Medicine 2008; 359:1252-60.

122. Guo, Y., Cai, Z., Xie, Y., Ma, A., Zhang, H., Rao, P. y Wang, Q. (2020). Synthesis, physicochemical properties, and health aspects of structured lipids: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. volumen 19, número 2, pp: 759-800.

123. Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci.* 2003; 25:94-7.

124. Heany RP. (2001). Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *Journal of Nutrition*, 131:1344S-1348S

125. Herrera, F., Betancur, D., Rubi, M., & Campos, S. (2014). Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad ; péptidos biológicamente activos. Potential in preventing pathologies related with overweight and obesity; Nutrición Hospitalaria, 29(1), 10–20.

126. Heller KJ. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(suppl 2):S374-S79.

127. Hofmeyr GJ., Atallah AN., Duley L. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. número 3. 2008. Oxford.

128. Hoseney R. 1991. El almidón de los cereales. Ed. Principios de la ciencia y tecnología de los cereales. Barcelona. Reverte. 32-65.

129. Host A., Halken S., Muraro A. et al. Dietary prevention of allergic disease in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 1-4.

130. Hunter, J. E. (2001). Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids*, 36(7), 655-668.

131. Ibáñez, M. V., Rincón, F., Martínez, B. y Acosta A., Biodisponibilidad mineral: Concepto y factores que influyen, Alimentaria mayo 2000; 33-37.

132. Ibáñez, M. V., Rincón, F., Martínez, B. y Acosta A., Biodisponibilidad mineral: Métodos propuestos para estimar la biodisponibilidad de un elemento traza en un alimento. Alimentaria mayo 2000; 39-42.

133. Ibs KH., rink L. Zinc altered immune function. *J Nutr.* 2003; 133: 1452S-1456S.

134. Illana A., Rodríguez J. Celiaquía: prevención a través de la nutrición del lactante. *Rev ROL Enferm*. 2015; 38(4): 294-299.

135. Informe del Comité Científico de la AESAN sobre alergias alimentarias, aprobado por el Comité Científico en Sesión Plenaria el 27 de febrero de 2007.

136. Innis, S. M. (2011). Dietary Triacylglycerol Structure and Its Role in Infant Nutrition. *Advances in Nutrition*. 2(3): 275-283.

137. Instituto de Salud pública de la Comunidad de Madrid. La Alergia a los Alimentos. Volumen 5 de la colección Nutrición y Salud. 2005.

138. J.A. McLachlan. Estrogens in the environment. *Elsevier Science Publishing Co.* 1985.

139. J. Boberg, C. Taxvig, S. Christiansen, U. Hass. (2010). Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites.

140. Jiménez NV., Merino M., Ordovás JP., Casabó V. (1999). Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas. 1ª ed. Ed. Nutricia. Madrid.

141. Jiménez NV. y col. Interacción de los antineoplásicos orales con los alimentos: revisión sistemática. España Nutr. 2009; 24(3):260-272.

142. J.J. Heindel, E. Levin. Developmental origins and environmental influences. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. (2005); pp. 73-74.

143. Johnson, P. E. (1989). What can in vitro methods tell us about mineral availability? Biol. Trace Elem. Res 19, 3-10.

144. José Manuel de Prádena y Lobón. Capítulo 1, Introducción a los aditivos alimentarios y coadyuvantes alimentarios. En: Inmaculada Mateos Aparicio. Aditivos alimentarios. I Edición. Madrid: Dextra Editorial S.L. 2017. pp: 14-30.

145. Juárez, M., A. Olano, and F. Morais, Alimentos Funcionales. (2007). Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, FECYT: Madrid. pp: 313.

146. Kaur, A., Arora, M. y Pandove, G. (2014). Probiotics and its health benefits. *Journal of Global Biosciences*. 3(3), 686-93.

147. Koopman-Esseboom, C., Morse, D.C., et al. (1994). Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr. Res.* 36, 468–473.

148. Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int Dairy J.* 2006; 16(9):945-60.

149. Lands, B. (2012). Consequences of Essential Fatty Acids. *Nutrients*, 4(9), 1338-1357.

150. Lands, B. (2014). Historical perspectives on the impact of w-3 and w-6 nutrients on health. *Progress in Lipid Research*, 55, 17-29.

151. Lasheras B. Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes: Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 2003.

152. Laurence KM., James Nl, Miller MHl et al. Double blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br Med J.* 1981; 282: 1509-1511.

153. León, E., Jiménez, C., & Dávila, G. (2011). Péptidos Bioactivos de Fuentes Vegetales: Un nuevo ingrediente para alimentos funcionales. (O. Science, Ed.). Barcelona.

154. Lessof MH. Alergia e intolerancia a los alimentos. Zaragoza: Acribia. 1996.

155. Lock AL., Parodi PW., Bauman DE. The biology of trans fatty acids: implications for human health and the dairy industry. *Austr J Dairy Techn*. 2005; 60:134-42.

156. Lourenço R. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition.* 2001; 20:187-193.

157. Lozano C., Villegas FF. Capítulo Conocimiento Detección y Prevención de las interacciones Fármaco Nutrimento en Farmacia Hospitalaria y Farmacovigilancia, Generalidades de Nutrición y Fármacos, COA editorial. 2013; pp: 40-49.

158. Lukasewycz OA., Prohaska JR. The immune response in copper deficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 587:147-59.

159. Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C. Modelling the potential impact of population wide periconceptional folate vitamin supplementation on multiple births. *Br J Obstet Gynecol.* 2001; 108(9): 937-942.

160. Llurba E. Micronutrientes y gestación. *Folia Clin Obst y Ginecol.* 2004; 44: 6-36.

161. Madurga M. Interacciones de los alimentos con los medicamentos. Rev Aula de la Farmacia España. 2004; 27:40-47.

162. Manual Práctico de Alergia Alimentaria. Capítulo 12: papel de los aditivos alimentarios en las reacciones alérgicas: Estado actual. Requena Quesada y col. Manual de alergia a los medicamentos. Edgardo Jares. Intramed.

163. Marcos A., Nova E., Perdigón G., de Moreno A. Nutrición e inmunidad. En Serra Majem L., Aranceta J., editores. Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. 2ª edición. Barcelona. Masson. 2006; pp: 482-490.

164. Mariné A., Vidal MC., Codony R. (1993). Interacciones entre fármacos y alimentos: Nutrición y dietética. Aspectos sanitarios. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Volumen 2):902-57.

165. Mariscal O., Vargas E., Moreno A. (1999). Nutrición y fármacos en el anciano: Rivera JM., Gil P. Alimentación, nutrición y salud en el anciano. Editores Médicos. Madrid.

166. Martín Esteban M., Boné J., Martorell A., Nevot S., Plaza AM. Grupo de Trabajo sobre Alergia a Proteínas de Leche de Vaca de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Pediátrika.* 1998; 18: 319-354.

167. Martín Esteban M., Pascual Marcos C., García Ara MC., Ojeda Casas JA. Influencia de la lactancia en la aparición de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín.* 1986; 1: 63-67.

168. Martínez, C., Ros, G., Periago Ma. J. y López G. Biodisponibilidad del hierro en los alimentos. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 1999; 49 (2):106-113.

169. Martínez Pérez J., Amigo Bello MC., Martínez Zazo AB. La alergia a los alimentos. Nutrición y Salud, Tomo 5. Instituto de Salud pública, Consejería de Salud y Consumo de la Comunidad de Madrid. 2005.

170. Martorell, A. (2005). Historia natural de la alergia a las proteínas de le leche de vaca; ¿puede modificarse? *Allergologia et Immunopathologia*. 3 (supl 1). pp: 5-17.

171. Mazza G. (2000). Alimentos funcionales. Aspectos bioquímicos y de procesado. Ed. Acriba.

172. McFarland L.V. (2007). Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler´s diarrea. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 5(2), 97-105

173. Medicamentos y embarazo. Monografía Nº8. Boletín terapéutico andaluz 1995. Escuela andaluza de salud Pública.

174. Mendiola J., Fernández M.F., Nadal A., Olea N., Tena Sempere M. y Torres Cantero, A.M. (2014). Alteradores endocrinos y desórdenes metabólicos y reproductivos: perspectivas futuras. Revista de Salud Ambiental, 14(1): 1-7.

175. Miller D.D. (2010). Minerales: Fennema química de los alimentos. (Ed.: S. Damodaran, K.L. Parkin y O.W. Fennema). Acribia. Zaragoza. España. pp.: 521-570.

176. Miller D., Schrinken B.R., Rassmussen R.R. An in vitro method for estimation of iron availability from meals. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34:248-56.

177. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe del Comité Científico de la AESAN sobre Alergias Alimentarias. Grupo de Trabajo coordinado por el Dr. Manuel Martín Esteban. 2007.

178. Miranda C., Camarero C., De la Hoz B. Manifestaciones gastrointestinales de la hipersensibilidad a alimentos no mediada por IgE. *Rev Esp Pediatr*. 2006; 62: 47-52.

179. M.M. Rubin. Antenatal exposure to DES: lesson learned… future concerns. *Obstet Glynecol Sur.* 62, 2007; pp. 548-555.

180. Möller, N. P. et al., Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. *European Journal of Nutrition*. 2008. 47 (4): pp:171-182.

181. Moreno Alcalde S., Ruiz-Roso B., Pérez Olleros L., Belmonte Cortés S. Contenido de ácidos grasos trans en alimentos comercializados en la Comunidad de Madrid (España). *Nutr Hosp.* 2014; 29:180-186.

182. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. Yodo y salud en el siglo XXI. 1ª Ed. Editorial Médica S.L. 2004. pp: 105-144.

183. Motard-Bélanger A., Charest A., Grenier G., Paquin P., Chouinard Y., Lemieux S., Couture P., Lamarche B. Study of the effect of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2008. Mar; 87(3):593-9.

184. Mozaffarian D., Katan MB., Ascherio A., Stampfer MJ., Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006. Apr 13; 354(15):1601-13.

185. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991; 338: 131-137.

186. Muñoz de Chávez M. Chávez A. Ríos, E. Madrigal H. (1993). Guías de alimentación. Consejos prácticos para alcanzar y mantener un buen estado de nutrición y salud. Instituto Nacional de la Nutrición (INN) OPS/OMS.

187. N. Cubero, A. Monferrer, J. Villalta. (2002). Aditivos Alimentarios. Madrid. Madrid Vicente Ediciones. 2002. pp: 69. E249 /252.

188. Nelen WL., Blom HJ., Steegers EA. et al. Homocysteine and folates levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 519-524.

189. Nieto A. Diagnóstico de la alergia a alimentos en la infancia. JANO. 1996; 1161:49-52.

190. Nutrition and the immune system: an introduction. RJ Chandra. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: 460.

191. Nutrición enteral: formulas, métodos de infusión e interacción fármaco-nutriente. Secretaria de Salud. Editorial CENETEC.

192. OMS. Fats and Fatty Acids in human nutrition. Dietary Fat and Coronary Heart Disease. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. 2004.

193. Pascual, C.Y., Crespo, J.F. y Martín Esteban, M. (2002). Alergenos. Características biológicas, físicas e inmunológicas. Neumoalergenos, alergenos alimentarios, alergenos de origen animal, alergenos de origen farmacológico: Tratado de Alergología Pediátrica. Martín Mateos MA. Madrid. Ergon. pp: 49-66.

194. Pena Rosas JP., Viteri FE. Efectos de la administración sistemática de suplementos de hierro por vía oral con o sin ácido fólico a embarazadas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford.

195. P.F. Baillie-Hamilton. Chemical toxins: A hypothesis to explain the global obesity epidemic. J Alternat Complement Med. 2002; 8, pp. 185-192.

196. Piñeiro G. Interacciones fármaco nutrientes en patología neurológica. España, Nutr Hosp Suplementos. 2009; 2(2):89-105.

197. Polanco, I. (2005). En libro: Enfermedad celíaca: un reto diagnóstico. Madrid. Alpes editores.

198. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr.* 2000; 130: 1447S-1454S.

199. Pozo R. Aditivos y alergia alimentaria. Alimentaria. 1990; 210:73-8.

200. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med.* 2000; 13: 1-30.

201. Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. *Eurocat* 2003.

202. Prieto, J.L. (1994). Sulfitos y patología respiratoria: Comité de Aditivos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Aditivos. Patología Alergológica. Madrid. SANED. pp: 161-178.

203. Principios de medicina interna. 11 ed. Madrid: Interamericana Mc Graw-Hill. 1989.

204. Qingming S, Sergeev I. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutrition Research reviews.* 2012; 25: 130-141.

205. Ray JG., Meier C., Vermeulen MJ., et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet.* 2002; 360: 2047-2048.

206. Real M., González CM., Sanz JA. Uso de folatos en la gestación. Boletín de Información Farmacoterapéutica, Servicio Murciano de Salud. 2002; 1: 1-3.

207. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2001; 25: 66-67.

208. Recomendaciones sobre el uso preconcepcional de ácido fólico. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

209. Reglamento (CE) nº 41/2009 de la Comisión, de 20 de enero de 2009, sobre la composición y etiquetado de productos alimenticios apropiados para personas con intolerancia al gluten.

210. Rhode, A. (2010). Interacciones alimentos-medicamentos en la tercera edad. Revista de la Facultad de Salud pública y Nutrición. Volumen 11.

211. Ricci-Cabello I., Olalla M., Artacho R. Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome. *Nutr. Rev.* 2012; 70:241–255.

212. Rivas A., Granada A., Jiménez M., Olea F. y Olea N. (2004). Exposición humana a disruptores endocrinos. Ecosistemas. Revista científica y técnica de ecología y medio ambiente. 13(3): 7-12.

213. Robledo T., Dalre Saavedra M., Villar C., Pérez N. (2015). Contenido de ácidos grasos trans en los alimentos en España. Nutrición Hospitalaria, 32(3), 1329-1333.

214. Rodríguez Martínez D., Pérez Méndez LF. Intolerancia a la lactosa. *Rev esp enferm Dig*. 2006; 98(2):143.

215. R.R. Newbold. Diethylstilbestrol (DES) and environmental estrogens influence the developing female reproductive system. CRC Press. 1999.

216. Ruethers, T., A. C. Taki, E. B. Johnston, R. Nugraha, T. T. K. Le, T. Kalic, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 2018; 100: 28-57.

217. Rumbold A., Crowther CA. Suplementos de vitamina C en el embarazo. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2008. Oxford.

218. Rumbold A., Crowther CA. Suplementos de vitamina E en el embarazo. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2008. Oxford.

219. Saarinen KM., Pelkonen AS., Mäkelä MJ., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow´s milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Immunol.* 2005; 116: 869-875.

220. Samali A, Cotter T. Heat shock proteins increase resistance to apoptosis. *Exp Cell Res.* 1996; 223: 163-70.

221. Sánchez, A. and A. Vázquez, Bioactive peptides: A review. Food Quality and Safety. 2017; 1(1): pp: 29-46.

222. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr.* 2001; 85:S181-5.

223. San Miguel MT., Vargas E., Martínez JA. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. *An R Acad Nac Farm.* 2004; 70:147-79.

224. Sanz A. Celaya S, Gracia P, Gracia ML, Albero R. Inmunonutrición. *Endocrinol Nutr*. 2004; 51 (4): 202-17.

225. Sanz ML. Inmunidad del tracto intestinal. Procesamiento de antígenos. *Alergol Inmunol Clin.* 2001; 16:58-75.

226. Sebastián Ponce MI., Sanz Valero J., Wanden Berghe C. Etiquetado y rotulación de los alimentos en la prevención del sobrepeso y la obesidad: una revisión sistemática. *Cad Saúde Pública.* 2011; 27:2083-94.

227. Schmidt LE., Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs.* 2002; 62:1481-502.

228. Segura M., Guerrero L., & Betancur D. (2013). Bioactividad de péptidos derivados de proteínas alimentarias. Omnia Science. Barcelona.

229. Sicherer SH., Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S116-125.

230. Sierra, J.I.: Las alergias alimentarias en la infancia. Ed. Edebé. 2008.

231. Simon, R.A. (1986). Sulfite sensitivity. *Annals of Allerg..* 56. pp: 281-288.

232. Smithells RW., Sheppard S., Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child.* 1976; 51: 944-949.

233. Soffritti M., Belpoggi F., Esposti DD., Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology.* 2005; 10(2):107–116.

234. Solomon A., De Fanti BA., Martínez JA. Control del apetito y peso corporal: la ghrelina y la señalización orexigénica. *Nutr Clín y Diet Hosp.* 2004; 55: 13-27.

235. Stockley. Interacción farmacológica. 3ª. Edición. Pharma editores. 2009.

236. Taylor, S.L., Higley, N.A. y Bush, K. (1986). Sulphites in foods: uses analytical methods, residues, fate, exposure assessment, metabolism, toxicity, and hypersensitivity. Advances on Food Research. 30. pp: 1-76.

237. Terleira Fernández A., Clavo Fernández A., Vargas Castrillón E. Interacciones de los fármacos con otros fármacos, con alimentos y con pruebas de laboratorio. En: Velásquez. Farmacología Básica y Clínica. Buenos Aires-Argentina. Editorial Médica Panamericana. 19ª. Edición. 2018.

238. Thaver D., Saeed MA., Bhutta ZA. Suplemento de piridoxina (vitamina B6) en el embarazo. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2008. Oxford.

239. Thomson AB., Hunt RH., Zorich NL. Review article: olestra and its gastrointestinal safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:1185-200.

240. Thomson JR., Gerald PF., Willoughby ML., Arnstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukemia in childhood: a case control study. *Lancet.* 2001; 358:1935-1940.

241. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont C., et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow´s milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007; 92:902-908.

242. Velázquez Sámano G., Collado Chagoya R., Cruz Pantoja RA., Velasco Medina AA., Rosales Guevara J. Reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios. *Rev Alerg Mex.* 2019; 66(3):329-339

243. Venter C., Pereira B., Voigt K. et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy. 2008; 63:354-359

244. Villaño D., Garcia Parrilla MC., Morales L., Troncoso AM. Alergia alimentaria. En: Camean AM, Repetto M, editores. Toxicología Alimentaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2012. pp: 581-592.

245. Wald N., et al. Prevention of neural tube defects. The Lancet. 1991; 338:132-7.

246. Wald N. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *Ann NY Acad. Sci.* 1993; 678:112-29.

247. Wald NJ., Law M., Jordan R. Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. The Lancet. 1998; 351.

248. Wang J., Trudinger BJ., Duarte N. Elevate circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 2000; 107: 935-938.

249. Webb. Geoffrey. (1999). Nutrición una Alternativa para Promover la Salud. Editorial Acribia. Zaragoza España.

250. Welch W. Respuesta de las células al estrés. Investigación y Ciencia. 1993; 7:22-9.

251. Wendel A. Glutathione peroxidase. Edtion ed. Methods Enzymol, Elsevier. 1981; 325-33.

252. Werler E., Hayes C., Louik C. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1999; 150:675-682.

253. Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabetes Med.* 2002; 19:619-27.

254. Wintergerst ES., Maggini S., Hornig DH. Contribution of Selected Vitamins and trace elements to Immune function. *Ann Nutr Metab.* 2007; 301-323.

255. World Health Organization. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. 2ª ed. Geneve, Switzerland: Dep. Nutrition, WHO. 2001.

256. Zhang SM., Willet WC., Selhub J., et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(5): 373-380.

257. Zaneta M. (2000). Food Medication Interactions. Eleventh Edition. USA.

258. Zuchinali P. y col. Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins; evidence derived from a clinical trial. Brasil Nutr Hosp. 2012; 27(6):1987-1992.