

Alimentos Funcionales

Aproximación a una nueva alimentación





DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN DE LA MONOGRAFÍA:

- **Juan Manuel Barberá Mateos.** Periodista especializado en información científica y sanitaria. Director del semanario "7 Días Médicos". Vicepresidente de la Asociación Nacional de Informadores de la Salud (ANIS).
- **Ascensión Marcos.** Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frio. CSIC. Madrid.

AUTORES:

- Concepción María Aguilera Garca
- Juan Manuel Barberá Mateos
- Ligia Esperanza Díaz
- Ana Duarte de Prato
- Julio Gálvez Peralta
- Ángel Gil Hernández
- Sonia Gómez
- Marcela González-Gross
- Fernando Granado Lorencio
- Francisco Guarner
- Ascensión Marcos
- Olga Martínez Augustin
- Esther Nova
- Begoña Olmedilla Alonso
- Pere Pujol-Amat
- Enrique Ramos
- Javier Romeo
- Francisco Miguel Tobal
- Daniel Ramón Vidal
- Julia Wärnberg
- Antonio Zarzuelo Zurita

EDITORES:

Dirección General de Salud Pública y Alimentación.

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN:

Subdirección General de Alimentación.

IMPRIME:

ISBN:

978-84-690-9493-8

PRESENTACIÓN

Los **Alimentos Funcionales** son aquéllos que proporcionan un efecto beneficioso para la salud más allá de su valor nutricional básico. No constituyen un grupo de alimentos como tal, sino que resultan de la adición, sustitución o eliminación de ciertos componentes a los alimentos habituales, si bien en un concepto amplio de alimento funcional se incluyen no sólo los productos manufacturados, sino también ciertos alimentos tradicionales (aceite de oliva, tomate, legumbres, etc.) que contienen componentes con "otras propiedades" beneficiosas para la salud que los avances científicos van descubriendo, más allá de las conocidas desde el punto de vista nutricional clásico.

La **industria alimentaria** está realizando una fuerte inversión en el desarrollo de este tipo de productos, que se refleja en el aumento de su presencia en los lineales de los supermercados. Esta presencia surge como respuesta a una creciente preocupación de la población por tener una alimentación adecuada y por la creciente asociación entre la alimentación, la salud y la belleza.

Ante esta demanda de los consumidores, el Instituto de Nutrición y Trastornos Alimentarios, dependiente de la **Consejería de Sanidad**, consulta con expertos en alimentación y nutrición para poner luz en los diferentes aspectos relacionados con estos alimentos, con el fin de que la población disponga de información veraz y contrastada científicamente.

En este libro se ofrece información que puede resultar valiosa e interesante tanto para lectores especializados como para consumidores interesados en el tema de la **alimentación y su relación con la salud**.

En los diferentes **capítulos** se aporta una actualización de los diferentes ingredientes y Alimentos Funcionales actualmente disponibles y la evidencia sobre su actividad. Se hace un repaso de la funcionalidad de los distintos alimentos prebióticos, probióticos, la fibra, los productos lácteos, los componentes bioactivos, los alimentos transgénicos con actividad funcional y los que se utilizan en relación con el deporte.

Juan José Güemes Barrios
Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid

Índice

1. LA IMAGEN DE LA SALUD	10
1.1. Ser funcional	13
1.2. Alimentos y salud	14
1.3. ¿Nutracéuticos o funcionales?	15
1.4. Antropología alimentaria	15
1.5. Hábitos y épocas	16
1.6. Vertiente cultural	16
1.7. ¿Nos hacen falta?	17
1.8. Saber comer, para vivir mejor	17
1.9. Mitos y leyendas	18
1.10. Lo que la verdad esconde	20
1.11. Nueva piramide nutricional	20
1.12. Aprender a comer	20
1.13. Dieta funcional	21
1.14. Ejercicio físico	22
1.15. Inmunidad, el ejemplo	22
1.16. La obesidad, metida en cintura	23
1.17. Utilidades funcionales	26
1.18. La legislación que viene	26
1.19. Conclusiones	28
1.20. Bibliografía	28
1.21. Direcciones web de interes	29
2. ¿MÁS QUE ALIMENTOS?	30
2.1. Introducción	32
2.2. ¿Qué son los Alimentos Funcionales?	32
2.3. Alimentos Funcionales como componentes inmunomoduladores	34
2.4. Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables dentro del marco jurídico	39
2.5. Áreas de aplicación de los Alimentos Funcionales	42
2.6. Conclusiones y perspectivas futuras de los Alimentos Funcionales	44
2.7. Bibliografía	45
3. ALIMENTOS NUTRACÉUTICOS, SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y PLANTAS MEDICINALES	46
3.1. Introducción	48
3.2. Principios básicos y cualidades de los nutracéuticos	51
3.3. Clasificación de los productos nutracéuticos	52
3.4. Salud y nutracéuticos	53

3.5. Fuente alimenticia de los nutracéuticos	57
3.6. Definiciones y diferencias entre nutracéuticos, complementos alimenticios y Alimentos Funcionales	60
3.7. Recomendaciones para el uso general de nutracéuticos	61
3.8. Advertencias y precauciones en el uso y recomendación de nutracéuticos	61
3.9. Legislación sobre nutracéuticos y complementos alimenticios	61
3.10. Plantas medicinales	62
3.11. Conclusiones	73
3.12. Bibliografía	74
3.13. Enlaces web de interés	75
4. ALIMENTOS PREBIÓTICOS	76
4.1. Funciones de la microbiota	78
4.2. Funciones metabólicas	78
4.3. Funciones de protección	78
4.4. Funciones tróficas	79
4.5. Relaciones entre anfitrión y microbiota	79
4.6. Alimentos prebióticos: el concepto	79
4.7. Efecto de los prebióticos en fisiología	80
4.8. Prebióticos en la prevención de infecciones	82
4.9. Prebióticos y modulación del sistema inmune intestinal	83
4.10. Prebióticos y cáncer colorrectal	84
4.11 Conclusiones	85
4.12. Bibliografía	86
5. PROBIÓTICOS	88
5.1. Bacterias lácticas con efectos probióticos	90
5.2. Efectos probióticos sobre la salud	90
5.3. Viabilidad de las bacterias lácticas	90
5.4. Participación de los probióticos en las distintas etapas de la vida	92
5.5. Actuación en la salud y en la enfermedad	96
5.6. Papel de los probióticos en Gastroenterología	97
5.7. Prevención y tratamiento de infecciones gastrointestinales	98
5.8. Prevención de infecciones sistémicas por translocación bacteriana	98
5.9. Prevención y tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias	98
5.10. Prevención y tratamiento de patologías asociadas al tránsito intestinal	99
5.11. Cáncer de colon	100
5.12. Intolerancia/malabsorción de la lactosa	100
5.13. Niveles de colesterol	101
5.14. Alergias	101
5.15. Otro tipo de afecciones	102

5.16. Conclusiones	102
5.17. Bibliografía	102
6. FIBRA	104
6.1. Tipos de fibra	107
6.2. Composición química	107
6.3. Solubilidad	109
6.4. Capacidad de fermentación	110
6.5. Acciones fisiológicas de la fibra	111
6.6. Mantenimiento de la homeostasis intestinal	111
6.7. Control de la obesidad	113
6.8. Acción hipocolesterolemiantre	114
6.9. Modulación del metabolismo de la glucosa	114
6.10. Efectos beneficiosos de la fibra en las patologías intestinales	118
6.11. Bibliografía	127
7. LOS PRODUCTOS LÁCTEOS	128
7.1. Composición química de la leche	130
7.2. Aspectos funcionales de los componentes de la leche y de los productos lácteos	136
7.3. Bibliografía	155
7.4. Enlaces web de interés	155
8. ALIMENTOS TRANSGÉNICOS CON ACTIVIDAD FUNCIONAL	156
8.1. ¿Qué es un alimento transgénico?	158
8.2. Incremento del contenido en vitaminas	161
8.3. Alimentos transgénicos con mayor biodisponibilidad de hierro o fósforo	163
8.4. Incremento de flavonoides	163
8.5. Mejora de aceites vegetales por ingeniería genética	164
8.6. Plantas con mejor contenido proteico	165
8.7. Leche transgénica	165
8.8. Otros alimentos transgénicos con interés funcional	166
8.9. La comercialización de los alimentos transgénicos funcionales	168
8.10. Bibliografía	168
9. COMPONENTES BIOACTIVOS	170
9.1. Componentes bioactivos de la dieta y su relación con el estado de salud y enfermedad	177
9.2. Vitaminas y minerales	177
9.3. Carotenoides	182
9.4. Esteroles vegetales	184
9.5. Compuestos fenólicos/Polifenoles	185

9.6. Ácido linoleico conjugado	187
9.7. Glucosinolatos	188
9.8. Seleno-Compuestos	188
9.9. Consideraciones finales	188
9.10. Bibliografía recomendada	192
10. MENÚ DEPORTIVO	194
10.1. Cambios metabólicos y fisiológicos inducidos por el entrenamiento	198
10.2. Definición	198
10.3. Prescripción de las ayudas ergogénicas	198
10.4. Clasificación de las ayudas ergogénicas	199
10.5. Descripción de las ayudas ergogénicas	201
10.6. Alimentos Funcionales y nutracéuticos para el deportista	206
10.7 Resumen	207
10.8. Conclusión	208
10.9. Bibliografía	209
11. DE LA MESA A LA CLÍNICA	210
11.1. Alimentos Funcionales en patologías con base inmunológica	212
11.2. Resistencia a infecciones	213
11.3. Alergias	214
11.4. Enfermedades autoinmunes	214
11.5. Enfermedades Gastrointestinales	214
11.6. Procesos diarreicos	215
11.7. Intolerancia a la lactosa	215
11.8. Estreñimiento y tránsito intestinal	215
11.9. Patología inflamatoria intestinal	215
11.10. Cáncer	216
11.11. Obesidad	217
11.12. Enfermedades Cardiovasculares	218
11.13. Diabetes	219
11.14. Patología ósea	219
11.15. Funciones psicológicas y conductuales	219
11.16. Conclusiones	220
11.17. Bibliografía	220
12. GLOSARIO DE TÉRMINOS	222

1. LA IMAGEN DE LA SALUD



- **Juan Manuel Barberá Mateos.** Periodista especializado en información científica y sanitaria. Director del Semanario 7 Días Médicos. Vicepresidente de la Asociación Nacional de Informadores de la Salud (ANIS).



- 1.1. Ser funcional.
- 1.2. Alimentos y salud.
- 1.3. ¿Nutracéuticos o funcionales?
- 1.4. Antropología alimentaria.
- 1.5. Hábitos y épocas.
- 1.6. Vertiente cultural.
- 1.7. ¿Nos hacen falta?.
- 1.8. Saber comer, para vivir mejor.
- 1.9. Mitos y leyendas.
- 1.10. Lo que la verdad esconde.
- 1.11. Nueva pirámide nutricional.
- 1.12. Aprender a comer.
- 1.13. Dieta funcional.
- 1.14. Ejercicio físico.
- 1.15. Inmunidad, el ejemplo.
- 1.16. La obesidad, medida en cintura.
- 1.17. Utilidades funcionales.
- 1.18. La legislación que viene.
- 1.19. Conclusiones.
- 1.20. Bibliografía.
- 1.21. Direcciones web de interés.

1. LA IMAGEN DE LA SALUD

En Estados Unidos, el mercado de ventas de Alimentos Funcionales crece a un ritmo del 15 % anual y en algunos países europeos, como Holanda, una de cada cuatro personas ya consume estos productos habitualmente. En España, aún no existen datos al respecto, pero todo parece indicar que esta "fiebre", para la que ni investigadores, médicos o usuarios están vacunados convenientemente, nos está alcanzado de lleno. De hecho, la Unión Europea ha preparado un Reglamento que obliga a partir del 1 de julio de 2007 a los fabricantes de este tipo de alimentos a demostrar, científicamente, que hacen lo que prometen en sus mensajes publicitarios.

Desde un punto de vista médico, manejar conceptos científicos aplicables a este tipo de alimentos es de vital importancia, máxime cuando la mayoría de las consultas de los pacientes están relacionadas con aspectos nutricionales, como se viene apuntando desde la Sociedad Española de Nutrición Básica Aplicada (SENBA). Una encuesta realizada sobre alumnos de la Universidad Complutense de Madrid demostró que menos de la mitad sabían distinguir entre términos como prebiótico, probiótico, ecológico, natural o transgénico. Y a esta ignorancia conceptual tampoco escapan muchos médicos. Por ejemplo, durante la formación en Atención Primaria no se imparten conocimientos sobre nutrición cuando el 80 % de pacientes que acuden a consulta realiza alguna pregunta relacionada con este tema.

Al menos en teoría, todas las personas que lleven una dieta equilibrada con aporte adecuado de nutrientes no necesitan tomar ningún suplemento adicional. Si esto fuera cierto, los Alimentos Funcionales quedarían reservados para personas con algún factor de riesgo. Pero la realidad

social muestra que, en realidad, gran parte de la población se nutre de manera deficiente y tal vez por las prisas y el trabajo se le dedica muy poco tiempo a un aspecto tan importante como es comer bien.

Y es que comer bien, también se refleja en el exterior; es nuestro aspecto y hoy tener una imagen saludable es fundamental incluso para situarse socialmente. De hecho, en la sociedad actual la salud y la imagen van unidas, ya que aquéllos individuos que disponen de una buena salud suelen gozar de una mejor imagen. Al menos en los países desarrollados, ya no se come para vivir y cada vez menos gente vive para comer. Por eso, la comida "funcional" se ha convertido en un nuevo ícono de la actualidad social y un medio para sentirnos más sanos, ser más listos, más guapos y modernos; o al menos eso es lo que prometen este tipo de alimentos.

Varios estudios sociológicos realizados en Estados Unidos, país en el que cuantificar las cosas es casi una obsesión, demuestran, por si a alguien le quedaba alguna duda, que la imagen vale mucho, aunque uno esté "enfermo" por dentro. De hecho, las personas que tienen buen aspecto consiguen antes un puesto de trabajo que las que no gozan de él y también obtienen unos sueldos superiores. Y es que la supremacía de lo externo sobre lo interno hoy es más patente que nunca: el culto al cuerpo, el aspecto, "la buena pinta" son esenciales para ser considerados y ascender en la escala social.

Una buena imagen sirve, por ejemplo, para facilitar las relaciones con los demás a todos los niveles y, como decía Vicente Verdú en una memorable columna publicada en un diario de distribución nacional, sirve incluso para que los niños –propios o ajenos– no tengan reparo en besarnos.



Según la psicóloga Nancy Etcoff en "supervivencia de los más guapos", los bebés quieren más a los padres con buen aspecto; guapos, para entendernos. Asimismo, como se advertía desde la revista the Economist, los feos tienen peores sueldos y también los obsesos corren una suerte parecida. Vamos, que tener una mala imagen puede ser un problema serio en la sociedad actual.

Del mismo modo que los cánones de belleza han ido variando con el paso de los años, todos los datos apuntan a que el siglo XXI es el de la buena imagen. La proliferación de gimnasios y clínicas de estética; la profusión de dietas y sustancias para adelgazar o eliminar la indestructible celulitis; o el incremento en el número de personas que sufre trastornos de la alimentación, ponen de manifiesto que esta predicción es más que evidente.

Esta imposición del culto al cuerpo en una sociedad altamente competitiva puede generar conductas que, llevadas al extremo, producen fraudes y alguna que otra patología. Un ejemplo claro son los casos de anorexia y bulimia que se dan en un cada vez mayor porcentaje de jóvenes, sobre todo; la vigorexia que muestran algunas de las personas que frecuentan gimnasios, y la proliferación de falsos predicadores de dietas milagrosas potencialmente peligrosas para quien las sigue.

Pero a tenor de lo que vemos cada día, las modas están cambiando y en esta especie de historia de la antropología de la alimentación, lo próximo en llegar –ya ha llegado, de hecho- es el fenómeno de la "fiebre por los Alimentos Funcionales" que ha traspasado las fronteras de la nutrición en sentido estricto para incorporarse también a la dermocosmética; un paso tal vez natural entre "especies complementarias", porque el aspecto saludable de cuerpo y piel, como se ha apuntado, no son sino nuestra primera carta de presentación.

Colágeno, ceramidas y proteínas de seda han empezado ya a aparecer en las etiquetas de la comida (ya lo han hecho en Japón), igual que lo hicieron en la década anterior los antioxidantes y las vitaminas. Pero la cosa no termina aquí. El último avance científico, en fase de experimentación, que se está probando es la nanomedicina: un apartado de la nanociencia que pretende introducir en ciertos alimentos moléculas diminutas –cinco mil veces más pequeñas que una célula sanguínea- con el objetivo, entre otros, de localizar y destruir células enfermas allá donde se encuentren; aunque esto, de momento, es sólo ciencia ficción.

En todo caso, los lineales de los supermercados se han llenado de alimentos cuya función va más allá de sus componentes básicos. En la actualidad hay cerca de 200 tipos de Alimentos Funcionales en el mercado español, y

van desde los lácteos hasta las bebidas -tomamos ya 250 millones de litros de bebidas funcionales al año- y su consumo no deja de crecer, pero no todos son lo que dicen ser.

1.1. Ser funcional

Hasta aquí las frías estadísticas, pero, ¿qué es o qué alimento debe ser considerado funcional?. Existen bastantes definiciones, pero, en general, se acepta que puede considerarse como tal a todo alimento que, además de su valor nutritivo, aporta algún efecto añadido y beneficioso para la salud que va más allá de la estricta nutrición y que puede ser preventivo o terapéutico. Los expertos defienden que para ser "funcional", un alimento debe de haber demostrado fehacientemente un efecto de disminución del riesgo de padecer una patología o actuar de forma terapéutica sobre cierta enfermedad, pero no todos lo cumplen. Y no lo cumplen porque para procurar lo que prometen habría que consumir la cantidad equivalente a un camión de ese alimento cada día.

Otro aspecto controvertido ligado al posible efecto terapéutico de estos alimentos, es conocer sus riesgos en caso de "sobredosis". De hecho, ya hay asociaciones de consumidores que piden que estos productos adjunten un folleto con posibles contraindicaciones, similar al prospecto que acompaña a los medicamentos. Y la verdad es que si tienen cualidades terapéuticas, convendría saber qué composición tienen y en qué cantidades se pueden tomar, para evitar posibles efectos secundarios o la aparición de alergias hasta ahora desconocidas.

En todo caso, los especialistas consideran que el lugar donde se va a desarrollar el futuro de la alimentación funcional es, sobre todo, en la mejora de la salud a través de la prevención de ciertas enfermedades o factores de riesgo como el colesterol o la hipertensión arterial y cuya meta sería conseguir alimentos precisos para patologías concretas. De hecho, ya hay productos posicionados claramente como reductores de los niveles de colesterol, por ejemplo.

Por eso el tema que nos ocupa es tan importante. No cabe duda que los Alimentos Funcionales o con características añadidas a los propios de sus nutrientes "están de moda"...y más que lo van a estar, podría añadirse. En otros capítulos de este libro se habla largo y tendido de ácidos grasos, fibra, prebióticos y probióticos y de casi todos los elementos que aderezan a los alimentos modernos.

Leches enriquecidas, yogures, pan de molde, galletas con ciertos aceites, etc... conforman una amalgama de nuevos conceptos que necesitaban una aclaración y puesta al día urgente. Porque, como cuando surge una nueva

terapia médica, aquí también es preciso que las casas comerciales demuestren que son ciertas las cualidades que publicitan en sus alimentos, ya sea la protección del sistema inmune o la ayuda a regular los niveles de colesterol, y parece que Europa se lo ha tomado en serio y está por la labor de controlarlo, como recoge el Reglamento (CE) 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

1.2. Alimentos y salud

Pero vayamos por partes. La investigación de la influencia que los alimentos tienen en la salud es un ámbito en el que administraciones públicas y organismos internacionales están volcando cada día más sus esfuerzos, desarrollando directrices, normativas y políticas al respecto, como lo demuestra la reciente publicación del Reglamento (CE) 1924/2006. Sin embargo hoy, a pesar de las campañas informativas y las acciones puestas en marcha por instituciones de salud pública, aún existen numerosas propuestas sin base científica que, con publicidad engañosa, confunden y desinforman a los consumidores.



14

Por ejemplo, más de la mitad de los 300 anuncios de productos para perder peso, publicitados en medios de EEUU, que han sido revisados por la Comisión Federal de Comercio (FTC, sus siglas en inglés) ha demostrado contener mensajes falsos, tergiversados o exagerados acerca de sus resultados. La FTC ha certificado además un espectacular crecimiento de este tipo de publicidad en los últimos 10 años.

Aunque los "mass media" clásicos son el cine, la publicidad, la prensa, la radio y la televisión, la aparición de Internet ha supuesto un nuevo y poderoso canal de comunicación social que "democratiza" la publicación y difusión mundial de informaciones al ponerlas al alcance de todos los cibernetas, y facilita además las comunicaciones interactivas entre ellos. Pero tampoco está exenta de riesgos. La ausencia de filtros y controles sobre sus contenidos hacen que campen a sus anchas los timadores de todo tipo, incluidos los que ofrecen alimentos milagrosos, o dietas que pueden poner en riesgo la salud de quienes las sigan.

Por tanto es muy importante, y así lo reclaman los expertos, que queden claras las características de estos alimentos. Diversos comités y asociaciones de expertos en nutrición de todo el mundo llevan meses dando vueltas a un conjunto de definiciones que establezcan los márgenes que deben delimitar la consideración de alimento funcional. Y haciendo un compendio de lo que dicen todos ellos, se podría resumir que se considera que estos alimentos "no son comprimidos, ni cápsulas, ni ninguna otra forma de suplemento alimenticio. Además, deben producir efectos beneficiosos sobre las funciones orgánicas, además de sus efectos nutricionales intrínsecos, apropiados para mejorar la salud y el bienestar, reducir el riesgo de enfermedad o ambas cosas y consumirse como parte de una dieta normal. Y estas virtudes deben estar científicamente fundamentadas, ser válidas para el alimento tal como se consume en la actualidad o como se prevé que habrá de consumirse en el futuro para alcanzar una dosis efectiva mínima y deben comunicarse al consumidor en forma clara, comprensible y veraz".

Queda clara pues la necesidad de establecer una legislación específica que respalte la fundamentación científica de los supuestos efectos beneficiosos de estos alimentos y desenmascarar a los impostores. La mayoría de los fabricantes lo saben y por eso se afanan en la realización de estudios médicos que validen los beneficios del producto que promocionan, porque es la única forma de que este estallido en la oferta de productos funcionales no se convierta en un boomerang negativo que les pase factura en pocos años.



Por otro lado, se detecta la necesidad de comunicar estos beneficios a los consumidores y a los profesionales de la salud. Muchas veces el médico de atención primaria es incapaz de explicar, por desconocimiento, falta de tiempo o por las dos cosas, la cantidad de preguntas que sobre este tema le plantea el paciente en la consulta. Y por el lado del consumidor, son tantas las dudas y lo que puede confundir la publicidad, que muchas veces no saben si lo que consumen realmente sirve para algo.

1.3. ¿Nutracéuticos o funcionales?

Pero claro, como no podía ser de otro modo, la nomenclatura de lo que contienen estos productos tampoco facilita mucho las cosas: fitoesteroles, licopenos... son conceptos que necesitan explicación clara y sencilla para guiar al consumidor, esté enfermo o no.

Un ejemplo que puede llevar a confusión es la diferencia entre Alimentos Funcionales y sustancias nutracéuticas. Para los expertos un alimento nutracéutico es aquel que contiene algunos componentes alimenticios, más o menos aislados pero no se trata de un alimento de consumo ordinario en la dieta corriente, sino más bien de uso temporal o esporádico.

Nutracéuticos serían, por ejemplo, las vitaminas antioxidantes o las isoflavonas de soja presentadas en forma de comprimido, mientras que un alimento funcional sería un producto en formato habitual (leche, pan, cereales, etc.) al que se le ha añadido un ingrediente (las citadas isoflavonas,

por ejemplo) o se ha modificado su composición (como ocurre con las leches).

La pregunta que uno puede hacerse es si con la llegada de estos nuevos productos, no estará en peligro la alimentación tradicional. Y la respuesta es no. Y es no porque muchos de los productos que consumimos diariamente son funcionales o contienen nutracéuticos de forma natural. Este sería el caso del aceite de oliva, los tomates o el pescado azul con alto contenido en ácidos grasos omega 3. Por eso los expertos auguran que el desarrollo de estas técnicas no supondrá la desaparición de la alimentación tradicional tal y como la conocemos hoy, aunque lo probable es que dentro de diez años el número de Alimentos Funcionales se haya duplicado.

1.4. Antropología alimentaria

En todo caso, la alimentación y, posteriormente la nutrición, son conceptos modernos y distintos, puesto que podemos estar bien alimentados, pero mal nutridos. Ambos, además, han sufrido enormes cambios a lo largo del tiempo.

Para comprobarlo basta trasladarse un millón de años atrás y analizar, como han hecho los antropólogos que estudian los restos encontrados en Atapuerca, Burgos, las conductas alimentarias de los "hombres primitivos". Y es que la dieta de dichos homínidos contenía un 50% menos de proteínas, un 75 % menos de grasas saturadas y un 90% menos de sodio de la que consumimos hoy. Obviamente, los hábitos alimentarios también responden, sea la época que se estudie, a la disponibilidad de alimentos y, muchas veces, esa elección final es la que determina el perfil de la dieta.

Por eso en el Paleolítico se consumía entre cuatro y diez veces más fruta y fibra que ahora, con lo cuál estos homínidos incorporaban a su dieta altas dosis de vitaminas y antioxidantes. Asimismo, también ingerían gran número de bacterias, la mayoría beneficiosas para la ecología intestinal, principalmente lactobacillus. De manera que, sin saberlo, estos homínidos estaban haciendo una alimentación funcional a través de probióticos y antioxidantes.

Un hito importantísimo en la evolución de la alimentación fue la obtención de fuego. El cocinado de alimentos es un rasgo de evolución que cambió la vida de los homínidos primitivos. Parte de la carne utilizada por los "hombres" de Atapuerca (Burgos), -les llamamos así para simplificar porque en realidad no son antepasados nuestros ya que están emparentados con el Neandertal, mientras que el "homo sapiens" descende del Cromagnon- pertenecía a animales que ya estaban muertos o, como se ha demostrado

muy recientemente, a prácticas caníbales. También se sabe que los primeros homínidos eran presas de animales más fuertes que ellos y que pasaron posteriormente a ser carroñeros, como ocurre en la actualidad con las hienas o los buitres, por ejemplo.

En los restos dentales, encontrados en Burgos, se observa un desgaste tremendo de la arcada central probablemente porque comían raíces, frutos y otros vegetales que desgastaban mucho los dientes, como han corroborado los expertos que trabajan en estas excavaciones.

Los dientes hablan también de épocas de escasez de alimentos o enfermedad. Cuando en la niñez se sufre una enfermedad, o una época de mala alimentación, aparecen marcas en el esmalte de los dientes. A través de ellas, los paleontólogos de Atapuerca saben que casi un tercio de los individuos encontrados en los yacimientos pasaron por momentos de estrés por malnutrición o enfermedad, y en muchos casos esto ocurría hacia los tres o cuatro años de vida, que correspondía con el momento del destete. Es probable que el cambio de alimentación causase problemas, al pasar de la leche materna rica en anticuerpos a la comida más difícil de digerir y sin las protecciones inmunitarias de los adultos. Por eso se calcula que casi la mitad de los homínidos morían antes de cumplir los tres años de edad. Además, se sabe que usaban palillos para limpiarse los dientes tras las comidas, palillos que dejaron surcos entre las muelas, pero sin una sola caries.

1.5. Hábitos y épocas

En general, los hábitos alimentarios de las poblaciones son la expresión de sus creencias y tradiciones y están ligados al medio geográfico y, como se ha dicho, a la disponibilidad alimentaria. Dichos factores evolucionan a lo largo de los años y constituyen la respuesta a los nuevos estilos de vida, a los nuevos productos a consumir, al tipo de comidas (fast food), etc. y se relacionan muy directamente con el aumento de los recursos y con el contacto entre gentes de culturas alimentarias distintas (sirvan como ejemplo de esto, los hábitos anteriores y posteriores al descubrimiento de América, tanto por el contacto con otras culturas no conocidas entonces, como por la aparición de nuevos productos en la dieta europea: tomates, patatas, etc.).

Eso significa, de hecho, que existe una antropología alimentaria que corre paralela a una evolución (lo que a veces no es sinónimo de avance humano). Es verdad que somos lo que comemos, porque también la conducta humana se modifica con la comida. Hoy sabemos que una dieta rica en carne produce una especie de éxtasis de testosterona y predispone a las conductas violentas, y también hay cada vez más datos de que la "dieta mediterránea"

"es la más beneficiosa para la salud. Pero bien entendido que esta dieta no es la que practicamos actualmente en los países del litoral mediterráneo, sino la que se practicaba en nuestro país hace cuarenta años.

1.6. Vertiente cultural

Algunos sociólogos mantienen que cualquier intento de modificar las costumbres alimentarias se deben afrontar con muchas precauciones y teniendo en cuenta que al final se están abordando problemas culturales.

Las creencias y prácticas culturales forman parte de la etiología multifactorial de la alimentación. Los ejemplos son muchos; desde los alimentos sociales caso de tomar uvas o turrón en Navidad, hasta los llamados alimentos medicina (con características funcionales) como el kiwi o las naranjas por su contenido en vitamina C; o alimentos religiosos, como los derivados del cerdo y la religión musulmana. Pero también pueden tener consecuencias negativas para la nutrición, por ejemplo excluyendo ciertas necesidades nutritivas o fomentando el consumo de alimentos y bebidas perjudiciales para la salud, caso de algunas dietas.

Los hábitos alimentarios del mundo occidental se caracterizan, cuantitativamente, por un consumo excesivo de alimentos, superior, en términos generales, a las ingestas recomendadas en cuanto a energía y nutrientes para el conjunto de la población y, cualitativamente, por un tipo de dieta rica en proteínas y grasas de origen animal. Es decir, se consumen muchas calorías y azúcares, lo que produce sobrenutrición.

La dieta española también responde a estas características, si bien tiene como ventaja frente a otros países europeos, la presencia de un mayor consumo de vegetales (legumbres, verduras, ensaladas y frutas), un mayor consumo de pescado (España es el segundo país del mundo consumidor de pescado después de Japón), y el uso de aceites de origen vegetal para cocinar (con predominio del aceite de oliva). Su situación geográfica le permite estar encuadrada entre los países consumidores de la dieta mediterránea, considerada como muy saludable y equilibrada; aunque, como hemos reseñado, con más sombras que luces en estos momentos.

En la actualidad existe una gran preocupación por la salud y se reconoce a la alimentación adecuada como un instrumento de protección de la salud y prevención de la enfermedad, si bien, las encuestas demuestran que la elección de alimentos está condicionada por el factor económico y el gusto en primer lugar, seguido de la comodidad, simplicidad en la preparación culinaria y el valor nutritivo que los alimentos aportan a la dieta.



1.7. ¿Nos hacen falta?

La pregunta que uno se puede hacer es si realmente nos hacen falta los Alimentos Funcionales y, por añadidura, si existe algún alimento que no sea funcional. De hecho, como ya hemos señalado, la llamada dieta mediterránea cuenta con características funcionales bien conocidas, desde las grasas saludables del aceite de oliva, al resveratrol del vino tinto o los aceites grasos omega 3 del pescado azul, por ejemplo. Entonces, ¿dónde está el problema?, ¿si ya tomamos Alimentos Funcionales con la dieta diaria, para qué tomar más alimentos enriquecidos con estos nutrientes?

Pues hay dos razones fundamentales: por un lado, el hecho de que una parte de la fisiología de nuestro cuerpo –fruto de la evolución social– ha adoptado costumbres alimentarias poco saludables que pueden contrarrestarse con Alimentos Funcionales y, por otro, y quizás lo más importante, porque los cambios sociales surgidos en los últimos tiempos –principalmente la incorporación de las mujeres al trabajo fuera de casa y al poco tiempo de que se dispone para comer– han hecho que nuestra alimentación sea desequilibrada y nuestra nutrición deficiente.

Algunos expertos, como el cardiólogo Valentín Fuster, van más allá y piensan que una parte del trabajo de los científicos es convencer a los políticos para que desarrollen leyes que refuercen la educación poblacional. Como destaca Fuster, que aparte de director del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares del hospital Monte Sinaí de Nueva York, coordina el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de reciente creación (CNIC) en Madrid, además de mejorar la educación sanitaria hay que legislar sobre la materia. Si no lo hacemos, la sociedad, por sí misma, no es capaz de adoptar los cambios necesarios en su estilo de vida que permitan mejorar la salud general y prevenir enfermedades.

Aunque de una forma particular, porque la sanidad pública no existe y las compañías de seguros médicos aprietan lo suyo, en EEUU ya se están adoptando este tipo de medidas. Por ejemplo, Bloomberg, alcalde de Nueva York, ha llegado a un acuerdo con las compañías de alimentación y los restaurantes de esta ciudad para reducir el consumo de grasa entre los ciudadanos. Y para eso ha promulgado una ley que impedirá a los restaurantes cocinar con grasas animales y les obligará a utilizar aceite de oliva en todos sus cocinados (tienen un año de plazo para realizar esta cambio). Este ejemplo ya ha calado en otras ciudades y Chicago está a punto de hacer lo mismo. No en vano, factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina –antesala de la diabetes– son el preámbulo de la aparición de la enfermedad vascular severa.

1.8. Saber comer, para vivir mejor

Una encuesta presentada durante un congreso de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD), celebrado en Madrid reveló que las propiedades nutricionales de los alimentos, incluidos los nuevos conceptos alimentarios que forman la dieta española, son bien conocidas por la sociedad, sin embargo apenas el 35% sigue unas pautas correctas de alimentación.

A lo que parece, como afirman muchos expertos, nuestros frigoríficos están llenos pero, en general, comemos mal por ignorancia y por falta de interés. Y es que existe la impresión de que los hábitos alimentarios de la población española han sufrido cambios en los últimos años, no tanto del consumo energético total, sino en cuanto a los porcentajes de los nutrientes energéticos, con un aumento en el consumo de proteínas de origen animal y de las grasas y una disminución de los hidratos de carbono de cadena larga, las proteínas vegetales y de pescado y la fibra alimentaria.

Además, durante los últimos años la sociedad ha ido variando sus hábitos alimentarios en parte por la publicidad agresiva de quienes promocionan la llamada "comida basura" y también, no hay que olvidarlo, por otras razones como la aparición de nuevas tecnologías de conservación, aumento del poder adquisitivo y el boom de los restaurantes de comida rápida. La modificación producida en las costumbres alimentarias puede estar originada por el cambio de la transmisión exclusivamente oral de madre a hija, a una transmisión mediante los medios de comunicación y con mensajes que conforman el triángulo salud, estética y gastronomía; mensajes muchas veces contradictorios que reflejan más que lo mejor para comer, lo mejor para vender.

Los cambios se han producido, sobre todo, en las tres últimas generaciones, observándose en los niños una ingesta muy pobre en pescado, frutas y verduras y una mayor ingesta de bollería y grasas saturadas. Dichas variaciones, entre otras cosas, han hecho que se eleve el número de adolescentes con sobrepeso a través de una incidencia sobre un patrón lipídico con mayor riesgo aterogénico. Esto es importante porque existen muchos datos científicos que avalan la tesis que conecta la enfermedad cardíaca con la obesidad y la aterosclerosis. De hecho, las lesiones ateroscleróticas en adulto son el estado final de lesiones que se iniciaron en la infancia y, como han demostrado muchos estudios, una rebaja en el peso corporal, a través de una dieta equilibrada y la realización de ejercicio físico moderado, reduce significativamente el riesgo cardiovascular. Es lo que llamaríamos hábitos funcionales que redundan en una mejoría evidente de la salud a través de la prevención de la enfermedad.

En todo caso, los cambios en los hábitos de vida erróneos pueden tardar generaciones en cambiarse por eso es preciso empezar cuanto antes. Varios estudios realizados en Estados Unidos parecen confirmar que entre los 5 y 10 años de edad es la etapa en la que se establecen las conductas humanas desde el respeto a los otros o la tolerancia, a los hábitos relacionados con la salud. Es por ello que, como propone el profesor Fuster, sería necesario incrementar la formación y la información en este grupo de edad en casa, en el colegio y a través de programas de televisión educativos como los lunnies o antes barrio sésamo.

Pero, ¿qué pasa con el resto?; es decir con la prevención secundaria en individuos que ya tienen malos hábitos, pues tal vez la respuesta quizás esté en lo que este experto llama la polipildora. Es decir, ya que es un hecho que las campañas para alimentarse de forma sana, controlar el peso corporal y hacer ejercicio físico sólo calan en un 30 % de la población, lo mejor sería crear una píldora que integrara toda la medicación que protegiera al paciente.



En el caso de la población "sana" y la alimentación, esa "polipíldora" podrían ser los Alimentos Funcionales que suplen, en su composición, las carencias de sustancias nutracéuticas y funcionales que no consumimos diariamente por realizar una alimentación inadecuada.

1.9. Mitos y leyendas

Hay que reconocer que sabemos poco de nutrición, y lo poco que sabemos, no lo ponemos en marcha, pero también es preciso reconocer que los cambios que se han producido, en cuanto a recomendaciones nutricionales se refiere, no han ayudado mucho.

Así, existe una larga lista de mitos y creencias en torno a la alimentación que deben ser conocidas para poder modificar los malos hábitos. Algunos de estos falsos mitos han venido de la mano de la ciencia y de los médicos debido a que la nutrición, aparte de ser una ciencia joven, se ha basado durante tiempo en datos empíricos más que en hechos reales con base científica demostrada. A causa de ello, una afirmación hecha a la ligera por un supuesto experto –muchas veces con condicionantes comerciales detrás- corría como una bola de nieve y se convertía en una leyenda urbana en poco tiempo. Es el caso de las sardinas, en otro tiempo denostadas por ser comida de pobre; el alto consumo de carne como muestra de alcurnia social o la mala imagen que se intentó crear al aceite de oliva por parte de quienes producían otro tipo de grasas o aceites, curiosamente, perniciosos para la salud.

En el momento actual, ya se sabe que las grasas procedentes del aceite de oliva son las más saludables y que los aceites de pescado, sobre todo azul, son beneficiosos para el correcto funcionamiento del organismo. Denostado años atrás por los defensores de la mantequilla y la manteca como grasa básica para cocinar, numerosos estudios no sólo lo han rehabilitado en su papel beneficioso para la salud, sino que hoy constituye la base de una dieta sana. Existen tres tipos básicos de aceite: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (omega 3 y 6). El aceite de oliva tiene la ventaja de ser monoinsaturado con un efecto neutro sobre los de tipo omega 3 y omega 6 (pescado, nueces y vegetales de hoja verde), con lo que podríamos decir que es el aceite más equilibrado nutricionalmente hablando. Además, diversos estudios han demostrado que a sus cualidades antioxidantes -equilibra el número de radicales libres en el organismo, retardando el envejecimiento de las paredes de las membranas celulares- une propiedades antiinflamatorias. Un reciente artículo publicado en Nature, no sólo afianza estas teorías, sino que aporta la idea de que este aceite contiene en su composición polifenoles con cualidades anticancerígenas.

Asimismo, hablamos del aceite que admite más recalentamientos y refritos sin deteriorarse, y cuenta con un alto contenido en componentes antioxidantes (vitamina E y compuestos fenólicos), que no sólo no aumentan las cifras de colesterol en sangre, sino que ayudan a reducirlas, eso sin contar con sus cualidades antiinflamatorias, que avalan su papel cardioprotector y preventivo sobre algunas patologías gastrointestinales.

Hay muchos más ejemplos de alimentos "habituales" que se podrían considerar potencialmente funcionales. En este grupo también estarían el atún o las "vulgares" sardinas, por ejemplo, fuente de proteínas y omega 3; o el vino, que sin ser considerado un alimento, también forma parte de nuestra dieta. El vino tinto, por ejemplo, es rico en resveratrol y fenoles, que junto a las catequinas, galocatequinas y antocianinas, es un preventivo cardíaco. La razón se halla en las propiedades que tienen estos polifenoles junto a

otros componentes como los taninos, para disminuir el nivel de colesterol y triglicéridos en la sangre y fluidificarla, impidiendo la aparición de trombos. Sin embargo, no hay que olvidar su contenido en alcohol, y los perjuicios que puede causar este elemento si no se toma en cantidades moderadas.

Por otro lado, parece que el consumo moderado de cerveza con y sin alcohol podría ejercer un efecto protector contra los procesos oxidativos de nuestro organismo. Los estudios realizados muestran cómo tras la inducción de un estrés oxidativo, el consumo moderado de cerveza podría estar involucrado en la disminución del daño producido en el material genético. La cerveza cuenta con más de 2.000 compuestos, entre ellos el ácido fólico, vitaminas del complejo B (B_1 , B_2 , B_{12}) y polifenoles.

La lista de alimentos "normales" con propiedades "funcionales" podría completarse con los frutos secos, las frutas, las verduras... y hasta con el chocolate; si bien, siendo justos, también habría que reconocer que alguno de ellos, tomado con profusión, puede ocasionar desequilibrios nutricionales o favorecer el sobrepeso y la obesidad.

Pero, en general, podríamos decir que con una dieta equilibrada que prime el consumo de frutas, verduras, legumbres y pescado, e incorpore cantidades moderadas de hidratos de carbono, carnes y otras fuentes proteicas provenientes de animal, no sería necesario tomar alimento funcional alguno.

Un error nutricional común es la tendencia de la población a sobrevalorar los caldos (sopas) cuando éstas apenas incorporan proteínas, ya que estas se coagulan por el calor y se quedan en la carne hervida, o considerar que los productos congelados tienen menos valor nutritivo que los frescos, cuando en realidad tienen el mismo; que no es igual tomar queso que leche, cuando en realidad tienen valores nutritivos similares y se deben alternar, o pensar que el huevo en crudo alimenta más que el huevo cocido, cuando realmente es lo contrario.



1.10. Lo que la verdad esconde

Pero no sólo hay mitos y verdades a medias que es necesario conocer, por su falsedad, sino aspectos detallados y sorprendentes que aparecen cuando se hace un estudio detallado de los componentes de los alimentos como el que hicieron Moreiras, Carballo y Cabrera en su trabajo "Tablas de composición de alimentos" o, más modernamente, las realizadas por Pilar Cervera y sus colaboradoras del Centro de Enseñanza Superior de Nutrición y Dietética (CESNID) en Barcelona.

Las Tablas de Composición de Alimentos son una herramienta de gran utilidad para realizar la evaluación nutricional de una población a lo largo de la vida, tanto en situaciones de salud como de enfermedad. Resultan de gran utilidad para diseñar políticas nutricionales, investigar en nutrición, diseñar nuevos productos, e incluso proporcionar información a los consumidores, cada vez más preocupados por conocer las características nutricionales de los alimentos.

El CESNID, ha sido el promotor de la participación española en el Proyecto European Food Information Resources (EuroFIR). Un proyecto que tiene como principal objetivo armonizar los datos parciales sobre Composición de Alimentos, que tienen diversos centros de investigación, dentro de nuestro país, y en relación con los que poseen otros Estados de nuestro entorno. De hecho, el Ministerio de Sanidad y Consumo tiene publicadas "Tablas de Composición de Alimentos Españoles", con datos analíticos de diversos productos alimenticios presentes en el mercado.

Proyecto Eurofir que puede consultarse en la dirección www.eurofir.org constituirá una fuente de información de los datos de composición de alimentos a nivel europeo, tanto desde el punto de vista nutricional como de presencia en los mismos de contaminantes, residuos, etc., unificando en una sola base los datos disponibles en distintos países, que se irán completando con nuevas investigaciones.

Gracias a ellas hoy sabemos que aparte de los famosos "All bran" que contienen 28 g de fibra por cada 100 g de porción comestible, los alimentos que aportan más fibra a la dieta son las judías blancas y pintas, las habas secas, los guisantes secos y el puré de patatas. Higos y ciruelas secas también tienen un alto contenido en la misma. Con respecto al calcio, el alimento que incorpora una mayor cantidad del mismo es el queso manchego, seguido por la leche en polvo y el queso gruyer. Si lo que se busca es hierro, los alimentos más ricos en este mineral son las almejas, chirlos y berberechos, y les siguen los caracoles, el hígado, la morcilla, la perdiz, las habas secas y las lentejas.

Aparte de la sal común, los alimentos con mayor cantidad de cloruro sódico son las aceitunas, el queso roquefort, la panceta, el jamón serrano, el lomo embuchado y el ketchup.

Con respecto a las vitaminas, la A se encuentra sobre todo en el hígado, foie-gras y patés, en general, y les siguen las zanahorias, los grelos y las margarinas, y a mucha más distancia boniatos y acelgas. La Vitamina C se encuentra en mayor medida en los pimientos de todas clases y les siguen coles y coliflor y más de lejos, la frambuesa, fresa, melón, naranja y limón.

La vitamina D se encuentra en anguilas y angulas, seguidos por el arenque y los cereales envasados. Almendras y avellanas seguidos por turrón, mazapán, atún, bonito y caballa, son las principales fuentes de vitamina E y finalmente los alimentos que aportan más colesterol al organismo son los sesos, los huevos (yema), los riñones, el hígado y la bollería industrial.

1.11. Nueva pirámide nutricional

Por lo que a nuestro país se refiere, un grupo de 20 expertos de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria elaboró una guía sobre alimentación saludable que incorpora, al igual que en Estados Unidos, una nueva pirámide nutricional. Entre otras cosas, se recomienda realizar cinco comidas al día, lo más variadas posible, y un consumo moderado de alcohol de baja graduación, como vino o cerveza, ya que parece demostrado su efecto beneficioso sobre la salud. De hecho, salvo alguna excepción, ésta sería una dieta muy parecida a la que hace una persona diabética.

1.12. Aprender a comer

No cabe duda que todos los datos expresados anteriormente inducen a pensar que estamos bien alimentados, pero mal nutridos. Por eso parece indispensable aprender a comer bien.

En la nueva pirámide nutricional se recomienda reducir la ingesta de grasa, y que la que se consume tenga su origen, preferentemente, en aceites vegetales, frutos secos y pescado. En cuanto a los hidratos de carbono, es preferible el consumo de cereales integrales y, si se toman en el desayuno, que sean sin azúcar. También, por supuesto, incrementar el consumo de frutas y verduras, por piezas mejor que en zumo. La cantidad recomendada es un volumen equivalente a cuatro tazas de frutas y verduras al día. Otros consejos se refieren al aumento del consumo de lácteos desgrasados, tomar dos raciones de pescado a la semana y reducir el consumo de sal y beber dos litros diarios de agua. La

actividad física es, después de una nutrición adecuada, el otro aspecto fundamental en la lucha contra la obesidad. Ambas se pueden completar con otras iniciativas en diversos campos.

La energía se necesita para afrontar el mantenimiento de nuestras constantes vitales, no sólo durante el día, sino incluso cuando dormimos. Según esto, un trabajo con más actividad física requerirá alimentos que aporten más energía a la dieta y viceversa. Dicha energía se obtiene básicamente de la oxidación de los hidratos de carbono, grasas, proteínas y alcohol. A este respecto, 1 g de grasa equivale a 9 kilocalorías (kcal), 1 g de proteína a 4 kcal, 1 g de hidratos de carbono a 3,75 kcal y 1 g de alcohol a 7 kcal.

Como es obvio, una cosa es alimentarse y otra nutrirse. Los nutrientes son todas aquellas sustancias que son esenciales para mantener la salud del organismo, pero que el cuerpo no es capaz de sintetizar por sí mismo. De esta forma, la única manera de adquirirlas es a través de los alimentos. De no ser así, pueden aparecer ciertas enfermedades ligadas a las carencias alimentarias desnutrición subclínica como, por ejemplo, avitaminosis, anemias, raquitismo o, al exceso de consumo de ciertas grasas saturadas, como es el caso de la hipercolesterolemia.

Para mantener nuestra salud a tono necesitamos ingerir energía y, además, que nuestra dieta diaria incluya alrededor de 50 nutrientes. Todas estas sustancias deben provenir de hidratos de carbono, grasas, proteínas, vitaminas y minerales.

En una dieta equilibrada las proteínas deben aportar un 15 % de la energía, mientras que las grasas no deben sobrepasar el 30-35 %. En general, las primeras las obtenemos de los alimentos de origen animal, y de las leguminosas, mientras las segundas están presentes en la mayoría de los alimentos y con profusión en aceites, mantequillas y carnes grasas. Para los hidratos de carbono queda aproximadamente entre un 50 y un 55% de la energía de la dieta y cuyos principales suministradores son los cereales y sus derivados, el azúcar, los plátanos, las leguminosas y las patatas.

Por lo que respecta a vitaminas y minerales, lo forman un conjunto de 13 y 20 sustancias, respectivamente, que no suministran energía al organismo, pero que controlan funciones tan importantes del organismo como la formación de huesos y dientes o para, en el caso de las vitaminas, su implicación para evitar las reacciones de oxidación y de formación de radicales libres.

La fibra, por su parte, es un componente de la dieta que puede ser soluble o insoluble según pueda absorberse en el organismo. Un ejemplo de fibra insoluble sería el

pan integral, mientras que las verduras y frutas son los principales proveedores alimentarios de fibra soluble.

Y existe una ingesta de energía y nutrientes para cada edad, teniendo en cuenta que se refiere a población sana. Por ejemplo, los niños entre 1 y 3 años necesitan 1.250 kcal, 23 g de proteínas y 800 mg de calcio, aparte de otras cantidades de hierro, yodo y otros minerales. Entre 4 y 5 años de edad, las necesidades energéticas suben hasta las 1.700 kcal, 30 g de proteínas y 800 mg de calcio. De 6 a 9 años necesitan 2.000 kcal, 36 g de proteínas y 800 mg de calcio. Por último, de 10 a 12 años, necesitan 2.450 kcal, 43 g de proteínas y 1.000 mg de calcio diarios.

1.13. Dieta funcional

Recientemente, los resultados preliminares del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), un proyecto a gran escala en el que intervienen 9.000 pacientes con alto riesgo cardiovascular (los resultados finales se obtendrán dentro de 3 años), han confirmado los beneficios de la dieta mediterránea en la prevención de enfermedades del corazón; es decir, confirmó su carácter "funcional".

El trabajo muestra que el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares se reduce en un 50% al seguir una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos, básicamente nueces, y en sólo tres meses. Es decir, que estos resultados tan significativos ya se vieron sólo 90 días después de variar la forma de comer.

Tras los primeros tres meses de intervención, los participantes en el trabajo presentaban cifras más bajas de presión arterial y menores concentraciones en sangre de glucosa, colesterol, triglicéridos y marcadores de inflamación, al mismo tiempo que un aumento del colesterol HDL (colesterol bueno). Los investigadores creen que una parte importante de los beneficios obtenidos se debe al alto contenido de las nueces en ácidos grasos omega-3, ya que son capaces de reducir las cifras de triglicéridos en sangre.

El estudio desmitifica, asimismo, que el consumo de grasas saludables, como la de las nueces, pueda acarrear un aumento de peso, ya que al producir un efecto saciante, se consigue una reducción en el consumo de grasas animales y azúcares refinados, presentes en productos como la bollería, carnes rojas o bebidas azucaradas. Los participantes que presentaban problemas de obesidad o diabetes tipo 2 y que siguieron la dieta rica en frutos secos, con 15 g de nueces diarias, experimentaron en conjunto una pequeña pérdida de peso de alrededor de ½ kg. Los pacientes sin obesidad no modificaron su peso.

Eso sí, para conseguir estos beneficios, y en lo que se refiere a los frutos secos –naturales, o sea sin freír y sin sal- hay que tomarlos junto a las principales comidas y no de forma aislada, entre comidas o como aperitivo.

1.14. Ejercicio físico

Otro asunto importante es el ejercicio físico, puesto que también tiene efectos funcionales si se practica de forma continua y moderada. Pero si el ejercicio físico es muy intenso se producen radicales libres que pueden alterar importantes estructuras biológicas produciendo inflamación en los músculos, etc. Sin embargo, existen nutrientes que tienen acción antioxidante, lo que les permite interrumpir las reacciones desencadenadas por los radicales libres. Entre ellas se encuentran las vitaminas A, C y E, el zinc, el cobre, el manganeso y el selenio.

En algunas disciplinas deportivas olímpicas, como en la gimnasia, en sus modalidades de artística y rítmica, pueden existir casos de deportistas que sufren malnutrición, en especial, las chicas tienen un alto riesgo. Dicho estado nutricional deficitario conduce a una menor respuesta inmunitaria y a incrementar los factores inflamatorios. El ejercicio físico produce un estrés celular agudo que estas deportistas no mitigan o reponen a través de la alimentación, porque al quemarse más calorías se aceleran los procesos oxidativos. En estos casos habría que suplementar la dieta con antioxidantes, mediante frutas y verduras (vita-

minas, minerales y antioxidantes). En todo caso, aparte del deporte de élite, habría que decir que la actividad física moderada refuerza el sistema inmune, ayuda a mantener dentro de la normalidad los perfiles lipídicos y a controlar el peso. Todo ello induce una mejora del estado cardiovascular de la persona.

1.15. Inmunidad, el ejemplo

Un buen ejemplo de "la buena vida" que proporciona una alimentación equilibrada son sus efectos sobre el sistema inmune. Desde hace tiempo, los expertos vienen estudiando las relaciones que existen entre lo que comemos y el sistema inmunológico. Y los resultados no ofrecen dudas: el estado nutricional es básico para hacer frente a muchas enfermedades.

Los primeros datos que pusieron a los científicos sobre la pista de esta correlación fueron las observaciones realizadas sobre niños malnutridos de los países en desarrollo. Niños que muchas veces mueren por culpa de unas infecciones que podrían calificarse de banales en los países del llamado primer mundo. ¿La razón? Según los expertos, la malnutrición proteica tiene mucho que ver con que el sistema inmune de estos niños no desarrolle las defensas necesarias.

Esta situación también se da en algunos de los ancianos ingresados en nuestros hospitales o en residencias, porque aunque por razones de edad soportan un estado nutricional peor que un adulto, el hecho de estar encamados durante mucho tiempo o padecer una patología maligna, o sencillamente la anorexia como consecuencia de una posible depresión por verse solos en muchas situaciones, contribuye a que dejen de comer y se precipite una evidente inmunosupresión que muchas veces es la causa de su fallecimiento.

Todo ello demuestra la existencia de una interacción entre la nutrición, inmunidad e infección y, por tanto, se puede inferir que a través de una dieta equilibrada, se podría prevenir la aparición de enfermedades. Y es que todos los nutrientes tienen importancia desde un punto de vista inmunitario, ya hablemos de los ácidos grasos omega 3 o la fibra, pasando por los minerales, las vitaminas y los probióticos, entre los principales componentes alimentarios.

Uno de los prebióticos más estudiados es la fibra. Su efecto se manifiesta sobre la microflora intestinal y ésta tiene una conexión importante con el sistema inmune del individuo. En España se recomienda la ingesta de 30 g/día para adultos y en los niños, la cantidad recomendada se obtiene de sumar su edad más cinco gramos. Así un niño de 10 años tendría unas necesidades de 15 g de fibra.



Aunque los agentes cancerígenos que consumimos con la dieta se contrarrestan con el incremento del volumen de heces que produce el consumo de fibra, al evitar el contacto físico de este cancerígeno con la mucosa intestinal, en estos momentos los principales beneficiarios de un mayor aporte de fibra a la dieta son las personas obesas o con hipercolesterolemia. En el primer caso, porque la fibra aumenta la sensación de saciedad y la mejora de los niveles glucémicos, y en el segundo, porque puede producir una disminución en las cifras de colesterol LDL que circulan por el torrente sanguíneo.

Mientras que los prebióticos facilitan el caldo de cultivo para el desarrollo de microorganismos beneficiosos para el organismo; los probióticos, cuyo máximo representante son las leches fermentadas y el yogur –aunque ya se han comercializado embutidos con probióticos añadidos y en algunos países de Europa, se consume col fermentada o tipo de té en China- los incorporan directamente al intestino. Su incorporación a la dieta diaria tiene gran importancia porque ayudan a restablecer el equilibrio inmunitario. En estos momentos, incluso, se empieza a establecer como estrategia para evitar alergias alimentarias, ya que se ha visto que este tipo de patologías aparecen con mayor profusión en los niños con un sistema inmune deficitario.

1.16. La obesidad, medida en cintura

Una de las consecuencias de estar sobrealimentados y mal nutridos es la aparición de sobrepeso y obesidad. Pero no es lo mismo que la grasa que nuestro cuerpo no logra eliminar se deposite en un lugar u otro. De hecho, el lugar del organismo donde se deposita la grasa que generamos tras la ingesta alimentaria ha adquirido tanta importancia en la prevención de múltiples enfermedades que los



expertos son capaces de predecir el riesgo cardiovascular y/o diabetes con una simple medición del contorno de la cintura. Por eso, el estudio de la llamada "obesidad abdominal" y de la "adiposidad intra-abdominal" es hoy objeto de análisis pormenorizado, ya que muchas veces es la antesala de la aparición de complicaciones cardiometabólicas como un incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos; intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, además de hipertensión arterial, lo que se conoce como "síndrome metabólico" (SM).

La medición del contorno de la cintura se ha convertido en una señal de alarma a la vez que en un parámetro preventivo y predictivo sobre la existencia de enfermedad, ya que esta simple medida ofrece al médico la posibilidad de detectar factores de riesgo cardiovascular. Aunque el nivel de "normalidad", como suele ocurrir, no es el mismo en EEUU que en Europa, el programa nacional de educación sobre el colesterol (NCEP) lo sitúa por debajo de 102 cm. en los hombres y de 88 centímetros en las mujeres.

Y es que padecer SM duplica el riesgo de tener un problema cardíaco y acelerar la aparición de diabetes. Aunque un estudio de Yusuf y col. en 2004 revelaba, a la hora de cifrar el incremento de riesgo vascular según factores de riesgo que los lípidos elevados, aumentaban el riesgo un 3,87%; la diabetes un 3%; el tabaquismo un 2,95%, la hipertensión arterial (HTA) un 2,48% y la obesidad abdominal un 2,30 %, lo cierto es que la grasa intra-abdominal tiene una tremenda influencia en las otras variables. En este sentido, padecer dos o más de estos factores de riesgo define a la persona con SM.

Otro estudio publicado en 2005 por Tankó y col. concluía que tener "cintura hipertrigliceridémica" (cintura con grasa abdominal más triglicéridos elevados), incrementaba extraordinariamente el riesgo de morir por infarto de miocardio en los siguientes 2,5 años.

La grasa visceral va directamente del hígado a la vena porta. La consecuencia es que el tejido adiposo libera ácidos grasos y éstos afectan al hígado (aumento de triglicéridos) o páncreas (hiperinsulinismo que a la larga conduce a un agotamiento pancreático y a diabetes), elevando el riesgo de sufrir un accidente cardio o cerebrovascular.

Así pues y dado que la patología vascular se descubre cuando el daño es irremediable, la prevención se convierte en prioritaria, y la alimentación y el ejercicio físico, armas imprescindibles para evitar su aparición.

Hasta hace relativamente poco tiempo en que se consiguió la síntesis de la hormona leptina, el tejido adiposo y los adipocitos que lo componen no fueron considerados sino meros almacenes de grasa. Desde entonces (1994), se



sabe que esta célula es capaz de regularse a sí misma y es un auténtico laboratorio metabólico. Ensayos realizados en ratones genéticamente obesos demostraron que la administración de leptina era capaz de hacer que aquéllos adelgazaran.

En la adiposidad intraabdominal, los adipocitos que la componen son metabólicamente más activos que sus compañeros localizados en otras partes del cuerpo. Y es que esta generosidad en su relación con los lípidos impregnada en las vísceras es una de las responsables del aumento en el riesgo cardiovascular. Pero no sólo eso. Los adipocitos intraabdominales, cuando no funcionan correctamente, producen comorbilidades como la diabetes tipo 2, la dislipemia con patrón de riesgo cardiovascular (aumento del colesterol LDL y triglicéridos, y disminución del colesterol HDL) y la hipertensión arterial; es decir, lo que se denomina síndrome metabólico.

En todo caso, la ganancia de peso parte de un desequilibrio entre la energía que ingerimos y la que gastamos. Pues bien, los últimos hallazgos científicos sobre los mecanismos de la obesidad han mostrado cómo la activación de ciertos receptores endocannabinoides estimulan la lipogénesis y son capaces de facilitar la eliminación de la grasa o la acumulación de la misma por parte del adipocito. De todas las adiponinas existentes, la más importante es la adiponectina porque es capaz de controlar el acúmulo de

lípidos, la glucosa e incluso de proteger el endotelio de la arteriosclerosis. El hecho de que el sistema endocannabinoide (ECB) controle la ingesta alimentaria y el metabolismo a múltiples niveles, hace que sea tan importante en la aparición de la obesidad, aunque, desde luego, no sea la única causa.

Desde hace algo más de diez años se conoce la existencia de diversos receptores cannabinoides endógenos (endocannabinoides). Hasta ahora se han identificado dos: los CB1 y los CB2, con diferentes localizaciones. Por ejemplo, los receptores CB1 están presentes, sobre todo, en el cerebro (hipocampo, ganglios basales, cerebelo, cortex, hipotálamo, y sistema límbico) y también en el tracto gastrointestinal y a nivel de los hepatocitos, adipocitos y las células beta pancreáticas. Por su parte, los CB2, aparte de formar parte del tejido neuronal, están localizados sobre todo en las células del tejido inmune.

En el asunto que nos ocupa es interesante comprobar que muchos de los agentes que intervienen en la aparición del síndrome metabólico (SM) disponen de receptores cannabinoides a los que se fijan las grasas, principalmente a través de la anandamida y 2-araquidonilglicerol. Es más, estas sustancias son precursores de endocannabinoides en los lípidos que integran todas las membranas celulares (fosfolípidos de membrana).

Más curiosa es la manera en que se transmiten las órdenes relacionadas con los lípidos entre neuronas, dado que se utiliza un mecanismo opuesto al empleado en la neurotransmisión habitual. Si ponemos el ejemplo del glutamato como excitador neuronal, éste se libera en la sinapsis y es la neurona receptora de la señal la que genera endocannabinoides que vuelven a la presinapsis de la primera célula.

Hasta aquí cómo funciona el sistema en su proceso más íntimo. Pero lo más importante que hay que destacar es que en un sujeto normal la actividad de los receptores endocannabinoides es nula; está como dormida. Cuando los adipocitos detectan una falta de energía disminuyen la liberación de leptina, enviando una señal al hipotálamo que es traducida en "apetito". A continuación el sistema mesolímbico traduce el valor incentivo de los alimentos y proporciona la motivación para comer.

Por el lado contrario, la saciedad comienza desde el mismo momento en que llegan alimentos al estómago. Entre todas las moléculas que se generan, la colecistokinina (CCK) es la hormona encargada de llevar este estímulo al cerebro a través del nervio vago, hasta que alcanza el tallo cerebral y luego el hipotálamo. Finalmente, la saturación de energía producida por la acumulación de grasa en los adipocitos aumenta la liberación de leptina y esta señal es traducida en el hipotálamo en "saciedad".

Como se ha señalado, el tejido adiposo lejos de ser un conjunto de células inertes, es capaz de producir un número elevado de moléculas, llamadas adipocitoquinas entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas y adiponectina. Las alteraciones metabólicas que tienen lugar en la obesidad y en el síndrome metabólico pueden verse influenciadas por el grado de producción de las adipocitoquinas.

De todas las adipocitoquinas existentes, la adiponectina parece jugar un papel primordial en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y la biología vascular. La adiponectina es un modulador de la acción de la insulina y sus niveles se encuentran disminuidos en la diabetes tipo 2, lo que puede contribuir a la resistencia periférica en esta condición. Además de tener una acción insulino-sensibilizante, la adiponectina ejerce una acción antiinflamatoria que incluye la supresión de la fagocitosis de los macrófagos, la secreción de TNF-alfa y el bloqueo de la adhesión de monocitos a las células endoteliales de la pared vascular, al menos en animales.

Por su parte, el sistema endocannabinoide (ECB) se enciende y se apaga, según convenga, al menos en los individuos sin obesidad, por lo que, en circunstancias normales, funciona de manera transitoria. Si esto no sucede

así y el interruptor queda encendido constantemente entonces aparece alguna patología relacionada con un incremento de la ingesta alimentaria y/o acumulación de grasa. Por ejemplo, en las personas obesas existe una actividad permanente del sistema ECB, de manera que bloqueando los receptores CB1 se para o interrumpe la fisiopatología del proceso. Es decir, que es la hiperactividad del sistema ECB la que conduce a la obesidad y es un factor fundamental en la aparición del síndrome metabólico.

Como mantiene Rafael Maldonado, de la Unidad de Neurofarmacología de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona y uno de los mayores expertos mundiales en este tema, "el mal funcionamiento del sistema endocannabinoide nos hace engordar. Este sistema y sus receptores celulares funcionan como interruptor on/off que se enciende o se apaga según la necesidad de cada momento. De manera que controla la ingesta alimentaria y el metabolismo a través de los mecanismos de apetito y saciedad y regulación de la síntesis de grasas y consumo de glucosa. Si se queda encendido constantemente se produce una excesiva ingesta alimentaria, se favorece la acumulación de grasa y, en consecuencia, aparece la obesidad".

El receptor que está implicado en la regulación del apetito es el CB1. La activación del mismo estimula el apetito y la lipogénesis y su bloqueo hace justo lo contrario. De manera que estamos ante un elemento clave para la eliminación de la grasa o la acumulación de la misma por parte del adipocito, que sabemos es un órgano endocrino en sí mismo.

De todas las adipocitoquinas existentes, la que parece más importante en el síndrome metabólico es la adiponectina porque es capaz de mejorar la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa e incluso proteger al endotelio de la arteriosclerosis. Si se bloquean los receptores CB1, se eleva la producción de adiponectina.

La hiperactividad del sistema ECB, aparte de un incremento en la ingesta alimentaria, se corresponde con una disminución de adiponectina con lo que los adipocitos tienden a acumular más grasa, los hepatocitos sintetizan más ácidos grasos y el músculo tiende a captar menos glucosa. Incluso parece que el sistema ECB podría modular la producción de insulina y glucagón.

Lo que aún no saben los expertos es si existe un mecanismo de "feed-back" en el sentido de que la ingesta o no de ciertos alimentos sea capaz de estimular los receptores endocannabinoides en uno u otro sentido. En este caso, la alimentación funcional podría ayudar a prevenir la obesidad de forma directa a través de los nutrientes que aporta o inhibiendo los receptores cerebrales que regulan el apetito.

Asimismo, también es posible que existan algunos compuestos "cerebro-activos". Como proponía Rosenman a principios de los años 80, es razonable pensar que algunos análogos de la encefalina incluidos en ciertos alimentos, sean capaces de modificar la respuesta de las catecolaminas e influir sobre la salud emocional, el comportamiento social y en los procesos de aprendizaje. Asimismo, los alimentos que estimulan la secreción de serotonina, serían útiles para elevar la concentración de endomorfina con lo que no sólo mejoría el estado de ánimo, sino que podrían utilizarse para tratar estados depresivos y los que tienen que ver con la capacidad de entendimiento.

1.17. Utilidades funcionales

Como se ha comentado, una dieta funcional o enriquecida con Alimentos Funcionales es capaz de mejorar el sistema inmune, prevenir la obesidad y, por añadidura, proteger el páncreas, corazón y el cerebro, entre otros órganos. Además, podría intervenir como preventivo en la aparición de algunos tipos de cáncer e incluso en el enlentecimiento del envejecimiento neuronal, derivados de diversos procesos oxidativos. Asimismo, es posible también reponer déficits de determinadas sustancias en el organismo de las embarazadas y los niños. Este sería el ejemplo del ácido fólico, y de los alimentos enriquecidos con él, muy útiles para prevenir anemias megaloblásticas y las alteraciones del tubo neural en el recién nacido, dado que los folatos son requeridos para la síntesis de ADN durante la división celular. Otro caso, sería el del yodo, también muy necesario para la gestante y la salud de su futuro bebé.

Otras patologías que aparecen por carencia de ciertos nutrientes, también podrían evitarse mediante la ingesta de Alimentos Funcionales que aportaran estos nutrientes. Ejemplo de ellos, sería la adicción de calcio para prevenir la osteoporosis o de alimentos ricos en zinc para reforzar el sistema inmunológico.

Existen también micronutrientes con unas funciones determinadas que son interesantes desde un punto de vista funcional. Aparte de las vitaminas, están los compuestos con características antioxidantes. Según un trabajo publicado por Strain y col. sería el caso de las vitaminas C (kiwi, cítricos, pimiento verde...), E (brecol, espinacas, tomates...); carotenos (zanahorias, guisantes..), licopeno (tomate, guayaba...), luteína y zeaxantina (col, espinacas, guisantes..), flavonoides (cebollas, fresas...), isoflavonas (legumbres, soja...), ubiquinol (judías, ajos..), cobre (legumbres, setas, aceitunas..), manganeso (remolacha, piña..) y compuestos órgano sulfurados (ajos, puerros...).

En definitiva, que la alimentación funcional tiene un gran futuro como fuente de salud y prevención de enfermedades y que es más que probable que asistamos a un aluvión en la oferta de estos productos en un futuro muy cercano.

1.18. La legislación que viene

Uno de los puntos débiles en la venta de Alimentos Funcionales era la ausencia de una normativa que aclarara qué pueden anunciar o alegar los fabricantes acerca de sus productos frente al consumidor, ya que sólo algunos aportan estudios de investigación para apoyar la solvencia de sus productos y por eso es imprescindible separar los que tienen probada eficacia de los que son un fraude. Esto ha quedado solucionado con la nueva legislación preparada por la UE, publicada en diciembre de 2006.



Tabla 1.

Evidencia actual de los Alimentos Funcionales

ALIMENTO	FUNCIÓN/BENEFICIO	EVIDENCIA	PROBLEMAS	SEGURIDAD
Control peso				
CHO no digeribles	Control apetito/balance	3	Est. interv. niños	Diarrea/estreñimiento
Calcio	Obesidad	3	Est. intervención	Dosis máxima
CLA	Obesidad	4	Mecanismo de acción	Seguridad en niños
CHO bajo índice glucémico	Obesidad	3/4	Est. intervención	
Triacilglicéricos	Control peso	4	Mayor investigación	
Compuestos termogénicos	Control peso	2		
CHO no digeribles	Control peso	4	Poca info. en niños	
Cancer	Prevención	1/2	Largo plazo	Riesgo diarrea
Des. Mental				
PUFA cadena larga	Prevención y tratamiento	1/2	Estudios controlados	Balance ω6/ω3
Salud ósea				
Probióticos	Absorción calcio	2	Efectos a largo plazo	Diarrea dosis esp.
Fitoestrógenos	Salud ósea	2	Est. de intervención	
Péptidos bioactivos	Absorción calcio	1		Alergias
Función cardiovascular				
Soja	Colesterol	4	Dosis respuesta	
Esteroles vegetales	Colesterol	4		Dosis elevadas
Antioxidantes	Aterogénesis	4		Toxicidad algunas vit.
Ácido fólico	Homocisteína	4	Est. de interv. niños	
Fitoestrógenos	Colesterol	4		Evaluación riesgo
Psyllium	Colesterol	3		
Péptidos bioactivos	Tensión arterial	1		
Función digestiva				
Probióticos	Tratamiento G.E.*	5		Translocación bact.
Probióticos	Prevención G.E.	5		Translocación bact.
CHO no digeribles	Gastroenteritis	2	Est. interv. niños	Diarrea/estreñimiento
Prebióticos	Estreñimiento	5(ad.) 2(niñ)		Diarrea
Función inmunitaria (infección y alergia)				
Probióticos	Prevención alergia	4/5	Más estudios	Translocación bact.
Probióticos	Otros Infecciones	2		Translocación bact.

* Gastroenteritis.

El problema para los fabricantes en estos momentos es determinar qué alimentos cumplen lo que prometen a partir de la evidencia científica. De hecho, el "reglamento de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de los alimentos" que ha preparado la Comisión Europea, pondrá orden legal a la avalancha de productos que aparecen continuamente en el mercado.

Los fabricantes tendrán que presentar el contenido del alimento y los efectos biológicos funcionales que producen sobre la salud. Estos efectos, denominados técnicamente "declaraciones", deben estar sustentados científicamente. La Ley prohíbe a los fabricantes anunciar en sus productos propiedades preventivas o curativas, mientras que la "nueva legislación" sí permitirá este tipo de avisos siempre que se circunscriba a factores de riesgo no a enfermedades. Por eso las empresas tienen que apostar definitivamente por la investigación científica de los productos que van a poner en el mercado.

En todo caso las "declaraciones" deben estar científicamente fundamentadas; ser válidas para el alimento tal como se consume en la actualidad o cómo se prevé que habrá de consumirse en el futuro para alcanzar una dosis efectiva mínima y comunicarse al consumidor en forma clara, comprensible y veraz.

El Reglamento que la Comisión Europea ha preparado, responde a la siguiente jerarquización de las pruebas (estudios) que se pueden hacer para respaldar declaraciones. Por orden de preferencia decreciente, los "más fiables" serían los productos que hubieran demostrado sus beneficios en ensayos experimentales en seres humanos (o estudios clínicos o de intervención); después los que hubieran superado estudios aleatorios de intervención controlada y a más distancia, los estudios de intervención no aleatorizados.



Después vendrían los estudios de observación sobre seres humanos (a veces llamados estudios epidemiológicos y de intervención), los estudios prospectivos y retrospectivos de cohortes, los estudios de casos y controles (siempre retrospectivos) y, finalmente, los estudios bioquímicos, celulares, o en animales.

Pero, como ocurre con los fármacos, una cosa es comprobar los efectos de un determinado alimento funcional

o un producto nutracéutico en un ensayo controlado y otra muy distinta prever lo que pueda ocurrir en el día a día. Por esta razón se están poniendo en marcha una serie de estudios post-marketing que pretenden seguir la evolución de estos alimentos en condiciones reales de mercado. Este tipo de estudios denominados "*post-launch monitoring*", son fundamentales ya que son los que nos van a dar la tranquilidad necesaria para recomendar el consumo de estos alimentos.

En todo caso, lo que parece claro es que necesitamos profesionales bien entrenados en nutrición que transmitan a la población los conocimientos necesarios para discernir sobre lo que se debe tomar. Los Alimentos Funcionales son una nueva línea de investigación nutricional con mucho futuro, pero a la que también hay que prestar atención para detectar los posibles fraudes. Y es que el propio ciudadano va a tener que convertirse en un experto en nutrición para poder elegir lo que más le conviene.

1.19. Conclusiones

Los Alimentos Funcionales no son un comprimido, ni una cápsula, ni ninguna otra forma de suplemento alimenticio y la demostración de sus efectos debe satisfacer las exigencias de la comunidad científica. Asimismo, para ser considerados como tales, deben producir efectos beneficiosos sobre las funciones orgánicas, además de sus efectos nutricionales intrínsecos, apropiados para mejorar la salud y el bienestar, reducir el riesgo de enfermedad, prevenirlas, o ambas cosas. Además, deben consumirse como parte de una dieta normal o complemento de la misma, pero nunca de forma aislada o sustituyendo a la dieta habitual.

Por eso, se puede concluir que los desafíos sanitarios requieren compromisos urgentes, en especial para combatir la obesidad y sus consecuencias. En ellos las estrategias preventivas van a ser fundamentales y, en concreto, la formación y capacitación del consumidor. Por otro lado, cabe prever que se producirán nuevos hallazgos científicos y la incorporación de nuevos alimentos con componentes funcionales que abrirán nuevas perspectivas y oportunidades en productos dietéticos, hábitos alimentarios y culturas gastronómicas. Y para que todo esté bajo control sanitario es indispensable la existencia de una legislación que obligue a este tipo de alimentos a demostrar sus beneficios a través de evidencias científicas razonadas y razonables.

1.20. Bibliografía

- Bourre JM. De la dietética al placer. Madrid: Mondadori; 1991
- Vázquez C, Cos Ana I, López Nomdedeu C. Alimentación y Nutrición: manual teórico práctico. Madrid: Díaz De Santos; 1998
- Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L. Tablas de composición de alimentos. Madrid: Pirámide; 1998
- Sanz Pérez B. Alimentos y Salud. Madrid: Real Academia de Farmacia; 2000.
- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. Madrid: Ergon; 1998.
- Contreras J. Antropología de la alimentación. Madrid: EUDEMA; 1993.
- Brewster L, Jacobson HF. The changing american diet. Washintong: Center for Science in the Public Interest; 1978.
- Harris M. Bueno para comer. Madrid: Alianza Editorial; 1989.

1.21. Direcciones web de interés

- www.senba.es
- www.eurofir.org
- www.senpe.com
- www.seedo.es
- www.consumer.es
- www.diabetes.org
- www.kidney.org
- www.searteriosclerosis.org

2. ¿MÁS QUE ALIMENTOS?



- **Enrique Ramos, Javier Romeo, Julia Wärnberg, Ascensión Marcos.**
Grupo de Inmunonutrición.
Departamento de Metabolismo y
Nutrición. Instituto del Frío. CSIC.
Madrid.



2.1. Introducción. 2.2. ¿Qué son los Alimentos Funcionales?. 2.3. Alimentos Funcionales como componentes inmunomoduladores. 2.4. Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables dentro del marco jurídico. 2.5. Áreas de aplicación de los Alimentos Funcionales. 2.6. Conclusiones y perspectivas futuras de los Alimentos Funcionales. 2.7. Bibliografía.

2. ¿MÁS QUE ALIMENTOS?

2.1. Introducción

Según el concepto tradicional de nutrición, la principal función de la dieta es aportar los nutrientes necesarios para el buen funcionamiento del organismo. Este concepto de "nutrición adecuada" está siendo sustituido por el de "nutrición óptima", que contempla la posibilidad de que algunos alimentos mejoren la salud de la población y reduzcan el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades. Con los Alimentos Funcionales se ha introducido la consideración de que algunos alimentos pueden ejercer un papel beneficioso adicional al suyo propio como suministradores de energía y nutrientes.

Muchas enfermedades crónicas están relacionadas directamente con la nutrición y muchas podrían prevenirse con una dieta adecuada; las enfermedades cardiovasculares son un buen ejemplo de esta interacción entre la dieta y la salud.

Se ha creado lo que se podría denominar la ciencia de los Alimentos Funcionales (AF), que representa uno de los segmentos de mayor crecimiento dentro de la industria alimentaria y su significado trasciende el mundo comercial para convertirse en una de las mayores áreas de investigación científica en la actualidad. Los consumidores por su parte empiezan a ser conscientes de la relación existente entre su alimentación y las consecuencias que puede tener para su salud, aumentando así la demanda de información sobre los Alimentos Funcionales.

El rápido avance de la ciencia y la tecnología, el encaramiento de los servicios de salud, los cambios en la legislación sobre el etiquetado de alimentos y una población que cada vez envejece más, son algunos de los factores que motivan ese incremento de información sobre los Alimentos Funcionales. Son numerosos los estudios de investigación que indican la existencia de potenciales ventajas para la salud en los componentes de los alimentos. Estas investigaciones se han centrado en la identificación de sustancias biológicamente activas en los alimentos, que ofrezcan la posibilidad de mejorar el marco general de salud, reduciendo así, el riesgo a contraer y desarrollar enfermedades. Así, hace tiempo que se ha descubierto una gran cantidad de alimentos tradicionales (frutas, verduras, soja, granos enteros, leche, entre otros) que contienen componentes adicionales a los nutrientes per se, con propiedades favorables para la salud. Además de los alimentos convencionales, se están desarrollando nuevos alimentos que añaden o amplían dichos componentes beneficiosos, por las ventajas que suponen para la salud.

Existe una serie de elementos que define el marco en el cual se han desarrollado los Alimentos Funcionales y que permite una mejor comprensión de las razones por las cuales estos alimentos están teniendo tanto auge en la actualidad. Estos elementos son:

- Los cambios en los patrones de la alimentación en la población de los países desarrollados, con tendencias claras hacia un predominio del consumo de una dieta excesivamente grasa, que en muchos casos procede de ácidos grasos saturados y una alta ingesta de los hidratos de carbono de fácil digestión. También es importante destacar el creciente aumento del consumo de los alimentos precocinados y congelados, en detrimento de los alimentos frescos, siendo el consumo de frutas y verduras el más perjudicado.
- En los patrones epidemiológicos de las enfermedades que afectan a la población hay un claro predominio de las enfermedades crónicas, tendencia que se acentúa en los grupos mayores de edad, donde se representa la casi totalidad de las patologías, con niveles altos de mortalidad. Una gran parte de estas enfermedades crónicas, como la diabetes, la hipertensión arterial, la ateroesclerosis o el cáncer tienen en su etiología factores nutricionales implícitos. Mención especial merece la obesidad, que afecta ya a millones de personas, incluyendo a niños y adolescentes, lo que representa un reto para la Salud Pública, no sólo de los países industrializados, sino de muchos en vías de desarrollo.
- La producción de alimentos es cada vez más un proceso complejo, con sofisticadas líneas de producción y comercialización, donde se implementan nuevas tecnologías en períodos de innovación constante y con transformaciones de los alimentos que a veces tienen una presentación o un contenido que se diferencia de su esencia original.

2.2. ¿Qué son los Alimentos Funcionales?

La primera reseña histórica del uso de los AF viene de Japón donde en la década de los 80 y gracias a la ayuda del Gobierno de ese país se comenzó la investigación y se propuso el término de alimentos saludables para uso específico, en inglés Foods for Special Health Use (FOSHU). Este concepto expone por primera vez la existencia de "alimentos con efecto específico sobre la salud" y en consecuencia, la población se puede beneficiar de su consumo.

La expansión de los AF fue inmediata y alcanzó los Estados Unidos, donde gozan de una gran popularidad. El papel de la Food and Drug Administration (FDA) ha sido decisivo para que la industria y el público tengan un marco legal que verifique ante todo la seguridad alimentaria de los productos ofertados. Otros países donde los AF han logrado posicionarse en el mercado y son usados ampliamente por la población son Canadá, Australia y Nueva Zelanda.

En lo que se refiere a Europa, la introducción de los AF no ha estado exenta de polémica. La principal razón de esta situación ha sido la falta de una regulación específica en la materia. Después de un largo proceso de consulta se ha aprobado el Reglamento (CE) número 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos (Diario Oficial de la Unión Europea número L 404 de 30 de Diciembre de 2006). Este documento a pesar de su publicación oficial, fue sometido a revisión y publicado de nuevo recientemente, con el mismo nombre de Reglamento (CE) número 1924/2006, pero con corrección de errores (Diario Oficial de la Unión Europea número L 012 de 18 de Enero de 2006).

Al mismo tiempo, es importante destacar el trabajo que realizan otros organismos como el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida en Europa (ILSI Europe, International Lyfe Sciences Institute in Europe).

2.2.1. Definición

Uno de los principales retos a los que se enfrenta la ciencia de los AF es la ausencia de una definición de los mismos. Este vacío conceptual ha generado una gran confusión de términos, que ha sido aprovechado por algunas empresas de alimentación en sus labores de marketing.

Hasta la fecha el concepto de AF de mayor aceptación es el emitido por el ILSI Europe en el año 1999 en el documento de consenso FUncational FOod Science in Europe (FUFOSE). La definición del ILSI establece que un alimento puede ser considerado funcional si se ha demostrado de manera satisfactoria que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas en el organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, siendo esto relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o la reducción del riesgo de enfermar. Es importante destacar que los Alimentos Funcionales han de seguir siendo ante todo un alimento, por lo que no se consumirán en forma de píldoras, cápsulas, polvos, etc. Hay que tener en cuenta que los Alimentos Funcionales deben demostrar sus resultados en cantidades que puedan ser normalmente

consumidas en la dieta, por lo que tendrían que formar parte de un patrón normal de alimentación. Lo importante, en cualquier caso, es que el alimento posea algún efecto beneficioso definido sobre una función o varias funciones orgánicas.

Según el ILSI, un alimento funcional puede ser:

- Un alimento natural.
- Un alimento al que se le ha agregado o eliminado un componente por alguna tecnología o biotecnología.
- Un alimento donde la naturaleza de uno o más componentes ha sido variada.
- Un alimento en el cual la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes ha sido modificada.
- Cualquier combinación de las anteriores posibilidades.

En resumen, un alimento funcional, es aquel que, aparte de su papel nutritivo básico desde el punto de vista material y energético, son capaces de proporcionar un beneficio adicional para la salud. Así sucede por ejemplo con las frutas y verduras, cuyos flavonoides neutralizan los radicales libres de oxidación.

El desarrollo de Alimentos Funcionales está asociado con:

- La identificación y caracterización de compuestos activos, de su biodisponibilidad y los efectos del procesamiento tecnológico.
- El entendimiento científico de cómo se modulan procesos biológicos involucrados en la salud.
- El descubrimiento y validación de biomarcadores para ser utilizados en la evaluación de estos nuevos productos en pruebas clínicas y para determinar tanto su seguridad como sus posibles efectos beneficiosos sobre la salud.
- La identificación de poblaciones en riesgo y con posibilidades de obtener beneficios de estos productos al consumirlos.

2.2.2 Conceptos a diferenciar

Es importante no confundir alimento funcional con otros conceptos de reciente aparición como complemento alimenticio, aditivo, etc.



Alimento

Es necesario en primer lugar definir lo que se entiende por alimento. Según el Reglamento (CE) No 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo de 28 de enero de 2002 por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria, se entenderá por «alimento» (o «producto alimenticio») cualquier sustancia o producto destinado a ser ingerido por los seres humanos o con probabilidad razonable de serlo, tanto si han sido transformados enteramente o parcialmente como si no. «Alimento» incluye las bebidas, la goma de mascar y cualquier sustancia, incluida el agua, incorporada voluntariamente al alimento durante su fabricación, preparación o tratamiento.

Complemento alimenticio

Según la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios, los "complementos alimenticios" son los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y ser consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias

que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias.

Aditivo

De acuerdo con la Directiva 89/107/CEE del Consejo de 21 de diciembre de 1988 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre los aditivos alimentarios autorizados en los productos alimenticios destinados al consumo humano, se entiende por «aditivo alimentario» cualquier sustancia que, normalmente, no se consuma como alimento en sí o ni se use como ingrediente característico en la alimentación, independientemente de que tenga o no valor nutritivo, y cuya adición intencionada a los productos alimenticios, con un propósito tecnológico en la fase de su fabricación, transformación, preparación, tratamiento, envase, transporte o almacenamiento tenga (o pueda esperarse razonablemente que tenga), directa o indirectamente, como resultado que el propio aditivo o sus subproductos se conviertan en un componente de dichos productos alimenticios. Las Directivas 94/35/CE, 94/36/CE y 95/2/CE del Parlamento Europeo y del Consejo imponen a los Estados miembros la obligación de controlar la utilización y el consumo de los aditivos alimentarios.

Medicamento

En cuanto al concepto de medicamento o fármaco se entiende en un sentido amplio como aquella sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo y en consecuencia, que se puede utilizar en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad o para limitar en lo posible la aparición de un proceso fisiológico no deseado. Si se parte de este concepto, se entenderá el origen del término farmalimento o alicamento (alimento + medicamento), ya que el uso de ciertas propiedades de los alimentos en curar o disminuir el riesgo de enfermedades está entre las fronteras de la farmacología y la nutrición.

2.3. Alimentos Funcionales como componentes inmunomoduladores

En la relación nutrición-inmunidad, los Alimentos Funcionales cobran un interés especial, ya que hay evidencia científica de la modulación que ejercen sobre el sistema inmunológico, al incrementar la actividad fagocítica de monocitos y granulocitos, y aumentar los niveles de células secretoras de anticuerpos.

A continuación se presenta la capacidad inmunomoduladora de determinados ingredientes, tanto nutrientes como los denominados "no nutrientes", que aunque no son esenciales para el organismo, son capaces de interactuar con el sistema inmune para regularlo. Los componentes más estudiados en la inmunonutrición y aptos para la inclusión en un alimento funcional son los probióticos y prebióticos, así como ciertos aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y minerales.

2.3.1. Probióticos

El término probiótico define aquellos microorganismos vivos (bacterias o levaduras) que ingeridos en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso sobre la salud al ser ingerido, lo que se añade a su valor puramente tradicional. Se utilizan en alimentos, especialmente en productos lácteos fermentados, siendo probablemente el yogur el más distribuido por el mercado. Los probióticos tienen diversos efectos inmuno-estimuladores que han sido documentados en diferentes estudios por distintos grupos de investigación. En niños con gastroenteritis que han recibido una suplementación de *Lactobacillus casei*, se ha observado una mejora en la respuesta de las células secretoras de IgA circulante y una menor duración de la diarrea en comparación con el grupo que recibió el placebo. Después de consumir *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*, se ha demostrado una mejora de la actividad fagocítica no-específica de los granulocitos en la sangre de humanos voluntarios. Puesto que la actividad fagocítica está involucrada en la inmunidad natural innata y la fagocitosis está relacionada con la respuesta inmune humoral - como la presentación de células antígenicas - es posible que la estimulación de la respuesta humoral de IgA intestinal inducida por las bacterias ácido-lácticas, pueda ser en parte explicada por un efecto sobre la función celular fagocítica. Se ha demostrado que la ingestión de yogur estimula la producción de citoquinas, incluyendo interferón- γ (IFN- α), por células mononucleares de sangre humana. Sin embargo, el yogur no es el único alimento funcional que contiene bacterias beneficiosas vivas, en el mercado hay diversos alimentos fermentados, por ejemplo, queso, avena, verduras, embutidos o té.

2.3.2. Prebióticos

El término prebiótico fue introducido por Gibson y Roberfroid, quienes definieron a los prebióticos como ingredientes no digeribles de los alimentos que afectan beneficiosa y/o actividad de una cepa concreta o un limitado grupo de cepas bacterianas ya residentes en el colon, tratando así de mejorar la salud del huésped. Esta selectividad fue demostrada para bifidobacterias, las

cuales pueden ser promovidas por la ingestión de sustancias tales como fructooligosacáridos e inulina.

Los prebióticos son generalmente hidratos de carbono de cadena corta, que pueden ser fermentados a lo largo del tracto gastrointestinal y estimular el crecimiento de bifidobacterias potencialmente beneficiosas. Entre ellos podemos citar la fibra dietética apreciada en el mercado, debido a que cada vez nos alejamos más de la ingesta recomendada. La fibra tiene un papel importante en el mantenimiento y desarrollo de la flora bacteriana intestinal, factores importantes en los mecanismos de defensa del individuo. Su inclusión en la ingesta puede prevenir o incluso evitar la translocación bacteriana, ya que los productos finales de la fibra son tróficos para las células epiteliales intestinales; de este modo se mantiene el equilibrio de la flora intestinal, mediante la fermentación y la producción bacteriana de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). La translocación bacteriana se define como el paso de gérmenes de origen gastrointestinal hacia tejidos normalmente estériles como los ganglios mesentéricos, hígado, bazo y pulmón. Este movimiento de las bacterias fuera de su lugar habitual puede comprometer seriamente el sistema inmune del individuo. Se ha visto una mejora de la flora intestinal al aumentar el número de bacterias anaerobias como *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* y disminuir los *Clostridium*, aumentando la microflora así su producción de AGCC, especialmente acetato, butirato y propionato. Los AGCC se absorben rápidamente, estimulan la absorción de agua y sal, y proporcionan una fuente de energía para el colon.

Por último, hay que señalar que las modificaciones de la microflora intestinal a partir de estas bacterias ácido-lácticas son beneficiosas para la salud local colónica y sistémica.

2.3.3. Simbióticos

El término simbiótico es usado cuando un producto contiene probióticos y prebióticos simultáneamente. Debido a que la palabra alude al sinergismo, este término debería reservarse para productos en los cuales los componentes prebióticos selectivamente favorecen a los componentes probióticos que integran el simbiótico.

2.3.4. Grasas

La grasa dietética tiene un efecto inmunomodulador importante. Su mecanismo de actuación consiste en modificar la composición de membranas celulares, en función del tipo de ácido graso de la grasa dietética. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) n-3 son los que con mayor frecuencia se añaden a los Alimentos Funcionales por actuar como agentes antiinflamatorios. Se aconseja el

consumo de AGP n-3 en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y como prevención de enfermedades cardiovasculares, por sus efectos beneficiosos contra la hipercolesterolemia. El ácido araquidónico produce un aumento en los mediadores inflamatorios, y a través de éstos, regulan la actividad de células inflamatorias, la producción de citoquinas y el equilibrio de las subpoblaciones linfocitarias. Se considera que, en general, los AGP n-3 actúan como antagonistas del ácido araquidónico. En consecuencia, tanto los componentes de la inmunidad innata como los de la adquirida, incluyendo la producción de marcadores inflamatorios, pueden verse afectados por los AGP n-3. Tales efectos inducidos por este tipo de ácidos grasos, pueden ser utilizados como terapia en la inflamación aguda y crónica, así como en enfermedades que impliquen una sobreactivación inapropiada de las respuestas inmunitarias.

2.3.5. Aminoácidos

Los aminoácidos que ejercen una mayor influencia sobre la inmunidad son arginina, glutamina y cisteína. Se ha comprobado que los suplementos de arginina en la dieta mejoran la función inmune celular, ya que estimulan la actividad de los linfocitos T y promueven la proliferación linfocítica en respuesta a mitógenos. Por otra parte, la glutamina es considerada como el aminoácido más implicado en la respuesta inmune por ser el combustible principal junto a la glucosa de las células del sistema inmune. Así, la glutamina es el nutriente fundamental de las células inmunocompetentes en cultivo para que se produzca una adecuada proliferación de linfocitos, producción de citoquinas y la fagocitosis por parte de los macrófagos. Además, se ha establecido una correlación entre la actividad de las células natural killer (NK) y una adecuada concentración sérica de glutamina. Por otra parte, es el nutriente favorito de los enterocitos intestinales y se ha visto que la administración de glutamina por vía enteral estimula el crecimiento de la mucosa intestinal, por lo que mantiene la barrera de mucosa intacta frente a posibles infecciones.

La cisteína, fortalece la capa protectora del estómago e intestino, lo que ayuda a prevenir el daño provocado por numerosos fármacos, y es importante en el funcionamiento del sistema inmune y en la salud de pelo, uñas y piel.

También cabe comentar que la deficiencia de ciertos aminoácidos, tales como triptófano, fenilalanina o leucina, o incluso de la caseína, afecta preferentemente a la inmunidad humoral, disminuyendo la capacidad de los linfocitos B para sintetizar anticuerpos.

Los aminoácidos se incluyen con frecuencia en los Alimentos Funcionales destinados para deportistas.

Los atletas sufren un estrés fisiológico que muchas veces se caracteriza por una supresión del sistema inmune, lo que requiere alimentos diseñados para sus necesidades y características particulares.

2.3.6. Micronutrientes

Muchos estudios han indicado que micronutrientes como el selenio o las vitaminas A, C y E pueden influir en varios componentes del sistema inmune. Muchos de estos micronutrientes están incluidos en los Alimentos Funcionales actualmente en el mercado (cereales del desayuno, zumos, productos lácteos, etc.), a causa de su importante papel en la prevención de enfermedades y la promoción de la salud, en parte por el carácter antioxidante de muchos de ellos. Las deficiencias aisladas de micronutrientes son raras, con la excepción del hierro, el zinc y la vitamina A; se ha observado además que estos déficits son capaces de complicar en mayor grado cualquier situación de malnutrición ya existente y muchas enfermedades sistémicas. La carencia de vitaminas A, C, B₆ y folato altera el sistema del complemento, el timo y el número de linfocitos. La suplementación con zinc y vitamina A a niños se asocia con una menor incidencia de padecer diarreas e infecciones respiratorias.

Vitaminas

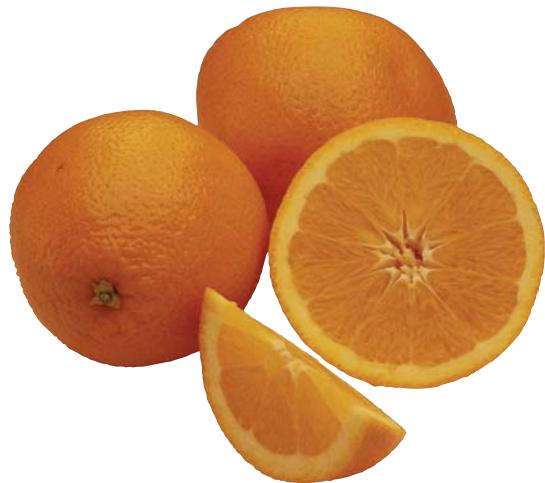
Todas las vitaminas ejercen un efecto positivo sobre la inmunomodulación. Aunque cada una tiene diferentes funciones en el sistema inmune, la deficiencia de alguna de ellas origina disfunciones a nivel de la inmunidad celular, sin producir efectos significativos en la función de las células B.

1. Vitaminas Hidrosolubles

1.1. Vitaminas del grupo B

En concreto, la deficiencia de vitamina B₆ causa atrofia linfoide y alteración en la respuesta humoral y celular; además, la deficiencia en esta vitamina origina un defecto en la síntesis de los ácidos nucleicos y en la proliferación celular (particularmente de las células inmunocompetentes), defectos en la maduración y en la proliferación de los linfocitos T, alergia en el test de hipersensibilidad retardada, alteración de la citotoxicidad mediada por las células T y disminución de la producción de IL-2. Sobre la inmunidad humorar, el déficit de vitamina B₆ reduce la formación de anticuerpos después de la inmunización.

La vitamina B₁₂ también es esencial para la síntesis de ácidos nucleicos y su carencia origina una reducción en la proliferación de los linfocitos en respuesta a mitógenos, un descenso en el número de linfocitos, en especial



de linfocitos CD8+, por lo que el cociente CD4/CD8 aumenta, y una reducción de la actividad de las células natural killer, efectos que revierten tras suplementar con esta vitamina.

1.2. Vitamina C

El ser humano es uno de los pocos animales incapaces de sintetizar vitamina C o ácido ascórbico. Estudios epidemiológicos sustentan la hipótesis de que la vitamina C juega un papel crítico y beneficioso en la prevención de la enfermedad coronaria, cáncer y cataratas. La ingesta de al menos 150-200 mg por día de vitamina C es capaz de potenciar estas funciones. El ácido ascórbico parece actuar sobre el sistema inmune incrementando la capacidad proliferativa de los linfocitos T, atenuando así los efectos supresores de los glucocorticoides sobre el sistema inmune. Además, se ha observado que la deficiencia de la vitamina C es capaz de producir un aumento en la susceptibilidad a sufrir infecciones, sobre todo a nivel del tracto respiratorio superior. Dado el poder antioxidante de la vitamina C, se ha sugerido que la suplementación con este micronutriente produce una mejora en el sistema inmune y como consecuencia, una menor incidencia de este tipo de infecciones. Sin embargo, la dosis terapéutica relacionada con estos beneficios requiere ser estudiada más detalladamente.

2. Vitaminas Liposolubles

2.1. Vitamina A

La deficiencia de la vitamina A puede afectar la función de diferentes células del sistema inmune. Así, se han observado defectos en la actividad fagocítica (alteración en la quimiotaxis, adhesión y en la habilidad para generar metabolitos reactivos de oxígeno de los neutrófilos) y en el deterioro de la función de las células T y B. Además, la deficiencia de la vitamina A reduce la actividad de las células NK, disminuye la producción de interferón, reduce la efectividad de la actividad de los macrófagos que fijan

grasa y disminuye la respuesta de linfocitos estimulados por mitógenos. Por ello, se han llevado a cabo multitud de estudios y se han observado los efectos de la suplementación con este nutriente en aquellos individuos con déficits y se ha demostrado un gran descenso en los índices de mortalidad, llegando a obtener cifras importantes hasta de un 50%.

2.2. Vitamina E

Es indiscutible el hecho de que una ingesta adecuada de vitamina E es esencial para el correcto funcionamiento del sistema inmune, especialmente en las personas de edad avanzada. El descenso en la inmunidad celular asociado al envejecimiento o al desarrollo de enfermedades degenerativas es mejorado notablemente por una ingesta alta en vitamina E. Se ha podido demostrar que la deficiencia de este nutriente está asociada con una respuesta inmune deteriorada, produciéndose alteraciones en la inmunidad humoral, inmunidad celular y la función fagocítica. La vitamina E tiene un efecto protector frente a las infecciones, ya que estimula la producción de inmunoglobulinas y aumenta la respuesta al test de hipersensibilidad retardada, mejorando la función inmune humoral y celular. Es importante por su acción antioxidante, previniendo la propagación de radicales libres y la oxidación de los lípidos de las membranas celulares. Además, la vitamina E reduce la formación de PGE2 y es capaz de revertir el efecto inmuno-supresor del estrés, probablemente por reducir los niveles de corticosteroides.

Minerales

1. Selenio

El selenio tiene importantes efectos adicionales sobre la salud, particularmente en relación con la respuesta inmune, la enfermedad viral y la prevención del cáncer.

Numerosos estudios sugieren que las deficiencias de selenio están acompañadas por una depresión de la inmunocompetencia. De hecho, tanto la inmunidad celular como la función de las células B pueden verse afectadas. Este fallo en el sistema inmune no está probablemente desconectado del hecho de que el selenio se encuentra normalmente en cantidades significativas en tejidos inmunocompetentes tales como el hígado, el bazo y los nódulos linfáticos. Por otro lado, la suplementación con selenio, aún en los individuos con los requerimientos completos, tiene marcados efectos inmunoestimuladores, incluyendo un aumento de la proliferación de la actividad de las células T (linfocitos citotóxicos) y la mejora de la actividad de las células NK. El selenio también parece eliminar la deficiencia que presentan los linfocitos de personas de edad avanzada para responder a estímulos y poder proliferar y diferenciarse en células efectoras citotóxicas.

2. Zinc

En la actualidad es bien conocido que el zinc es un elemento traza esencial, que influye en el crecimiento y afecta al desarrollo y la integridad del sistema inmune. El zinc afecta a múltiples aspectos del sistema inmune, desde la barrera de la piel hasta la regulación génica de los linfocitos. Además, influye en la función de las células que median la inmunidad no específica (neutrófilos y células NK), pero también en la modulación de citoquinas y la maduración de los linfocitos B. Los estudios de investigación han comenzado a clarificar los mecanismos moleculares fundamentales de la acción del zinc en la función inmune. Su deficiencia ocasiona problemas de crecimiento, enfermedades autoinmunes, una reducida secreción de IL-2, y deterioro cognitivo. Los estudios de investigación relacionados con el estado inmunológico de grupos "de riesgo" en deficiencia de zinc podrían conducir a intervenciones en salud pública con dosis nutricionales de suplementos de zinc para prevenir alteraciones del sistema inmune y mejorar la resistencia a infecciones.

3. Hierro

El hierro es esencial en varios procesos metabólicos. Una deficiencia de hierro da lugar a un fallo en los mecanismos de defensa del individuo, así como a una menor capacidad de fagocitosis y una disminución de la capacidad oxidativa, una baja respuesta de linfocitos a la estimulación con mitógenos, un descenso en el número y actividad de las células NK, y una disminución de la respuesta al test de hipersensibilidad retardada cutánea.

4. Magnesio

El magnesio es uno de los micronutrientes más importantes con una potente relación con el sistema inmune.

En ratones con deficiencia de Mg se ha observado una activación de la respuesta inflamatoria, una secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6 y TNF- α) y una activación de macrófagos, neutrófilos y células endoteliales, todos ellos factores que contribuyen a la aterosclerosis.

La deficiencia en Mg juega un papel importante en el proceso de envejecimiento y parece estar relacionada con una mayor vulnerabilidad frente a las enfermedades asociadas con la edad.

Las consecuencias del desequilibrio de Mg en personas mayores se relacionan con una mayor susceptibilidad al estrés, una defectuosa función de la membrana, inflamación, enfermedades cardiovasculares, diabetes y disfunciones del sistema inmune.

5. Cobre

El cobre es un micronutriente esencial para un buen mantenimiento del sistema inmune, siendo necesario para la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes, con el fin de facilitar la defensa adecuada del huésped. Además, es un importante componente de hemoglobina y mioglobina. Actúa como antioxidante, ya que es un cofactor esencial de una gran variedad de enzimas, incluyendo citocromo C oxidasa, Cu y Zn-superóxido dismutasa y ceruloplasmina. Asimismo, el cobre es necesario para que se produzca una adecuada utilización del hierro, puesto que su deficiencia ocasionaría anemia. También se utiliza para el metabolismo de catecolaminas y para la protección celular del daño ocasionado por la oxidación.

En animales deficientes en cobre se ha visto un aumento en la producción de la citoquina proinflamatoria IL-1, junto con niveles reducidos de la citoquina anti-inflamatoria IL-2, y un descenso de la respuesta humorral (disminución del número de células productoras de anticuerpos). La suplementación con cobre se asocia con el incremento de la adhesión de las células mononucleares al endotelio de la carótida, lo que conlleva una reducción de las lesiones en la lámina íntima, y puede ser relevante para inhibir la progresión de la aterogénesis.

2.3.7 Fitoquímicos

Los fitoesteroles o esteroles de las plantas son estructuralmente parecidos al colesterol. El interés por estos esteroles ha surgido debido a su efectividad para reducir la absorción del colesterol de la dieta y así proteger contra las enfermedades cardiovasculares. Existen varios Alimentos Funcionales con este objetivo en el mercado, desde productos lácteos a repostería. Sin embargo, es interesante estudiar otras actividades biológicas, ya que los estudios

epidemiológicos sugieren que los fitoesteroles pueden proteger de los cánceres de mayor prevalencia en el mundo occidental (colon, mama y próstata).

Se ha visto que el β-sitosterol y su glucósido presentan actividad anti-inflamatoria, antipirética y una anti-actividad de los factores del complemento. Sin embargo, se requiere mayor investigación para establecer el efecto de estos componentes sobre el sistema inmune.

2.4. Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables dentro del marco jurídico

Muchos académicos, científicos y organismos reguladores están trabajando para encontrar el modo de establecer una base científica que apoye las declaraciones beneficiosas que se asocian a los componentes funcionales o los alimentos que los contienen.

El concepto anglosajón de Claim se traduce al español como alegación, consideración o declaración de propiedades. Finalmente ha prevalecido el término declaración en español tal y como aparece en los documentos más recientes publicados por la Unión Europea (UE) traducidos del inglés y francés. Las declaraciones se han intentado definir por diferentes autoridades y organismos, sin que hasta la fecha se haya alcanzado un acuerdo universal de su uso. Lo más lógico sería que el Codex Alimentarius a través de su comisión, como organismo de referencia internacional encargado de la coordinación de todos los trabajos sobre normas alimentarias, emprendidos por las organizaciones internacionales gubernamentales y no gubernamentales, fuese el punto de partida para lograr un consenso en materia de declaraciones.



En las directrices Generales del Codex Alimentarius sobre declaraciones, éstas se definen como: "Toda mención que afirme, sugiera o implique que un alimento posee características particulares relacionadas con su origen, propiedades nutritivas, naturaleza, producción, transformación, composición o cualquier otra cualidad". Esta amplia definición puede servir para establecer una plataforma común de entendimiento para los diferentes sectores interesados.

Según el Reglamento (CE) nº1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de los alimentos, publicado en el DOCE de 30 de diciembre de 2006 y corrección de errores en el DOCE de 18 de enero de 2007, se entenderá por «declaración» cualquier mensaje o representación, que no sea obligatorio con arreglo a la legislación comunitaria o nacional, incluida cualquier forma de representación pictórica, gráfica o simbólica, que afirme, sugiera o implique que un alimento posee unas características específicas.

Durante la pasada década, se tomaron una serie de iniciativas, que comenzaron en Suecia, para facilitar el uso de las declaraciones de salud, que incluyen la adopción de directrices y procedimientos prácticos en los diferentes Estados Miembros de la UE, como Suecia, Países Bajos y el Reino Unido, éste último mediante la Iniciativa Conjunta con respecto a Declaraciones de Salud (Joint Health Claims Initiative, JHCI). En la UE los expertos en alimentación, las autoridades, los grupos de consumidores y los científicos se han unido para elaborar normas que regulen la justificación científica, la publicidad y la presentación de alegaciones de salud. La entrada en vigor del citado Reglamento (CE) número 1924/2006, el día 19 de enero de 2007 y, el inicio de su aplicación, a partir del 1 de julio de 2007, permitirá precisar el ordenamiento jurídico de las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en el etiquetado y la publicidad.

2.4.1. Tipos de Declaraciones

De acuerdo al ya citado Reglamento (CE) 1924/2006 con corrección de errores del Parlamento Europeo y del Consejo, se pueden diferenciar los siguientes tipos de declaraciones: nutricionales, de propiedades saludables y de reducción de riesgo de enfermedad.

Declaraciones Nutricionales

Se entenderá por «declaración nutricional» cualquier declaración que afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee propiedades nutricionales beneficiosas específicas con motivo de:

- El aporte energético (valor calórico)
 - que proporciona,
 - que proporciona un grado reducido o incrementado,
 - que no proporciona, y/o de
- Los nutrientes u otras sustancias
 - que contiene,
 - que contiene en proporciones reducidas o incrementadas,
 - que no contiene.

Declaraciones saludables

- Declaraciones de propiedades saludables distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo de salud de los niños. Se entenderá por «declaración de propiedades saludables» cualquier declaración que afirme, sugiera o dé a entender que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes, y la salud.
- Declaraciones de reducción de riesgo de enfermedad y declaraciones relativas al desarrollo y la salud de los niños. Se entenderá por «declaración de reducción de riesgo de enfermedad» cualquier declaración de propiedades saludables que afirme, sugiera o dé a entender que el consumo de una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes reduce significativamente un factor de riesgo de aparición de una enfermedad humana.

Como se indica en el Reglamento (CE) 1924/2006 con corrección de errores del Parlamento Europeo y del Consejo, una declaración debe estar fundamentada científicamente mediante la toma en consideración de la totalidad de los datos científicos disponibles y la ponderación de las pruebas, de ahí la importancia de la validación de los estudios científicos que acrediten una declaración determinada.

2.4.2. Principios generales para asegurar la validez de los estudios

Una declaración de salud debe basarse en estudios metodológicamente correctos realizados en seres humanos. En general, cuando se fundamenta una declaración, los estudios experimentales o de "intervención" en humanos son más útiles que los estudios observacionales. Esto se debe a que los estudios experimentales son menos susceptibles de mostrar sesgos en la muestra analizada (es decir, el investigador puede estar más seguro de que cualquier efecto medible, sea atribuible a la intervención específica, y no a otros factores). No obstante, hay que tener en cuenta que algunos diseños de estudios experimentales son más susceptibles de presentar sesgos que otros.

La validez de los estudios usados para fundamentar las declaraciones de salud (sean experimentales o de observación) mejora:

- Si los sujetos son representativos del grupo al que va dirigida la declaración.
- Si los sujetos consumen una cantidad razonable del alimento o componente alimentario en cuestión, a una frecuencia razonable, coherente con pautas de consumo realistas.



- Si el estudio se ha realizado sobre un conjunto suficientemente numeroso de sujetos para demostrar el efecto beneficioso propuesto. El tamaño apropiado de un estudio puede establecerse utilizando fórmulas estándares de análisis para un tamaño adecuado de la muestra.
- Si la duración del estudio es lo suficientemente prolongada como para justificar toda implicación de la alegación de un efecto beneficioso correspondiente a un efecto a largo y no a corto plazo.
- Si los resultados se miden de forma adecuada utilizando procedimientos estándares.
- Si los resultados son idénticos o similares a los manifestados por la declaración.
- Si la declaración se refiere, por ejemplo, a un factor de riesgo de una enfermedad, entonces, al menos alguno de los estudios usados para fundamentar la declaración debería incluir la medición de ese factor de riesgo.
- Si se toma en cuenta la posibilidad de variables que introduzcan confusión. En un estudio de la asociación entre un alimento o componente alimentario y un efecto beneficioso, el hecho de que la población estudiada esté expuesta al mismo tiempo a algún otro factor (por ejemplo, un cambio inevitable en la ingesta total de grasa cuando se busca el efecto de aumentar el contenido de ácidos grasos poliinsaturados n-3 de la dieta) que podría asociarse con la causa y efecto propuestos y constituir un factor de confusión.

2.4.3. Validación basada en marcadores de mejora de la función o de disminución del riesgo de enfermedad

Los proyectos FUFOSE y PASSCLAIM

El concepto de Alimentos Funcionales y declaraciones relativas a sus efectos saludables, se estudió en un proyecto de Acción Concertada sobre Alimentos Funcionales en Europa ("Functional Foods In Europe", FUFOSE), financiado por la DG XII de la UE, programa FAIR, y coordinado por ILSI Europa. El objetivo fue desarrollar y establecer una aproximación basada en criterios científicos para producir alimentos que favorezcan la salud y el bienestar. FUFOSE estableció que las declaraciones únicamente serían válidas en el contexto de una dieta completa; es decir, deberían referirse a las cantidades de alimentos que se consumen habitualmente y basarse en estudios bien diseñados, utilizando marcadores identificados de manera adecuada, convenientemente caracterizados y validados.

PASSCLAIM es un proyecto de Acción Concertada, financiado en el V Programa Marco de I+D de la UE y construido en base al trabajo desarrollado en FUFOSE. Se ha estructurado en forma de una red de grupos temáticos y un grupo de Consenso, y sus objetivos son:

- Crear una herramienta para evaluar el soporte científico de las alegaciones sobre salud de los alimentos.
- Evaluar de forma crítica los esquemas existentes que determinan la justificación de las declaraciones.
- Seleccionar criterios para identificar los biomarcadores, validados y utilizados en estudios que exploran las relaciones entre dieta y salud.

En la mayor parte de los casos, la fundamentación científica de una alegación de salud es una tarea difícil que demanda mucho tiempo. Para probar con total certeza que ciertos componentes de los alimentos y otras propiedades alimentarias pueden mejorar una función o reducir el riesgo de enfermedad se requiere de una sólida base científica.

Marcadores

Todo el proceso, sin embargo, se puede acelerar y simplificar identificando "marcadores" relacionados con la exposición, la mejora de la función y la disminución del riesgo de enfermedad. En general, la identificación y validación de estos marcadores se deberían basar en investigaciones procedentes de diversos centros y tener consenso científico.

Los marcadores pueden ser de naturaleza bioquímica o fisiológica. Además, pueden basarse en una evaluación objetiva de las funciones orgánicas, tales como el rendimiento psicológico y físico, o en una evaluación subjetiva de la calidad de vida.

1. Tipos de marcadores

- Marcadores de exposición, tales como los que evalúan la digestibilidad (concepto relacionado con la concentración de las sustancias realmente nutritivas con respecto al total de sustancias que componen el alimento o compuesto), fermentabilidad (capacidad de fermentación por parte de bacterias intestinales) y absorción.
- Marcadores de funciones diana y respuestas biológicas, tales como cambios en fluidos o tejidos corporales, en los niveles de un metabolito, de una proteína o

de una enzima, o marcadores que guardan relación con un cambio en una función determinada, por ejemplo la fuerza muscular, el consumo máximo de oxígeno, la cognición o el tránsito intestinal.

- Marcadores de criterio intermedio de valoración de un mejor estado de salud y bienestar, de la reducción de un riesgo de enfermedad, o de ambos, tales como la medición de un proceso biológico asociado directamente al proceso de valoración (por ejemplo, la medición de los niveles de hemoglobina en relación con la anemia o la medición del engrosamiento de las paredes arteriales en relación con la enfermedad cardiovascular).

2. Criterios para definir marcadores apropiados

Los marcadores deben ser viables (es decir, deben poderse medir en un material de fácil acceso u obtenible mediante una metodología éticamente correcta o mínimamente invasora), válidos, reproducibles, sensibles y específicos, ligados verosímilmente a los fenómenos implicados en los procesos biológicos objeto del estudio, y deben producir resultados relativamente inmediatos que puedan utilizarse para evaluar las intervenciones en plazos razonables.

Los marcadores deben ser validados internamente en forma rigurosa para establecer la sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad en distintos centros de investigación.

Los marcadores deben tener aceptación general en el campo científico como válidos en relación con la función, el riesgo de enfermedad o ambos.

El efecto medido por el marcador seleccionado debe ser fisiológicamente y estadísticamente significativo.

2.5. Áreas de aplicación de los Alimentos Funcionales

Las áreas de aplicación de los AF son muy diversas. La fuerte influencia de las tendencias comerciales ha hecho que los límites de los AF se extiendan hasta fronteras que a veces escapan del mundo nutricional. Un ejemplo de ello es la existencia de conceptos como nutricosmética o sea la aplicación de los principios de funcionalidad de un alimento en el mundo de la cosmética.

Por ello es importante que prevalezca un acercamiento científico a los AF, permitiendo que los verdaderos alcances sean la utilidad de los mismos en mejorar el estado de salud de la población dentro del marco de investigaciones fundamentadas.



El ILSI Europe establece como prioritarias las siguientes áreas de aplicación:

2.5.1. Crecimiento y desarrollo en la primera infancia

Las investigaciones en este campo están dirigidas a estudiar las posibles aplicaciones de los Alimentos Funcionales durante el embarazo, el desarrollo del feto, la lactancia y durante todo el período infantil. Los principales aspectos a estudiar incluyen los niveles de micronutrientes de la madre embarazada, en especial el hierro y los folatos, la leche materna y todas las leches de fórmula dirigidas al consumo infantil. La importancia de la alimentación temprana radica en que modula el crecimiento, el desarrollo funcional y la funcionalidad del sistema inmune, por lo que no es de extrañar que tenga efectos a largo plazo que a su vez regulan la salud, la incidencia de enfermedades y la mortalidad en el adulto. Los estudios de interacción entre genes y nutrientes en el proceso de diferenciación son uno de los campos más atractivos y atrevidos de la ciencia nutricional actual.

2.5.2. Regulación de los procesos metabólicos básicos

Los estudios sobre cómo los procesos metabólicos y fisiológicos están influenciados por la alimentación, el aporte energético y su contenido en hidratos de carbono, grasas y proteínas adquieren cada vez mayor difusión. Esto es de máxima importancia para algunas enfermedades



crónicas, tales como la obesidad y la diabetes de tipo 2, en cuya etiología juegan un papel primordial los cambios en la ingesta energética total, el grado de actividad física y una alimentación poco equilibrada.

2.5.3. Defensa contra el estrés oxidativo

La evidencia científica ha demostrado que los radicales libres se encuentran involucrados en diferentes procesos bioquímicos que causan daño celular: En este sentido, los antioxidantes consumidos en la dieta modulan las acciones de los radicales libres, promoviendo de esta manera los procesos de regeneración celular.

Diversos estudios con alimentos ricos en antioxidantes, como las vitaminas C y E, carotenoides y ciertos minerales como el zinc y el selenio, han demostrado que los antioxidantes presentes en dichos alimentos preservan la adecuada función de las células inmunes contra los cambios adversos homeostáticos, como los generados por el envejecimiento. Los efectos antioxidantes se han visto reflejados principalmente en una menor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de citoquinas proinflamatorias.

2.5.4. Fisiología cardiovascular

La homeostasis de las lipoproteínas y cómo ésta influye en la integridad endotelial y arterial son el objetivo de diversas investigaciones. Además, se están estudiando los factores de trombogénesis, el control de la hipertensión y los niveles de homocisteína. Ciertos alimentos con un contenido reducido en ácidos grasos saturados, o por el contrario, ricos o enriquecidos en ácidos grasos mono o poliinsaturados, se están vislumbrando como potenciales cardioprotectores. De igual manera en este sentido se usan la proteína de soja, la fibra soluble o los fitoesteroles.

2.5.5. Fisiología gastrointestinal

En relación con la fisiología gastrointestinal, los Alimentos Funcionales están destinados a mejorar la función intestinal y la formación de heces, la composición de la flora bacteriana del colon y también la función del tejido linfoide asociado al intestino, que se ha convertido en uno de los campos más prometedores y de mayor desarrollo de los Alimentos Funcionales.

2.5.6. Rendimiento cognitivo y mental, incluidos el estado de ánimo y la rapidez de reacción

Los procesos que se han sometido a estudio incluyen el control del apetito y la sensación de saciedad, el rendimiento cognitivo, humor y tono vital o el tratamiento del estrés. Algunos alimentos con modificaciones en su contenido de grasas, proteínas, hidratos de carbono, edulcorantes artificiales y sustitutos de las grasas, han sido objeto de diversos ensayos para evaluar sus efectos en las sensaciones de apetito y saciedad, tratando de cuantificar los aspectos psicológicos. Por otra parte, también se están investigando las modificaciones conductuales que pudiesen generar el uso de sustancias como la cafeína, vitaminas del grupo B, el triptófano y el alcohol, entre otros.

2.5.7. Rendimiento y mejora del estado físico

Para mejorar el nivel de desarrollo en las actividades deportivas, una alimentación equilibrada desempeña un papel decisivo. Se han estudiado los efectos de diversos nutrientes y su acción en el ejercicio, en la mejora de la retención de agua, la regulación térmica y el rendimiento físico, y la postergación de la fatiga. De las categorías de alimentos y bebidas funcionales más populares y extendidos en el mercado están los productos de rehidratación oral

para atletas. Cabe destacar que los elementos traza juegan un papel fundamental a la hora de utilizar correctamente la energía y por tanto, no sólo para que se produzca un adecuado rendimiento en la actividad física, sino también para que exista un buen estado de salud.

2.6. Conclusiones y perspectivas futuras de los Alimentos Funcionales

El desarrollo de los Alimentos Funcionales promete incrementar la calidad de vida, en especial en aquellos grupos de riesgo más débiles, como son los niños de corta edad y las personas mayores. Se ha realizado una gran cantidad de estudios para determinar las relaciones de los componentes alimenticios y sus efectos funcionales sobre la salud humana, y muchos de ellos han servido de sustento para que en ciertos países se hayan aprobado las legislaciones correspondientes en cuanto a las declaraciones.

Al mismo tiempo existe la necesidad de profundizar en el conocimiento tanto de las interacciones entre sí de los diferentes componentes de los alimentos, como de los mecanismos que subyacen a su acción funcional, sobre todo en lo que se refiere a su efecto específico en el organismo. Otra línea de investigación de suma importancia es la relación entre nutrición y genética, y el surgimiento de la ciencia denominada Nutrigenómica que deberá dar respuesta a interrogantes vitales para el entendimiento de patologías tan complejas como la obesidad.

La reciente aprobación del Reglamento (CE) 1924/2006 con corrección de errores del Parlamento Europeo y del Consejo, constituye un avance significativo en la legislación de los AF, pero sin duda se requiere aún mucho trabajo para que su aplicación y desarrollo se lleven a cabo. En un período breve de tiempo se iniciará el proceso de aplicación de las declaraciones por parte de las empresas

del sector alimentario interesadas, cada una de las cuales va a necesitar un respaldo científico serio y veraz.

La evidencia científica es la única garantía que permitirá el conocimiento de las verdaderas funciones de los AF así como de su correcta utilización. Como ya se ha mencionado, la identificación de biomarcadores específicos es la llave que da paso a la posibilidad de una correcta legislación en la materia. En la medida que los efectos de los AF estén sustentados por estudios científicos sólidos, el consumidor podrá disponer de información certera para poder optar a elegir el que mejor le convenga.

El mensaje más conveniente se debe orientar hacia una dieta equilibrada, con Alimentos Funcionales que supongan un beneficio adicional sobre la salud. Sin embargo, se debe ser cauto porque la sobreingesta de estos alimentos podría ocasionar un nuevo desequilibrio nutricional. Por este motivo, es importante establecer las interacciones dinámicas entre los componentes totales de la dieta y los Alimentos Funcionales.

Es necesario identificar marcadores biológicos, genéticos y factores ambientales para averiguar los verdaderos efectos de estos alimentos e ingredientes funcionales, así como para determinar su biodisponibilidad real y poder establecer de este modo los grupos de población diana que se vean beneficiados por el consumo de estos alimentos.

El impacto de la ciencia de los AF debe medirse no sólo por el volumen de venta de ciertos productos, que alcanza los cientos de millones de euros en algunos sectores de la producción de alimentos, sino también en los beneficios reales que brindan a la población en materia de salud pública. Es crucial que la ciencia esté al servicio del interés público, por encima del interés comercial.



2.7. Bibliografía

- Aggett PJ, Antoine JM, Asp NG, Bellisle F, Contor L, Cummings, et al. CLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods. Consensus on criteria. *Eur. J. Nutr.* 2005;44(Supl 1):1-30.
- Bellisle F, Blundell J, Dye L, Fantino M, Fern E, Fletcher R, et al. Functional food science and behaviour and psychological functions. *Br. J. Nutr.* 1998;80(1):173-193.
- Castro IA, Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82:32-40.
- Codex Alimentarius. Proposed Draft Recommendations for the Use of Health Claims. Geneva: WHO; 1999. Alinorm 01/22, Appendix VIII. Vol. 99/22A Appendix VII.
- Darnton-Hill I, Margetts B, Deckelbaum R. Public health nutrition and genetics: implications for nutrition policy and promotion. *Proc. Nutr. Soc.* 2004;63:173-185.
- Dye L, Blundell J. Functional foods: psychological and behavioural functions. *Br. J. Nutr.* 2002; 88(2): 187-211.
- De la Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002;56(3):5-8.
- Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002;18: 872-879.
- Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis.* 2005;20:255-269.
- González-Gross M, Warnberg J, Álvarez R, Medina S, Marcos A. Los Alimentos Funcionales y su relación con el sistema inmune. En: Marcos A, editor. Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección. Madrid: Panamericana; 2004. p. 57-65.
- Hasler C, Kundrat S, Wool D. Functional foods and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000;2:467-475.
- Hill J, Peters J. Biomarkers and functional foods for obesity and diabetes. *Br. J. Nutr.* 2002;88(2):213-218.
- International Life Sciences Institute (ILSI Europe). FUFOSE : scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus Document. *Br J Nutr* 1999; 81: 1-27.
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.* 2003;33:245-254.
- Koletzko B, Aggett P, Bindels J, Bung P, Ferre P, Gil A, et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *Br J Nutr* 1998;80(1):5-45.
- López I, Martí A, Milagro F, Zuleta M, Moreno-Aliaga M, Martínez J, et al. DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes. Res.* 2003;11:188-194.
- López-Varela S, González-Gross M, Marcos A. Functional foods and the immune system: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56 (Supl 3): 29-33.
- Platt R. Current concepts in optimum nutrition for cardiovascular disease. *Prev. Cardiol.* 2000; 3:83-87.
- Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J. Nutr.* 2005; 135:969-972.
- Sloan E. The Top Ten Functional Food Trends: The next Generation. *Food Technology.* 2002;4:32-57.
- St-Onge MP. Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:7-15.
- Victor V, Rocha M, De la Fuente M. Regulation of macrophage function by the antioxidant N-acetylcysteine in mouse-oxidative stress by endotoxin. *Int. Immunopharmacol.* 2003;3:97-106.

3. Alimentos nutracéuticos, suplementos dietéticos y plantas medicinales



- Ligia Esperanza Díaz, Ana Duarte de Prato, Ascensión Marcos. Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. CSIC. Madrid.



3.1. Introducción. 3.2. Principios básicos y cualidades de los nutracéuticos. 3.3. Clasificación de los productos nutracéuticos. 3.4. Salud y nutracéuticos. 3.5. Fuente alimenticia de los nutracéuticos. 3.6. Definiciones y diferencias entre nutracéuticos, complementos alimenticios y Alimentos Funcionales. 3.7. Recomendaciones para el uso general de nutracéuticos. 3.8. Advertencias y precauciones en el uso y recomendación de nutracéuticos. 3.9. Legislación sobre nutracéuticos y complementos alimenticios. 3.10. Plantas medicinales. 3.11. Conclusiones. 3.12. Bibliografía. 3.13. Enlaces web de interés.

3. ALIMENTOS NUTRACEUTICOS, SUPLEMENTOS DIETETICOS Y PLANTAS MEDICINALES.

3.1. Introducción

La alimentación y la nutrición son necesidades vitales para el ser humano, por lo que alimentarse correctamente es esencial para el mantenimiento de todas las funciones metabólicas y fisiológicas de nuestro organismo.

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto mediante numerosos estudios la importancia que un buen estado nutricional tiene como sinónimo del mantenimiento de la salud y para la prevención de la enfermedad o bien para reducir el riesgo de enfermar. Surge por lo tanto un nuevo concepto en nutrición, que da lugar a la aparición de nuevas disciplinas de especial interés, orientadas al estudio de productos naturales con potencial actividad preventiva o terapéutica. Se trata de la ciencia y el arte de diseñar alimentos y dietas adaptadas a las particularidades fisiológicas de ciertos individuos y poblaciones específicas con determinadas características y riesgos particulares.

En el surgir de esta ciencia y de otras disciplinas nos encontramos con distintos productos, a saber, los llamados alimentos nutracéuticos, los complementos alimenticios y los Alimentos Funcionales.

Otro tema que se abordará en este capítulo es el de las plantas medicinales. Son consideradas como tales aquellas a las que se les han atribuido efectos curativos, las cuales, además tienen actualmente gran aceptación entre la población en general, para prevenir y tratar una amplia variedad de dolencias.

En este sentido, la alta prevalencia de enfermedades crónicas (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cáncer, etc.), en las últimas décadas, ha hecho que los servicios sanitarios a nivel mundial busquen alternativas de tratamiento para poder frenar y controlar dichas enfermedades. Los malos hábitos alimentarios son un factor de riesgo importante en la aparición de estas patologías. Es por tanto de vital importancia el mejor aprovechamiento de los componentes alimentarios de los alimentos, para el tratamiento y prevención de diversas patologías.

Por esta razón, el desarrollo de estos productos puede constituir una estrategia sanitaria, lo que representaría una alternativa factible en la prevención de ciertas patologías, al mismo tiempo que sirvan para reducir la sintomatología y paliar los efectos negativos de su instauración en el organismo. Aunque queda mucho trabajo por hacer, cada día se ve aumentado el número de estudios con evidencia científica suficiente sobre los efectos y propiedades



de los llamados nutracéuticos, de manera que quede avalada su recomendación en determinadas situaciones.

A lo largo del capítulo señalaremos los principales productos nutracéuticos que se encuentran actualmente en el mercado, su clasificación según distintos criterios, los alimentos de los que proceden las sustancias activas que los integran, y asimismo se revisarán los usos que en la actualidad se les está dando, además de señalar las recomendaciones para su utilización, las diferencias que existen entre éstos y los complementos alimenticios, sus posibles efectos adversos, y aunque en España hasta la fecha no hay ninguna ley sobre nutracéuticos, hablaremos sobre algunas de las normas aplicadas en otros estados de la UE relacionados con este tipo de productos, entre otros aspectos. Para finalizar, se detalla un apartado sobre las plantas medicinales, sus aplicaciones, su eficacia y sus efectos secundarios, ya que son conceptos que se confunden muy a menudo y es necesario clarificarlos.

3.1.1. ¿Qué son y para qué sirven los nutracéuticos?

Los nutracéuticos son productos generados en procesos biotecnológicos, a partir de nutrientes y/o sustancias bioactivas y están presentes de forma natural en determinados alimentos, tras su aislamiento y purificación. Dichos productos se preparan en presentaciones farmacéuticas (cápsulas, comprimidos, sobres para disolver, etc.), que contienen concentraciones de dichas sustancias bioactivas en mucha mayor cantidad que la que tendrían en una o varias raciones normales del alimento del que proceden. De esta manera, se obtienen las dosis efectivas para alcanzar los efectos beneficiosos esperados. Tienen por tanto un uso terapéutico, de ahí que su nombre provenga de la conjunción de la palabra "nutriente", porque su composición consta de nutrientes presentes de forma natural en los alimentos y "farmacéutico", por la forma en que se dispensan, así como por su acción terapéutica.

Sin embargo, no hay que olvidar que los nutracéuticos se diferencian de los medicamentos en que estos últimos no tienen un origen biológico natural; y se diferencian de los extractos e infusiones de hierbas y similares, por la concentración de sus componentes y en que estos últimos no tienen por qué tener una acción terapéutica. El vocablo nutracéutico fue formulado en 1989 por el Dr. Stephen DeFelice, creador de la Fundación para la Innovación de la Medicina (FIM) en Estados Unidos. Según DeFelice, "nutracéutico es cualquier sustancia presente en alimentos o partes de alimento que proporcionan un beneficio específico para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades". Los nutracéuticos abarcan una gama muy amplia de productos, desde nutrientes aislados, complementos alimenticios, a nuevos alimentos diseñados mediante ingeniería genética y alimentos procesados. En



Estados Unidos el término nutracéutico es utilizado habitualmente en el ámbito del marketing, sin que se cuente hasta la fecha con una definición científica uniforme de consenso.

Sin embargo, desde que fue definido este término, su significado ha sido modificado en varias ocasiones. En particular, la Dirección de Sanidad Canadiense define el término "nutracéutico" como "todo producto aislado o purificado a partir de algún alimento y que generalmente se vende como fármaco, el cual no suele relacionarse con la alimentación, y que haya demostrado aportar al consumidor algún beneficio fisiológico, o bien proporcionar protección frente a determinadas enfermedades crónicas".

En este contexto emerge un nuevo concepto dentro de la nutracéutica, la nutrigenómica. Actualmente, con la revelación del mapa genético del ser humano, se han podido conocer los genes implicados en el riesgo de padecer ciertas enfermedades. De acuerdo con algunas definiciones, "la nutrigenómica nos muestra la estrecha relación del genoma con los factores nutricionales y la influencia que la alimentación puede ejercer sobre el genoma". Por este motivo, se ha pensado en la conveniencia de diseñar nutracéuticos específicos para grupos de pacientes con una característica genética particular. Con la identificación y secuenciación de los genes relacionados con un metabolismo particular será posible determinar, mediante procedimientos nutrigenómicos, la orientación de dietas específicas para cada individuo, de acuerdo a la predisposición que tenga esa persona de presentar alguna enfermedad.

En la tabla 1 se señalan algunos productos nutracéuticos utilizados en medicina funcional.

ALIMENTOS FUNCIONALES

Tabla 1

Complementos alimenticios y nutracéuticos utilizados en medicina funcional

Función adrenal	Sulfato de dehidroepiandrosterona <i>Glycyrrhiza glabra</i> (raíz de "regaliz") 5-metiltetrahidrofolato <i>Ocimum sanctum</i> (hoja de albahaca) Pregnenolona Probióticos Vitamina B ₆ Vitamina B ₁₂ Vitamina B ₅ Vitamina C
Antioxidantes	Vitaminas del complejo-B Coenzima Q10 Ácido lipoico Quercetina Vitamina C Vitamina E
Hipotiroidismo funcional	Ácido carnósico <i>Commiphora molmol</i> Extracto disecado de tiroides animal. Ácido linoléico Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 Yoduro orgánico Seleniometionina Tiratricol (TRIAC); 3,5,3'- Ácido triiodotiroacético Tirosina Vitamina A Vitamina D Vitamina E <i>Whitania somnífera</i> Glicinato de zinc
Hipercolesterolemia	Coenzima Q10 Policosanol Arroz de levadura roja
Control de la glucosa y la insulina	Cromo Magnesio Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 Vitamina E Zinc
Menopausia	<i>Acorus calamus</i> <i>Bacopa monniera</i> Centella asiática (Gotu Kola) <i>Cimicifuga racemosa</i> Enterolactona y enterodiol <i>Hypericum perforatum</i> (Flores de la Hierba de San Juan) Indol-3-carbinol <i>Lavandula angustifolia</i> (Flor de Lavanda) <i>Linum usitatissimum</i> (Lino) <i>Matricaria recutita</i> (Flor de Camomila) <i>Panax Ginseng</i> <i>Pueraria lobata</i> (raíz de viña kudzu) Isoflavonas de soja. <i>Trifolium pratense</i> Vitamina B ₁₂ Vitamina B ₆ Ácido fólico

	Betaina 5-metiltetrahidrofolato <i>Vitex agnus-castus</i> <i>Whitania somnífera</i>
Síndrome de ovario poliquístico	D-chiro-inositol Cromo Magnesio Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 Vitamina E
Salud prostática	Quercetina Isoflavonas de soja Vitamina E <i>Serenoa repens</i>
Anti-estrés	<i>Cordyceps sinensis</i> <i>Eleutherococcus senticosus</i> <i>Panax Ginseng</i> <i>Rhodiola crenulata</i> <i>Whitania somnífera.</i>

Fuente: Jeffrey I, Mechanick MD. 2003

3.2. Principios básicos y cualidades de los nutracéuticos

En los años setenta se produce un desarrollo tecnológico encaminado a la producción, elaboración, conservación y mejora de nuevos alimentos, centrándose los esfuerzos en los llamados Alimentos Funcionales y en los nutracéuticos. Este desarrollo tecnológico, junto con el avance de la ciencia de la nutrición, ha permitido el conocimiento de nuevas sustancias, todas ellas componentes naturales de los alimentos, tanto de origen vegetal como de origen animal.

Estas sustancias fueron demostrando, a través de diversos estudios, su capacidad para ejercer determinados efectos metabólicos y fisiológicos, los cuales redundaban en una mejora de la salud de los individuos. Los primeros estudios en este sentido se empiezan a llevar a cabo en Japón, donde muchos de los alimentos, con los compuestos bioactivos estudiados, formaban parte de la dieta habitual de la población japonesa.

Una vez observados los efectos, que sobre la salud del consumidor tenía la ingesta continua y habitual de determinados alimentos, se inicia un esfuerzo por aislar y purificar los compuestos responsables de dichos efectos. Posteriormente, se elaboraban concentrados de las sustancias que aportaban estos beneficios a la salud, presentándolo al consumidor en formato "farmacéutico". La atención se centró entonces en las sustancias de las que se había probado su efectividad, por su acción en enfermedades crónicas, tales como las alteraciones cardiovasculares, el estreñimiento, la anemia, la osteoporosis, el cáncer, entre otras muchas. De este modo, los preparados que contenían



altas concentraciones de estas sustancias activas, obtenidas a partir de alimentos, y que por tanto aunaban el valor nutricional con el poder terapéutico, comenzaron a denominarse nutracéuticos.



Desde entonces, se vienen desarrollando, y cada vez con mayor asiduidad, una gran variedad de productos nutracéuticos, que contienen distintos macro y micronutrientes, en cuya elaboración se emplean procesos biotecnológicos específicos, escogiendo siempre aquellos que preserven las características biológicas óptimas de dichas sustancias, tal y como se encuentran de forma natural en los alimentos que las contienen. Pero además de estos nutrientes, se han podido detectar otros tipos de compuestos que se encuentran igualmente en materias primas y alimentos de origen vegetal y animal, los cuales han demostrado ejercer acciones positivas sobre la salud.

Los nutracéuticos comienzan entonces a utilizarse, cada vez con mayor frecuencia, como auténticos fármacos. La única característica que los diferencia de estos últimos, como ya se ha indicado, es el hecho de que las sustancias activas que contienen son naturales, proceden de alimentos, tal y como se encuentran en éstos, y no se trata de sustancias obtenidas por síntesis química en el laboratorio.

3.3. Clasificación de los productos nutracéuticos

Los nutracéuticos se pueden clasificar según la fuente alimentaria de la que proceden, su mecanismo de acción y su naturaleza química (tabla 2). Los mecanismos de acción mencionados en esta tabla, implican una amplia gama de procesos biológicos, entre los que se incluyen: la activación de defensas antioxidantes, las rutas de transducción de señales, la expresión de genes relacionados con la supervivencia celular o bien la proliferación y diferenciación de las células, así como la preservación de la integridad de sus mitocondrias. Más aún, muchos de estos compuestos ejercen acciones antiinflamatorias a través de la inhibición de los factores de transcripción inducidos por estrés oxidativo, como es el caso del factor nuclear kappa B (Nf-Kappa B) o el factor de transcripción AP-1, las citoquinas citotóxicas o la ciclooxygenasa 2.

Tabla 2

Clasificación de los productos nutracéuticos

SEGÚN	CLASIFICACIÓN	EJEMPLOS
Fuente alimentaria	Vegetal	Ácido ascórbico, ácido gálico, alicina, α -tocoferol, β -caroteno, β -glicano, β -ioneno, capsaicina, celulosa, daidzeína, d-limoneno, hemicelulosa, γ -tocoferol, genesteína, glutation, luteolina, licopeno, lignina, geraniol, luteína, nordihidrocapsaicina, pectina, potasio, quercetina, selenio, zeaxantina
	Animal	Los conjugados de ácido linoleico, ácido eicosapentanoico, ácido decosahexanoico, algunos esfingolípidos, colina, lecitina, calcio, ubiquinona, lipoproteínas y fosfolípidos diversos Los nutracéuticos microbianos más comunes son los elaborados con las especies bacterianas <i>Bifidobacterium bifidus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> , entre otros muchos
Mecanismo de acción	Antioxidantes	Ácido ascórbico, β -carotenos, polifenoles, tocoferoles, tocotrienoles, indol-3-carbonol, licopeno, ácido elágico, luteína, glutation, hidroxítirosol, luteolina, oleuropeína, catequinas, gingerol, ácido clorogénico, taninos
	Agentes reguladores del metabolismo lipídico	Ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, β -glicano, β -sitosterol, δ -tocotrienol, γ -tocotrienol, quercetina, resveratrol, saponinas y taninos
	Agentes anti-inflamatorios e inmuno-reguladores	Ácido linoléico, capsaicina, curcumina y ácidos grasos omega 3 de cadena larga, eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), quercetina, probióticos
	Agentes osteogénicos	Ácido linoléico conjugado, calcio, daidzeína, genesteína, proteína de soja
	Actividad anticancerígena o preventiva frente al cáncer	Ácido elágico, ajoeno, α y γ -tocotrienol, capsaicina, carnosol curcumina, daidzeína, dialisulfuro, enterolactonas, equol, esfingolípidos, genesteína, glicirrizina, linoneno, luteína
Naturaleza química	Estructuras proteicas, hidrocarbonadas y lipídicas, así como micronutrientes y bacterias	Ácidos grasos y estructuras lipídicas, carbohidratos y derivados hidrocarbonados, derivados isoprenoides, lipoproteínas, microbios y derivados microbianos (probióticos), minerales, vitaminas, sustancias aminoácidas y sustancias fenólicas

Fuente: Bernal C. 2005

Los mecanismos de acción de los nutracéuticos son muy variados y se desarrollan a diferentes niveles, tanto molecular como celular, lo que permite un amplio espectro de acciones en las diferentes patologías sobre las que inciden.

3.4. Salud y nutracéuticos

Hoy en día, la relación entre dieta y salud está universalmente aceptada, y los consumidores son cada vez más conscientes de ello al tener que tomar decisiones en la compra de los diversos alimentos, complementos alimenticios, etc. Los distintos efectos sobre la salud y los beneficios terapéuticos, descritos en relación con los productos nutracéuticos, son múltiples y continúan creciendo, destacando algunos por su gran auge comercial. Se trata especialmente de aquellos encaminados a curar o prevenir patologías de gran prevalencia entre la población, y que además suscitan un interés en la misma, ya que constituyen aspectos del cuidado de la salud personal, sobre los cuales existe cada vez una mayor concienciación e incluso preocupación de una gran parte de la población. Es el caso, por ejemplo, de ingerir algún producto de este tipo contra la hipercolesterolemia, o de la importancia de tomar suficiente

cientes antioxidantes para paliar los procesos de envejecimiento, entre otros.

En este apartado, hablaremos de los componentes esenciales contenidos en los productos nutracéuticos y de sus efectos terapéuticos. No obstante, es necesario llevar a cabo más estudios, sobre todo para alcanzar cierto grado de evidencia científica, a través de investigaciones bien diseñadas y controladas, que avalen suficientemente las bondades descritas para estos productos antes de su recomendación a los pacientes.

A continuación, presentamos un listado de las principales sustancias consideradas nutracéuticas por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE). Sobre ellas comentaremos sus efectos potenciales, detallaremos el grado de evidencia científica que presentan los estudios que hasta ahora se han realizado al respecto y mencionaremos sus beneficios para la salud y sus posibles efectos adversos. Igualmente, señalaremos las interacciones con medicamentos y con otros nutrientes y algunas otras recomendaciones sobre su utilización.

3.4.1. Flavonoides, isoflavonas e ipriflavona

Los flavonoides son una amplia familia de sustancias distribuidas por todo el reino vegetal. Se les atribuye una enorme gama de efectos sobre nuestra salud que serán descritos en el capítulo 7.

3.4.2. Fitoesteroles

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el uso de fitoesteroles en pacientes con hipcolesterolemia, y poseen un grado de evidencia nivel 1 (tabla 3), ya que estas sustancias tienen un efecto reductor sobre los niveles sanguíneos de LDL (Low Density Lipoproteins o lipoproteínas de baja densidad). La AACE, citada anteriormente y la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA) recomiendan la utilización de fitoesteroles en pacientes con hipcolesterolemia, así como en pacientes que requieran una prevención secundaria tras haber sufrido un accidente ateroesclerótico. En el capítulo 7 se describen más ampliamente los beneficios de estas sustancias sobre la salud.



Tabla 3

Niveles de fundamento basados en evidencia científica sobre nutracéuticos

NIVEL	DESCRIPCIÓN	COMENTARIOS
1	Pruebas prospectivas, aleatorizadas, controladas, amplias	<ul style="list-style-type: none"> - Los datos proceden de un número sustancial de ensayos, de adecuada potencia, que implican un número sustancial de sujetos y resultados - Amplios meta-análisis, utilizando datos en bruto o de un pool o incorporando valoraciones de calidad (ratings) - Ensayos bien controlados en uno o más centros médicos - Cuadro de hallazgos concordante con la población para la cual se realizan las recomendaciones - Evidencias no experimentales concluyentes, y clínicamente obvias (por ejemplo: uso de insulina en cetoacidosis diabética)
2	Pruebas prospectivas, aleatorizadas, cuerpo de resultados limitado	<ul style="list-style-type: none"> - Número de ensayos limitado, ensayos con tamaño de muestra pequeño - Un único estudio de cohorte prospectivo y bien conducido - Meta-análisis bien conducidos, pero limitados - Hallazgos inconsistentes o resultados no significativos para la población diana - Estudios caso-control bien conducidos
3	Otros resultados experimentales y no experimentales	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayos controlados no aleatorizados - Ensayos no controlados o muy poco controlados - Cualquier ensayo clínico aleatorizado con uno o más fallos grandes o tres o más fallos menores - Datos observacionales o retrospectivos - Informe de un caso o serie de casos - Datos conflictivos con el peso de la evidencia incapaces de sustentar una recomendación final
4	Opinión de un experto	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados inadecuados por pertenecer a alguna de las categorías arriba expresadas; la situación requiere un panel de expertos que sintetice la literatura y llegue a un consenso - Información basada en la experiencia - Conclusiones conducidas por teorías

Niveles 1-3 representan un nivel dado de evidencia científica o prueba.

Nivel 4 representa alegaciones no probadas científicamente.

3.4.3. Glutamina

Es un aminoácido importante, que no resulta tóxico y del que se ha probado su beneficio, por lo que posee un grado de recomendación A (tabla 4). La glutamina puede potencialmente proteger la mucosa gastrointestinal en situaciones de estrés agudo, así como tras intervenciones quirúrgicas. Se han observado otros efectos para la glutamina, como su posible papel estimulador del sistema inmune y contra la formación de radicales libres, pero todos ellos carecen de suficientes evidencias científicas.

3.4.4. Taurina

Un derivado de la taurina, la N-acetilhomotaurina, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de personas que presentan abuso del alcohol (Grado de recomendación B, tabla 4). Hasta la fecha no existen evidencias científicas que avalen suficientemente ningún otro posible uso de este compuesto.

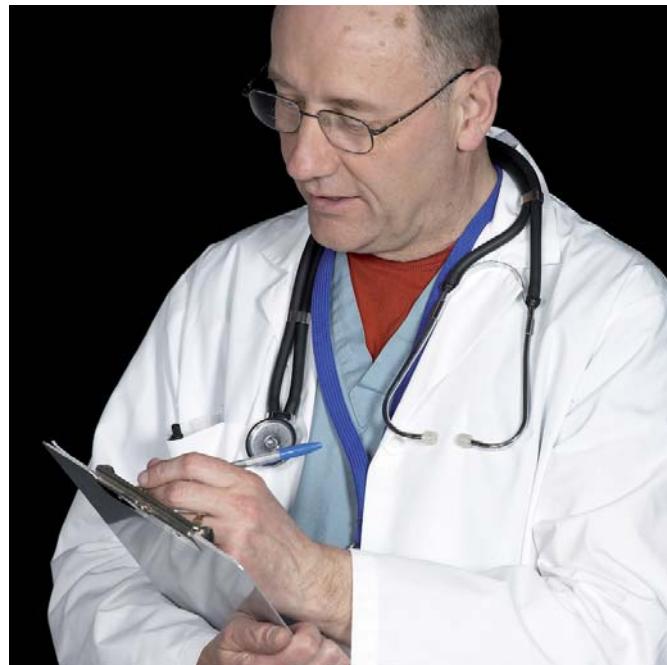


Tabla 4

Guía de Recomendación adoptada por el grupo de trabajo de la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE)

GRADO	DESCRIPCIÓN	RECOMENDACIÓN
A	≥ 1 publicación que concluya con nivel de evidencia final 1 y que demuestre >> beneficio que riesgo	Recomendado para las indicaciones reflejadas por las publicaciones; que puedan ser usadas con otras terapias convencionales o como "terapias de primera línea"
B	- No existen publicaciones concluyentes con nivel de evidencia 1. - 1 ≥ publicaciones concluyentes con nivel de evidencia 2	Recomendado para indicaciones reflejadas por las publicaciones si el paciente rehúsa, o no responde a la terapia convencional; deben monitorizarse los efectos adversos, si los hubiera; puede ser recomendada como "terapia de segunda línea"
C	- No existen publicaciones concluyentes con nivel de evidencia 1 o 2 - 1 ≥ publicaciones concluyentes con nivel de evidencia 3 demostrando >> beneficio que riesgo. - O bien: No hay riesgo de ningún tipo ni beneficio de ningún tipo	Recomendada para indicaciones reflejadas por las publicaciones si el paciente rehúsa, o no responde a la terapia convencional, una vez probado no existen efectos adversos significativos; "No hay objeción para recomendar su uso" o "No hay objeción para continuar su uso"
D	- No existen publicaciones concluyentes con nivel de evidencia 1, 2 o 3 que demuestren beneficios >> riesgos - Publicaciones concluyentes con nivel de evidencia 1, 2, o 3 que demuestren riesgo >> beneficio	No recomendada. Se aconseja al paciente interrumpir su uso

Fuente: Jeffrey I, Mechanick MD. 2003

3.4.5. Creatina

Existen diversos estudios con niveles de evidencia 1, 2 y 3 (tabla 3) que avalan un efecto pro-energético de este compuesto y, aunque sus resultados son algo contradictorios entre sí, la mayoría de ellos conducen a pensar que esta sustancia puede ser beneficiosa como energizante, lo que la hace recomendable (Grado de recomendación C, tabla 4) para determinados problemas de salud carenciales. Otros posibles efectos han sido también comentados, tales como su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

3.4.6. Condroitina

El sulfato de condroitina, administrado durante largos períodos de tiempo, probablemente tenga una acción beneficiosa en la reparación de cartílagos dañados por osteoartritis (Grado de recomendación B, tabla 4). En procesos de artrosis y enfermedades relacionadas con ella, la condroitina es útil usada en combinación con la glucosamina, pruebas preliminares sugieren que disminuye el dolor en la artrosis de rodilla en comparación con un placebo. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales que contribuyan a establecer el lugar que ocupa el uso de la condroitina como nutracéutico para la artrosis.

3.4.7. Glucosamina

La glucosamina puede ser también un tratamiento efectivo para la osteoartritis. En la actualidad existen diversos estudios que así lo ponen de manifiesto, pero el grado de evidencia de dichos estudios no llega en ningún caso a ser de Nivel 1 (tabla 3). Por ello, este compuesto podría ser utilizado en aquellos casos en los que el paciente rehúsa tomar el tratamiento farmacológico para esta enfermedad, o bien éste no está dando buen resultado.

3.4.8. Ácidos grasos omega 3

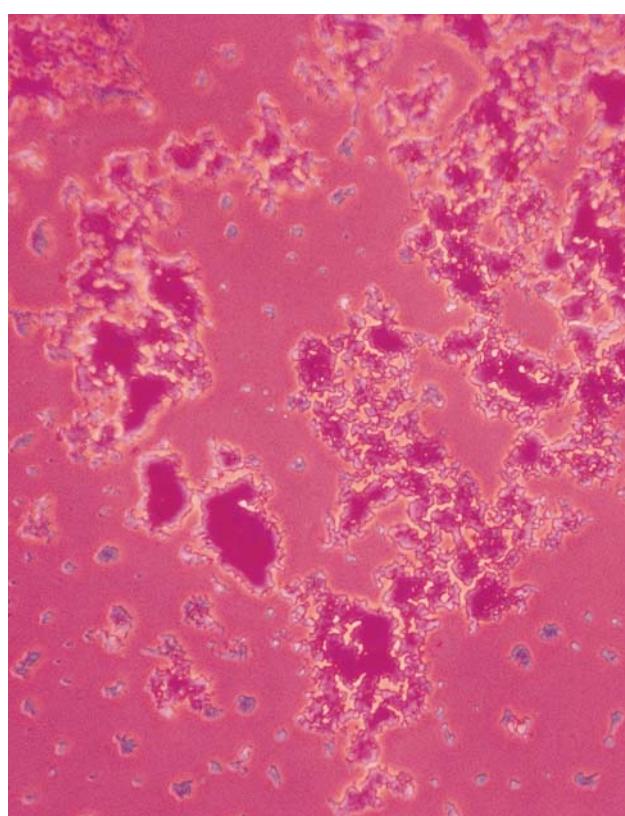
En este apartado están incluidos los aceites de pescado. Tanto los ácidos grasos poliinsaturados como los monoin-saturados parecen resultar útiles en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, así como en la prevención de accidentes cardiovasculares (Grado de recomendación A, tabla 4). Por otro lado, ha sido probada, a través de diversos estudios, su eficacia en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, aunque sin alcanzar un Grado de evidencia de nivel 3 (tabla 3).

En un estudio aleatorio, controlado, doble ciego, realizado en 21 adultos sanos, se ha demostrado que la suplementación con 762 mg de EPA (ácido eicosapentanoico) más DHA (ácido docosahexanoico) durante dos meses, es capaz de ocasionar al final del periodo de intervención un

descenso en la concentración sérica de norepinefrina en el grupo que recibe la suplementación en comparación con el grupo control. Este resultado podría contribuir a explicar los efectos del aceite de pescado para disminuir el riesgo de padecer determinadas enfermedades, así como incidir en el desarrollo de las mismas.

3.4.9. Probióticos

Algunas cepas de bacterias probióticas producen efectos beneficiosos sobre la salud, entre los cuales podemos mencionar, la reducción de la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la interleuquina 6 (IL-6). Además, el crecimiento y desarrollo de estas bacterias en el seno de dicha microflora, así como su interacción con el epitelio intestinal y el sistema inmunológico local, pueden tener una acción preventiva contra el cáncer de colon, al impedir la actuación de algunas sustancias cancerígenas que pudieran estar presentes en la dieta, llegando incluso a inactivar determinados protooncogenes. Se ha observado además que estas bacterias ácido-lácticas son capaces de interrumpir la actuación de las enzimas implicadas en los mecanismos de iniciación del cáncer. A pesar de que cada vez existe más evidencia científica sobre los beneficios que pueden brindar los probióticos, es necesario realizar más investigación sobre todo de tipo aplicada tanto en sujetos sanos como con diversas patologías. De todo ello se habla en el capítulo 4.





3.4.10. Sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEAS)

Aunque muchos estudios, con Nivel 3 de evidencia científica (tabla 3), se han centrado en los efectos que ejerce esta sustancia sobre la salud, los resultados obtenidos son insuficientes para justificar su uso en adultos sanos para cualquier circunstancia (Grado de recomendación D, tabla 4).

3.4.11. Androstenediona

Los datos científicos de los que se dispone hasta la fecha, acerca de la eficacia de esta sustancia como potenciadora del rendimiento, tanto físico como intelectual, así como sobre el mantenimiento del bienestar general, no apoyan la recomendación de su uso. De hecho, algunos estudios han puesto de manifiesto ciertos efectos negativos de la androstenediona sobre el perfil lipídico de las personas que la consumen habitualmente.

Existen otros nutracéuticos cuyos efectos beneficiosos se han descrito en varios estudios y que serán comentados ampliamente en el capítulo 7.

3.4.12. Coenzima Q 10

Esta coenzima tiene efectos beneficiosos sobre cualquier patología que implique desórdenes mitocondriales, así como sobre el fallo cardíaco congestivo. Hasta la fecha no se han comunicado casos de efectos adversos. Respecto a

esta coenzima, también se han descritos efectos preventivos. En este sentido, se ha estudiado la eficacia de esta coenzima en la profilaxis de la migraña en un estudio doble-ciego, controlado con placebo, aleatorio, en 42 pacientes aquejados de esta dolencia. La dosis administrada fue de 100 mg/diarios de Coenzima Q10 durante 4 meses. Los sujetos que recibieron este nutracéutico vieron reducida la frecuencia mensual de los ataques de migraña en un 50% como promedio, frente al grupo placebo, que no sufrió ningún cambio.

3.5. Fuente alimenticia de los nutracéuticos

Todas las sustancias consideradas nutracéuticas se encuentran de forma natural en alimentos vegetales o animales, como ya se indicó en la tabla 2, si bien puede tratarse de nutrientes como tales, o bien de otras sustancias igualmente bioactivas y también presentes en dichos alimentos, como es el caso de la Coenzima Q10 o de los polifenoles.

En la tabla 5 señalamos las diferentes fuentes alimenticias de los nutracéuticos más conocidos, a partir de los cuales se aislan y purifican los nutrientes y/o sustancias bioactivas que ejercen los diferentes efectos fisiológicos. Generalmente, dichas sustancias se preparan en presentaciones farmacéuticas, y no se consumen como alimentos integrantes de la dieta, ni sustituyen a ninguno de ellos, sino que se prescriben como terapia preventiva o curativa.

ALIMENTOS FUNCIONALES

Tabla 5

Nutraceuticos según fuente alimenticia y aplicaciones

NUTRACEUTICO O COMPUESTO BIOACTIVO	FUENTE ALIMENTICIA	APLICACIONES
Antioxidantes fenólicos		
Fenólicos, antocianinas, flavonoides	Uvas, pasas, vino tinto, cerezas, fresas, ajo, espinacas, té, arándanos	Prevención colesterolemia, cáncer, y envejecimiento celular
Antioxidantes-Carotenos y Vitamina A		
β-Carotenos	Zanahoria, mango, papaya	Provitamina A, prevención cáncer, refuerzo inmunológico
Licopenos	Tomate, salsa ketchup, sandía	Previene cáncer próstata, refuerzo inmunológico
Luteína, zeaxantina	Espinacas, hojas de col, maíz amarillo, cereales desayuno	Prevención enfermedad macular, cataratas. Retrasa síntomas rinitis
Antioxidantes Vitamínicos		
Vitamina A	Hígado	Prevención ceguera nocturna y permanente, cáncer, enfermedades cardiovasculares. Refuerzo inmunológico. Mantiene salud epitelios
Vitamina E	Nueces, cacahuetes, almendras, aceite de oliva	Previene ataques corazón, hipercolesterolemia y embolia. Promueve desarrollo cerebral en fetos y niños
Vitamina C	Cítricos, kiwi, piña, brócoli	Poder antiviral. En megadosis, reduce riesgo de cáncer. Mejora salud cerebral y cardiovascular
Antioxidantes: otros		
Selenio	Selenito de sodio, levadura Se-metionina, alimentos enriquecidos con Se-metionina, como huevo, carne y leche	Prevención de todo tipo de cáncer, de enfermedades cardiovasculares y de depresión. Refuerza sistema inmunológico. Reduce incidencia de abortos
Fitosteroles	Nueces y cacahuetes	Prevención enfermedades cardiovasculares
Fibra Dietética		
Fibra dietética insoluble	Granos integrales, arroz integral, salvado de trigo, arroz y maíz. Mayoría de hortalizas y frutas	Mejora salud intestinal. Prevención de estreñimiento, hemorroides y cáncer de colon
Fibra dietética soluble	Frutas, vegetales, avena, inulina, oligosacáridos fructosados, almidón resistente	Prevención de aterosclerosis, ataques cardíacos, embolias cerebrales. Prevención de la diabetes
Inulina	Raíz de achicoria y cereales de desayuno enriquecidos con esta raíz	Mejora absorción de calcio. Mejora sistema inmunológico, baja ligeramente el colesterol. Baja ligeramente la glicemia (ideal para diabéticos)
Aceites, Ácidos Grasos y Fosfolípidos		
Ácidos omega 3	Aceite de pescado y linaza	Prevención de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares
DHA (ácido dihidroxipentaenoico)	Aceite de pescado y algas, huevos enriquecidos con DHA	Esencial para el funcionamiento del cerebro: la mitad de los lípidos de membrana cerebrales son DHA. Mejora desarrollo cerebral en fetos y niños. Previene Alzheimer. Baja colesterol



NUTRACEUTICO O COMPUESTO BIOACTIVO	FUENTE ALIMENTICIA	APLICACIONES
EPA (ácido eicosapentanoico)	Aceite de pescado	Previene ataques al corazón y embolias
Fosfolípidos	Hígado, aceite de oliva, huevo, soja, nueces, piñones	Esencial para mantenimiento membranas celulares y función cerebral. Previene aterosclerosis. Retrasa envejecimiento
Probióticos	Yogurt con probióticos, quesos fermentados	Salud intestinal y prevención de enfermedades diarreicas, cáncer (especialmente de colon)
Fitoestrógenos e isoflavonas	Soja (leche, harina, tofu)	Usado para tratar síndrome postmenopáusico. Previene el cáncer de mama y la osteoporosis
Inositol	Levadura	Esencial para mantenimiento membranas celulares, especialmente en neuronas. Previene ataques de corazón, embolias y osteoporosis
Saponinas	Soja, espinacas y alfalfa	Disminuyen el colesterol sanguíneo y poseen actividad anticancerígena
Colina	Yema de huevo, cacahuetes, hígado	Materia prima para la formación de acetilcolina, principal transmisor de impulsos nerviosos. Ayuda a mantener la salud mental

Fuente: Bernal C. 2005



3.6. Definiciones y diferencias entre nutracéuticos, complementos alimenticios y Alimentos Funcionales

Aunque durante mucho tiempo, y todavía hoy en día, se vienen utilizando de forma indistinta los términos "alimento funcional", "nutracéutico" y "complementos alimenticios", es importante señalar las diferencias que existen entre ellos.

Como se ha indicado en el capítulo 1 de este libro, un alimento funcional es aquel que, en el estado natural en que se consume, ha demostrado aportar al organismo, además de su valor nutricional, determinados efectos específicos sobre la salud, ya sea por contener algún nutriente y/o sustancia bioactiva o por ser añadidos al alimento, confiriéndole su poder beneficioso sobre la salud. En cualquier caso, dichos efectos deben haber quedado demostrados por estudios científicos con suficiente grado de evidencia, como se indica en la tabla 3 del presente capítulo.

Normalmente, el alimento funcional ha de ser tomado como parte de la dieta del individuo, de forma habitual y continuada, para llegar a aportar a la salud los efectos prometidos.

En cambio, los nutracéuticos generalmente se toman como concentrados de determinados nutrientes y se presentan en matriz farmacéutica (comprimidos, píldoras, suspensiones, etc.), de manera que éstos no forman parte de la dieta y no sustituyen la ingesta de ninguna comida del día, sino que ejercen un papel reductor del riesgo de enfermedad, aportando determinados beneficios a la salud. En general, los nutracéuticos se toman durante un tiempo determinado, pero no con la frecuencia y continuidad como se ingieren los Alimentos Funcionales.

Como se indica en el apartado de legislación, en el Real Decreto 1275/2003 del 10 de octubre, los Complementos Alimenticios se definen como "los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal, consistentes en fuentes concentradas de nutrientes y otras sustancias con efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados de manera que permitan una dosificación determinada del producto y que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias".

Los nutracéuticos pueden ser utilizados como complementos alimenticios con el fin de paliar procesos carenciales o para prevenir enfermedades.

Con respecto a los términos nutracéutico y complemento alimenticio se podría decir que su diferenciación consiste fundamentalmente en su modo de empleo. Así, el complemento alimenticio se considera más útil para prevenir o tratar un déficit en general de carácter nutricional, mientras que el nutracéutico se utiliza más para prevenir y tratar alguna patología. Tanto en Europa, debido a que existen leyes relativas a los preparados fitoterapéuticos, como en el Reino Unido, la definición de los complementos alimenticios es menos precisa y muchos preparados a base de extractos vegetales se consideran fármacos (fitofármacos) que requieren un registro y no se venden como complementos alimenticios. Sin embargo, en este sentido el Consejo de Europa está llevando a cabo diversas reuniones con el objeto de diferenciar las características y efectos propios de las plantas y extractos vegetales considerados como parte de los complementos alimenticios de las plantas medicinales, con otro carácter mucho más firme de tratamiento.



3.7. Recomendaciones para el uso general de nutracéuticos

Los nutracéuticos deben ser utilizados de manera racional y bajo prescripción médica. Su uso por automedicación puede traer consecuencias negativas para el paciente. Por otro lado, dado el uso tan extendido de estos productos, los médicos, muy especialmente los de atención primaria, deberían recetarlos en concordancia con las guías médicas basadas en evidencias científicas que se han editado al respecto. Además, sería muy conveniente preguntar a sus pacientes si están tomando ya algunos de estos productos cuando lleguen a la consulta, y advertirles de sus posibles efectos secundarios, interacciones con otros medicamentos convencionales, etc.

En este apartado recogemos algunas de las principales recomendaciones de una guía médica, para la utilización y prescripción de estos productos, emitida por la AACE que se detallan a continuación:

- El médico los debe recomendar solamente cuando los beneficios superen cualquier riesgo.
- Todo médico debe preguntar, al realizar la historia clínica, sobre el consumo de nutracéuticos por parte del paciente.
- Se deben usar nutracéuticos que estén fabricados de forma adecuada por laboratorios acreditados.
- Si un producto no puede ser verificado, entonces no se debe recomendar.
- Si el paciente elige tomarlo, debe hacerlo bajo su propia responsabilidad.
- Las interacciones de los nutracéuticos, los fármacos y los alimentos deben ser conocidas por el médico.
- Si pudiera existir un perjuicio aunque sea potencial del nutracéutico, el producto debe estar contraindicado.
- Si se recomienda un producto nutracéutico, debe dársele un seguimiento por parte del médico.
- Los médicos y el personal de salud deberían recibir educación sobre el uso de nutracéuticos y alimentación dietética, así como formación de postgrado y educación continua para médicos. Esto permitirá el uso prudente y basado en evidencias científicas, a la hora de tomar decisiones sobre su posible recomendación al paciente.
- Se debe investigar más profundamente sobre el producto antes de su recomendación.

3.8. Advertencias y precauciones en el uso y recomendación de nutracéuticos

La fácil disponibilidad con la que cuentan ciertos nutracéuticos, tanto en farmacias como en herbolarios, confiere a su uso un riesgo añadido: se fomenta el auto-diagnóstico y la automedicación, a menudo con sustancias potencialmente peligrosas. Mucha gente cree equivocadamente que "si es natural, es seguro". Por supuesto, esto no es cierto. Si bien los productos nutracéuticos y botánicos tienen en general un menor riesgo de reacciones adversas y efectos secundarios que los fármacos de síntesis química, sería absurdo suponer que se pueden tomar con impunidad. Además, se han de tener en cuenta las interacciones que puedan existir entre el nutracéutico y nutrientes, alimentos, fármacos, alcohol, que es donde precisamente puede existir el riesgo de encontrar algún efecto secundario. De hecho, se ha observado muy a menudo que el paciente no incluye el nutracéutico en el registro de consumo de alimentos, fármacos y complementos, por lo que es difícil para el clínico detectar de inmediato que el problema referido por el paciente tenga que ver con la ingesta de un determinado nutracéutico.

De hecho, estos productos pueden causar reacciones alérgicas u otras reacciones adversas en las personas sensibles y en las que padecen determinadas patologías. Algunos de ellos pueden resultar muy tóxicos cuando se toman en cantidades excesivas o cuando existe un deterioro en algún órgano, como es el caso de los trastornos hepáticos o renales. Otros son peligrosos si se consumen durante el embarazo o durante la lactancia. Igual que ocurre con los fármacos convencionales, es necesario consultar a un profesional de la salud con conocimientos sobre el tema, antes de tomar un producto nutracéutico.

3.9. Legislación sobre nutracéuticos y complementos alimenticios

En la actualidad en España no cuenta con una legislación específica para los productos denominados nutracéuticos. Sin embargo, a nivel Europeo algunos nutracéuticos, son considerados como nuevos alimentos y están regulados por el Reglamento 258/97 de la Comisión de la Comunidad Europea.

Si bien los nutracéuticos son considerados sustancias biológicas con acción terapéutica, otros países han definido leyes concretas respecto a los mismos, es el caso de Japón, país que en el año 1993 aprobó el primer producto nutracéutico a través de su ministerio de salud, y se creó entonces una legislación específica para regular este tipo de producto, los llamados "alimentos para uso específico en la salud", conocidos como FOSHU, acrónimo que procede del inglés: Foods of Specified Health Use. En Japón, todo alimento que anuncie un beneficio nutricional debe

cumplir con esta regulación y las pruebas científicas que ésta establece. Desde entonces se han venido obteniendo y estudiando numerosos productos nutracéuticos, tanto en Estados Unidos como en Europa, aunque no se haya conseguido como en el país predecesor (Japón) una regulación específica para este tipo de productos.

En el caso de los Estados Unidos, los preparados purificados o productos nutracéuticos se pueden considerar como complementos alimenticios, si satisfacen los criterios para ser incluidos en dicha categoría. Los complementos alimenticios pueden contener alegaciones o declaraciones sobre sus efectos, pero únicamente cuando estén relacionados con la deficiencia de nutrientes, funciones estructurales o el bienestar general. Es decir, según la legislación norteamericana, no se puede afirmar que un complemento alimenticio sirva para prevenir o tratar una determinada enfermedad.

Cualquier producto purificado, en el que se haga una declaración precisa respecto a sus efectos sobre una determinada enfermedad, es considerado en Estados Unidos como medicamento. Por otra parte, la FDA o Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos) dispone de una legislación específica para éstos y establece una frontera entre los Alimentos Funcionales, alimentos con efectos preventivos y los denominados nutracéuticos o productos con efectos terapéuticos.

En el caso de Japón, los preparados purificados obtenidos a partir de alimentos (nutracéuticos), en los que se haga una declaración de efectos sobre la salud, son considerados medicamentos desde el punto de vista legal.

En Canadá, no se permiten las alegaciones en relación a efectos sobre la salud en productos alimenticios, a menos que se presente una solicitud al programa de productos terapéuticos, para que el producto sea considerado como un medicamento, con lo que ya estaría dentro de otro grupo de productos distintos de los alimentos y productos alimenticios. No existe una categoría específica para productos nutracéuticos, aunque este término ha sido definido y se están realizando consultas para estudiar la posibilidad de reformar la normativa. Al igual que Estados Unidos y Japón, Canadá considera que las preparaciones purificadas (nutracéuticos), que declaran efectos beneficiosos para la prevención o tratamiento de enfermedades, se consideren medicamentos.

En relación a la legislación Española sobre complementos alimenticios, existen diferentes reales decretos que definen como tal el término "complemento alimenticio" y además enmarcan las normas de su producción y comercialización, entre ellos:

- En el Registro general sanitario de alimentos (RD 1712/1991 del 29 de noviembre) deberán inscribirse las empresas que produzcan, transformen, envasen, almacenen, distribuyan, importen o comercialicen complementos alimenticios.
- En el Real decreto 1334/1999, de 31 de julio, regula el etiquetado, presentación y publicidad de todos los alimentos y productos alimenticios, en el que obviamente se incluyen también a los complementos alimenticios en particular. Estos se comercializarán como "complementos alimenticios" y en su etiquetado, presentación y publicidad no se incluirá ninguna afirmación que declare o sugiera que una dieta equilibrada y variada no aporta las cantidades adecuadas de nutrientes en general. Tampoco se les aplicará la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana, ni se referirá en absoluto a tales propiedades.
- En el Real Decreto 1275/2003 del 10 de octubre, en el cual se establecen los requisitos de composición y etiquetado de los complementos alimenticios. En él se definen como "complementos alimenticios" a los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal, consistentes en fuentes concentradas de nutrientes, o de sustancias con efectos nutricionales o fisiológicos, en forma simple o combinada, comercializados de manera que permitan una dosificación determinada del producto y que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias. Sobre la presentación final de los complementos al consumidor, señala que podrán comercializarse como cápsulas, comprimidos, tabletas, píldoras, grageas, gránulos, sellos, sobres, ampollas bebibles, frascos cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos, siempre que permitan una dosificación determinada del producto.

Además de estas normas, en la etiqueta figurará también la dosis diaria recomendada, la advertencia de no superar esta dosis, la afirmación expresa de que los complementos alimenticios no deben utilizarse como sustituto de una dieta equilibrada y la indicación de mantenerlos fuera del alcance de los niños.

3.10. Plantas medicinales

Durante mucho tiempo, el ser humano ha tratado de curar sus enfermedades con productos o medicinas que no tengan efectos secundarios, de ahí proviene la gran aceptación con que cuentan los llamados productos naturales, por parte de la población en general. En este sentido, las plantas medicinales responden en gran medida a esta necesidad, y cada vez son más utilizadas en los países des-



arrollados del mundo occidental, lo que ha sido por muchos siglos una práctica corriente en la cultura asiática. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre el 70 y el 80% de la población mundial refiere haber utilizado plantas medicinales. Una explicación podría estar relacionada con la amplia divulgación por diferentes medios de comunicación, de los productos herbarios o plantas medicinales, así como por la accesibilidad de tales productos en supermercados, herbolarios y farmacias.

Existen otros factores que intervienen en el aumento del consumo de plantas medicinales. En primer lugar, gracias a Internet, la población general tiene fácil acceso a información sobre los efectos secundarios de los fármacos de

síntesis, pero también por ese mismo medio, se obtiene información sobre "las bondades" de las plantas medicinales, en especial sobre las ventajas, beneficios y los métodos de preparación de las mismas. Otra razón es la facilidad que existe para adquirirlos, en vista de que las plantas medicinales no necesitan receta médica, a diferencia de los productos farmacológicos, que en su mayoría sólo son dispensados bajo receta médica, y con razón, dado que según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, una de cada tres urgencias médicas en España son consecuencia de la automedicación.

No obstante, debe tenerse cuidado con las fuentes de información sobre las plantas medicinales, especialmente en lo que se refiere a los efectos adversos, a la interacción con ciertos principios activos y en general a sus contraindicaciones. Varios estudios señalan que las personas que consumen este tipo de productos, lo hacen sobre todo por recomendación de un amigo o familiar y sin conocimiento del médico. Además, están convencidos de que se trata de sustancias naturales que les van a beneficiar, sin tener en cuenta los perjuicios que puedan causar. En todo caso, es recomendable que el personal médico reciba una formación complementaria sobre estas interacciones medicamentosas.

No todas las plantas pueden ser utilizadas con fines terapéuticos, las que se utilizan con estos fines son definidas como "medicamentos de plantas medicinales" según la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Serán las plantas y sus mezclas, así como sus preparados obtenidos de plantas que se presente como con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva.

En particular, es oportuno señalar que el estudio terapéutico de las plantas se denomina Fitoterapia, una ciencia que incluye dentro de su metodología, además del estudio sobre los componentes activos de cada planta, los procedimientos en su elaboración, conservación y presentación para que mantengan sus propiedades terapéuticas. Es importante resaltar el hecho de que el término de fitoterapia se usa habitualmente en lo que se refiere al uso terapéutico de plantas con una actividad suave o moderada.

En general, las plantas medicinales tienen diferentes grados de potencia según sus principios activos. Se consideran tres niveles de potencia: los muy potentes (hoja de digital), los pocos potentes (manzanilla, espino blanco) y los de potencia intermedia (regaliz, flor de árnica). Los principios activos son los compuestos que ejercen la acción farmacológica, aunque generalmente las plantas medicinales contienen una mezcla de ellos. En la tabla 6 se pueden observar, además de los principios activos, la acción farmacológica y efectos secundarios de algunas plantas medicinales.

ALIMENTOS FUNCIONALES

Tabla 6

Plantas medicinales según sus principios activos, indicaciones y efectos secundarios

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
Albahaca <i>Ocimum basilicum</i>	Estragol, linalol, cineol, eugenol, acetato de linalilo, saponina	Propiedades aperitivas, digestivas, espasmolíticas, ligeramente sedante y en uso externo antiséptico, analgésico	Inapetencia, digestiones lentas, meteorismo, espasmos digestivos, convulsiva, jaquecas, heridas, dolores musculares, eczema	Efecto narcótico a altas dosis, irritación de la mucosa
Alfalfa <i>Medicago sativa</i>	Sales minerales: calcio, hierro, potasio; isoflavonas, vit. C, K, D y E	Hemostática, estrogénica, hipocolesterolímiante, Remineralizante	Anemia, hemorragias, arteriosclerosis, consolidación de fracturas	Lupus eritematoso sistémico, pancitopenia
Anís estrellado <i>Illicium verum Hook</i>	Anetol, felandreno y limoneno, aldehído y cetonas anísicas, cineol, estragol y safrol	Acción carminativa, eupéptica, espasmolítica, antiséptica y anti-diáreico	Gastroenteritis, meteorismo, espasmos digestivos, catarros, bronquitis	A dosis elevada puede causar efecto narcótico
Cola de caballo <i>Equisetum arvense</i>	Sales de sílice, potasio, magnesio y aluminio, saponósidos, trazas de alcaloides, vit C, resina	Antirreumático, antiañémico, aumenta las defensas inespecíficas del organismo, diurético, hemostático y cicatrizante	En caso de fatiga y convalecencia, anemia, fracturas, reumatismo, hiperuricemia, oliguria, cistitis, metrorragias, dismenorreas, hematurias, hemorroides, úlceras gastroduodenales	Neuro y nefrotóxico, disturbios nerviosos
<i>Equinacea Echinacea angustifolia D.C.</i>	Equinaceína, equinacosido, resina, polisacáridos, derivados pirrolizidínicos	Bacteriostática, antitérmica, activadora de los leucocitos, antiviral, sialogogo, diaforético	Profilaxis y tratamiento del resfriado común, abscesos dentarios, quemaduras, heridas, acné, inflamaciones y úlceras dérmicas	Aumento de salivación
Eucalipto <i>Eucalyptus globulus labil</i>	Cineol o eucaliptol, aldehídos, alfa-pinenos, piperitona, resina, flavona, eucaliptina	Antiséptica, sobre todo en vías respiratorias, expectorante, balsámica y anticatarral, hipoglucemiante y antihelmínico, antiséptico y cicatrizante en uso externo	Faringitis, asma, sinusitis, catarros, diabetes ligeras, heridas	A dosis alta puede producir gastroenteritis, hematuria, bronco espasmo
Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i>	Compuestos flavónicos, biflavonas, lactonas terpénicas	Vasodilatador cerebral y periférico, protector capilar, antivaricoso, venotónico, antiagregante plaquetario, diurético	Varices, hemorroides, fragilidad capilar, flebitis, tromboflebitis, hipertensión arterial, prevención del tromboembolismo	
Ginseng <i>Panax ginseng</i>	Vitaminas del grupo B y C, saponinas, triterpénicas, ginsenosídos panaxósidos A, B, C, D, E y F y sustancias no definidas con actividades estrogénicas	Acción "adaptógena", estimulando el Sistema Nervioso Central, como tónico general, incrementa la resistencia inespecífica a enfermedades, acción antiestrés. Además es hipocolesterolímiante, leve hipoglucemiante, y tónico cardiaco. Se le considera afrodisíaco	Astenia, estrés, anemia, fatiga física y psíquica, inmunodeficiencias, hipercolesterolemia, diabetes leve, disminución de la libido por estrés, hipotensión arterial y bradicardia	"Síndrome del abuso del ginseng", hipertensión arterial, nerviosismo, insomnio, urticarias, diarreas matutinas, hiperestrogenismo (mastalgia, metrorragias)

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
Hidrocotile <i>Hydrocotyle asiatica</i>	Derivados triterpénicos	Acción tónica general y cicatrizante, al estimular la activación de fibroblastos	Lesiones cutáneas: heridas, úlceras, ecemas, eritema, cervicitis, vulvovaginitis	Trastornos digestivos
Hiedra <i>Hedera helix</i>	Compuestos polifenólicos, saponinas,	Acción vasoconstrictora, espasmolítica y expectorante	Tos espasmódica, dismenorrea, bronquitis, asma, reumatismo, gota, cicatrización de heridas, úlceras, preventión y tratamiento de estrías dérmicas	Capacidad hemolítica, trastornos nerviosos, trastornos digestivos, puede ser abortiva
Hierbabuena <i>Mentha x verticillata</i>	Acetato de mentilo	Corrector organoléptico, aromatizante, refrescante, aperitiva, digestiva antiinfiamatoria, ligeramente laxante	Corrección organoléptica, inapetencia, meteorismo, dispesias, disquinesias biliares, estreñimiento, migrañas	Usar la esencia con precaución, por la posibilidad de dar alergia sobre todo en forma de bronco-espasmo
Hipérico <i>Hypericum Perforatum</i>	Pineno e hidrocarburos, sesquiterpénicos, hipericina, flavonoides	Antiséptica, astringente, espasmolítico, acción vitamínica P (vasoprotectora y venotónica), acción sedante antidepresiva	Ansiedad, depresión, terrores nocturnos, enuresis, espasmos gastrointestinales, asma, úlceras gastrointestinales, diarreas	Fotosensibilización, eritema, quemaduras, ulceraciones cutáneas
Jengibre <i>Zingiber officinale Roscoe</i>	Derivados monoterpenicos y sesquiterpénicos, oleoresinas, principios picantes fenólicos y cetónicos	Aperitivo, estimulante del apetito y las secreciones gastro-biliares, antiemético, antiséptico, antipirético, antitusígeno, anticonvulsivante, estimulante del peristaltismo intestinal, analéptico respiratorio y cardíaco	Gripes, faringitis, rinitis, anginas, digestión lenta, meteorismo, úlceras gástricas, vértigo y mareo, hiperemesis gravídica, dolores reumáticos, diarreas	
Llantén Mayor <i>Plantago major</i>	Mucílagos, heterósidos	Demulcente, antiinflamatorio, antitusígeno, balsámico, astringente, antibacteriano, cicatrizante, antipruriginoso	Faringitis, traqueitis, bronquitis, asma, gastritis, diarreas, úlceras gastrointestinales, reumatismo, gingivitis, conjuntivitis, herpes	
Manzanilla <i>Matricaria chamomilla</i>	Camazuleno, alfa-bisabolol, farnesol, flavonoides, cumarinas, sales minerales	Antiinflamatoria, antimicrobiana, carminativa, espasmolítica, antiulcerosa, ligeramente sedante, aperitiva, digestiva	Gastritis, inapetencias, náuseas, vómitos, indigestiones, meteorismo, colitis, nerviosismo e insomnio, cefaleas, bronquitis crónica, asma, dismenorrea, conjuntivitis, eczema, vaginitis	La planta fresca puede producir dermatitis de contacto

ALIMENTOS FUNCIONALES

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	INDICACIONES	EFFECTOS SECUNDARIOS
Mejorana <i>Origanum majorana</i>	Terpineol, contimol, carvacrol e hidrocarburos terpénicos, ácidos fenólicos, flavonoides, hidroquinona	Espasmolítica, sedante, hipotensora, digestiva, carminativa, actividad bactericida, diurética, antiséptica urinaria, analgésica y cicatrizante por vía tópica	Ansiedad, hipertensión, jaquecas, espasmos gastrointestinales, asma bronquial, migraña, digestiones lentas, dolores reumáticos, coriza, sinusitis, herpes y heridas	A dosis alta puede ser estupefaciente. Usar con precaución sobre todo en niños, posible irritación de la mucosa
Mirto <i>Myrtus communis</i>	Taninos, mirtol, eucaliptol, cineol, pineno, canfeno, floroglucinolos complejos, resinas	Astringentes, acción antiséptica y antibiótica comparable a la penicilina y estreptomicina frente a gérmenes Gram positivos, además es expectorante, hemostático, digestivo y ligeramente sedante	Afecciones respiratorias: asma, bronquitis, enfisema pulmonar, rinitis, sinusitis. Afecciones urinarias: cistitis, pielonefritis, prostatitis, uretritis, otitis, vaginitis y hemorroides	Reacciones alérgicas con la presentación tópica
Ortiga Mayor <i>Urtica dioica</i>	Raíces: tanino Hojas: clorofila, sales minerales, ácidos orgánicos, provitamina A, colina, histamina	Raíces: propiedades astringentes, Hojas: reconstituyente, remineralizante, acción diurética, hemostática, antidiabética. En forma tópica: astringente	Como diurético, urolitiasis, nefritis, hiperuricemia, prostatitis, gota, reumatismo, obesidad, diabetes, anemia, raquitismo, hematuria, úlceras gastroduodenales, diarreas, dermatitis seborreica, estomatitis, faringitis y vaginitis	Irritación, urticaria
Poleo-Menta <i>Mentha pulegium</i>	Pulegona, mentona, isomentona, piperitenona	Estimulante del apetito, y de la digestión, espasmolítico, antiséptico, colagogo, carminativo	Inapetencia, digestiones lentas, espasmos digestivos, meteorismo, disquinesia biliar, colelitiasis, jaquecas, heridas	No usar en menores de 2 años (puede ocasionar depresión cardiorrespiratoria)
Té <i>Thea sinensis</i>	Sales minerales, ácidos orgánicos, trazas de aceite esencial, derivados polifenoles: flavonoides, taninos catéquicos, bases xánticas: cafeínas, teofilina, teobromina. Vitaminas C, B, enzima teasa	Estimulante del sistema nervioso central, inhibidor del sueño, reductor de la sensación de fatiga. Acción inotrópica positiva, aumentan la frecuencia y el gasto cardiaco. Relajación de la musculatura lisa a nivel bronquial, uretral y de las vías biliares. Son diuréticas. Acción venotónica y vasoprotectora. Astringente e hipolipemiante	Fatiga física y psíquica, diarreas, bronquitis, asma	Nerviosismo, insomnio, taquicardia, extrasístoles, poliúria, náuseas, vómitos



ALIMENTOS NUTRACÉUTICOS, DIETÉTICOS Y PLANTAS MEDICINALES

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	INDICACIONES	EFEKTOS SECUNDARIOS
Tilo Común <i>Tilia platyphyllos Scop</i>	Mucílago, flavonoides, taninos	Sedante, espasmolítico, diurético, demulcente, coronariodilatadora, hipotensora, antimigraña	Ansiedad, insomnio, resfriados, tos irritativa, asma, indigestiones, hipertensión, preventión del tromboembolismo, migraña, espasmos digestivos	
Tomillo <i>Thymus vulgaris</i>	Timol, carvacrol, geraniol, terpineol, linalo, flavonoides, ácidos fenólicos	Tonificantes, estimulante del apetito, eupépticas, espasmolíticas, expectorantes, antisépticas, antihelminticas y antifúngicas. Además acción diurética	Afecciones respiratorias: gripes, faringitis, asma. Digestivas: disquinesia biliar, gastritis, digestiones lentas. Parasitos, astenia, cistitis, uretritis, vaginitis, conjuntivitis, alopecia, dolores dentales, convulsiones	En niños se pueden presentar reacciones alérgicas, fenómenos convulsivos. Toxicidad hepática, tireotoxicosis
Valeriana <i>Valeriana officinalis</i>	Esteres y alcoholes, eugenol, terpenos y sesquiterpenos, alcaloides	Equilibrador del sistema nervioso, espasmolítica, sedante, hipnótica, ligeramente hipotensora y anticonvulsiva	Ansiedad, insomnio, taquicardia, depresión, hipertensión arterial, cefalea, colon irritable, espasmos digestivos. Coadyuvante en el tratamiento de convulsiones infantiles y epilepsia, dismenorrea, trastornos del clima-rio, asma nerviosa	Crea dependencia, puede producir gran inquietud durante el sueño
Zarzaparrilla <i>Smilax aspera</i>	Almidón, colina, sales minerales, saponinas, fitoesteroles	Diurética, sudorífica, laxante suave, hipolipemiant	Oliguria, cistitis, nefritis, litiasis, hiperuricemia, hiperlipemia, coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión, reumatismo, gota, acné y eczema	Gastroenteritis a dosis elevadas

Fuente: Arteche García A y col. 1994



La población que es consumidora de estos productos, generalmente es aquella que padece alguna afección crónica y que no ha visto mejoría con fármacos convencionales. Los consumen también personas que quieren prevenir enfermedades y desean mantener una buena salud. En Estados Unidos, las plantas medicinales más vendidas son: Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Equinácea (*Echinacea angustifolia*), Ajo (*Allium sativum*), Ginseng (*Panax ginseng*), Soja (*Gentiana lutea*), Sabal (*Serenoa repens*), Hipérico (*Hypericum perforatum*), Valeriana (*Valeriana officinalis*), Arándano (*Vaccinium macrocarpon*).

68

Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que las plantas medicinales más consumidas en Irlanda por los niños son la equinácea y el árnica. En una población de embarazadas en Noruega se ha encontrado que las hierbas más usadas son equinácea, camomila y arándanos; además el 39% de esta población ingiere hierbas consideradas peligrosas y fármacos sin haber obtenido previamente información sobre su seguridad para el embarazo. A partir de estos estudios, se puede constatar que una de las plantas medicinales más consumidas es la equinácea, planta que, según el Vademécum de Fitoterapia, tiene acción bacteriostática, antipirética, activadora de leucocitos y antiviral (ver tabla 6). Por otro lado, cabe señalar el alto porcentaje de embarazadas que consumen plantas no seguras, poniendo en riesgo la salud del feto, de ahí la importancia de educar a la mujer embarazada y a la población en general, sobre las ventajas y desventajas del uso de estas plantas. Así, el médico debe tener presente a la hora de prescribir plantas medicinales, que existe una población susceptible de padecer más efectos secundarios e interacciones con otras drogas, como es el caso de los niños, los ancianos, las embarazadas, las mujeres lactantes, y los pacientes con problemas hepáticos o renales.

En España hay diversas regulaciones sobre las plantas medicinales. La Orden del 3 octubre de 1973 (BOE núm.

247, de 15 de octubre) establece la lista de especies vegetales que no necesitan registro y que son de venta libre, igualmente la Agencia Española del Medicamento establece un registro especial de preparados con especies vegetales. La Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE núm.178, de 27 de julio de 2006), aunque todavía se espera el real decreto que regule los medicamentos a base de plantas. Sobre el mismo tema existe una propuesta del parlamento europeo y del consejo de la unión europea aún pendiente de aprobación (Directiva 2001/83/CE).

3.10.1. Aplicaciones

Las plantas medicinales tienen una amplia aplicación en las diferentes especialidades médicas: cardiología, dermatología, endocrinología, ginecología, gastroenterología, hematología, inmunología, neurología, psiquiatría, oftalmología, neumología, alergología, otorrinolaringología, y en patologías como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), el cáncer, en enfermedades del sistema linfático, del sistema urinario, en infecciones, etc. (ver tablas 6 y 7). En general, las plantas medicinales se usan en problemas tan leves y frecuentes como gripes y procesos virales y en problemas de salud más complejos, como la depresión, la angina de pecho, etc. A diferencia de los fármacos de síntesis, que son dirigidos hacia una determinada enfermedad o un órgano específico, la mayoría de los productos nutracéuticos y las plantas medicinales se consideran como panacea para una diversidad amplia de dolencias. Por ejemplo, el Ginseng (*Panax ginseng*) se suele utilizar para estimular la inmunidad, contrarrestar el estrés y la fatiga, el asma, los trastornos digestivos y estimular el rendimiento sexual, entre otras funciones. Es importante tener presente que, existen también problemas de salud que por sus características clínicas y su gravedad deben ser tratados con fármacos convencionales o de síntesis química.

Tabla 7

Usos más frecuentes de las plantas medicinales

PLANTA MEDICINAL	MOMBRE CIENTÍFICO	USOS
Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i>	Problemas de la memoria, demencia, zumbido, claudicación intermitente, posiblemente glaucoma
Hipérico	<i>Hypericum perforatum</i>	Depresión, múltiples desórdenes depresivos
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Estimulación del sistema nervioso central, fatiga
Equinácea	<i>Echinacea angustifolia, E. pallida, E. purpurea</i>	Heridas, quemaduras, úlceras externas
Sabal	<i>Serenoa repens</i>	Problemas gastrointestinales, problemas de libido, hiperplasia prostática benigna
Kava	<i>Piper methysticum</i>	Ansiolítico, insomnio
Matricaria	<i>Tanacetum parthenium</i>	Tratamiento de la migraña
Ajo	<i>Allium sativum</i>	Tratamiento de la hipertensión, hiperlipoproteinemia, procesos inflamatorios
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Insomnio, sedativo, espasmolítico
Espino Albar	<i>Crataegus species (e.g. C. oxyacantha, C. monogyna)</i>	Angina de pecho
Canabinoides	<i>Cannabis sativa</i>	Analgesico
Yohimbe	<i>Pausinystalia yohimbe</i>	Disfunción erectil
Varios		Enfermedades de transmisión sexual, incluido VIH

Fuente: Woodward KN. 2005

3.10.2. Eficacia de las plantas medicinales

Existen estudios que destacan los efectos beneficiosos de algunas plantas sobre determinadas patologías. Como se resumen en las tablas 6 y 7, se puede apreciar que las plantas medicinales pueden mejorar patologías de la piel tipo micosis, infecciosas como la malaria, enfermedades cardíacas, problemas de inmunodepresión y problemas depresivos.

Aunque muchos de esos trabajos demuestran resultados favorables con respecto a los beneficios de las plantas medicinales, igualmente muchas plantas medicinales son utilizadas sin que haya suficiente información científica que demuestre la fiabilidad de estos beneficios. En este sentido, se ha señalado que la mayoría de las plantas medicinales no se han sometido a ensayos clínicos rigurosos. Por otro lado, la carencia de estandarización y regulación de muchas plantas medicinales complica las pruebas de su utilidad clínica. Por ello, las plantas medicinales deben ser utilizadas, siempre y cuando lo indique el personal sanitario que tenga información completa sobre dichos productos.

A pesar de que en la literatura científica se encuentran resultados prometedores a nivel de la eficacia de muchas plantas medicinales y que el estudio de éstas ha contribuido en gran medida al desarrollo de la medicina, a nivel

de la investigación de plantas medicinales, todavía hay muchos factores que hay que definir con respecto a los productos activos, las dosis, la eficacia, los efectos secundarios, los mecanismos de acción, la interacción medicamentosa y la especificidad terapéutica de cada uno de estos productos.

3.10.3. Efectos secundarios

Al igual que los medicamentos convencionales, las plantas medicinales también pueden dar origen a reacciones secundarias, que a veces pueden ser graves, como por ejemplo la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida del paciente. Los efectos secundarios pueden llegar a afectar diversos órganos y sistemas, poniendo en riesgo la salud del individuo. En una revisión realizada sobre estudios en los que se detectan efectos adversos, se describen como los más comunes: dermatitis, hemorragia intracerebral, anafilaxia, colestasis, nefrotoxicidad, hepatitis, ginecomastia, síndrome de Fanconi, etc. En la tabla 8 se muestran algunas plantas medicinales y las reacciones adversas que se presentan con más frecuencia. Dentro de las reacciones más graves, destacan las originadas por dos plantas en particular: la equinácea, que puede llegar a producir anafilaxis, y la efedra, que puede incluso producir la muerte. Cabe resaltar que, durante un periodo de 4 años la FDA recibió en Estados Unidos unos 800 informes de efectos adversos debido a esta última planta.

Por ello, es muy importante que el profesional de la salud que prescribe el producto esté bien informado sobre los principios activos de estos productos y sus efectos adversos. Igualmente, estos profesionales deben preguntar al paciente sobre la ingesta de otros medicamentos o fármacos de síntesis química que puedan interaccionar con las plantas medicinales y potenciar su toxicidad. Por otro lado, es competencia del personal de salud educar al paciente para evitar la automedicación y sus consecuencias en ocasiones perjudiciales.



Tabla 8

Reacciones adversas a drogas asociadas comúnmente a algunas plantas medicinales

PLANTA MEDICINAL	REACCIONES ADVERSAS DE LA DROGA
Ginkgo	Tiempo de coagulación prolongado, contusiones, claudicación intermitente, sangría postoperatoria prolongada, hemorragia, hematoma intracerebral/subaracnoidea, hemorragia/subdural, disturbios gástricos, arritmias ventriculares, ataques epilépticos
Hipérico	Manía, hipomanía, fototoxicidad, dermatitis de contacto, inducción de colapso cardiovascular, inducción del metabolismo del tacrolimus
Efedra	Taquicardia, hipertensión, psicosis, infarto del miocardio, muerte
Kava	La somnolencia, hepatitis, hepatotoxicidad, potenciación de los efectos de otros sedativos, efectos extrapiramidales, dermopatías, adicción. El Kavismo se considera solamente en los habitantes del Pacífico del Sur, quienes ingieren dosis por lo menos cien veces superior a la dosis recomendada
Equinacea	Anafilaxia, asma, dolores de cabeza, disturbios gastrointestinales, hepatitis
Valeriana	Dolor de cabeza, vértigos, disfunción cardíaca, fallo hepático
Sabal	Libido disminuida, dolor de cabeza, hipertensión, náusea, retención de orina
Ginseng	Alucinaciones, esquizofrenia, sangrado vaginal, síndrome de Stevens-Johnson
Terapia con hierbas chinas, <i>Thundergod vine, Tripterygium wilfordii</i>	Fallo ovárica reversible, daño del miocardio y renal
Germander (<i>Teucrium chamaedrys</i>)	Hepatotoxicidad, cirrosis
Ajo	Hipoglicemia, tiempo de coagulación prolongado
Regaliz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Parálisis hipocalemia, efectos fitoestrogénicos
Dong quai (<i>Angelica S</i>), Vulneraria (<i>Anthyllium vulneraria</i>) y Alfalfa (<i>Medicago sativa</i>)	Efectos fitoestrogénicos

Fuente: Woodward KN. 2005

3.10.4. Interacciones con algunas drogas

Las plantas medicinales, a pesar de ser de fuente natural, pueden interactuar con otros medicamentos que se estén consumiendo en el momento. Por lo tanto, no deben ser consumidas sin vigilancia médica y deben prescribirse tomando en cuenta el riesgo/beneficio de su utilización. En la tabla 9 se señalan las interacciones de algunas plantas medicinales con algunas drogas de uso común en las diferentes especialidades médicas. Allí se observa que, una de las plantas medicinales que más interacciones tiene con otras drogas es el Hipérico (*Hypericum perforatum*), pudiendo tener interacciones con los anticonceptivos orales, la ciclosporina, y el paroxetina. Otras interacciones entre las plantas medicinales y medicamentos a los que hay que prestar atención son la salvia (*Salvia miltiorrhiza*) y el ginseng (*Panax ginseng*) con la warfarina, Hierba de San Benito (*Geum chiloense*) con la ciclosporina, el Ginkgo (*Ginkgo biloba*) con la tiazida y el ajo (*Allium sativum*) con el paracetamol.



Tabla 9

Algunas interacciones planta medicinal/medicamentos

PLANTA MEDICINAL	MEDICAMENTOS	COMENTARIOS
Ajo	Ritonavir Saquinavir Clorpropamida (para diabetes mellitus)	Toxicidad gastrointestinal Alteración del metabolismo de drogas Hipoglícemia debido al efecto aditivo de concentraciones de glucosa
Kava	Alprazolam/cimetidina /terazosina Analgésicos opioides	Desorientación y letargo Depresión del sistema nervioso central aumentado
Kava (<i>piper spp</i>)	Teofilinas	Toxicidad aumentada de las drogas por aumento de la biodisponibilidad
Regaliz	Prednisolona Anticonceptivo oral Digitálicos Ciclosporina	Aumento de la concentración del plasma Hipertensión, edema, hipercalemia Toxicidad digitalica Concentración disminuida de la droga en el suero
Angélica sinensis	Warfarina	Tiempo de coagulación aumentado, las hierbas son inhibidoras de la ciclooxigenasa (COX)
Yohimbe	Antidepresivo tricíclico	Hipertensión
Ginseng	Warfarina Phenelzine	Tiempo de coagulación aumentado, las hierbas tienen actividad antiepileptica Síntomas maniacos
Kava	Alprazolam	Letargo y desorientación
Hipérico	Ciclosporina Paroxetina Anticonceptivo Oral	Disminución de ciclosporina en el plasma debido al aumento del metabolismo de la isoenzima del citocromo P450. Aumento de letargo, probablemente debido a efectos aditivos. Hemorragias debido al aumento del metabolismo por la isoenzima del citocromo P450. Hipérico es uno de los medicamentos más comunes que producen interacción droga/hierba.
Alfalfa	Ciclosporina	Inmunoestimulación que conduce al rechazo de injerto

A continuación se presentan tres listas de algunas plantas medicinales, 1) con toxicidad reconocida, 2) con toxicidad demostrada a dosis elevada y, por último, 3) que pueden ser seguras, pero que sus beneficios sobre la salud no han sido demostrados:

1. Plantas medicinales con toxicidad reconocida:

- Pie de paloma (*Alkanna*)**
- Borraja (*Borago officinalis*)**
- Chaparral (*Larrea tridentata*)**
- Tusilago (Tussilago fárfara)**
- Consuelda (*Symphytum officinale* y *S. Uplandicum*)**
- Dong Quai (*Angelica polymorpha*)
- Cineraria (*Senecio cineraria*)**
- Efedra o Ma Huang (*Ephedra sinica*)
- Nomeolvides (*Myosotis arvensis*)**
- Camedrio (*Teucrium chamaedrys*)**
- Hierba cana (*Senecio vulgaris*)**
- Eupatorio (*Eupatorium cannabinum*)**
- Lúpulo (*Humulus lupulus*)
- Jin Bu Huan (*Lycopodium seratum*)
- Senecio aureo (*Sencenio aureus* y *S. nemorensis*)**
- Muérdago (*Phoradendron leucarpum* y *Viscum album*)
- Efedra de Nevada o té Morón (*Ephedra nevadensis*)
- Paleo (*Mentha pulegium*)**
- Petasita (*Petasites hybridus*)**
- Fitolaca (*Phytolacca americana*)
- Senecio jacobeo (*Senecio jacoboea*)**
- Ruda (*Ruta graveolens*)
- Sasafrás (*Sassafrass albidum*)

● Calvarias (*Scutellaria lateriflora*)**

● Yohimbe (*Pausinystalia yohimbre*)

** Hepatotoxicidad potencial.

2. Plantas medicinales con toxicidad demostrada a dosis elevadas (también probablemente tóxicas a dosis bajas):

- Arándano alpino (*Vaccinium vitis-idaea*)
- Cayena (*Capiscum annum*)
- Hierba del mercurio (*Mercuriales annual*)
- Schisandra (*Schisandra chinensis*)
- Melilototo (*Melilotus officinales*)
- Cumaru (*Diepteryx odorata*)
- Flor del espino (*Epigaea repens*)
- Hamamelis o avellana de bruja (*Hamamelis virginiana*)
- Aspérula (*Galium oderata*)
- Uva ursi (*Uva ursi scostaphylos*)

3. Plantas medicinales que pueden ser seguras (Beneficios sobre la salud no demostrados):

- Alcachofa (*Cynara scolymus*)
- Amapola California (*Eschscholtzia californica*)
- Camomila (*Matricaria chamomilla*)
- Diente de León (*Taraxacum officinale*)
- Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*). No recomendado durante un periodo prolongado, especialmente en personas con hipertensión arterial.
- Maitake (*Grifloa frondosa*)
- Cardo marino (*Silybum Marianum*)
- Menta (*Mentha piperita*)
- Romero (*Rosemarinus officinalis*)

3.11. Conclusiones

Existe actualmente una gran variedad de productos nutracéuticos y complementos alimenticios que tienen cada vez más aceptación entre los consumidores. Esto puede explicarse por el hecho de que prevalece una creencia generalizada en el sentido de que "todo lo natural es mejor" y eso es la causa de que muchas personas se inclinen a consumir nutracéuticos y complementos alimenticios, en lugar de medicamentos convencionales de síntesis química. Los nutracéuticos de probada eficacia vienen siendo utilizados en una amplia variedad de problemas de salud, por lo que su prescripción debe hacerse bajo supervisión médica.

Los numerosos éxitos demostrados de muchos de estos productos hacen que la industria farmacéutica esté apostando fuertemente por su producción. A pesar de todo lo mencionado, gran parte de los nutracéuticos tienen todavía que ser estudiados en mayor profundidad, para constatar sus beneficios y efectos adversos, prestando especial atención sobre los más utilizados y los menos conocidos. Existen evidencias científicas que prueban la efectividad de los nutracéuticos; por el contrario, existen también

estudios que hablan sobre los posibles efectos secundarios y la potencial toxicidad de algunos de ellos, sobre todo cuando aparecen interacciones con otros medicamentos.

Para avanzar hacia una utilización más segura de los productos nutracéuticos, es imprescindible fomentar más la investigación sobre ellos y es necesario también que se fomente su uso bajo prescripción médica.

Las plantas medicinales son productos naturales, de los que existe una gran variedad. Habitualmente no se consideran sus efectos secundarios e interacciones, tanto por falta de información de los consumidores, como de formación por parte del personal médico. Por tanto, son productos que aunque potencialmente pueden ser beneficiosos, también pueden entrañar verdaderos e importantes riesgos para la salud a tener en cuenta y evaluar. Así, aunque las plantas medicinales podrían ser una alternativa para tratar ciertos padecimientos de nivel leve, moderado o de carácter crónico, siempre deben ser prescritos por un médico bien informado al respecto y que tenga en cuenta los riesgos/beneficios de forma individualizada para cada paciente.





3.12. Bibliografía

- Arteche García A, Güeneche Salazar JI, Uriarte Uribe C, Vanaclotxa Vanaclotxa B. Fitoterapia. Vademeum de prescripción plantas medicinales. 2^a ed. Asociación Española de Médicos Naturistas. Colegio Oficial de Médicos de Vizcaya. Publicaciones y Documentación; 1994.
- Bennett J, Brown CM. Use of herbal remedies by patients in a health maintenance organization. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2000; 40(3): 353-358.
- Cacabelos R. Farmacogenómica y Nutracéutica. Progreso Científico y Desarrollo Farmacéutico. Coruña: Fundación Ebiotec; 2004; 13-46
- Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere.* 2003; 52(9): 1361-1371.
- Crowe S, Lyons B. Herbal medicine used by children presenting for ambulatory anesthesia and surgery. *Pediatric Anesthesia.* 2004. 14(11): 916-919.
- Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Sawazaki S, Tanouchi M, et al. Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition.* 2005;21(6):705-710.
- Hardy G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. *Nutrition.* 2000; 16(7-8): 688-689.
- Jeffrey I, Mechanick MD. American association of clinical endocrinologist's medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. AACE Nutrition Guidelines Task Force. *Endocrine Practice.* 2003; 9(5): 417-470.
- Kalra EK, Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS Pharm. Sci.* 2003; 5(3):E25.
- Nordeng H, Havnen G.C. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004; 13(6): 371-380.

- Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005; 64(4):713-715.
- Sato T, Miyata G. The nutraceutical benefit, part I: green tea. *Nutrition*. 2000; 16(4): 315-317.
- Vidal Casero MC. El desarrollo de la legislación sobre plantas medicinales en la comunidad económica europea y su incorporación en el ordenamiento jurídico español. Su problemática. *DS*. 2003; 11(1): 85-107.
- Woodward KN. Adverse effects of homeopathic and herbal remedies. *Human & Experimental Toxicology*. 2005; 24(5): 219 -233.
- Woolf AD. Herbal remedies and children: do they work? Are they harmful? *Pediatrics*. 2003; 112(1-2): 240-246.

3.13. Enlaces web de interés

- Bernal C. Alimentos Funcionales. Revista Digital de Postgrado, Investigación y Extensión del Campus de Monterrey. N° 70. Abril de 2005. Disponible en: <http://www.mty.items.mx/die/ddre/transferencia>.
- Boletín Oficial del Estado: <http://www.boe.es>
- Center of Food Safety and Applied Nutrition. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/supplmnt.html>
- International Bibliographic Information on Dietary Supplements (IBIDS) <http://ods.od.nih.gov/showpage.aspx?pageid=48>

4. ALIMENTOS PREBIÓTICOS



• Francisco Guarner.

Unidad de Investigación de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.



4.1. Funciones de la microbiota. 4.2. Funciones metabólicas. 4.3. Funciones de protección. 4.4. Funciones tróficas. 4.5. Relaciones entre anfitrión y microbiota. 4.6. Alimentos prebióticos: el concepto. 4.7. Efecto de los prebióticos en fisiología. 4.8. Prebióticos en la prevención de infecciones. 4.9. Prebióticos y modulación del sistema inmune intestinal. 4.10. Prebióticos y cáncer colorrectal. 4.11 Conclusiones. 4.12. Bibliografía.

4. ALIMENTOS PREBIÓTICOS

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, pero también virus, levaduras y arqueas, que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino. El término «microflora» o «microbiota» hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. La microbiota intestinal es el término que define al ecosistema microbiano del intestino, que incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo. Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se ingieren continuamente a través de alimentos, bebidas, etc.

La mayor parte de las bacterias que integran la microbiota humana se albergan en el colon. En el intestino grueso, el tiempo de tránsito es lento lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas. Así, el intestino grueso está densamente poblado, fundamentalmente por microorganismos anaerobios, de modo que la concentración de bacterias alcanza densidades máximas de alrededor de 10^{12} unidades por gramo de contenido (similar a la de las colonias que crecen en cultivo de laboratorio en condiciones óptimas). Se habla de que la población microbiana del colon incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas.

La gran biodiversidad de especies dentro del ecosistema intestinal facilita la vida y el desarrollo del conjunto, que incluye no sólo a las comunidades bacterianas sino también al anfitrión humano. Para muchas especies bacterianas el conjunto es imprescindible para su proliferación y desarrollo. Para el individuo anfitrión, la presencia de la microflora bacteriana no es imprescindible para la vida, pero sí tiene un impacto importante en su fisiología. Los mamíferos criados bajo condiciones estrictas de asepsia, no adquieren su flora natural y tienen un desarrollo anormal: hay deficiencias en el aparato digestivo (pared intestinal atrófica y motilidad alterada), metabolismo de bajo grado (corazón, pulmones e hígado de bajo peso, con gasto cardíaco bajo, baja temperatura corporal y cifras elevadas de colesterol en sangre), y sistema inmune inmaduro (niveles bajos de gamma-globulinas, sistema linfático atrófico, número de linfocitos muy reducido, etc.).

Se habla de simbiosis cuando la relación entre dos o más especies vivas conlleva beneficios para al menos una de ellas sin que exista perjuicio para ninguna de las otras. La relación del anfitrión con su flora es de simbiosis: el anfitrión proporciona espacio y nutrición (muchas espe-

cies bacterianas no son cultivables en el laboratorio, y sólo encuentran su hábitat adecuado en el ecosistema intestinal), y la microbiota contribuye de modo importante a la fisiología del anfitrión.

4.1. Funciones de la microbiota

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microbiota intestinal:

- Funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la flora, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción del hierro y del calcio en el colon;
- Funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno,
- Funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

4.2. Funciones metabólicas

Las funciones metabólicas de la flora entérica consisten en la fermentación de los sustratos dietéticos no digeribles y el moco endógeno. La diversidad génica entre las comunidades microbianas proporciona una variedad de enzimas y vías bioquímicas que son distintas de los propios recursos constitutivos del anfitrión. La fermentación de los hidratos de carbono es una importante fuente de energía en el colon para la proliferación bacteriana y produce ácidos grasos de cadena corta que el anfitrión puede absorber. Esto se traduce en recuperación de energía de la dieta y favorece la absorción de iones (Ca, Mg, Fe) en el ciego. Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos a partir del amoniaco o la urea. El metabolismo anaeróbico de los péptidos y proteínas (putrefacción) por la microflora también produce ácidos grasos de cadena corta, pero, al mismo tiempo, genera una serie de sustancias potencialmente tóxicas incluido el amoniaco, aminas, fenoles, tioles e indoles. En el ciego y en el colon derecho la fermentación es muy intensa con una elevada producción de ácidos grasos de cadena corta, un pH ácido (valores en torno a 6) y una rápida proliferación bacteriana. En cambio, en el colon izquierdo o distal la concentración de sustrato disponible es menor, el valor del pH es prácticamente neutro, los procesos de putrefacción son cuantitativamente más importantes y las poblaciones bacterianas son estáticas.

4.3. Funciones de protección

La función defensiva de la microflora incluye el efecto 'barrera', por el que las bacterias que ocupan un espacio o nicho ecológico impiden la implantación de bacterias extrañas al ecosistema. Las bacterias residentes representan una línea decisiva de resistencia a la colonización por microorganismos de procedencia exógena. Además, la microbiota propia impide el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas que están presentes en el intestino pero con proliferación restringida. El equilibrio entre las especies bacterianas residentes confiere estabilidad al conjunto de la población microbiana. El efecto de barrera se debe a la capacidad de ciertas bacterias para segregar sustancias antimicrobianas (bacteriocinas), que inhiben la proliferación de otras bacterias, y también a la competición entre bacterias por los recursos del sistema, ya sea nutrientes o espacios ecológicos.

4.4. Funciones tróficas

Por último, las funciones tróficas de la microflora intestinal constituyen un importante campo de la investigación científica en los últimos años. Las bacterias intestinales pueden controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. En las criptas colónicas de animales criados en condiciones de estricta asepsia se observa una disminución del 'turn-over' de células epiteliales en comparación con animales control colonizados por flora convencional. La diferenciación celular en el epitelio está sumamente influida por la interacción con los microorganismos residentes como se demuestra por la expresión de una diversidad de genes en los animales mono-asociados a cepas bacterianas específicas. Las bacterias también desempeñan un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario. Los animales criados en condiciones de asepsia estricta muestran baja concentración de células linfoides en la mucosa del intestino delgado, la estructura de los folículos linfoides está atrofiada y la concentración de inmunoglobulinas circulantes es anormalmente baja. Inmediatamente después de la exposición a la microbiota convencional, aumenta el número de linfocitos de la mucosa, los centros germinales aumentan en número y tamaño, apareciendo rápidamente en los folículos linfoides y la lámina propia células productoras de inmunoglobulinas. Paralelamente, se observa un aumento de la concentración sérica de inmunoglobulinas.

4.5. Relaciones entre anfitrión y microbiota

El tracto gastrointestinal constituye una interfase muy sensible para el contacto y comunicación entre el individuo y el medio externo. La gran superficie mucosa (300–400 metros cuadrados, considerando la superficie total con criptas y vellosidades desplegadas) está adaptada a las principales funciones del intestino que no sólo incluyen los

procesos bien conocidos que dan lugar a la digestión de los alimentos y a la absorción de los nutrientes, sino también una serie de actividades cuyo objetivo es establecer un equilibrio adecuado con el medio externo. Para ello, el sistema tiene que distinguir claramente entre patógenos o patógenos potenciales, de un lado, y microbios comensales en simbiosis con el anfitrión, de otro. En el primer caso, el organismo debe dotarse de elementos de defensa adecuados, mientras que en el segundo caso, el anfitrión tiene que saber tolerar para obtener el beneficio de la simbiosis. Las interacciones entre los microorganismos, el epitelio y los tejidos linfoides intestinales son múltiples, diversas en sus características y continuas, de modo que remodelan constantemente los mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad adaptándolos al ambiente microbiano. De todo lo dicho, cabe destacar que la homeostasis del individuo con el medio externo depende de manera decisiva del equilibrio dinámico a nivel de las mucosas del tracto digestivo.

La posibilidad de controlar o modular el sistema inmune a través de las interacciones que tiene lugar en la mucosa del intestino está atrayendo una particular atención de la comunidad científica. Algunas anomalías en el desarrollo del sistema inmune podrían deberse a defectos en la interacción de la microbiota con los compartimientos inmuno-competentes de la mucosa. De acuerdo con la hipótesis de la higiene, en las sociedades occidentalizadas la incidencia cada vez mayor de atopias (eczema, asma, rinitis, alergias) podría explicarse por una disminución de la carga microbiana en los primeros meses de vida. Hay evidencias que sugieren que la exposición a microorganismos no patógenos transmitidos por los alimentos y por vía orofecal ejercen un impacto homeostático. La alimentación de un individuo, al igual que repercute en su estado nutricional, ejerce una influencia significativa en la composición de su microbiota autóctona y, en último término, en el desarrollo de un sistema inmunitario sano.

4.6. Alimentos prebióticos: el concepto

El conocimiento científico de los efectos derivados de la interacción entre microbiota y anfitrión está proporcionando información muy útil para mejorar la relación de simbiosis. Hay ya muchos estudios de investigación básica y aplicada sobre los efectos beneficiosos de la intervención nutricional sobre la microbiota, bien mediante bacterias vivas con capacidad de producir beneficios concretos en la salud del individuo (probióticos), o bien mediante productos que favorecen el desarrollo y crecimiento de bacterias beneficiosas en la luz intestinal (prebióticos). La definición de prebiótico fue propuesta por Gibson y Roberfroid en 1995 que aplicaron este término a los ingredientes no digeribles de la comida que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas beneficiosas para la salud.

Los prebióticos más estudiados son carbohidratos como la inulina y las óligo-fructosas derivadas de la inulina (anteriormente denominadas fructo-oligo-sacáridos o FOS). Como son polímeros no hidrolizables, no se absorben y transitan virtualmente intactos por el intestino delgado de modo que llegan al colon prácticamente sin modificación alguna en su estructura química. Solamente las bífidobacterias de la flora autóctona, y también algunas especies del género lactobacilo, poseen los enzimas metabólicos adecuados para hidrolizar los polímeros y consumir los monosacáridos por fermentación anaerobia. Esta ventaja metabólica les brinda la oportunidad de proliferar de modo selectivo gracias al aporte de energía específico que consiguen de dichos sustratos.

El concepto de prebiótico se define por tres criterios esenciales:

1. debe ser una sustancia no alterable, ni hidrolizable, ni absorbible durante su tránsito por el tracto digestivo superior (estómago e intestino delgado),

2. debe ser un sustrato fermentable por un grupo o grupos de bacterias comensales del colon,

3. su fermentación debe ser selectiva estimulando el crecimiento y/o la actividad de bacterias intestinales asociadas a efectos saludables para el anfitrión. Estos tres criterios deben demostrarse por procedimientos científicos como requerimiento ineludible para que una sustancia sea considerada como prebiótico.

La Tabla 1 recoge una lista de sustancias que han sido propuestas como prebióticos y se detalla la información disponible sobre los tres criterios mencionados. Como puede verse, sólo hay 4 productos que cumplen satisfactoriamente los tres criterios. La lista de productos con actividad podría ampliarse a 7 si se tienen en cuenta datos parciales. En la mayoría de los casos falta un criterio esencial que es la demostración del efecto selectivo sobre la microbiota intestinal. Es evidente que los productos destinados a la alimentación humana deben tener efectos sobre la microbiota humana, comprobados en estudios *in vivo*, y no serían aplicables los datos obtenidos en estudios experimentales con otras especies.

Tabla 1

Lista de Carbohidratos y valoración de su posible efecto prebiótico

	INDIGERIBLE	FERMENTABLE	SELECTIVO
Inulina	SI	SI	SI
Oligofructosas	SI	SI	SI
Transgalacto-oligosacáridos	SI	SI	SI
Lactulosa	SI	SI	SI
Isomalto-oligosacáridos	En parte	SI	Probable
Lactosacarosa	ND	SI	Probable
Xilo-oligosacáridos	ND	SI	Probable
Oligosacáridos de soja	SI	SI	ND
Gluco-oligosacáridos	ND	ND	ND
Oligodextranos	ND	ND	ND
Ácido Glucónico	ND	ND	ND
Gentio-oligosacáridos	ND	ND	ND
Oligosacáridos de pectina	SI	ND	ND
Glucomanano	SI	ND	ND
Lactosa	NO	SI	NO
Hemicelulosa	SI	NO	NO
Almidón resistente	SI	SI	ND
Oligosacáridos de melibiosa	ND	ND	ND
N-Acetyl-chito-oligosacáridos	ND	ND	ND
Polidextrosa	ND	ND	ND
Alcohol-azúcares	Variable	ND	ND

ND, no ha sido demostrado.

Fuente: Revisión de Gibson et al (2004)



Algunos de los prebióticos desarrollados hasta la fecha (p. ej. la inulina) podrían considerarse también como fibra dietética, en tanto que son carbohidratos complejos de origen vegetal y no digeribles en el intestino humano, pero no es necesario que todo prebiótico sea también fibra. Por ejemplo, el disacárido lactulosa es un prebiótico y no es fibra dietética por no tener origen vegetal ni ser un carbohidrato complejo. El concepto de prebiótico se distingue claramente del concepto de fibra, y no debe confundirse.

4.7. Efecto de los prebióticos en fisiología

Los prebióticos pueden optimizar las funciones de la flora. La tabla 2 enumera algunas áreas en las que el uso adecuado de prebióticos puede proporcionar beneficios para el anfitrión.

Tabla 2

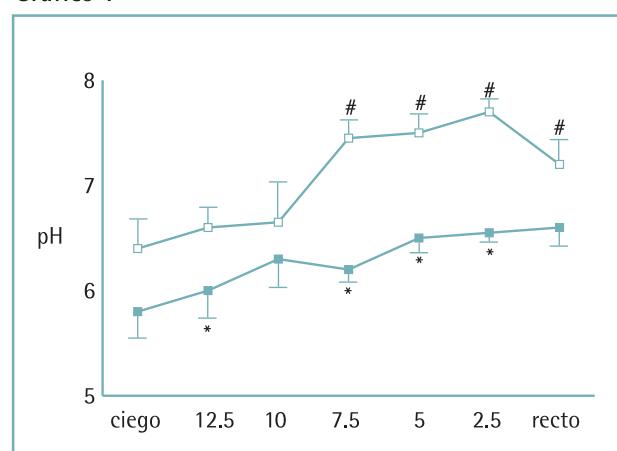
Funciones básicas de la microbiota intestinal y su posible optimización mediante el uso de prebióticos

I. FUNCIONES METABÓLICAS
• Incremento de la absorción de calcio
• Regulación del metabolismo hepático de los lípidos
• Formación de biomasa fecal
II. FUNCIONES DEFENSIVAS
• Prevención y tratamiento de infecciones gastrointestinales
• Prevención de infecciones sistémicas por translocación bacteriana
III. FUNCIONES TRÓFICAS
• Prevención y tratamiento de las enfermedades con base autoinmune: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.
• Prevención del cáncer colorectal

En primer lugar, los prebióticos producen cambios en la microbiota intestinal. La capacidad bifidogénica de la inulina y las óligo-fructosas ya se ha mencionado anteriormente. Numerosos estudios humanos han demostrado un incremento de bifidobacterias en heces tras ingesta oral de inulina a dosis entre 5 y 15 gramos por día. La respuesta bifidogénica alcanza su máximo en pocos días, menos de una semana, y se mantiene mientras continúa la ingesta del prebiótico. Al suspender la ingesta de inulina el número de bifidobacterias en heces disminuye paulatinamente hasta retornar a los niveles basales, aproximadamente en un período de 2 semanas. El índice prebiótico es el incremento del número absoluto de bifidobacterias por gramo de prebiótico consumido. En el caso de la inulina el índice medio es de 400 millones de bacterias por gramo de inulina. Las óligo-fructosas son algo más bifidogénicas y el índice medio es de 600 millones por gramo de producto.

La fermentación de prebióticos de tipo óligo-sacárido como las óligo-fructosas y la lactulosa se realiza primordialmente en el ciego. En cambio los polisacáridos de cadena más larga como la inulina (polímero de 20 a 60 monosacáridos tipo fructosa) se fermentan a lo largo de tramos más largos, desde ciego hasta colon transverso e incluso colon izquierdo (Gráfico 1). La fermentación produce ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico, butírico) y reduce discretamente el pH intraluminal (valores alrededor de 6). Las bifidobacterias y lactobacilos producen fundamentalmente ácido láctico o lactatos, y a su vez los lactatos pueden transformarse en butírico por acción de otros grupos bacterianos de la microbiota endógena.

Gráfico 1



Valores de pH en la luz del colon de ratas control (marcador negro) y ratas alimentadas con inulina al 1% en el agua de bebida (marcador blanco). El prebiótico extiende el área de producción de ácidos grasos de cadena corta (sacarolisis) desde el ciego hasta tramos distales de colon (* p < 0,05 respecto al grupo control; # p < 0,05 respecto al pH en ciego del mismo grupo; Videla et al, 2001).

El butírico es un producto final muy relevante para la fisiología del colon, en tanto que es la fuente de energía más importante para las células del epitelio. Por ello, se considera que la producción de ácidos grasos de cadena corta tras la ingesta de un prebiótico determinado, y en especial la producción de butírico, son índices muy útiles para valorar la eficacia de dicho prebiótico.

Un aspecto importante y bien demostrado es el incremento de la absorción de calcio que se deriva de la fermentación colónica de algunos prebióticos (inulina, óligo-fructosas y lactulosa). Existen abundantes estudios experimentales y varios ensayos humanos controlados que han confirmado esta propiedad de dichos prebióticos. El efecto se produce a nivel de intestino grueso y se asocia a la generación de ácidos grasos de cadena corta. La respuesta es más intensa en aquellos individuos que tienen niveles bajos de absorción de calcio. Los estudios de intervención en humanos han confirmado este efecto en mujeres adolescentes y también tras la menopausia, que serían poblaciones-diana para esta indicación. Los estudios a largo plazo demuestran que el efecto se mantiene mientras continúa la ingesta de prebióticos tipo inulina.

82

Otro tema que está atrayendo mucho interés es la capacidad de la inulina y las óligo-fructosas de influenciar el metabolismo hepático de los lípidos. La ingesta de esos prebióticos se asocia a una corrección de la hipertriglyceridemia en modelos experimentales y estudios humanos. El exceso de triglicéridos en plasma está relacionado con el desarrollo de diabetes del adulto (tipo 2) por resistencia

a la insulina y la esteatosis hepática no alcohólica, dentro de lo que se conoce simplemente como síndrome metabólico, o síndrome metabólico X. Los estudios experimentales demuestran que la ingesta de inulina reduce la lipogénesis a partir de mono-sacáridos en el hígado. El efecto parece derivarse de la generación de propionato en ciego, que se absorbe y llega al hígado por vía de la vena porta. El propionato inhibe la lipogénesis hepática. Además, el consumo de prebióticos de tipo inulina incrementa la producción de péptidos anorexigénicos (péptido glucagon-like 1, GLP-1, y péptido YY) en la mucosa intestinal. Estudios humanos preliminares han demostrado que la inulina es eficaz para revertir la esteatosis hepática no alcohólica.

Por último, es también interesante destacar que el consumo de diversos prebióticos incrementa la bio-masa y por tanto favorece la formación del bolo fecal. Esta propiedad que es común a diversos prebióticos es útil para la prevención y tratamiento del estreñimiento.

4.8. Prebióticos en la prevención de infecciones

La microbiota intestinal juega un papel importante en la prevención de infecciones. Las bacterias comensales que pueblan las superficies mucosas evitan la invasión de gérmenes con potencial patógeno. El efecto barrera es susceptible de optimizarse mediante el adecuado uso de prebióticos y este aspecto ha sido investigado en diversos estudios experimentales y clínicos.



Diversos estudios clínicos han demostrado que algunos prebióticos pueden prevenir diarreas agudas infantiles de origen nosocomial o adquiridas en la comunidad. En un estudio muy amplio realizado con niños de 6 a 12 meses en un área deprimida de Perú, la ingesta de óligo-fructosas redujo la incidencia de episodios de diarrea y el número total de días con diarrea, pero este beneficio sólo fue significativo en niños que no recibían lactancia materna. Un estudio controlado en adultos investigó la prevención de la diarrea del viajero y demostró un efecto significativo de la combinación inulina y óligo-fructosas en la reducción de síntomas gastrointestinales registrados en un diario de autoevaluación. La incidencia de episodios agudos de diarrea fue menor en el grupo tratado pero no se alcanzó diferencia significativa respecto al grupo placebo.

Algunas especies de la flora comensal tienen capacidad de migrar a localizaciones extraintestinales, como ganglios linfáticos mesentéricos, sangre, hígado, páncreas, etc. Se admite que la translocación bacteriana en cantidades discretas es un fenómeno fisiológico que contribuye a la homeostasis adecuada del sistema inmune. Sin embargo, la consecuencia negativa de la translocación bacteriana descontrolada es el desarrollo de infecciones sistémicas. Esto puede ocurrir en condiciones clínicas críticas, como los politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis agudas severas, pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor (trasplantes), oclusión intestinal, fallo hepático y fallo multiorgánico.

Algunos ensayos clínicos han investigado la utilidad de la combinación de probióticos y prebióticos en la prevención de complicaciones infecciosas por translocación bacteriana. Los resultados obtenidos en pacientes con pancreatitis aguda grave y en pacientes sometidos a trasplante hepático han demostrado eficacia. Estos datos son potencialmente muy relevantes, en tanto que permiten plantear nuevas estrategias en la prevención de complicaciones sépticas que eviten el abuso de la profilaxis con antibióticos.

4.9. Prebióticos y modulación del sistema inmune intestinal

La microbiota intestinal tiene un impacto muy importante en el desarrollo inicial y en la homeostasis permanente del sistema inmune. En estudios experimentales con ratones recién nacidos, se ha demostrado que la administración oral de inulina acelera el desarrollo del sistema inmune de la mucosa intestinal, cuyo elemento fundamental y característico son los plasmocitos (linfocitos B diferenciados) secretores de inmunoglobulina A.

Histológicamente se observa una maduración más rápida de los centros germinales de las placas de Peyer y folí-



culos linfoideos de la mucosa colónica. Estos efectos se han relacionado con la capacidad inmunogénica de las bifidobacterias que proliferan por efecto de la inulina. Los estudios experimentales en animales con microbiota controlada han demostrado que los animales mono-asociados a bifidobacterias tienen un desarrollo precoz del sistema inmune de las mucosas. En este modelo destaca la influencia de las bifidobacterias para el establecimiento y consolidación de los mecanismos de inmunotolerancia, que son esenciales para el funcionamiento normal del tubo digestivo, ya que debe soportar de modo continuado una gran carga antigénica.

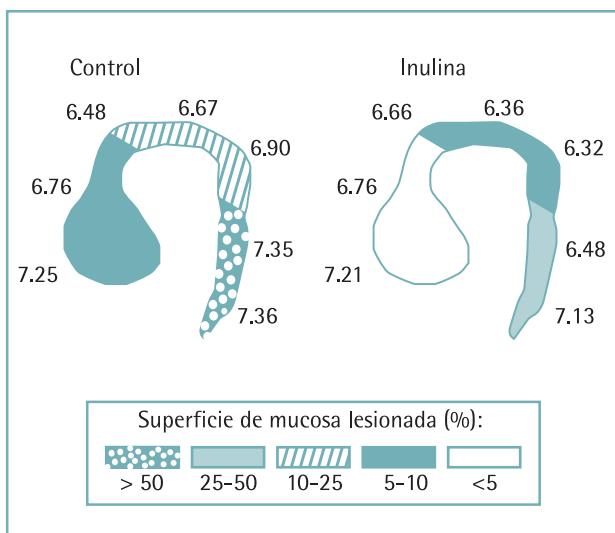
En este contexto, numerosos investigadores consideran que la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la 'pouchitis' o reservoritis, son indicaciones potenciales muy atractivas para el empleo terapéutico de prebióticos. En estos pacientes existe una respuesta inmune exagerada frente a las bacterias de la flora habitual. Este mecanismo fisiopatológico parece jugar un papel importante en la generación de las lesiones de la mucosa intestinal, ya que la derivación del contenido fecal o la esterilización de la luz intestinal consiguen una importante remisión inflamatoria, tanto en modelos experimentales como en estudios de intervención en pacientes. Se ha demostrado que existe una sensibilización del sistema inmune frente a la propia flora en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, en contraste con la población control.

Se ha ensayado el potencial anti-inflamatorio de la inulina en el modelo de colitis distal inducida por DSS, que tiene características morfológicas comparables a la colitis ulcerosa humana. La administración oral de inulina mitiga la expresión de mediadores inflamatorios y previene el desarrollo de colitis, limitando la extensión y la severidad de las lesiones en el colon distal y la infiltración inflamatoria de la mucosa. El efecto protector de la inulina podría estar relacionada con la generación de ácidos grasos de cadena corta (Gráfico 2). Otro estudio experimental confirmó la eficacia terapéutica de las oligo-fructosas en el

modelo de colitis inducida por ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS). En este modelo las lesiones inflamatorias del intestino presentan características morfológicas similares a la enfermedad de Crohn humana.

En estudios clínicos, la inulina ha demostrado eficacia terapéutica en pacientes con reservorio ileo-anal y 'pouchitis' o reservoritis activa. En comparación con placebo, la administración oral de inulina redujo diversos parámetros objetivos de inflamación incluyendo índices histológicos y endoscópicos. El efecto beneficioso se asoció a un incremento en el contenido de butirato en heces y a una disminución en la presencia de gérmenes del género *Bacteroides*.

Gráfico 2

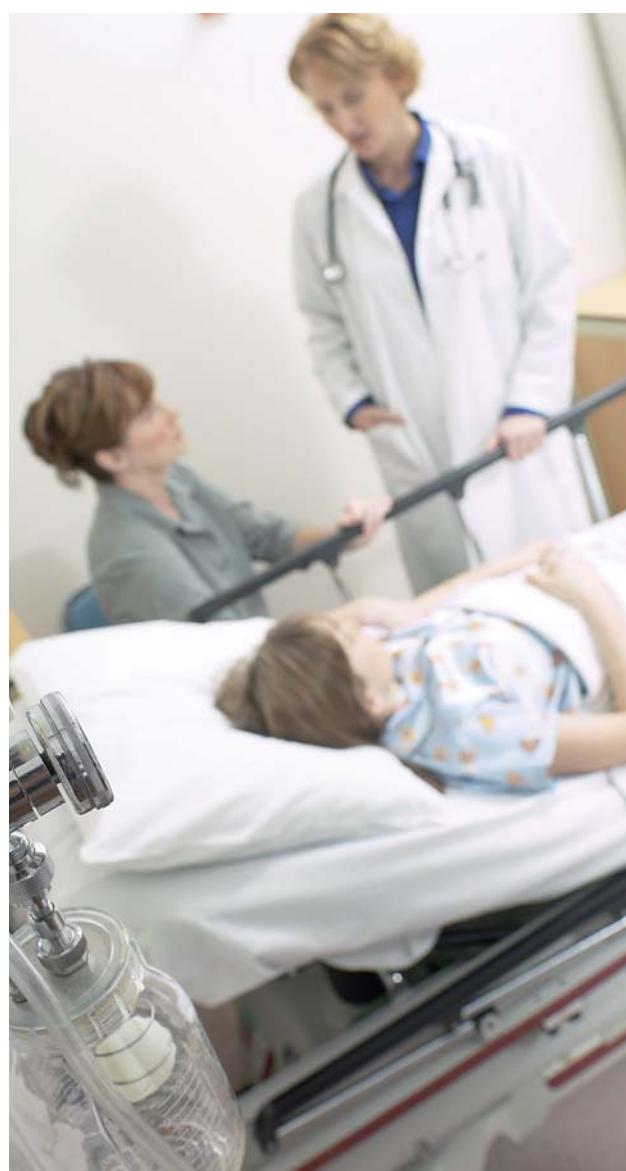


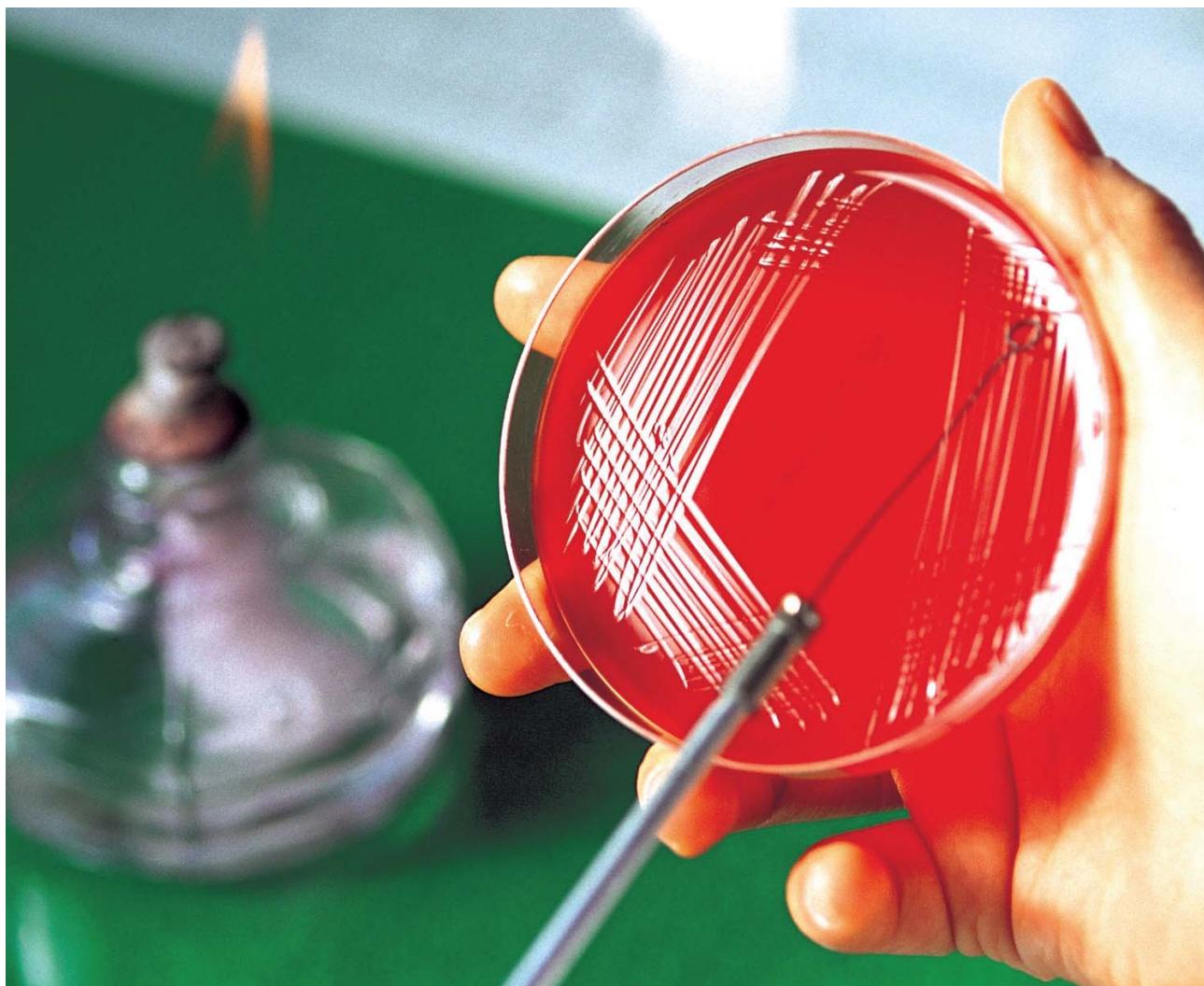
Representación del pH intraluminal en relación a la proporción de superficie con lesiones inflamatorias en los distintos tramos de colon en ratas con colitis inducida por DSS, distinguiéndose los valores medios del grupo control y del grupo tratado con inulina al 1% en el agua de bebida. Las zonas más lesionadas presentan niveles de pH neutros, mientras que las zonas conservadas presentan valores discretamente ácidos. Éstos datos sugieren que la producción de ácidos grasos de cadena corta por fermentación de inulina protege la mucosa de la inflamación inducida por DSS (Videla et al, 2001).

Existen estudios clínicos preliminares en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn que han demostrado que la mezcla de inulina y oligofructosas puede reducir algunos parámetros bioquímicos de inflamación intestinal. Hacen falta estudios más amplios y con objetivos clínicos para demostrar la posible utilidad de los prebióticos en estas patologías, que tienen ciertas características de autoinmunidad. Asimismo, también se investiga la aplicación de prebióticos en el tratamiento y la prevención de alergias.

4.10. Prebióticos y cáncer colorrectal

La flora intestinal juega un papel importante en la fisiopatología del cáncer de colon. Desde hace años se reconoce la relación epidemiológica entre dieta y cáncer de colon, pero en la última década se han obtenido evidencias que sugieren que la flora intestinal sería el factor ambiental clave por su capacidad de producir sustancias con potencial carcinógeno o anti-carcinógeno a partir de los residuos de la dieta. Se han identificado bacterias que inhiben el desarrollo de tumores malignos de colon inducidos experimentalmente mediante carcinógenos químicos. En modelos animales, la aplicación conjunta de bacterias probioticas y prebióticos (el conjunto se llama simbiótico) potencia la eficacia del tratamiento, que consigue inhibir la carcinogénesis experimental.





El proyecto "Simbióticos y prevención del cáncer colorectal" (SYNCAN) fue patrocinado por la Unión Europea dentro del 5º Programa Marco. El proyecto incluía una serie de trabajos experimentales y además un estudio de intervención en humanos. El estudio clínico, multicéntrico y multinacional, investigó la eficacia de un simbiótico (combinación de *Lactobacillus GG* y *Bifidobacterium Bb-12* con el prebiótico inulina/oligofructosa) administrado por vía oral durante 12 semanas en comparación con placebo, en un diseño aleatorizado y a doble ciego, que incluyó dos protocolos uno con pacientes operados por cáncer colorectal y otro con pacientes polipectomizados por adenoma colorectal. El tratamiento con el simbiótico incrementó la presencia de bifidobacterias y lactobacilos en heces, mientras que redujo la concentración de clostrídios y bacterias coliformes, en los dos protocolos del estudio. En los pacientes polipectomizados, el tratamiento con el simbiótico redujo la presencia de lesiones genómicas en la mucosa rectal (estudiada en biopsias mediante ensayo 'cometa') y la hiperproliferación epitelial (incorporación de timidina), mientras que el placebo no indujo cambios

significativos. Los resultados finales de este estudio aún no han sido publicados.

Se trata de datos prometedores en un ámbito donde las evidencias obtenidas en modelos experimentales son muy llamativas. Hacen falta más estudios, pero es probable que el uso de prebióticos ocupe un lugar importante en la prevención del cáncer de colon, especialmente en los grupos de personas que tienen factores de riesgo (poliposis, historia familiar, etc.).

4.11. Conclusiones

Los prebióticos permiten mejorar el equilibrio ecológico de la flora, potenciando sus funciones beneficiosas y controlando sus posibles influencias perjudiciales. Por el momento, se trata de un área que precisa todavía mucha investigación básica y clínica para poder verificar la consistencia del amplio abanico de aplicaciones potenciales que se vislumbran.

4.12 Bibliografía

- Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 471-476.
- Bongers A, Van Den Heuvel EG. Compuestos prebióticos y biodisponibilidad de minerales y oligoelementos. *Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 26 Suppl 1:50-63.
- Brighenti F, Casiraghi MC, Canzi E, Ferrari A. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53: 726-733.
- Burns AJ, Rowland IR. Prebióticos y probióticos en la prevención del cáncer de colon. *Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 26 Suppl 1:73-84.
- Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 521-526.
- Cherbut C, Michel C, Lecannu G. The prebiotic characteristics of fructo-oligo-saccharides are necessary for reduction of TNBS-induced colitis in rats. *J. Nutr.* 2003; 133: 21-27.
- Cummings JH, Christie S, Cole TJ. A study of fructo oligosaccharides in the prevention of travellers diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 1139-1145.
- Cummings JH, MacFarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br. J. Nutr.* 2002; 87 Suppl 2: S145-151.
- Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 723-726.
- Delzenne NM, Daubioul C, Neyrinck A, Lasa M, Taper HS. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *Br. J. Nutr.* 2002; 87 Suppl 2: 255-259.
- Den Hond E, Geypens B, Ghoos Y. Effect of high performance chicory inulin on constipation. *Nutr. Res.* 2000; 20: 731-736.
- Duggan C, Penny ME, Hibberd P, Gil A, Huapaya A, Cooper A, et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 937-942.
- Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1953-60.
- Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'Neil DA, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum/Synergy 1*) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial. *Gut.* 2005; 54: 242-249.
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology.* 1995; 108: 975-982.
- Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews.* 2004; 17: 259-275.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401-1412.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-519.
- Guarner F. Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders. *Br. J. Nutr.* 2005; 93 Suppl 1: 61-65.
- Nakamura Y, Nosaka S, Suzuki M, Nagafuchi S, Takahashi T, Yajima T, et al. Dietary fructooligosaccharides up-regulate immunoglobulin A response and polymeric immunoglobulin receptor expression in intestines of infant mice. *Clin. Expr. Immunol.* 2004; 137: 52-58.

- Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2002; 89:1103-7.
- Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation a rando-mized, double-blind trial. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 125-130.
- Roller M, Rechkemmer G, Watzl B. Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* modulates intestinal immune functions in rats. *J. Nutr.* 2004; 134: 153-156.
- Ruiz PA, Hoffmann M, Szcesny S, Blaut M, Haller D. Innate mechanisms for *Bifidobacterium lactis* to activate transient pro-inflammatory host responses in intestinal epithelial cells after the colonization of germ-free rats. *Immunology.* 2005; 115: 441-450.
- Saavedra JM, Tschernia A. Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications. *Br. J. Nutr.* 2002; 87 Suppl 2: S241-6.
- Van Loo J, Clune Y, Bennett M, Collins JK. The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *Br. J. Nutr.* 2005; 93 Suppl 1: 91-98.
- Videla S, Vilaseca J, Antolín M, García-Lafuente A, Guarner F, Crespo E, et al. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1486-1493.
- Waligora-Dupriet A, Campeotto F, Nicolis I, Bonet A, Soulaines P, Dupont C. Effects of oligofructose supplementation in infants 6 to 24 months of age on gut microflora and well-being: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Br. J. Nutr.* 2006 (in press).
- Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, Van Den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis. Colon Rectum.* 2002; 45: 621-627.

5. PROBIÓTICOS



- **Sonia Gómez, Esther Nova, Ascensión Marcos.**
Grupo de Inmunonutrición.
Departamento de Metabolismo y
Nutrición. Instituto del Frío. CSIC.
Madrid.



5.1. Bacterias lácticas con efectos probióticos. 5.2. Efectos probióticos sobre la salud. 5.3. Viabilidad de las bacterias lácticas. 5.4. Participación de los probióticos en las distintas etapas de la vida. 5.5. Actuación en la salud y en la enfermedad. 5.6. Papel de los probióticos en Gastroenterología. 5.7. Prevención y tratamiento de infecciones gastrointestinales. 5.8. Prevención de infecciones sistémicas por translocación bacteriana. 5.9. Prevención y tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias. 5.10. Prevención y tratamiento de patologías asociadas al tránsito intestinal. 5.11. Cáncer de colon. 5.12. Intolerancia/malabsorción de la lactosa. 5.13. Niveles de colesterol. 5.14. Alergias. 5.15. Otro tipo de afecciones. 5.16. Conclusiones. 5.17. Bibliografía.

5. PROBIÓTICOS

La palabra "Probiótico" es un término de origen griego que significa "a favor de la vida". Este término se utiliza para definir a aquellos microorganismos, ya sean bacterias o levaduras, que sobreviven al paso por el tracto gastrointestinal y que producen un efecto beneficioso sobre una o varias funciones del organismo, proporcionando un mejor estado de salud y bienestar y/o reduciendo el riesgo de enfermedad. También hay que destacar que pueden ser Alimentos Funcionales para la población en general o para grupos particulares de la misma.

La utilización de los probióticos en los alimentos convencionales, como otras sustancias funcionales, debe conferir a estos alimentos la capacidad de ejercer un efecto beneficioso para la salud del consumidor más allá de sus propiedades nutricionales.

Estos microorganismos vivos, aunque están incorporados especialmente en productos lácteos, también se pueden encontrar en otro tipo de alimentos fermentados como por ejemplo, avena, verduras, embutidos o té.

Sin embargo, existen comercializados otros productos que también incluyen probióticos en su composición, como son determinados complementos o suplementos alimenticios en los que el probiótico no está contenido en un alimento convencional, sino que está encapsulado, separado.

Este tipo de productos se adquieren como bacteria viable, en forma seca o en gránulos o cápsulas, en negocios de alimentación para la salud, y su distribución se rige por la legislación alimentaria y no la de medicamentos.

También la industria farmacéutica ha comercializado determinados productos medicinales basados en la utilización de probióticos con un efecto terapéutico probado.

El uso de probióticos en medicina se conoce también con el nombre de "bioterapia". Estos medicamentos o fármacos, para ser eficaces deben tener las características siguientes:

- a) Deben ser resistentes a la gran mayoría de los antibióticos que se usan comúnmente.
- b) Deben tener efectos terapéuticos inmediatos.
- c) Deben tener efectos múltiples: inhibición de la adhesión de los patógenos, efectos de inmunomodulación, competencia con las toxinas por los receptores de éstas y, por supuesto, competencia por los nutrientes.

Los alimentos adaptados para los lactantes son otros productos alimenticios en los que se están utilizando últimamente estos microorganismos.

5.1. Bacterias lácticas con efectos probióticos

Los efectos positivos de los probióticos dependen de la cepa bacteriana que se utiliza (de aquí en adelante se hará referencia solamente a bacterias como microorganismos probióticos, ya que la utilización de levaduras en los alimentos no se ha estudiado en profundidad), de la existencia de un tipo o más de bacterias y de su interacción, del tipo de producto en el que se incluyen (especialmente cuando hablamos de alimentos probióticos), del tiempo de consumo del producto, de la genética propia del individuo, de la existencia o no de una patología, y de la dosis suministrada.

En efecto, en relación con la dosis, hay que tener en cuenta que cuando las bacterias lácticas son sometidas a tratamiento térmico, como tiene lugar en algunos productos que son fermentados, una cantidad de 10^8 unidades formadoras de colonias (ufc) puede reducirse a 10^2 ufc. Según algunos autores es imprescindible una cantidad de 10^7 - 10^8 ufc para que el probiótico mantenga su función, ya que si baja a 10^6 , el probiótico es incapaz de ejercer su beneficio sobre la salud. Además, es conveniente ingerir al menos una dosis diaria, puesto que se ha podido observar en algunos estudios que si se ingiere de forma alterna, aproximadamente 3 días a la semana, su acción es mucho menor o casi inapreciable.

Dada la importancia que estos microorganismos están alcanzando en la actualidad, la investigación en este campo debe ir encaminada al desarrollo de nuevas cepas de probióticos para conseguir obtener organismos beneficiosos más activos. En el caso de microorganismos nuevos y/u organismos modificados, se tiene que evaluar la seguridad y el cociente beneficio/riesgo. A la hora de incorporar nuevas cepas a productos debe medirse cuidadosamente su eficacia y evaluar, en cada caso, si mantienen el mismo nivel de seguridad que los microorganismos de uso tradicional.

Los microorganismos más utilizados en este tipo de alimentos pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*, que se engloban dentro de las bacterias ácido-lácticas (BAL). Aunque existe una lista más amplia de microorganismos que son candidatos a ser utilizados como probióticos (Tabla 1).

Tabla 1

Microorganismos utilizados como probióticos

LACTOBACILLUS
• <i>Lb. acidophilus</i>
• <i>Lb. acidophilus LCI</i>
• <i>Lb. acidophilus NCFB 174B</i>
• <i>Lb. plantarum</i>
• <i>Lb. casei</i>
• <i>Lb. casei shirota</i>
• <i>Lb. rhamnosus</i> (estirpe GG)
• <i>Lb. brevis</i>
• <i>Lb. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>
• <i>Lb. fermentum</i>
• <i>Lb. helveticus</i>
BIFIDOBACTERIUM
• <i>C. bifidum</i>
• <i>B. longum</i>
• <i>B. infantis</i>
• <i>B. breve</i>
• <i>B. adolescentis</i>
OTRAS BACTERIAS
• <i>Streptococcus salarius subsp. thermophilus</i>
• <i>Lactococcus lactis subsp. lactis</i>
• <i>Lactococcus lactis subsp. cremoris</i>
• <i>Enterococcus faecium</i>
• <i>Leuconostoc mesenteroides subsp. dextranicum</i>
• <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
• <i>Pediococcus acidilactici</i>
• <i>Escherichia coli</i>
LEVADURAS
• <i>Saccharomyces boulardii</i>

Una de las mayores incógnitas que existen en la actualidad respecto a la funcionalidad de los probióticos son los mecanismos de actuación de los distintos microorganismos. Esta es la causa del gran número de trabajos científicos que se pueden consultar en la bibliografía cuyo objetivo está encaminado a obtener un modelo que explique la relación causa-efecto.

5.2. Efectos probióticos sobre la salud

Entre los efectos beneficiosos de los probióticos para la salud se pueden enumerar los siguientes:

- 1) estimulación de la respuesta inmunitaria,
- 2) mejora del equilibrio de la microflora intestinal,
- 3) efecto adyuvante en la vacunación,
- 4) reducción de las enzimas fecales implicadas en la iniciación del cáncer,
- 5) tratamiento de la diarrea del viajero,
- 6) terapia antibiótica (control de Rotavirus y de *Clostridium difficile*, así como de úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*),
- 7) reducción del colesterol sérico,
- 8) antagonismo con patógenos originados en alimentos y con microorganismos que provocan caries,
- 9) reducción de los síntomas de malabsorción de la lactosa,
- 10) prevención del eczema atópico.

5.3. Viabilidad de las bacterias lácticas

Un tema muy discutido durante mucho tiempo en el mundo científico y que ha generado un gran interés es el hecho de la supervivencia de estos microorganismos a su paso por el tracto gastrointestinal. Son muchas las variables que pueden afectar este resultado y entre ellas cabría enumerar las siguientes:

- 1) acidez gástrica,
- 2) tiempo de exposición al pH ácido de la mucosa gastrointestinal,
- 3) concentración y tiempo de exposición a la acción de las sales biliares,
- 4) actividad hidrolásica de las sales biliares,
- 5) y otras propiedades inespecíficas de los microorganismos en sí mismos y del huésped.

La mayoría de los investigadores parecen aceptar dicha supervivencia, lo que plantea una segunda cuestión. ¿Existe colonización del huésped por parte de dichos microorganismos?. Ante esta pregunta y tras el desarrollo de diversos trabajos se ha alcanzado un consenso. Dichos probióticos no llegan a colonizarlo, sin embargo se señala

por parte del mundo científico que la colonización podría ser innecesaria para conseguir los resultados positivos de la terapia probiótica. Es importante recordar que durante su paso estos probióticos continúan siendo metabólicamente activos, proporcionando beneficios sanitarios al consumidor.

En este sentido, conviene mencionar que algunos resultados parecen señalar que determinados componentes de los productos probióticos pueden ser inmunológicamente activos sin requerir que las bacterias permanezcan viables al ser ingeridas.

5.4. Participación de los probióticos en las distintas etapas de la vida

5.4.1. Infancia

El 60% de las células inmunes del organismo se encuentran en el duodeno y yeyuno; esta gran población de células inmunocompetentes y la frecuencia de



interacciones con los antígenos alimentarios hacen del intestino un órgano fundamental para el estudio de los efectos de los probióticos. El intestino acoge además una flora bacteriana del orden de 10^{11} bacterias situadas fundamentalmente en el colon.

Gracias a una tolerancia inmunológica que se instala progresivamente desde el nacimiento hasta los 2 primeros años de vida (edad a la cual la flora intestinal es similar a la flora del adulto) el ser humano puede ingerir en la mayoría de los casos diferentes proteínas y otros componentes de la alimentación sin desencadenar reacciones de hipersensibilidad, al igual que podemos aceptar la instalación de las bacterias de nuestra flora.

La microflora intestinal del individuo desde su nacimiento está expuesta a un número de factores que afectan a su equilibrio. Dicha microflora presenta variaciones interpersonales destacables pero a su vez existe una gran estabilidad individual.

Son muchos los factores de exposición temprana en el niño, desde su primer contacto con el medio ambiente externo, que influyen en su patrón de colonización bacteriana intestinal. A continuación se enumeran algunos:

- 1) Influencia de la vía de parto sobre la flora intestinal. Se pueden consultar trabajos recientes que muestran cómo la vía del parto influye en la microflora de los niños. Así en niños nacidos por vía vaginal, en comparación con niños nacidos por cesárea, cuyas madres habían recibido terapia profiláctica con antibióticos, se ha encontrado que a los seis meses del nacimiento los niños nacidos por cesárea no habían sido colonizados por *Bifidobacterium fragilis*, mientras los niños con parto normal sí presentaban esta cepa en su flora intestinal. La colonización parece estar asociada con la maduración de los mecanismos de inmunidad humoral, de forma que los niños con presencia de *Bifidobacterium fragilis* y otras bifidobacterias tenían mayores niveles en circulación de células productoras de IgA e IgM.
- 2) La alimentación con fórmulas infantiles provoca en los bebés una diferenciación en el tipo de bacterias que colonizan su intestino respecto a los que son alimentados con leche materna.
- 3) El tratamiento con antibióticos desequilibra la flora intestinal y favorece el desarrollo de alergias alimentarias y la instalación de gérmenes enteropatógenos, particularmente los Rotavirus.
- 4) La idiosincrasia del individuo en relación con el desarrollo de su sistema inmune y el tipo y la

duración de las respuestas inmunológicas que desencadenan los diversos estímulos.

- 5) Los cambios asociados a la edad. Un dato significativo es el número limitado de especies de bacterias residentes en el niño menor de 2 años, alrededor de 10, en comparación con las 400 especies que se encuentran en el adulto.
- 6) El estrés y el padecimiento de enfermedades, fundamentalmente de tipo gastrointestinal.

A medida que confluyen varios de estos factores, el grado de alteración de la flora intestinal aumenta, junto con el riesgo de sufrir enfermedades inflamatorias o alérgicas. Se está investigando la terapia con probióticos con el fin de paliar estos efectos adversos. La administración de probióticos, tanto a recién nacidos como a adultos, condiciona cambios en el perfil microbiano y en la actividad metabólica de las heces. Aún admitiendo que estos cambios son pequeños, cuando se aplican en situaciones delicadas pueden ser suficientes como para producir un efecto beneficioso en el curso de una enfermedad.

De hecho, la microflora de niños recién nacidos puede ser modificada incluyendo probióticos en las fórmulas infantiles, según demuestran investigaciones recientes. Se ha observado que los niños que siguen la lactancia materna tienen mayor porcentaje de bifidobacterias en su flora intestinal y muestran mayor resistencia a diversas enfermedades relacionadas con el sistema inmune, ya sea procesos infecciosos o alérgicos, en comparación con los niños sometidos a una lactancia artificial. En un estudio realizado durante 7 días se han encontrado bifidobacterias en las heces de bebés alimentados con lactancia materna y sin embargo, estas bacterias no aparecen cuando el bebé es alimentado con una fórmula artificial convencional. Cuando la lactancia artificial se suplementa con bifidobacterias se observan cambios en las características de las heces que se semejan más a las de los niños alimentados con leche materna. Esto se comprueba también al medir el pH fecal de los bebés con lactancia materna y el de los que reciben *Bifidobacterium bifidum*, ya que el pH prácticamente es casi idéntico en ambos casos (5,30 y 5,38 respectivamente), mientras que el pH de las heces de los niños alimentados con fórmula sin bifidobacterias es superior (6,38).

También se ha estudiado el efecto asociado al consumo de yogur tradicional, en comparación con la ingesta de leche fermentada con los fermentos del yogur y *Lactobacillus casei* (YC) y de leche cuajada no fermentada sobre la microflora fecal en 39 niños sanos (10-18 meses) después de recibir aleatoriamente 125 g/día de uno de los productos durante un mes. Los resultados muestran que

en el grupo YC aumenta el porcentaje de niños con más de 6 log10 unidades formadoras de colonias (ufc) de lactobacilos/g en heces ($P<0,05$), mientras que la actividad enzimática potencialmente peligrosa de β -glucuronidasa y β -glucosidasa disminuye en los grupos que reciben los productos fermentados ($p<0,05$). Estos descensos son especialmente marcados en los niños del grupo YC en los cuales la actividad de las enzimas era inicialmente alta.

Nuestro grupo ha llevado a cabo, en colaboración con el Hospital Infantil de Rabat (Marruecos), un estudio para evaluar el efecto del consumo de yogur sobre la función inmune de niños malnutridos hospitalizados (6-24 meses de edad). Los niños hospitalizados presentaban un índice de peso para la talla de entre 70 y 80% y fueron divididos en función de la terapia que iban a recibir, a base de leche (Nutriste, France) o bien la misma leche fermentada con *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. Un grupo control con un índice de peso para la talla normal (100%) fue sometido a una dieta suplementada con 300 ml de leche/día durante 15 días tras los cuales empezaron a recibir durante otros 15 días 300 ml de yogur/día. En ambos grupos, malnutrido y control, se observó un aumento de la concentración de una citoquina denominada interferón-gamma (IFN- γ) en suero con el consumo de yogur. Esta citoquina es clave en la respuesta del sistema inmune ante el ataque de cualquier antígeno o sustancia extraña al organismo. Sin embargo, cabe preguntarse si la estimulación de la respuesta inmune ejercida por las bacterias lácticas utilizadas favorecería la instalación de un mejor estado de resistencia contra agentes patógenos y disminución del riesgo de infección, ya que no se llevó a cabo un seguimiento de la situación del sistema inmunitario de los niños.

El beneficio de las BAL para el tratamiento de la diarrea inducida por Rotavirus en niños es uno de los efectos probióticos menos controvertidos. El *Lactobacillus GG* ha sido probado en diversos estudios y hay coincidencia de resultados en cuanto a la disminución observada en la duración del episodio diarreico. Este efecto coincide con un aumento específico de células secretoras de IgA. También existen estudios que demuestran que el *Lactobacillus acidophilus* podría ser eficaz en el tratamiento de la diarrea por Rotavirus.

En un estudio realizado en mujeres embarazadas pertenecientes a familias con antecedentes de enfermedades alérgicas se investigó el efecto preventivo del *Lactobacillus GG* en el desarrollo de eczema atópico en su descendencia. Las madres consumieron un suplemento de *Lactobacillus GG* durante 2 a 4 semanas al final del embarazo, y después durante los 6 meses coincidentes con la lactancia. La concentración del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) en la leche materna fue mayor

en el grupo que recibía el suplemento que en el no suplementado, y el riesgo en los niños de haber desarrollado eczema atópico a los 2 años de edad era de un 47% en el grupo placebo en comparación con el 5% del grupo suplementado con *Lactobacillus GG*. En este sentido, se pone de manifiesto cómo el tipo de microflora intestinal puede influir en el riesgo de eczema atópico en niños susceptibles de desarrollar alergias y cómo la ingesta de esta cepa en particular de BAL es capaz de tener un efecto muy beneficioso sobre la salud.

5.4.2. Adolescentes y adultos

En estudios realizados en adolescentes y adultos también se han encontrado resultados parecidos a los mostrados anteriormente. Así, en un trabajo realizado en voluntarios con una edad media de 31,5 años que recibieron *Bifidobacterium longum* se encontraron en heces cantidades más elevadas de bifidobacterias y cifras más bajas de *Clostridium*, un pH más bajo y menores concentraciones de amonio. En otro estudio realizado en 64 mujeres de 20 a 41 años de edad, a las que se les administró *Lactobacillus GG* durante 4 semanas se apreció un descenso en la actividad de β -glucuronidasa, nitroreductasa y glicolico-hidrolasa ácida en heces tras finalizar la suplementación con el probiótico. Los valores volvieron a los niveles basales después de 2 semanas de seguimiento, periodo tras el cual el microorganismo que había sido suplementado seguía permaneciendo en las heces de un 28% de los sujetos estudiados. El p-cresol, metabolito bacteriano que fue medido en orina, también disminuyó con la ingesta del probiótico.

En cuanto a su acción sobre el sistema inmunológico, se han diseñado diversos estudios a partir de los cuales se ha demostrado que las bacterias probióticas, tanto, *in vitro*, como *ex vivo*, pueden alterar la producción de citoquinas. En primer lugar, al incubar células mononucleares de sangre periférica procedentes de hombres adultos sanos (25 años) con *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* o *Bifidobacterium*, *in vitro*, se favorece la producción de ciertas citoquinas: Interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e IFN- γ . Tanto las bacterias intestinales como las lácticas inducen la secreción de citoquinas, por lo que podría existir una relación entre algunos alimentos, la flora intestinal y la regulación del sistema inmune.

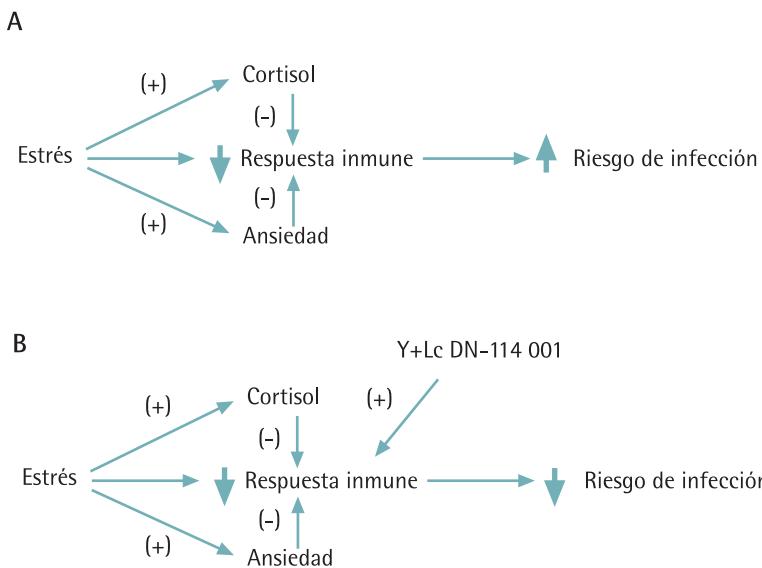
Además, diferentes estudios indican que el consumo de BAL con su efecto positivo sobre la producción de interferón (IFN) en humanos, contribuye a aumentar la capacidad de los fagocitos mononucleares y de las células natural killer (NK) para eliminar células infectadas por virus o células cancerígenas. La actividad de la enzima 2'-5' adenilato

sintetasa (la cual es inducida por IFN- γ) medida en células mononucleares sanguíneas (CMS) aumenta significativamente 24 horas después de la ingestión de una única dosis de yogur que contenía 10^{11} bacterias y también tras la ingestión de yogur durante 15 días frente al consumo de leche en un estudio tipo cross-over.

Nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio para investigar la capacidad inmunoestimuladora del yogur en pacientes con anorexia nerviosa que presentaban un estado de malnutrición severo (IMC: 15,5). 27 pacientes que habían sido ingresadas en el hospital fueron divididas en dos grupos que siguieron una pauta opuesta de ingesta de yogur (3 x 125g/día) y de leche (2 x 200g/día) en un diseño cross-over. De esta forma, las pacientes ingirieron consecutivamente ambos productos durante 10 semanas cada uno, y el orden de consumo fue alterno en los dos grupos de enfermas. Se observó que la ingesta de yogur, independientemente del orden en que fue consumido, producía un aumento significativo en la producción de IFN- γ por CMS estimuladas *in vitro* con fitohemaglutinina (PHA). Este es un resultado interesante, ya que, como es bien conocido en estas pacientes confluyen factores de malnutrición que pueden conducir a inmunosupresión.

Por otro lado, en la actualidad, están siendo objeto de gran atención los efectos del estrés emocional y físico sobre la salud. Aunque se considera que un cierto nivel de estrés puede ser incluso beneficioso para el organismo, cuando se supera un determinado umbral se pierde la capacidad de adaptación a las condiciones del medio y algunas funciones empiezan a deteriorarse. Está científicamente probado que el estrés provoca una alteración del sistema inmunitario afectando la capacidad de defender al organismo frente a procesos infecciosos. El efecto de la ingesta de 200 ml diarios de leche fermentada con las bacterias lácticas del yogur [*Lb. bulgaricus* (10^7 ufc/ml) y *Streptococcus thermophilus* (10^8 ufc/ml)] y *Lactobacillus casei* DN-114 110 (10^8 ufc/ml) sobre la inmunocompetencia en condiciones de estrés se ha estudiado en un grupo de jóvenes estudiantes universitarios en época de exámenes. Se comprobó que los sujetos presentaban valores de cortisol y de puntuación de un test psicológico para evaluar la ansiedad, significativamente más altos en dicha etapa que los niveles medidos 6 semanas antes. Se encontró que la reducción de las células NK causada por el estrés en el grupo con placebo se prevenía en el grupo que consumía el producto fermentado y además se encontró un aumento del número de linfocitos en los jóvenes que ingerían el producto fermentado, resultado que no se obtenía en los que consumían el placebo. Este resultado podría influir en una disminución de la probabilidad de sufrir procesos infecciosos, la cual es más elevada en sujetos sometidos a estrés (Gráfico 1).

Gráfico 1



La leche fermentada con bacterias del yogur (*Lactobacillus bulgaricus* (10^7 /ml) y *Streptococcus thermophilus* (10^8 /ml) y *Lactobacillus casei* DN-114 (10^8 /ml) podría proteger a los estudiantes del riesgo de infección debido a las condiciones de estrés a consecuencia del período de exámenes.

Uno de los estudios que más impacto tuvo fue el realizado en voluntarios adultos sanos a los que se les administró 360 ml diarios de leche fermentada con *Lactobacillus acidophilus* (7×10^{10} ufc). La capacidad de fagocitosis se incrementó significativamente tras consumir el producto durante tres semanas. Los autores quisieron observar también si el efecto se mantenía durante un tiempo, para lo cual los voluntarios dejaron de ingerir la leche fermentada por un periodo de 6 semanas y encontraron que la capacidad de fagocitosis de las células estaba todavía por encima de los niveles basales. Según los autores, este mantenimiento del efecto podría ser debido a que las bacterias lácticas, al atravesar el tracto gastrointestinal, son capaces de activar la secreción de unas sustancias (mucinas) que podrían activar a los macrófagos, aumentando así su capacidad de actuación en los mecanismos de fagocitosis. Asimismo se ha observado un aumento de la capacidad fagocítica y de oxidación de los leucocitos de sangre periférica de un grupo de voluntarios que recibían 150 ml/d de una leche fermentada con *Lactobacillus johnsonii* La1 durante 3 semanas, en comparación con un producto fermentado sólo con *Streptococcus thermophilus*. Además, es importante destacar que este estudio pone de manifiesto la relevancia de la dosis de bacterias que se ingieren con el producto, ya que cuando la concentración de las mismas disminuye desde 10^7 ufc/ml a 10^6 ufc/ml no se obtiene ninguno de los dos efectos.

5.4.3. Ancianos

Es de destacar la pérdida de capacidad funcional de los órganos asociada con el envejecimiento siendo también apreciables algunas consecuencias dentro del ámbito del sistema inmune. Los cambios ligados al envejecimiento que se producen sobre el sistema inmune se han denominado inmunosenescencia e incluyen una disminución de la producción de IL-2, de la proliferación de linfocitos, de los niveles de IgA y del título de anticuerpos en respuesta a una vacuna, así como un descenso en la relación linfocitos T maduros/linfocitos T inmaduros y un aumento de la formación de radicales libres y citoquinas proinflamatorias.

En 25 personas mayores con edades comprendidas entre 60-83 años se ha realizado un estudio donde se ha encontrado que el consumo de *Bifidobacterium lactis* ($1,5 \times 10^{11}$ ufc) dos veces al día durante 6 semanas potencia la inmunidad innata, incluyendo la producción de IFN- γ , la capacidad de fagocitosis y la actividad bactericida mediada por los fagocitos. También se ha encontrado un aumento en la actividad de las células NK así como en la actividad tumoricida de las células mononucleares de sangre periférica ex vivo en personas mayores que habían recibido durante 3 semanas *Bifidobacterium lactis* HN019 junto con *Lactobacillus rhamnosus* HN001. Además se ha observado que estos efectos dependían de la edad, siendo el beneficio de mayor entidad en aquellos sujetos mayores.

de 70 años. También en otro estudio en el que 52 voluntarios sanos entre 44 y 80 años habían consumido *Lactobacillus rhamnosus* HN001 durante 3 semanas en una cantidad de 10^9 ufc/g, se observó un aumento de la actividad fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares así como de la actividad bactericida de las células NK. Los autores de este trabajo concluyen que el suplemento dietario de leche fermentada con esta bacteria puede ser muy útil para conseguir una potenciación de la inmunidad innata.

5.5. Actuación en la salud y en la enfermedad

De lo dicho anteriormente se puede deducir que estos microorganismos interaccionan con las bacterias de la microflora y/o células de la mucosa intestinal, induciendo o modulando distintas actividades biológicas que pudieran ser beneficiosas. De hecho, estos alimentos han sido propuestos como terapias alternativas para un cierto número de patologías e incluso como terapia preventiva, como ya se indicó anteriormente.

La forma de actuación de los probióticos puede ser directa sobre los microorganismos causantes de enfermedades o indirecta a través de aquellos microorganismos encubiertos que pueden tener un efecto positivo o neutral bajo ciertas condiciones, pero capaces de proliferar de forma descontrolada provocando una infección o acelerando una enfermedad en combinación con microorganismos hostiles.

Un ejemplo de terapia preventiva podría basarse en la estimulación del IFN- γ por parte de las BAL, lo que significa que el sistema inmune se encuentra alerta ante la posible invasión del organismo por un agente patógeno, con lo que se evita la instauración del proceso infeccioso, o caso de desarrollarse, puede ser de menor intensidad.

Sin embargo, no se debe olvidar que las propiedades inmunomoduladoras de los probióticos y en especial de las BAL pueden tener lugar tanto sobre la inmunidad de la mucosa como sobre la inmunidad sistémica. En referencia a la capacidad de modular las respuestas inmunes en el entorno de la mucosa intestinal, parece ser debido al hecho de que dichas bacterias intactas pueden unirse a la superficie luminal de las células M que se encuentran en la superficie epitelial de las placas de Peyer, dando lugar a la estimulación del tejido linfoide intestinal subyacente, ya que estas células M pueden ofrecer cierta permeabilidad a los componentes del lumen. Este fenómeno juega un papel principal en un cierto número de procesos directamente dependientes del tejido linfoide asociado a mucosas. Estos procesos son: inducción de tolerancia oral, exclusión antigénica (efecto barrera mediado por IgA), y en general, regulación de respuestas inmunes que a nivel de la

mucosa intestinal, son factores claves en el desarrollo de afecciones gastrointestinales con componente inflamatorio.

Los efectos sobre la respuesta inmune sistémica están siendo estudiados en modelos animales de los cuales se deduce que la ingestión de distintos tipos de probióticos (*Lactobacillus* y *Streptococcus*) induce la generación de células productoras de IgA de forma dosis-dependiente. La respuesta parece implicar las células T CD4+, aunque no de manera sistemática. También se ha observado un aumento de IFN cuando son estimulados con otros probióticos como *Lactobacillus acidophilus*.

En el humano, los estudios son menos abundantes. Sin embargo, las observaciones realizadas sugieren una estimulación inmune tanto inespecífica como específica como se puede deducir de los trabajos que se presentan a continuación:

Se ha comprobado que dos especies lácticas, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus acidophilus*, pueden aumentar la capacidad de fagocitosis de células de sangre periférica en individuos sanos, después de 3 semanas de consumo de la leche fermentada con la bacteria respectiva. Esta forma de estimulación permite al organismo varias acciones: a. eliminar gérmenes oportunistas antes de la intervención de la respuesta inmune específica, b. participar además en la presentación de antígenos y c. secretar diversas citoquinas implicadas en la regulación de la respuesta inmune.

Por otro lado, también se ha observado aumentada la respuesta humoraral en niños con diarrea por Rotavirus y que recibieron una cepa de *Lb. rhamnosus* GG durante la fase aguda de la diarrea, ya que se ha visto aumentado el número de células productoras de IgA específicas contra Rotavirus.

Con el fin de caracterizar el efecto inmunomodulador de los probióticos, se han cultivado células mononucleares de sangre periférica procedentes de niños con alergias a las proteínas de la leche en presencia de caseína prehidrolizada o no por las enzimas de *Lb. rhamnosus* GG. La prehidrólisis de la caseína es capaz de disminuir la producción de una citoquina tipo Th2 como es la IL-4 en los cultivos de células inducidos con anticuerpos anti-CD3. Estas observaciones indican que *Lb. rhamnosus* GG puede modificar la estructura de antígenos lácteos y disminuir de esta manera su antigenicidad.

Otra observación prometedora es la característica que tienen los hidrolizados de probióticos de inhibir la proliferación celular, con una intensidad similar a la causada por 10 μ mol de dexametasona.



Estos resultados, nos permiten dirigir las investigaciones futuras, con miras a la comprensión de los mecanismos implicados en la inmunomodulación por los probióticos y las características particulares de cada una de las cepas.

5.6. Papel de los probióticos en Gastroenterología

A continuación se explica en distintos apartados la actuación de los probióticos sobre el aparato gastrointestinal en distintas condiciones. Quizá sea una de las funciones más estudiadas hasta el momento y que todavía es origen de diversas investigaciones a nivel internacional.

Las indicaciones de uso de probióticos en gastroenterología según los criterios de la medicina basada en la evidencia se resumen a continuación:

5.6.1. Recomendación Grado A (Nivel de evidencia 1A):

Basado en ensayos clínicos randomizados y controlados (meta-análisis) con homogeneidad en sus resultados:

Ejemplos:

- Tratamiento de diarreas infantiles agudas
- Prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos
- Prevención de diarreas infantiles agudas, nosocomiales o adquiridas en la comunidad

5.6.2. Recomendación Grado A (Nivel de evidencia 1B):

Basado en un solo ensayo clínico randomizado y controlado pero con intervalos de confianza muy estrechos y diferencias claras.

Ejemplo:

- Prevención de la reservoritis o "pouchitis" y mantenimiento de la remisión

5.6.2. Recomendación Grado B (Nivel de evidencia 2B):

Basado en un solo estudio de cohortes o de ensayos clínicos con alguna limitación metodológica (bajo seguimiento, intervalos de confianza amplios, etc.).

Ejemplos:

- Prevención de sepsis asociada a la pancreatitis aguda grave
- Prevención de sepsis postquirúrgica

5.7. Prevención y tratamiento de infecciones gastrointestinales

Un buen número de estudios clínicos han demostrado la utilidad de varios probióticos en la prevención y trata-

miento de infecciones gastrointestinales. Las especies más estudiadas en este sentido son: *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lb. casei*, *Lb. brevis*, *Lb. plantarum*. Estas bacterias, productoras de ácido láctico crean un ambiente hostil con la producción de este ácido y su consecuente reducción del pH y la secreción de ciertas bacteriocinas como acidofilina y bulgaricin que se caracterizan por inhibir el crecimiento de algunas bacterias patógenas. La naturaleza de la bactericina y sus efectos dependen de la cepa bacteriana utilizada.

Se han obtenido resultados positivos in vitro sobre la inhibición por algunas bacterias probióticas (BAL) del crecimiento de determinados patógenos, como son *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia pseudotuberculosis* y *Shigella sonnei*.

5.8. Prevención de infecciones sistémicas por translocación bacteriana

La translocación bacteriana consiste en el paso de bacterias viables desde la luz intestinal a otras localizaciones, como ganglios linfáticos mesentéricos, sangre, hígado, páncreas, etc. La translocación bacteriana en cantidades discretas es un fenómeno fisiológico que contribuye a la homeostasis adecuada del sistema inmune. Sin embargo, una translocación bacteriana descontrolada produce la aparición de infecciones sistémicas. Si este fenómeno se produce en un momento en el que el individuo se encuentra en un estado crítico, con una mala condición física, como es el caso de una pancreatitis aguda o un fallo multiorgánico, el efecto puede ser nefasto.

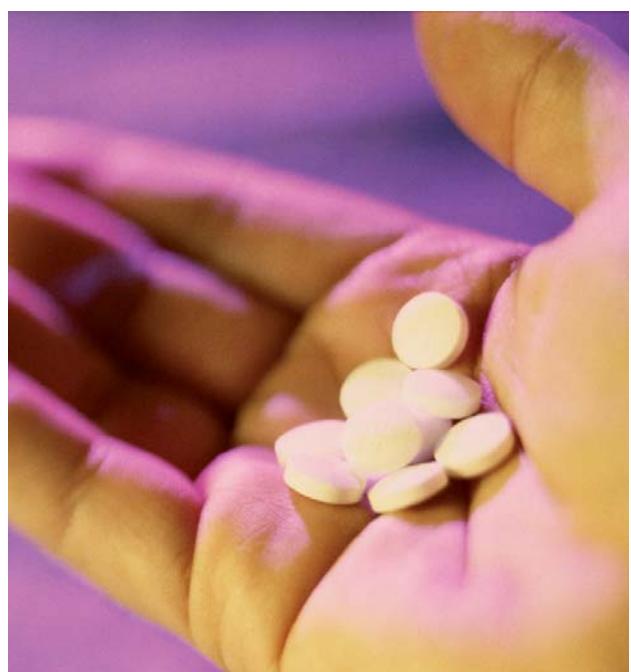
El sistema inmune intestinal protege también al huésped contra la penetración de bacterias residentes hacia el compartimento sistémico y contra la invasión por microorganismos patógenos como Rotavirus, Poliovirus, *Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium* y parásitos como el *Toxoplasma*. Esto lo hace por medio de la producción de Ig A secretora que inhibe la multiplicación viral en el enterocito, impide la translocación bacteriana, neutraliza las toxinas y bloquea la adhesión de las bacterias a la mucosa.

Los estudios realizados a este respecto, utilizando diversos probióticos durante el tratamiento de los pacientes, arrojan resultados muy alentadores, especialmente en algunas patologías específicas, como la pancreatitis aguda, y en pacientes sometidos a trasplante hepático.

5.9. Prevención y tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias

Son varias las enfermedades inflamatorias crónicas que están aumentando su prevalencia en la actualidad, especialmente en los países desarrollados, como son la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la "pouchitis" o reservoritis. Aunque es desconocida su etiología, lo que sí se ha observado es una respuesta inmune fisiopatológica en estos pacientes, que parece jugar un papel importante en las lesiones de la mucosa intestinal, ya que la derivación de contenido fecal o la esterilización de la luz intestinal produce una importante remisión inflamatoria, tanto en modelos experimentales como en estudios de intervención en pacientes. De hecho, se ha demostrado que existe una sensibilización del sistema frente a la propia flora en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, en contraste con la población control.

Por otro lado en pruebas in vitro se ha observado que algunos elementos bacterianos pueden inducir mecanismos antiinflamatorios en la mucosa intestinal. La incubación de mucosa de íleon terminal de pacientes con enfermedad de Crohn con la cepa de *Lactobacillus casei* DN-114 001 reduce significativamente la liberación de TNF- α por la mucosa inflamada. Este efecto anti-TNF- α sólo se observa en la mucosa inflamada, y además se asocia con una reducción de la expresión de TNF- α en los linfocitos intraepiteliales, y con una reducción de la expresión de CD25 en linfocitos T de la lámina propia. Dado que la expresión de CD25 es un marcador que indica el estado de activación de los linfocitos T, estos datos sugieren que la interacción bacteria-epitelio induce cambios que se translucen a la lámina propia de la mucosa intestinal, y modulan la respuesta infla-



matoria. Recientemente, la utilización simultánea de 8 cepas de bacterias lácticas parece prolongar la remisión de la inflamación aguda.

Todo lo dicho anteriormente permite vislumbrar un camino posible en el tratamiento de este tipo de patología, a través de la inclusión de los probióticos en la terapia de estos pacientes.

5.10. Prevención y tratamiento de patologías asociadas al tránsito intestinal

Diversos estudios clínicos controlados han demostrado que algunos probióticos pueden prevenir la diarrea asociada al uso de antibióticos. Otros estudios han probado la eficacia de algunos preparados probióticos en la prevención de diarreas agudas infantiles de origen nosocomial o adquiridas en la comunidad. La infección de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* también puede ser tratada mediante probióticos. La evidencia experimental in vitro demuestra, que algunos probióticos tienen actividad anti-helicobacter mediada por bacteriocinas. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios clínicos controlados son poco llamativos.

Se han explorado los efectos sobre la regulación del tránsito intestinal de tres géneros de bacterias en particular: Bifidobacterias, *Lactobacillus* y *Streptococcus*.

La administración de una preparación a base de *Bifidobacterium breve* a 133 niños que padecían de una infección con *Campylobacter enteritidis* fue efectiva para erradicar este patógeno y para restablecer la flora intestinal habitual.

El tránsito intestinal lento puede ser corregido con el consumo de una leche fermentada conteniendo las bacterias del yogur y bifidobacterias, contrariamente a lo observado cuando se consume yogur. Respecto a su efecto sobre la diarrea, un estudio doble ciego efectuado en bebés demostró que una fórmula que contenía *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus*, disminuye la frecuencia de diarrea comparativamente con una fórmula sin bacterias lácticas.

Los estudios clínicos más convincentes en el niño son los relacionados con los efectos preventivos y curativos de los probióticos contra las diarreas debidas a Rotavirus, con la puesta en evidencia de la correlación entre la disminución del tiempo de diarrea y la estimulación de la síntesis de anticuerpos IgA antirotavirus.

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos doble ciego contra placebo que el consumo de *Lactobacillus casei* disminuye la duración de la diarrea y la gastroenteritis por

Rotavirus en los niños. También parece ser útil para controlar la diarrea debido a la antibioterapia y para la diarrea del viajero.

En otro estudio se observan las consecuencias de administrar una leche fermentada con *Lactobacillus casei* a 71 niños bien nutridos de 3 meses a 4 años de edad hospitalizados por diarrea. El resultado del estudio muestra una duración de la diarrea inferior en un día en los niños que recibieron el fermento láctico frente a los niños que no lo recibieron. Sin embargo, no se observan diferencias significativas en la ganancia ponderal ni en la permeabilidad intestinal.

La prevención indirecta de la diarrea se ha valorado con la utilización de *Lactobacillus casei* GG como coadyuvante de la vacuna antirotavírica. Así, se ha comprobado en niños de 2 a 5 meses de edad que han recibido una dosis de vacuna antirotavirus acompañada de *Lactobacillus casei* GG, que a los 8 días presentan un aumento mayor de las células secretoras de IgM y mayor seroconversión de IgA (93 % contra 74%) que los que son sometidos sólo a la vacuna.

La utilización de *Lactobacillus reuteri* en niños de 3 a 36 meses de edad hospitalizados por diarrea es también capaz de disminuir en un día la duración de los episodios respecto al grupo placebo.

En 1992 se llevó a cabo un estudio pionero en la utilización de leches fermentadas en la diarrea infantil, en el que 75 niños bien nutridos de 4 a 45 meses de edad, hospitalizados con diarrea aguda, recibían una dieta a base de yogur o de leche. La duración del episodio fue de 2,4 días para el grupo que recibía leche y de 1,4 días para los niños que recibían yogur.

En el mismo sentido y esta vez para prevenir la diarrea se administraron 10^8 ufc de *Bifidobacterium* + 10^7 ufc de *Streptococcus thermophilus* reconstituidos en leche a una población de 55 niños sanos (5 a 24 meses de edad). El grupo control consumió una dieta con leche sin adición de las bacterias lácticas. En el grupo que consumió la leche con bacterias, 2 de 29 niños presentaron diarrea después del tratamiento y 3 de 29 fueron positivos para Rotavirus en heces, mientras que en el grupo control 8 de 26 sufrieron diarrea y 10 de 26 fueron positivos para Rotavirus en heces.

Los efectos parecen observarse también en niños con malnutrición proteico-energética. Sin embargo, los estudios no son abundantes. Un estudio prospectivo triple ciego incluyó a 39 niños desnutridos de 8 meses que presentaban un cuadro diarreico. Además de la terapia de rehidratación oral un grupo recibió una suplementación



con *Lactobacillus casei* y el grupo control recibió un placebo. Se observó una reducción en la duración de la diarrea de 1,4 días y el número de evacuaciones fue también inferior a partir del segundo día de tratamiento.

100

En el adulto, los efectos de los probióticos sobre la diarrea son menos claros. Varios estudios muestran un efecto preventivo de las diarreas asociadas a la toma de antibióticos. Aunque los mecanismos no han sido dilucidados, se cree que los probióticos pueden inhibir el desarrollo de gérmenes oportunistas.

En la diarrea del viajero, donde los gérmenes son variados, los ensayos de prevención han sido contradictorios, quizá falta establecer las condiciones en las que se realizan los estudios en los que hay que tener en cuenta factores ambientales que pueden influir en los resultados.

5.11. Cáncer de colon

La flora intestinal juega un papel importante en la fisiopatología del cáncer de colon. Desde hace años se reconoce la relación epidemiológica entre dieta y cáncer de colon, pero además en la última década se han obtenido evidencias que sugieren que la flora intestinal sería el factor ambiental clave, por su capacidad de producir sustancias con potencial carcinógeno o anticarcinógeno a partir de los residuos de la dieta. Se han identificado algunos probióticos que inhiben el desarrollo de tumores malignos de colon, inducidos experimentalmente mediante carcinógenos químicos. Es muy probable, por tanto, que el uso de probióticos ocupe un lugar importante en la prevención del cáncer de colon, especialmente en los grupos de personas que tienen factores de riesgo asociado a este tipo de cáncer (poliposis, historia familiar, etc).

Aunque no se sabe a ciencia cierta el modo de actuar de las bacterias ácido lácticas por el cual son capaces de ejercer una actividad antitumoral, en algunos estudios preliminares se han sugerido los siguientes mecanismos:

- Alteración de las enzimas fecales involucradas en los procesos de carcinogénesis. En este sentido, las bacterias del yogur presentan actividad nitritoreductasa, disminuyendo la concentración de intermediarios en la formación de compuestos n-nitroso (carcinógenos).
- Captación de nitrosaminas a nivel gastrointestinal.
- Supresión de tumores mediante la estimulación de la respuesta inmune.

De hecho se puede consultar en la bibliografía estudios de investigación que demuestran que el consumo de probióticos (leches fermentadas) puede reducir la cantidad de enzimas específicas en las heces, tales como azo-reductasas y glucuronidasa. En un estudio llevado a cabo en 64 mujeres entre 20-41 años de edad, a las que se les administra durante 28 días leche fermentada (*Lactobacillus casei*: $0,3 \times 10^{11}$ ufc/día) o leche fermentada tratada térmicamente (LFTT), se observa que en el grupo alimentado con leche fermentada fresca se produce una disminución de las enzimas reductasa y nitroreductasa en heces frente al grupo que ingiere la bacteria inactivada (LFTT) que no presenta este efecto.

5.12. Intolerancia/malabsorción de la lactosa

El organismo humano produce la enzima lactasa (β -galactosidasa), responsable de la digestión de la lactosa en galactosa y glucosa en el tracto gastrointestinal. La intolerancia a la lactosa es la incapacidad de digerir dicha molécula. Como consecuencia de esta deficiencia se pro-

duce una mayor retención de agua en la luz intestinal por razones osmóticas, sirviendo la lactosa como sustrato a la flora bacteriana, con lo que se acumulan productos terminales de su fermentación en el extremo distal del intestino (ácidos orgánicos volátiles, metano, anhídrido carbónico e hidrógeno). Normalmente dicha intolerancia se acompaña de otros síntomas como son náuseas, flatulencia, diarrea, tránsito excesivo de gases o dolores abdominales que aparecen a los 30 minutos de haber ingerido la lactosa. El grado de severidad de los síntomas depende de la cantidad de lactosa que cada individuo pueda tolerar.

El tratamiento de esta patología es evitar la ingesta de lactosa. El mayor problema ante esta medida es que se deben disminuir o incluso eliminar de la dieta los productos lácteos, que son el grupo de alimentos que proporcionan el calcio más biodisponible. No se debe olvidar que el calcio es esencial para el crecimiento y el correcto desarrollo de los huesos. Por consiguiente, tanto niños como adultos que padecen intolerancia a la lactosa deben asegurar la ingesta de calcio a través de otras fuentes alimentarias. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la digestión de la lactosa mejora con el consumo de yogur comparado con la ingesta de otros productos lácteos como leche o yogur pasteurizado tras la fermentación. Los estudios sugieren que el beneficio lo produce el aporte de enzima β -galactosidasa bacteriana al tracto intestinal debido a que las bacterias vivas presentes en el yogur pueden atravesarlo, sobrevivir y seguir produciendo β -galactosidasa.

Efectivamente, a pesar de su contenido en lactosa, las leches fermentadas con bacterias lácticas son bien toleradas por adultos y niños que presentan una malabsorción o una intolerancia a este glúcido. Los trabajos en general muestran resultados similares, presentando una disminución del hidrógeno espirado después del consumo de leches fermentadas tanto en adultos sanos como en niños que sufren además de la intolerancia a la lactosa, una malnutrición moderada o severa.

5.13. Niveles de colesterol

Aunque se pueden encontrar estudios en la bibliografía que muestran valores de colesterol total y de colesterol LDL más bajo en individuos con un consumo continuado de yogur, no existe consenso sobre el efecto positivo hipocolesterolemante de las bacterias lácticas, aunque numerosos investigadores se han interesado en aclarar los posibles mecanismos implicados.

Uno de los mecanismos propuestos es la asimilación del colesterol por las células bacterianas acidófilas durante el crecimiento. Otros autores han demostrado *in vitro* la capacidad de *Lactobacillus acidophilus* para incorporar

durante su crecimiento el colesterol del medio de cultivo a la membrana celular. Así, la eliminación o asimilación del colesterol por microorganismos intestinales en el intestino delgado podría reducir la cantidad de colesterol disponible para la absorción intestinal, ejerciendo así control sobre los niveles séricos de este metabolito.

Otro posible mecanismo aún controvertido hace referencia a la posible deconjugación enzimática de los ácidos biliares por los lactobacilos, aumentando la liberación de estos ácidos y favoreciendo así la eliminación de colesterol.

Algunos trabajos realizados en pacientes hipercolesterolemicos han demostrado el efecto que las bacterias lácticas vivas presentes en leches fermentadas con *Lactobacillus acidophilus* pueden ejercer sobre los niveles séricos de colesterol de estos pacientes. En ellos el consumo de 200 ml de yogur durante 3 semanas produce una reducción del 2,9% del colesterol sérico. Si se tiene en cuenta que en términos científicos se considera que la reducción de un 1% en la concentración de colesterol sérico está asociada con una reducción de un 2-3% del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, se podría concluir que la toma regular de leches fermentadas con esta cepa reduce el riesgo de enfermedades coronarias en una proporción de un 6-10%.

5.14. Alergias

Las alergias están generando un gran interés para la investigación en este campo, ya que se ha observado el efecto beneficioso de la utilización de probióticos especialmente en el tratamiento y prevención de los enfermos atópicos.

Algunos trabajos sugieren un efecto beneficioso de los probióticos en el tratamiento del eczema atópico del lactante. Así, un estudio realizado en 75 madres con eczema atópico, sinusitis alérgica o asma (durante un mes antes del parto y a sus niños 6 meses después) a las que se administró una cepa de *Lactobacillus rhamnosus* GG, dio como resultado una disminución de la frecuencia de eczema: 23% en los niños cuyas madres consumieron dicha cepa contra 46% en los niños a cuyas madres se les administró un placebo.

Se ha evaluado el efecto de la administración durante 1 año de 200g/día de yogur, leche fermentada tratada térmicamente (LFTT) o la ausencia de consumo de leche fermentada, en 60 individuos adultos (20-40 años; 50-70 años) con sintomatología atópica. El consumo de yogur se ha asociado con una disminución de síntomas alérgicos en ambos grupos de edad. Se ha observado además que todos los grupos que ingieren bacterias vivas presentan una tendencia hacia una reducción en las alteraciones

gastrointestinales y en las vías respiratorias, aunque no se han encontrado diferencias en cuanto a la producción de IFN- γ .

También se ha podido demostrar la remisión de síntomas alérgicos de tipo nasal en una población de 42 jóvenes y 56 adultos, tras la ingestión de 200 g de yogur al día durante 1 año, en comparación con un grupo control.

En pacientes adultos con asma después de ingerir 225 g de leche fermentada con *Lactobacillus acidophilus* 2 veces al día durante 1 mes, se ha encontrado un aumento casi significativo en los niveles de IFN- γ y una disminución de la eosinofilia. Sin embargo, no aparecen diferencias significativas en cuanto a la clínica o a la calidad de vida de los pacientes. La capacidad para dirigir la inmunidad hacia un tipo de respuesta Th1 con bacterias probióticas, como es el caso del estudio señalado, constituye una posible vía de tratamiento de las afecciones alérgicas.

Las interacciones entre los antígenos microbianos y las células del tracto gastrointestinal comienzan instantáneamente al nacimiento y el número de microorganismos establecidos en el intestino se incrementa progresivamente hasta sobrepasar el número de células intestinales por un factor de 10. En consecuencia, las bacterias de la flora intestinal generan los primeros y los más importantes estímulos para el desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino.

La influencia de los probióticos en la prevención y curación de alergias alimentarias tiene cada vez un interés mayor, debido al aumento de la incidencia de estas afecciones. Según la llamada hipótesis de la higiene, dicho aumento está atribuido a la menor exposición a gérmenes en los primeros años de vida.

Las bacterias de la flora intestinal intervienen en la prevención de la alergia y lo hacen por la inducción de procesos antialérgicos como la estimulación de la inmunidad de células Th1, la producción del factor de crecimiento TGF- β , esencial en la supresión de los procesos inflamatorios en la alergia, en la tolerancia oral y en la producción de inmunoglobulina A en la mucosa intestinal.

5.15. Otro tipo de afecciones

Como ya se ha señalado anteriormente, los probióticos y por consiguiente los alimentos que los contienen tienen un efecto inmunomodulador muy beneficioso para el organismo, por lo que en la actualidad se están realizando más trabajos en otros tipos de patologías que no están tan directamente ligadas con el sistema digestivo como todas las que se han expuesto hasta ahora.

Se ha demostrado recientemente en mujeres en edad fértil que el consumo de probióticos e incluso el uso tópico de los mismos puede ser muy útil para prevenir infecciones del tracto urinario, como ocurre con la candidiasis vaginal.

Otra patología muy común como el resfriado está siendo objetivo de diversos estudios en los que se está valorando si la ingesta de probióticos muestra un efecto positivo en el tratamiento o incluso en la prevención de dicha patología. Los resultados obtenidos hasta ahora arrojan datos muy favorables a este respecto.

5.16. Conclusiones

A lo largo del ciclo vital del individuo van a ir surgiendo situaciones en las que sea posible obtener algún beneficio del hábito de incluir los probióticos en la dieta.

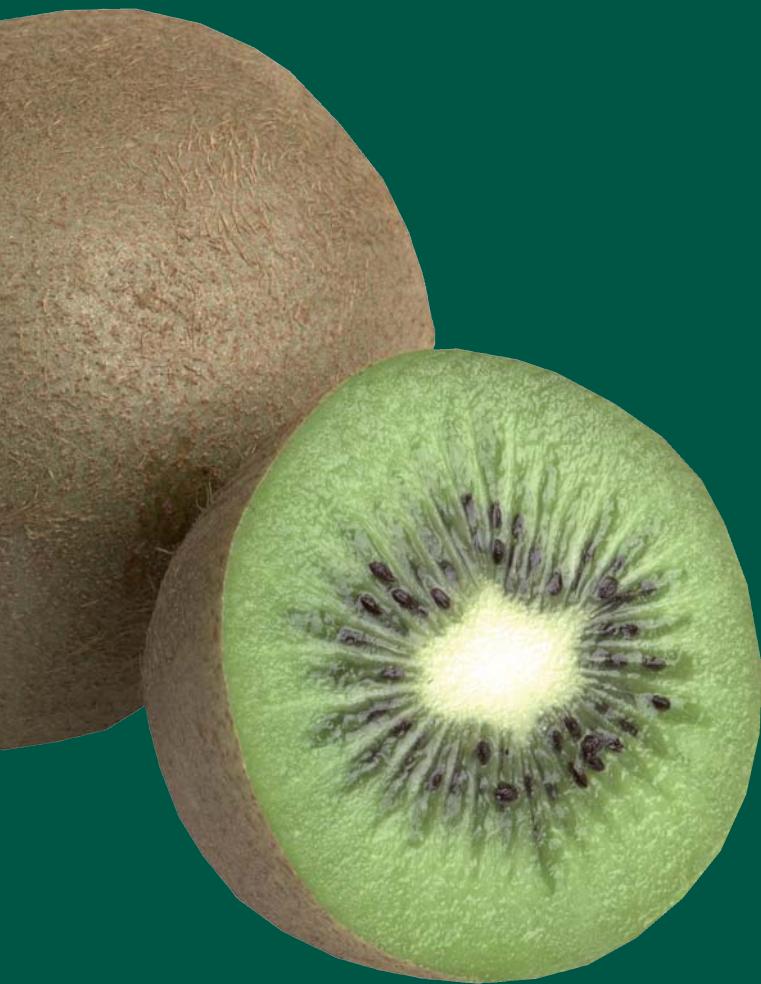
La selección y asociación de cepas en función de sus respectivas actividades sobre el aparato digestivo y el sistema inmune sugieren una utilización específica de los probióticos. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar los efectos a largo plazo de las diferentes cepas probióticas y de las distintas combinaciones de las mismas que se puedan realizar para comprender los mecanismos mediante los cuales estas poblaciones bacterianas ejercen sus efectos. Asimismo, todavía queda por estudiar con mayor precisión cual es la dosis ideal a ingerir de una determinada bacteria/combinación de bacterias y durante cuánto tiempo es necesaria la ingesta para conseguir el efecto deseado en los diversos grupos de población dependiendo de su edad, su genética, así como de su situación nutricional y estado fisiológico o patológico en el que se encuentren.

5.17. Bibliografía

- Anderson JW, Gilliland SE. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 18:43–50.
- Brandtzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN, Jahnson FL, Johansen FE, Nilsen EM, et al. Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments?. *Immunol. Today.* 1999;20: 141–151.
- De Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* 2005; 24(4): 481–91.

- Guerin-Danan C. Milk fermented with yoghurt cultures and *Lactobacillus casei* compared with yoghurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67:111-118.
- Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(2 Suppl): 444S-450S.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357(9262): 1076-1079.
- Kontiokari T, Laitinen J, Jarvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77(3):600-604.
- Labayen I, Forga L, González A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martínez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001;15: 543-549.
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997;99:179-185.
- Marcos A, Varela P, Toro O, Lopez-Vidriero I, Nova E, Madruga D et al. Interactions between nutrition and immunity in anorexia nervosa. A one year follow-up. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;66:491S-497S.
- Marcos A, Wärnberg J, Nova E, Gómez S, Alvarez A, Alvares R et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur. J. Nutr.* 2004; 43(6): 381-389.
- Marcos A, Nova E, Gómez S, Sanmartín S, Díaz LE. Actuación de las bacterias lácticas sobre el sistema inmunitario. En: Serrano Ríos, Sastre y Cobo, editores. *Tendencias en alimentación funcional. Temas seleccionados.* Madrid: You & Us SA; 2005. p.63-80.
- Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol. Cell Biol.* 2000;78:67-73.
- Nova E, Gómez S, Marcos A. Yogur y nuevas leches fermentadas como moduladores de la inmunidad. *Actividades Científicas de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.* Valencia. 2004; 173-186.
- Nova E, Gómez S, Samartín S, Marcos A. Las leches fermentadas como agentes inmunomoduladores. En: Gil A, Ruiz MD, Sastre A, Schwartz S, editores. *Nutrición Clínica: Implicaciones del estrés oxidativo y de los alimentos funcionales.* Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana de España; 2001. p.19-38.
- Perdigón G, Alvarez S, Rachid M, Aguero G, Gobbato N. Immune system stimulation by probiotics. Symposium: Probiotic Bacteria for Humans: Clinical Systems for Evaluation of Effectiveness. *J. Dairy Sci.* 1995;78:1597-1606.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116(1):31-37.
- Solis B, Nova E, Gomez S, Samartín S, Mouane N, Lemtouni A et al. The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56 Suppl 4: S27-33.
- Touhami M, Boudraa G, Mary JY, Soltana R, Desjeux JF. Clinical consequences of replacing milk with yogurt in persistent infantile diarrhea. *Ann. Pediatr.* 1992; 39:79-86.
- Trapp CL, Chang CC, Halpern GM, Keen CL, Gershwin ME. The influence of chronic yogurt consumption in population of young and elderly adults. *Int. J. Immunother.* 1993;9:53-64.
- Van de Water J, Keen CL, Gershwin ME. The influence of chromic yoghurt consumption on immunity. *J. Nutr.* 1999;129:1492-1495.

6. FIBRA



• **Antonio Zarzuelo Zurita.**

Catedrático de Farmacología de la Universidad de Granada.

• **Julio Gálvez Peralta.**

Profesor Titular de Farmacología de la Universidad de Granada.



6.1. Tipos de fibra. 6.2. Composición química. 6.3. Solubilidad. 6.4. Capacidad de fermentación. 6.5. Acciones fisiológicas de la fibra. 6.6. Mantenimiento de la homeostasis intestinal. 6.7. Control de la obesidad. 6.8. Acción hipocolesterolemiente. 6.9. Modulación del metabolismo de la glucosa. 6.10. Efectos beneficiosos de la fibra en las patologías intestinales. 6.11. Bibliografía.

6. FIBRA

El concepto de fibra se ha ido modificando a lo largo de los últimos años debido al descubrimiento de los diferentes efectos beneficiosos que su consumo tiene para el hombre.

En un principio el concepto de fibra se hace sinónimo del de fibra vegetal, definiéndose como "los constituyentes de la pared de la célula vegetal, resistentes a las enzimas del tracto digestivo humano". Este concepto engloba a la celulosa, hemicelulosa y lignina, componentes de la pared celular de las plantas, que al no ser digeridas eran capaces de incrementar el volumen de los contenidos intestinales, facilitando el tránsito intestinal y por tanto la evacuación de las heces. En este sentido, el consumo de alimentos ricos en fibra era muy útil para prevenir el estreñimiento.

Posteriormente, Burkitt y Trowell adoptan un término más amplio para la fibra, debido a que diversos estudios epidemiológicos encuentran una correlación entre el consumo de determinados alimentos no digeribles y la disminución de ciertas patologías, como el estreñimiento, la obesidad, la diabetes, la enfermedad coronaria e incluso algunos tipos de cáncer. Esto lleva a estos investigadores a proponer en 1976 el concepto de fibra dietética, definiéndola como "el remanente de los componentes de la planta que son resistentes a la hidrólisis por las enzimas intestinales humanas". Esta definición engloba a los componentes de la pared celular del vegetal, pero también a otros carbohidratos presentes en las plantas como las pectinas, las gomas y los mucilagós, responsables en gran medida de los efectos beneficiosos en la prevención de las "enferme-

106

dades de la opulencia". En este concepto se engloban una serie de compuestos unidos por unas propiedades fisiológicas, independiente de su similitud química o su situación en la planta.

Investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han demostrado que la fibra es resistente a las enzimas intestinales, pero puede ser fermentada por las bacterias presentes en el intestino grueso. Esta fermentación es muy importante para la homeostasis colónica. Este interés radica en un doble hecho: en primer lugar porque esta fermentación es realizada por la flora saprofítica, como *Lactobacillus* o *Bifidibacterium*, por lo que la presencia de fibra permitirá el crecimiento de esta microbiota buena en detrimento de bacterias patógenas; y, en segundo lugar, porque su fermentación origina ácidos grasos de cadena corta, especialmente el butirato, que constituye la fundamental fuente de energía del colonocito.

Estos nuevos descubrimientos han hecho que en el año 2001, la *American Association of Cereal Chemist* haya propuesto un nuevo concepto de fibra dietética, que podría hacerse sinónima de fibra funcional, definiéndola como "la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. La fibra engloba polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias asociadas a la planta. Las fibras dietéticas promueven efectos beneficiosos fisiológicos como el laxante, y/o atenuan los niveles de colesterol en sangre y/o atenuan la glucosa en sangre".



Este concepto aporta algunas nuevas características como:

- Engloba, además de los hidratos de carbono resistentes presentes en la planta, a análogos de estos, pero que tienen en común sus propiedades fisiológicas. Estos análogos se producen durante el procesado de los alimentos por métodos químicos o físicos, e incluso los obtenidos por síntesis dirigida.
- Incluye también a oligosacáridos, que son polisacáridos de cadena corta, entre 3 y 10 unidades, con propiedades fisiológicas parecidas a los polisacáridos más grandes.
- La resistencia a la digestión es el punto común de los diferentes tipos de fibra.
- Presentan fermentación parcial o completa en el intestino grueso. Este es un aspecto muy interesante de esta definición, ya que muchos de los efectos beneficiosos de la fibra derivan de esta fermentación. Esta tiene un papel básico en el control del tránsito intestinal, en la regulación del pH del colon, en proporcionar la fuente de energía para el colonocito o en regular la microbiota colónica.
- Finalmente, resalta sus efectos fisiológicos, pero con la indicación "...y/o..." quiere señalar que lo beneficios de su consumo va a depender del tipo de fibra. Algunos autores, en base a este hecho, han propuesto incluir un nuevo concepto, fibra de diseño, para destacar que el consumo de fibra es siempre positivo, pero en función de las características de la persona habría que diseñar el tipo de fibra que deberíamos consumir. Así la American Dietetic Association (2002) propone que el consumo de fibra insoluble es útil para el estreñimiento o la prevención de la diverticulitis y que el consumo de fibra soluble es especialmente interesante para la prevención de la obesidad, enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2.

6.1. Tipos de fibra

De forma similar a lo que se ha comentado en relación con el concepto de fibra dietética, su clasificación también ha evolucionado en función de su mejor conocimiento. Son tres los aspectos fundamentales considerados a la hora de establecer los distintos tipos de fibra: composición química, solubilidad o capacidad de fermentación.

6.2. Composición química

Una de las principales características de la fibra dietética es su heterogeneidad química, principalmente debido a la

gran variedad de sustancias que pueden entrar a forma parte de su composición. Los diferentes componentes de la fibra dietética se pueden agrupar en polisacáridos, oligosacáridos y compuestos no polisacáridos (lignina).

6.2.1. Polisacáridos

Dentro de los polisacáridos se incluyen la celulosa, la hemicelulosa, las pectinas, gomas, mucílagos y el almidón resistente.

La celulosa es un polisacárido lineal formado por unidades de D-glucosa (hasta 10.000) unidos por un enlace β -1,4, con abundantes puentes de hidrógeno que se establecen intra e intercatenariamente, lo que conduce a una organización de las cadenas en miofibrillas y fibras, formando estructuras cristalinas muy estables. Esta disposición estructural, junto a su composición química, explica las propiedades de la celulosa, destacando su carácter de insolubilidad en agua. Se trata del compuesto más abundante de las paredes celulares de las plantas, de ahí su importancia cuantitativa en el conjunto de la fibra. En general, aportan cantidades muy importantes de celulosa las verduras, frutas, frutos secos y cereales. Una proporción mayoritaria del salvado de los cereales es celulosa.

Las hemicelulosas son polímeros más pequeños que la celulosa (de 50 a 2.000 residuos) y con estructura ramificada, que además de glucosa, pueden incorporar otros tipos de monómeros. Se trata de componentes muy heterogéneos, en los que se pueden establecer dos grandes grupos:

- Hemicelulosas neutras, formada por pentosanos de arabinosa y xilosa y hexosanos de galactosa, manosa y glucosa.
- Hemicelulosas ácidas, en donde aparecen ácidos galacturónico y glucorónico.

Las diferencias químicas entre ellas, especialmente la presencia de grupos ácido, y la estructura molecular en conjunto, hacen que los dos tipos tengan diferentes propiedades físicas y químicas. La hemicelulosa se encuentran asociadas a la celulosa como constituyentes de las paredes celulares. Este hecho es muy interesante, ya que ambas sustancias forman parte de la cubierta externa (lo que constituye fundamentalmente el salvado), y por tanto el aporte en fibra va a ser muy diferente en función del grado de extracción de la harina, cuando se trata de pan u otros derivados de cereales. De ahí la importancia de los alimentos integrales en cuanto al aporte diario de fibra.

Las pectinas se pueden definir como un grupo de polímeros construidos sobre restos de ácido α -galacturónico

unidos en 1-4 con arabinanas y a galactanas. La estructura del polímero varía según el origen botánico, pero también cambia para una misma fuente, según su grado de desarrollo. Las pectinas son muy abundantes en los frutos inmaduros y, aunque en principio son insolubles, lo que asegura una cierta rigidez de los tejidos, durante la maduración se degradan a azúcares y ácidos, siendo esta degradación uno de los mecanismos por el que se produce el reblandecimiento de los tejidos. Estos polisacáridos se localizan principalmente en la laminilla media de la pared de las células vegetales, asociándose a la celulosa y a las hemicelulosas por enlaces de naturaleza no conocidas en su totalidad. Las pectinas incorporadas en los alimentos naturales son, junto a la celulosa y hemicelulosas, los tres componentes mayoritarios de la fibra alimentaria.

Las gomas son polisacáridos complejos, siempre heterogéneos y ramificados, que contienen diversos azúcares neutros y ácidos urónicos, que pueden estar metilados o acetilados. Fluyen al exterior del vegetal y en general se consideran que resultan de un traumatismo (aunque la goma de tragacanto se almacena antes de cualquier agresión). Provienen de la transformación de polisacáridos de la pared celular, pudiendo incluso proceder del almidón. Aunque se haya postulado que son la manifestación de una adaptación a la sequedad, su presencia en especies de localización septentrional tiende a invalidar esta hipótesis. La mayoría de las gomas se disuelven en agua formando disoluciones viscosas; son insolubles en disolventes orgánicos y se solidifican por desecación. Se incluyen en este grupo componentes que no se suelen ingerir con los alimentos naturales, sino que son el exudado que fluye naturalmente o por incisiones del tronco y de las ramas de diversas plantas: goma arábiga (*Acacia senegal*), goma de tragacanto (*Astragalus gummifer*) y goma esterculia (*Sterculia tomentosa*). Debido a la relativa dificultad de obtención, son poco utilizadas por la industria agroalimentaria, aunque su uso está autorizado como agentes espesantes.

Los mucílagos son también polisacáridos complejos en cuya composición entran, al igual que en las gomas, azúcares como arabinosa y manosa junto con ácidos urónicos, especialmente galacturónico. Son constituyentes celulares normales, preexistentes en formaciones histológicas especializadas (células o canales) y frecuentes en el tegumento externo de las semillas, y gracias a su capacidad para retener agua desempeñan un papel clave en la germinación. También se han encontrado mucílagos en las raíces y hojas de diversas especies vegetales. Entre las principales fuentes de obtención de mucílagos podemos destacar:

- Diversas especies del género *Plantago*, como la ispágula (*P. ovata*) y la zaragatona o psyllium (*P. Psyllium* y *P. arenaria*). Las semillas y cutículas de estas especies

han sido tradicionalmente utilizadas por sus propiedades laxantes debido a los mucílagos que contienen.

- Las flores de malva (*Malva silvestris*) y la raíz de althea (*Althaea officinalis*).
- La semilla del lino (*Linum usitatissimum*).

Algunas algas son también una fuente muy importante de polisacáridos ácidos, que estructuralmente se pueden englobar en el concepto de mucílagos. Una de las características de las algas es la formación de tales complejos, que son aglomeraciones de células frecuentemente poco diferenciadas, flexibles y desprovistas de lignina. La matriz que contiene a las células de las algas es glucídica y los polisacáridos que los constituyen son polímeros capaces de formar geles, para la adaptación al medio marino ya que necesita más flexibilidad, a diferencia de lo que ocurre en los vegetales terrestres. Los principales tipos de polisacáridos procedentes de algas son:

- Ácido algínico y alginatos, presente en distintas especies de las algas pardas (Foficeas), como *Laminaria digitata*, *L. hyperborea*, *Macrocystis pyrifera*, *Fucus serratus* y *F. vesiculosus*.
- Carragenanos y agar-agar, polímeros de galactosa sulfatada elaboradas por algas rojas (Rodoficeas), destacando *Chondrus crispus* como fuente de carragenano y diferentes especies del género *Gelidium* para el agar-agar.



El almidón se encuentra distribuido ampliamente en tubérculos, en granos y semillas, en un gran número de frutos y en los rizomas de muchas plantas. Inicialmente se pensaba que todo el almidón ingerido se disociaba y absorbía a lo largo del tracto intestinal. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que al menos el 10% del almidón escapa a los procesos de digestión por la α -amilasa humana, lo que constituye el denominado almidón resistente. Éste puede estar constituido por:

- Almidón físicamente inaccesible, que por su localización en granos y semillas poco molidos como la patata y el plátano, o por estar en alimentos amiláceos de gran densidad como la pasta, hacen que sean inatacables en su totalidad por las enzimas digestivas.
- Productos derivados del proceso de retrogradación. Al calentar el almidón en presencia de agua se puede generar una alteración de las cadenas polisacáridicas, adquiriendo una conformación al azar, que provoca hinchamiento del almidón y engrosamiento de la matriz envolvente, proceso conocido como gelatinización. En estas circunstancias, el almidón gelatinizado es fácilmente atacable por las enzimas, sin embargo al enfriarse comienza un proceso de recristalización, denominado retrogradación, muy rápido para la amilosa y lenta para la amilopectina, siendo este último fenómeno responsable por ejemplo del endurecimiento del pan. Esta última fracción constituye la fracción mayoritaria del almidón resistente de los alimentos precocinados, tan abundantes en los procesos tecnológicos y culinarios que normalmente se practican.

Es difícil cuantificar la proporción de almidón resistente en el conjunto de la fibra alimentaria, puesto que depende de muchos factores, dependientes tanto de los alimentos que se ingieren (el plátano puede tener hasta un 90%) como del tipo de cocinado, ya que los alimentos precocinados lo presentan en mayor cantidad. Estudios recientes apuntan a que la cantidad de almidón que alcanza el intestino grueso puede ser de 5-10 g/día. El almidón resistente se comporta en el colon como un sustrato importante para la fermentación bacteriana colónica.

6.2.2. Oligosacáridos

Los oligosacáridos se pueden agrupar principalmente en fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS). Los FOS más importantes son ketosa, ristosa y fructosilnóstosa, constituidos por una molécula de sacarosa y una, dos o tres de fructosa, respectivamente. Éstos se encuentran en productos de origen vegetal como cebolla, alcachofa, tomate y remolacha. En los GOS se une una molécula de lactosa, también en disposición lineal, a cuatro

galactosas. Son componentes presentes en la leche de vaca, obteniéndose industrialmente a partir de la lactosa mediante una transgalactosilación con una β -D-galactosidasa. Además, existen otros oligosacáridos que se ingieren con diferentes alimentos como la inulina (cebolla), rafinosa, verbascosa y estaquiosa que se encuentran fundamentalmente en legumbres. Es importante destacar que a los oligosacáridos se les ha atribuido un importante efecto favorecedor del crecimiento de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, ya que pueden ser degradadas por β -oxidasa que producen estas bacterias.

6.2.3. Lignina

La lignina es una macromolécula, de elevado peso molecular, que resulta de la unión de varios alcoholes fenilpropílicos (cumárico, coníferico y sinapílico). El acoplamiento aleatorizado de estos radicales da origen a una estructura tridimensional, dando lugar al polímero natural más complejo en relación a su estructura y heterogeneidad, por lo que no es posible describir una estructura definida. Aunque no se trata de un polisacárido, como se encuentra químicamente unida a las hemicelulosas de la pared de la célula vegetal y dado que colabora en algunas de las propiedades fisiológicas gastrointestinales, la lignina se incluye como un constituyente de la fibra dietética. No obstante, constituye un componente alimentario menor, hasta el punto de que la mayor parte de los alimentos que ingiere el ser humano están en estado no lignificado, siendo la única excepción los cereales de grano entero.

Las ligninas son polímeros insolubles en ácidos y en álcalis fuertes, no se digieren ni se absorben y tampoco son atacados por la microbiota de colon. Esto hace que el proceso de lignificación afecta notablemente a la digestibilidad de la fibra. En este sentido, la cantidad de lignina que aumenta de manera ostensible en la pared celular como consecuencia de la maduración, hace a estos alimentos resistentes a la degradación bacteriana y reduce la digestibilidad de los polisacáridos fibrosos. Una de las propiedades más interesantes de la lignina es la capacidad de ligarse a los ácidos biliares y otros componentes orgánicos, como el colesterol, retrasando o disminuyendo su absorción en el intestino delgado.

6.3. Solubilidad

El comportamiento de las distintas fibras en relación con el agua es muy diverso y depende de muchos factores, entre los que podemos señalar:

- Los grupos hidroxilo presentes en la fibra, que establecerán puentes de hidrógeno con las moléculas de agua.

- La presencia de grupos carboxílicos que permitirá interacciones iónicas más fuertes a través de su unión con iones metálicos y de éstos con el agua. Esta unión además favorecerá la orientación de las moléculas de agua.
- La estructura tridimensional de los polímeros, lineal o ramificada, que permitirá la acumulación de agua en la matriz de la fibra.

La diferente solubilidad de las fibras ha hecho que, clásicamente, se haya establecido la clasificación de las mismas en solubles e insolubles, condicionando de forma importante sus efectos fisiológicos. Las fibras solubles en contacto con el agua forman un retículo donde ésta queda atrapada, originando soluciones de gran viscosidad. Entre las fibras con elevada capacidad para retener agua se pueden destacar las pectinas, algunas hemicelulosas, las gomas, los mucílagos y los polisacáridos procedentes de algas. La capacidad gelificante es la responsable de muchos de los efectos fisiológicos de la fibra, como la disminución de la glucemia postpandrial y la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol. Las fibras insolubles se caracterizan por su escasa capacidad para retener agua y formar soluciones viscosas. Ejemplos de fibras poco solubles son la celulosa, diversas hemicelulosas y la lignina.

Para una misma fibra, algunas características físicas pueden influir en la capacidad de captar agua; por ejemplo, es muy importante el tamaño de la partícula ingerida. El salvado de trigo finamente molido capta un 26% menos de agua que el no molido. Finalmente, es interesante resaltar que la retención hídrica que presentan muchas fibras *in vivo* puede verse afectada por los procesos de fermentación que pueden sufrir en el intestino grueso. Así, las fibras que contienen componentes insolubles tales como la celulosa y hemicelulosa, con menor grado de retención acuosa de forma inicial, tienden a tener un mayor efecto sobre la retención final de agua y por tanto el peso fecal, que las solubles. Una posible explicación de esta paradoja estaría en que las fibras solubles que retienen más agua en los segmentos digestivos iniciales son fermentadas por la microbiota intestinal, con lo que se produce más masa bacteriana que contribuye a la masa fecal, pero desaparece el agua que retenían. Por el contrario, la fibra insoluble es mucho menos atacable por la microbiota, contribuyendo decisivamente a los contenidos fecales por el residuo no digerido y el agua retenida, aunque en principio esta última era menor comparativamente con la que retenía la fibra soluble. En este sentido, el salvado de trigo, rico en celulosa y hemicelulosa no soluble, aumenta mucho el residuo no digerido, mientras que la fibra de frutas y verduras y otros polisacáridos solubles fermentan en gran proporción dando lugar a una menor masa fecal, aunque produzcan una gran masa bacteriana.

6.4. Capacidad de fermentación

De acuerdo con lo expuesto en relación con el concepto de fibra dietética, y como consecuencia de su resistencia a la acción de las enzimas digestivas humanas del intestino delgado, ésta llega al intestino grueso de forma inalterada. Aquí, las bacterias del colon, debido a la existencia de numerosas enzimas con gran actividad metabólica, pueden digerir en mayor o menor medida la fibra dependiendo de su composición química y de su estructura. El resultado final es que las moléculas complejas son desdobladas a hexosas, pentosas y alcoholes, que ya no pueden ser absorbidos en el intestino grueso pero que sirven de sustento a otras colonias bacterianas que las degradan a hidrógeno, metano y dióxido de carbono (responsables de cierto grado de flatulencia), ácido láctico y especialmente ácidos grasos de cadena corta, constituidos principalmente por acetato, propionato y butirato. En estos procesos se produce una gran cantidad de energía que es aprovechada por las bacterias que realizan esta fermentación.

De forma general, todos los tipos de fibra a excepción de la lignina pueden ser fermentadas por las bacterias intestinales, aunque en general las solubles lo son en mayor cantidad que las insolubles. Así, el porcentaje de fermentación en las pectinas, gomas o mucílagos oscila entre el 80 y el 95%, mientras que la celulosa lo tiene entre un 15-50%.

En función de la fermentación bacteriana, la fibra puede dividirse en:

- Fibras no fermentables (<10%). Entre estas destacan las fibras insolubles como la lignina y algunas fibras solubles como la carragenina, y derivados de la celulosa (metilcelulosa y carboximetilcelulosa).
- Fibras parcialmente fermentables (10-70%), donde se pueden destacar las fibras insolubles ricas en celulosa. También pueden entrar en este grupo algunas fibras solubles como el agar y otras parcialmente solubles como las semillas de Plantago.
- Fibras fermentables (>70%). Están constituidas siempre por fibras solubles ricas en hemicelulosas (goma guar, glucomanano) o ricas en ácidos glucurónicos (pectinas o algunas gomas).

En la actualidad existe un consenso general al afirmar que los efectos de la fermentación de la fibra dietética son imprescindibles para el buen funcionamiento del aparato digestivo, y que su ausencia puede producir alteraciones de consecuencias importantes. Es precisamente esta capacidad que tiene la fibra dietética de ser fermentada lo que ha hecho que en la actualidad se considere como un prebiótico, entendiendo como tal a "cualquier



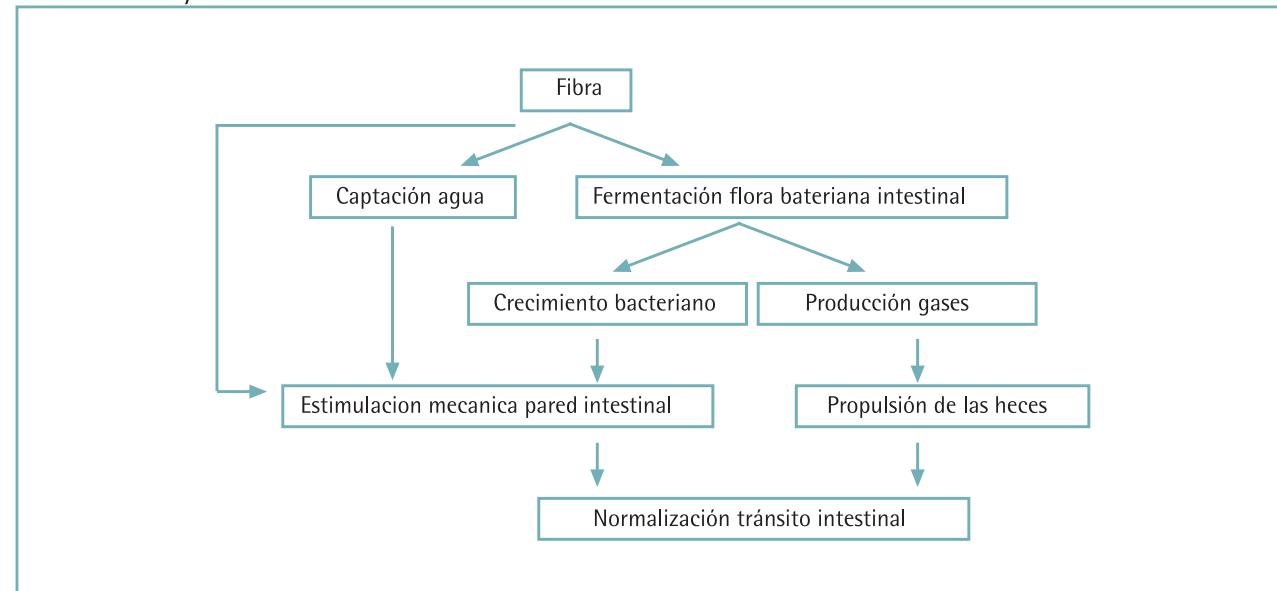
ingrediente alimentario no digerible que afecta de forma beneficiosa al que lo ingiere al estimular de forma selectiva el crecimiento y/o la actividad de un determinado número de bacterias en el colon, mejorando de esta forma la salud del hospedador".

6.5. Acciones fisiológicas de la fibra

Entre las principales acciones fisiológicas atribuidas a la fibra dietética se encuentra el mantenimiento de una funcionalidad intestinal adecuada. Otras acciones en las que participa de forma activa son el control de la obesidad, la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol sanguíneo y/o la modulación de los niveles de glucosa plasmática. Todas estas acciones se van a derivar fundamentalmente de las propiedades que caracterizan a la fibra.

Gráfico 1

Fibra dietética y tránsito intestinal



6.6. Mantenimiento de la homeostasis intestinal

Clásicamente, el papel atribuido a la fibra en la función gastrointestinal se limitaba a la normalización del tránsito intestinal, facilitando la adecuada evacuación de los contenidos intestinales (Gráfico 1). Sin embargo, el mejor conocimiento de las características y composición de la fibra ha permitido conocer con mayor profundidad el importante papel que juega en la fisiología intestinal.

Las fibras solubles, al retener agua en gran cantidad, van a ser capaces de formar soluciones viscosas o geles cuando se combinan con agua. Por el contrario, las fibras insolubles o poco solubles van a actuar como una esponja, de forma que el agua queda retenida en su matriz estructural formando mezclas de baja viscosidad. El resultado global de la ingesta de fibra dietética es un incremento en

el volumen de los contenidos luminales, y la posterior distensión de las paredes del trato gastrointestinal, que estimulará los correspondientes reflejos que facilitan el tránsito de los contenidos en el intestino delgado y grueso. Además, el mayor volumen y viscosidad de los contenidos que alcanzan los segmentos intestinales, junto con la aceleración del tránsito en el intestino delgado, dificulta el contacto de los nutrientes con las enzimas digestivas o con la superficie intestinal. Estas acciones pueden ser las responsables de la menor absorción de determinados nutrientes, incluidos la glucosa o el colesterol. En el caso de la fibra insoluble, la capacidad adicional de retener compuestos en su estructura, puede igualmente dificultar la absorción de nutrientes. Es importante destacar que también se puede afectar la absorción de algunos iones,

como el calcio, lo que puede constituir un efecto nocivo por parte de la fibra, sobre todo en personas en las que puede existir un inadecuado aporte dietético de este tipo de nutrientes.

Por otra parte, y como se ha descrito anteriormente, la fermentación de la fibra por las bacterias colónicas origina la proliferación de determinadas poblaciones bacterianas, de lo que se derivan distintos efectos beneficiosos:

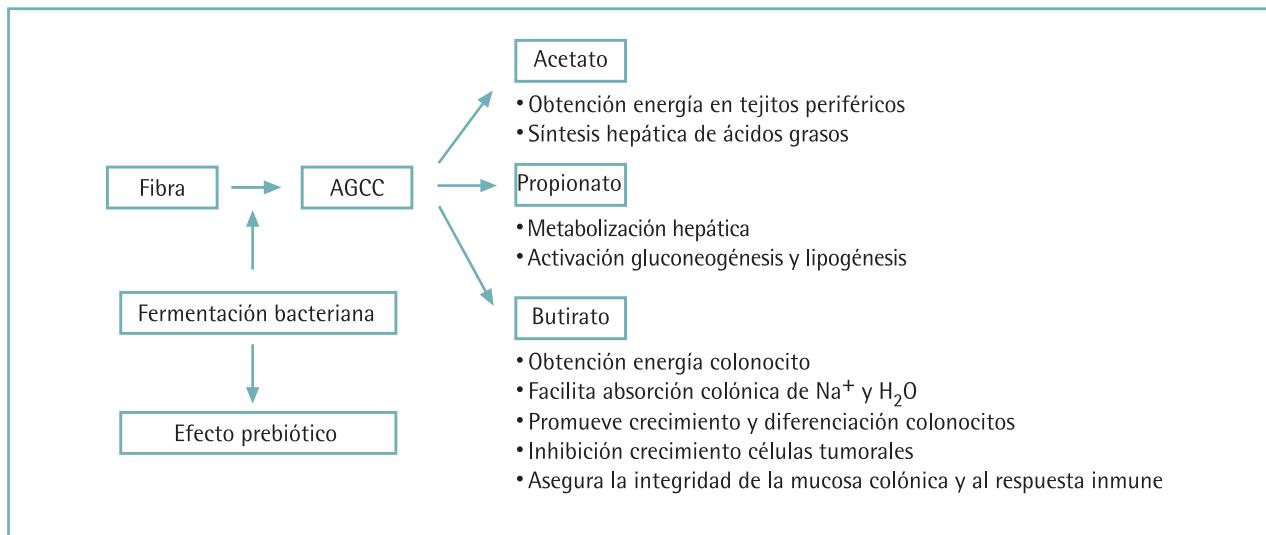
- El desarrollo bacteriano promueve el aumento de masa en los contenidos intestinales (del 35 al 50% del total), contribuyendo igualmente de esta forma en favorecer el tránsito intestinal colónico y la normal evacuación de las heces.
- La mayor actividad metabólica bacteriana favorece la destrucción de compuestos potencialmente tóxicos, como derivados tiólicos, fenólicos o del ion amonio, reduciendo en consecuencia sus niveles en la luz intestinal.
- La proliferación selectiva de determinados tipos de bacterias de la flora bacteriana colónica (bifidobacterias y lactobacilos) favorece el mantenimiento de la homeostasis intestinal al dificultar el desarrollo de bacterias potencialmente patógenas. Además, esta acción puede verse complementada por el efecto inmunomodulador que estas bacterias o sus componentes (provenientes de la pared celular o de localización citoplasmática) pueden tener al interactuar con células del sistema inmune localizadas en el tejido gastrointestinal.

Además, como consecuencia de la fermentación de la fibra se forman los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), fundamentalmente (entre el 90-95%): acetato (C₂), propionato (C₃) y butirato (C₄), en una proporción de 60:25:14, respectivamente; no obstante se puede ver modificada por cambios en la dieta. En menor proporción (5-10 % del total de AGCC) también se producen otros: valerato (C₅), hexanoato (C₆) y los ácidos grasos ramificados isobutirato (iC₄) e isovalerato (iC₅). Los AGCC van a participar de forma activa en el correcto funcionamiento intestinal (Gráfico 2). En este sentido, se ha demostrado que el butirato es la principal fuente de energía para los colonocitos, siendo metabolizado casi en su totalidad en estas células mediante oxidación hasta acetil CoA, que se incorpora al ciclo el ácido cítrico y proporciona de este modo la energía. El metabolismo de estos AGCC por parte del colonocito produce cuerpos cetónicos, dióxido de carbono y agua, compuestos muy importantes para una buena función colónica, al promover la producción de moco por parte de las células caliciformes de la mucosa intestinal, la absorción de iones y la formación de bicarbonato.



Gráfico 2

Acciones derivadas de la fermentación de la fibra dietética



Además, se ha demostrado que el butirato ejerce otras acciones que contribuyen en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, al incrementar la motilidad colónica, inducir la diferenciación de células epiteliales colónicas, reducir la proliferación epitelial previniendo el desarrollo de procesos tumorales, preservar la función de barrera del intestino al facilitar la integridad de las uniones firmes ('tight junctions') intercelulares de los colonocitos, y afectar a la actividad celular de las células del sistema inmune residentes en el tejido intestinal, por un mecanismo relacionado con la modulación en la producción de citocinas como consecuencia de su capacidad de afectar la actividad de determinados factores de transcripción entre los que se incluye el NF- κ B.

En el caso del ácido propiónico, se trata de un AGCC fundamentalmente metabolizado en el hígado, que actúa como precursor en la gluconeogénesis y lipogenésis.

Por último, el ácido acético puede ser metabolizado en tejidos periféricos para obtener energía, o en el hígado para la síntesis de ácidos grasos de cadena larga o de cuerpos cetónicos. Todos estos efectos hacen que la fibra pueda también constituirse en un sustrato energético, que según algunos estudios podrían aportar hasta 300 calorías/100 g de fibra.

El lugar en el colon donde se produce la fermentación es un aspecto importante; así, las fibras muy fermentables (salvado de avena, goma guar y almidón resistente) son fermentadas principalmente en el ciego y en el colon ascendente, por lo que las concentraciones de AGCC son

mayores en las primeras porciones del colon y van disminuyendo hacia la parte distal del recto. En consecuencia, los efectos beneficiosos ejercidos por estos productos de la fermentación de la fibra no se manifestarían en el colon distal. Sin embargo, cuando esta fibra muy fermentable se combina con fibra menos fermentable, el proceso de fermentación tienen lugar a lo largo de todo el colon, lo que permite el que se produzca la exposición de estos compuestos en toda la longitud del epitelio colónico. Estas observaciones han contribuido a promover la elaboración de Alimentos Funcionales (entendidos como alimentos modificados o ingredientes alimentarios que pueden producir un beneficio sobre la salud, además de su tradicional función nutritiva) en los que se incorporen distintas proporciones de fibra fermentable y no fermentable en donde se aúnen los efectos positivos de ambos tipos.

6.7. Control de la obesidad

La obesidad es un problema que se debe a un desequilibrio entre el aporte calórico de la dieta y su utilización. Su elevada incidencia en los países industrializados se debe a un aumento progresivo del consumo de grasas y azúcares refinados, que es significativamente mayor en las personas obesas, acompañado de una disminución de la ingesta de verdura y fruta, lo que condiciona un déficit de fibra en la dieta. Las únicas medidas para el tratamiento de la obesidad son la restricción calórica y el ejercicio físico. En este sentido, la fibra ayuda a controlar la ingesta calórica por diversos mecanismos, entre los que podemos destacar los siguientes:

- La elevada capacidad de la fibra para retener agua y su bajo poder energético contribuyen a disminuir la densidad calórica de la dieta.
- Los alimentos ricos en fibra necesitan una mayor masticación y, por lo tanto, un mayor tiempo para su ingestión. Esta mayor masticación, a la vez, estimula la secreción de saliva y de jugo gástrico, que favorecen la sensación de saciedad.
- Se reduce la velocidad del vaciamiento gástrico, disminuyendo como consecuencia el hambre y prolongando la sensación de saciedad.
- La formación de soluciones de elevada viscosidad por la fibra soluble altera la estructura de la comida en la luz intestinal, dificultando el acceso de las enzimas digestivas a los nutrientes, y, por tanto, disminuye la absorción de ácidos grasos y de hidratos de carbono en el intestino delgado, reduciendo así el aporte calórico.

En relación con este último punto, la fibra dietética es considerada como un componente de la dieta con un bajo "índice de glucemia" (glycemic index), siendo éste un parámetro que hace referencia a la velocidad con la que los carbohidratos aportados en la dieta son digeridos y absorbidos como glucosa. En consecuencia una dieta equilibrada desde el punto de vista nutricional debe tener preferentemente alimentos con bajo o medio índice de glucemia para conseguir un mantenimiento del peso en valores adecuados y evitar la obesidad.

Dado que los hábitos dietéticos de las personas que consumen gran cantidad fibra dietética suelen asociarse

con la ingesta de menor cantidad de grasa, es complicado separar la contribución de ambos factores en el efecto final sobre el control del peso corporal. Sin embargo, los diferentes estudios epidemiológicos han confirmado la eficacia de la fibra dietética en el control de la obesidad. Así, en un estudio llevado a cabo en Iowa (EEUU) con enfermeras (Iowa Women's Health Study) se comprobó que la ingesta de cereales sin refinar estaba inversamente relacionada con el peso corporal y la distribución de grasa en el organismo, en comparación con la relación directa observada con el consumo de cereales refinados y el peso corporal. Otros estudios, como el Seven Countries Study, han puesto de manifiesto que la mayor ingesta de fibra dietética se relaciona con una reducción en el grosor de pliegue cutáneo (determinación utilizada en la valoración de la obesidad), independientemente de la ingesta de grasa en la dieta. De acuerdo con esto, el incremento en la proporción de fibra dietética en la dieta, en el contexto de un plan de acción de promoción de la salud, puede constituir una estrategia adecuada en prevenir la obesidad y, secundariamente, las enfermedades asociadas con esta situación (diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares...), independientemente de la acción directa que la fibra dietética pueda tener sobre estas patologías.

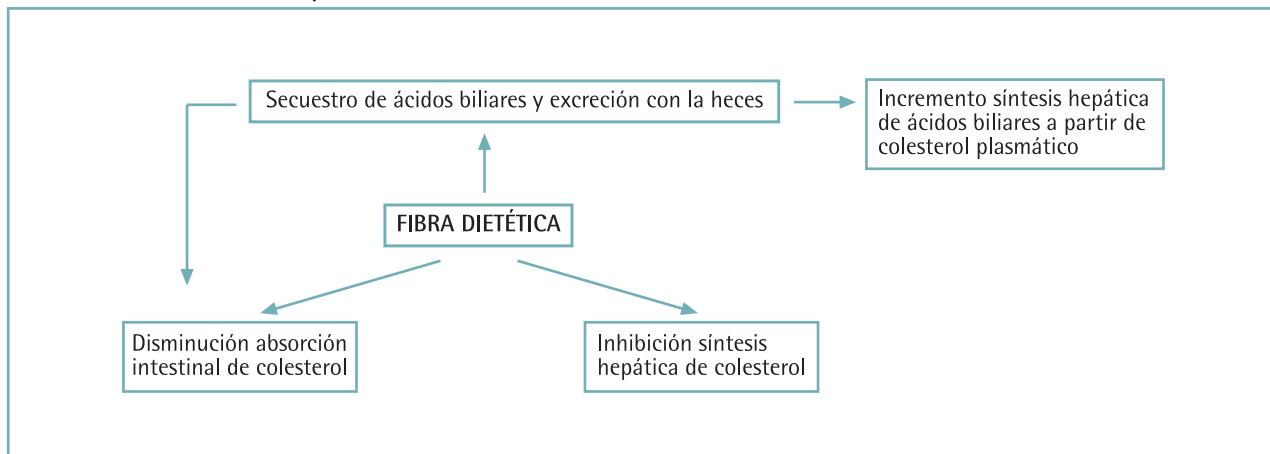
6.8. Acción hipocolesterolemiantre

Distintos estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de alimentos con un elevado contenido en fibra favorece una disminución de los niveles de colesterol en sangre, especialmente la fracción LDL-colesterol. Entre los mecanismos implicados en esta acción destacan (Gráfico 3):



Gráfico 3

Mecanismos de la acción hipocolesterolemante de la fibra dietética



- Secuestro de ácidos biliares en el interior de su matriz impidiendo su absorción intestinal. Favoreciendo así su excreción con las heces y disminuyendo de esta forma la cantidad que llega al hígado por la vía enterohepática. El secuestro de los ácidos biliares por la fibra tiene un doble efecto en el metabolismo del colesterol. Por una parte, y para compensar su pérdida por heces, las células hepáticas incrementan la formación de más ácidos biliares primarios a partir del colesterol, de forma que cuando este incremento de la degradación del colesterol no es compensado mediante un aumento de su síntesis, tienen que captarlo del colesterol circulante, por lo que sus niveles plasmáticos disminuyen. Por otra parte, cuando las sales biliares son adsorbidas por la fibra dietética en el intestino delgado, se forman interacciones micelares que impiden que las grasas se puedan emulsionar y, como consecuencia, disminuirá la absorción de colesterol biliar, del procedente de los alimentos y de todos los lípidos en general. Los principales tipos de fibra capaces de atrapar los ácidos biliares son las solubles, como las pectinas o las gomas, y las ricas en lignina.
- Disminución de la absorción de colesterol. Ya que el colesterol de la dieta es igualmente secuestrado por los geles viscosos de la fibra en el estómago y el duodeno, dificultando de esta forma su solubilización micelar por los ácidos biliares; este hecho, junto con la menor cantidad de ácidos biliares libres, hace que se disminuya el transporte de colesterol hacia la membrana absorbiva. Cuando el colesterol secuestrado por la fibra alcanza el ciego, la flora bacteriana destruirá la fibra soluble y se liberará el colesterol, pero en esta localización, la capacidad de absorción es muy reducida.

● Inhibición de la síntesis de colesterol. Como consecuencia de la fermentación bacteriana de la fibra en el colon se origina un aumento en la producción de los AGCC. Diversos estudios experimentales han puesto de manifiesto que el propionato, una vez que accede al hígado a través de la circulación portal, puede actuar inhibiendo a la β -hidroxi- β -metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), siendo ésta la principal enzima que regula la síntesis de colesterol hepático y cuya actividad aumenta cuando existe una baja concentración de colesterol en los hepatocitos.

Esta acción hipocolesterolemante ejercida por la fibra puede contribuir de forma decisiva en la prevención de la aterogénesis. Pero la fibra dietética no sólo tiene un papel preventivo; así, un estudio llevado a cabo por Jenkins y colaboradores demostró que la incorporación dietética de fibra soluble, junto con la reducción de grasa saturada y un aporte de fitosteroles, es capaz de reducir significativamente los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y proteína C reactiva, parámetros que se encuentran elevados en personas con hipercolesterolemia. Además, este efecto fue ejercido con una eficacia similar a la presentada por las estatinas, fármacos que actúan como inhibidores de la HMG-CoA reductasa y que constituyen el tratamiento de elección en estas situaciones.

6.9. Modulación del metabolismo de la glucosa

Distintos estudios han puesto de manifiesto el efecto beneficioso que el consumo de fibra puede tener sobre el metabolismo de la glucosa tanto en la población en general, como en personas con diabetes mellitus. La diabetes mellitus es un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por una elevación persistente de los niveles

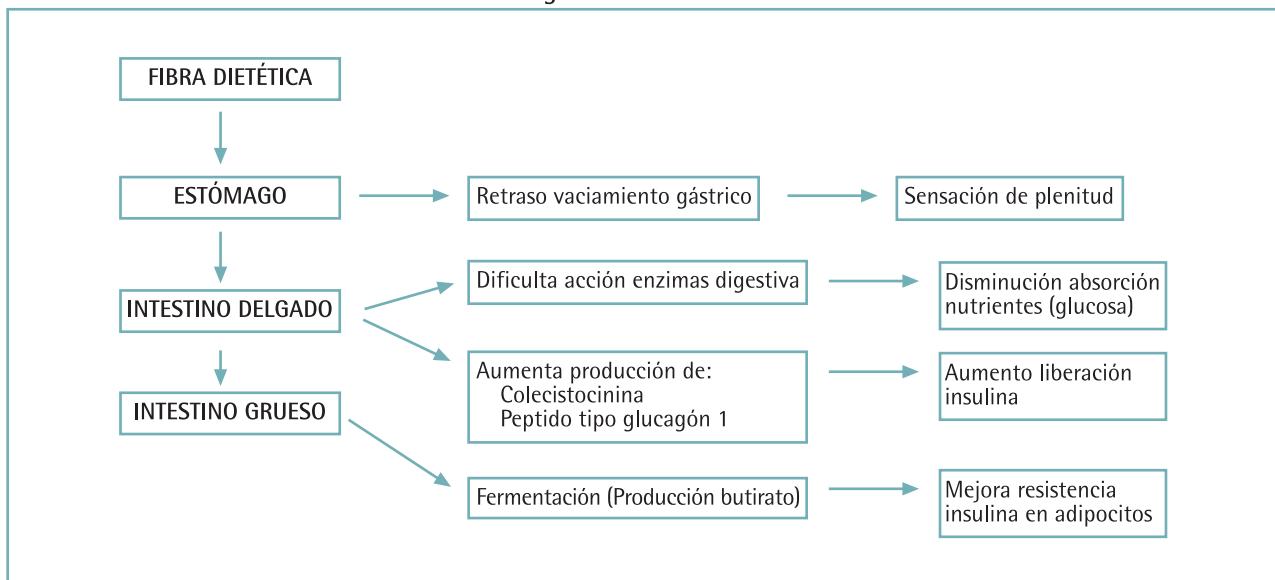
de glucosa en sangre (hiperglucemia), que ocurre como consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa en insulina (diabetes tipo 1) o la existencia de una resistencia periférica a la acción de la misma (diabetes tipo 2). Se trata de una enfermedad crónica muy común, que puede llegar a afectar al 6% de la población, y extremadamente seria, representando un problema personal y de salud pública de enormes proporciones. La importancia de la diabetes se debe no sólo al problema agudo provocado por las alteraciones metabólicas, sino a una serie de complicaciones que aparecen a largo plazo y que afectan fundamentalmente a ojos, neuronas, vasos sanguíneos y riñones, lo que origina una gran morbilidad y mortalidad.

Aunque todavía no están del todo claro cuales son los mecanismos intrínsecos por los que la fibra dietética es capaz de mejorar la homeostasis de la glucosa, es evidente que es consecuencia de una actuación sobre distintas funciones del organismo. Parece que la fracción soluble es la más eficaz en el control de la glucemia, proponiéndose como posibles factores (Gráfico 4):

- Retraso en el vaciamiento gástrico, que junto con el incremento del volumen de los contenidos en el estómago que origina la fibra, promueve la sensación de plenitud en el individuo, disminuyendo así la ingesta de alimentos y en consecuencia el aporte final de glucosa al organismo.
- Retención de los carbohidratos en la matriz de la fibra, con la consiguiente reducción del acceso de las enzimas intestinales para hidrolizar los azúcares. Esta acción, junto con la menor difusión de la glucosa liberada, llevará a una disminución de la absorción de la glucosa.
- Incremento de la liberación de la insulina y disminución de la resistencia a esta hormona. Este factor parece jugar un papel muy importante en el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Algunos de estos efectos se deben a la capacidad de la fibra de estimular la liberación de varias hormonas gastrointestinales como la colecistocinina (CCK) y el péptido

Gráfico 4
Acciones de la fibra dietética en el control de la glucemia





tipo glucagón 1 (GLP 1). Estas hormonas han demostrado que ralentizan el vaciamiento gástrico, incrementan la liberación de insulina e inhiben la secreción de glucagón por el páncreas. Por otra parte, promueven la captación de glucosa por los tejidos periféricos y reducen la aportación hepática de glucosa, efectos que mejorarían la resistencia a la insulina. A esta última acción también puede contribuir la formación de ácidos grasos de cadena corta, especialmente butirato, que se producen tras su fermentación. Se ha demostrado, en diversos ensayos *in vitro* e *in vivo*, que el butirato reduce la producción del TNF α , citoquina que favorece la aparición de resistencia a la insulina en el adipocito. Por tanto, el aporte de fibra incrementaría la formación de butirato, que inhibiría la producción de TNF α , disminuyendo así la resistencia a la insulina.

El papel de la fibra en el control y tratamiento de la diabetes tipo 1 es controvertido, sin embargo, diversos estudios prospectivos aportan evidencias muy consistentes que apoyan el importante papel que la fibra procedente de cereales puede tener en la prevención de la diabetes tipo 2, habiéndose establecido que su consumo puede suponer una reducción en el riesgo de este tipo de diabetes entre el 20-30%. Además, este efecto beneficioso de la fibra se ha demostrado también en pacientes que presentan diabetes establecida. Así, en un ensayo randomizado y cruzado con 30 pacientes diabéticos tipo 2 que se realizó en el año 2000, se comprobó que un incremento en el consumo de fibra (hasta 50 g por día), aportada por el consumo de pan integral y cereales, productos de salvado, verduras y frutas, se tradujo en una reducción media de la glucemia prepandrial de un 8,9 %, siendo el área bajo la

curva durante 24 horas para la glucosa y la insulina aproximadamente un 10 y 12% menor respectivamente para la dieta enriquecida en fibra. De acuerdo con estos datos sería aconsejable promover el incremento del consumo de fibra en diabéticos tipo 2. De hecho, en la actualidad se están empleando suplementos de fibra soluble como el psyllium, la goma guar o el glucomanano para el control del paciente diabético tipo 2; aunque se desconoce si estos altos incrementos en el consumo de fibra dietética pueden ser mantenidos durante mucho tiempo.

El efecto que la fibra dietética ejerce sobre el control de la glucemia, conjuntamente con el resto de las acciones comentadas anteriormente, justificaría el importante papel que la suplementación de fibra puede tener en la prevención del denominado síndrome metabólico. El síndrome metabólico surge cuando la resistencia a la insulina se asocia con distintos factores de riesgo cardiovascular, incluidas alteraciones metabólicas, como dislipemia y/o hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión y disfunción endotelial. Como se ha comentado anteriormente, la mejora en la resistencia a la insulina ejercida por la fibra dietética implicaría un mejor control de este síndrome metabólico, previniendo así la incidencia de enfermedades cardiovasculares. En el año 2003 se llevó a cabo el "Estudio de Prevención de la Ateroesclerosis de Los Angeles", en el que se estableció que una dieta rica en fibra soluble, especialmente en pectinas, reduce el engrosamiento de la íntima de la arteria carótida, parámetro que indica la progresión de la ateroesclerosis. Este efecto estaba relacionado con una mejora en el perfil lipídico y en una disminución en la hiperinsulinemia. Es importante

tener en cuenta que la insulina, además de su papel metabólico, tiene un efecto proliferativo sobre el endotelio y el músculo liso vascular, a través de las vías de transducción de las MAP cinasas, que juega un papel muy importante en la progresión de la aterogénesis. Igualmente, otros estudios que valoraban el riesgo cardiovascular ("Coronary Artery Risk Development in Young Adults" y "Framingham Offspring Study") han establecido que el consumo de cereal con salvado estaba inversamente relacionado con el índice de masa corporal así como con las concentraciones séricas de insulina; hecho este último importante dado que los niveles elevados de insulina puede favorecer la obesidad al alterar la fisiología del tejido adiposo e incrementar el apetito.

Por último, estudios llevados a cabo en ratas Zucker, consideradas como un modelo experimental de diabetes tipo 2 y que reproduce en gran medida lo que ocurre en este síndrome metabólico, han puesto de manifiesto que la suplementación dietética de fibra procedente de cutículas de *Plantago ovata* es capaz de prevenir la disfunción endotelial, la hipertensión y el desarrollo de obesidad en estos animales, efectos beneficiosos asociados con una mejora en el perfil lipídico y con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de TNF α y de adiponectina, mediadores involucrados en la aparición de resistencia a la insulina.

6.10. Efectos beneficiosos de la fibra en las patologías intestinales

6.10.1. Fibra y estreñimiento

Es difícil definir el estreñimiento, sobre todo si se considera la creencia generalizada de la necesidad de evacuar diariamente. De hecho, y dependiendo de cada persona, una situación normal puede ser desde 3 evacuaciones diarias a 3 a la semana. En la actualidad, se acepta que el estreñimiento es aquella situación en la que el individuo realiza menos de 3 deposiciones a la semana, siendo las heces duras y con bajo contenido en agua, y por tanto difíciles de evacuar.

Para poder objetivar esta patología, se establece que un individuo presenta estreñimiento cuando reúne dos o más de los siguientes criterios (Criterios de Roma):

- Dificultad de evacuación en el 25% o más de las defecaciones.
- Sensación de evacuación incompleta en el 25% o más de las defecaciones.
- Heces duras o "caprinas" en el 25% o más de las deposiciones.

- Menos de 3 deposiciones semanales.
- Sensación de obstrucción anorrectal en el 25% o más de las defecaciones.

Este estreñimiento se considera crónico cuando se prolonga durante al menos 12 semanas, sin necesidad de que sean consecutivas, durante los 12 meses anteriores.

Una situación de estreñimiento lleva generalmente a un estado de malestar, con dolor abdominal y flatulencia. El mantenimiento de este problema puede generar con el tiempo la aparición de hemorroides o fisuras anales, o bien agravarlas en caso de que existan previamente, pudiendo condicionar la aparición de problemas de tipo psicosocial.

El estreñimiento es uno de los síntomas con mayor prevalencia en la población general en los países desarrollados. Se ha descrito que alrededor de un 20% de la población adulta en estos países lo padece, incrementándose hasta valores cercanos al 40% en individuos mayores de 65 años. De hecho, constituye una de las principales causas de consulta médica, refiriéndose como uno de los síntomas de más del 50% de los pacientes que acuden a estas consultas por dolencias de tipo digestivo.

En condiciones normales, el colon recibe diariamente entre 1,5 y 2 litros de agua en los contenidos procedentes del intestino delgado. A medida que se desplazan a lo largo del colon, se produce la absorción a través de la mucosa intestinal de la mayor parte de agua y electrolitos, de forma que entre 100 y 200 ml de líquido es excretado con las heces. En el estreñimiento se va a producir una excesiva absorción de agua por parte de intestino grueso, generalmente porque las heces permanecen largos períodos de tiempo en contacto con la mucosa colónica. Este mayor contacto se va producir, bien por una disminución en la motilidad colónica o bien por una alteración del reflejo defecatorio.

Estas alteraciones se pueden producir por causas orgánicas o por alteraciones neurológicas, pero los principales motivos suelen ser una dieta y hábitos de vida inadecuados. Se considera que la causa fundamental es la falta de ejercicio y sobre todo la ingesta escasa de alimentos ricos en fibra y de líquidos, conjuntamente con el consumo excesivo de alimentos que promueven el endurecimiento de las heces.

El consumo de fibra incrementa el volumen de los contenidos intestinales, al no ser digeridas y retener agua, al mismo tiempo que los ablanda (Gráfico 5). Por este mecanismo mejoran el estreñimiento porque:

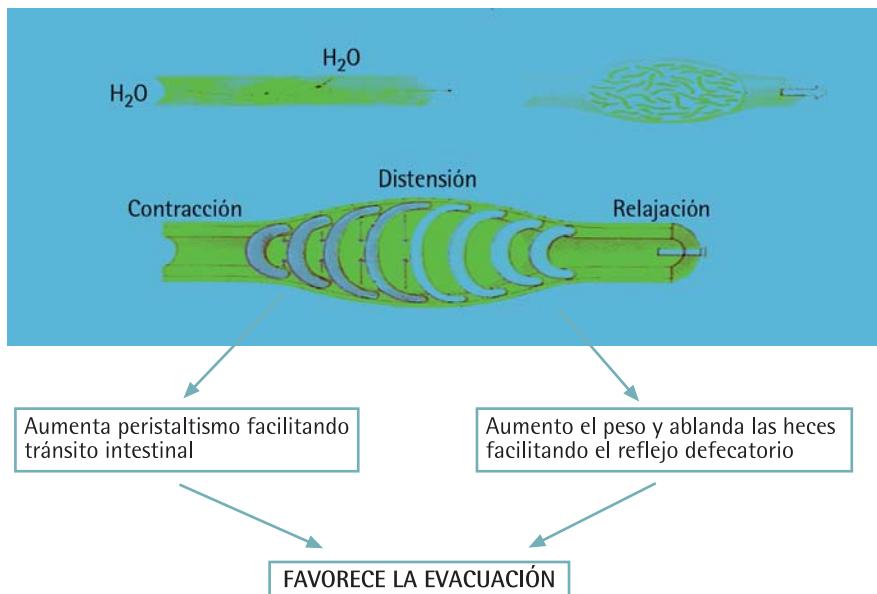
- Al aumentar el bolo intestinal originaría la distensión de la pared intestinal y la aparición de reflejos motores que estimulan el peristaltismo, favoreciendo el tránsito intestinal, y facilitando así la evacuación.
- Al aumentar el peso y el volumen de las heces incrementaría la presión sobre la ampolla rectal facilitando el reflejo defecatorio. Además al ser las heces más blandas este proceso sería menos doloroso.

Tanto la fibra fermentable como la poco fermentable es eficaz en la prevención y tratamiento del estreñimiento, pero el mecanismo por el que ejercen su efecto es distinto. Las fibras poco fermentables, en general insolubles, incrementan la masa intestinal de manera directa y, de esta forma, acelera el tránsito intestinal. La fibra muy fermentable, en general soluble, es la que más aumenta de volumen por su gran capacidad de retener agua, pero su estructura se destruye al ser fermentada en el colon, perdiendo esa propiedad. No obstante aumenta la masa intestinal al favorecer el crecimiento bacteriano, siendo esta la causa fundamental del incremento del bolo intestinal. Además, los AGCC generados como consecuencia de su fermentación tienen un efecto directo sobre la motilidad intestinal, ya que impulsan la masa fecal al actuar como bomba de propulsión (Gráfico 1).



Gráfico 5

Mecanismos por el que el consumo de fibra mejora el estreñimiento



La importancia de la fibra en el control del estreñimiento es tan grande que los suplementos de fibra (salvado de cereales, semillas de *Plantago ovata* y metilcelulosa) constituyen la medicación de elección en el tratamiento del estreñimiento funcional o el que se genera en situaciones especiales como el embarazo o cuando la ingesta de comida rica en residuos se reduce como ocurre en los ancianos.

Estos suplementos se administran preferentemente por las mañanas y en ayunas, junto con abundante cantidad de líquido (al menos se debe suplementar la ingesta diaria de agua en un litro). De forma general, su efecto laxante es moderado y requiere un período de tiempo de 3-4 días para que se instaure. Este período de latencia puede prolongarse hasta una semana en personas habituadas al consumo de laxantes.

No obstante, es mucho mejor aportar la fibra con la dieta que con suplementos, ya que el consumo prolongado y no bien controlado de estos, puede originar deficiencias en vitaminas y minerales, especialmente en ancianos. Por el contrario, los alimentos ricos en fibra, además aportan estas vitaminas y minerales.

120

6.10.2. Fibra y diarrea

La diarrea como signo puede acompañar a diferentes patologías, pero siempre es el resultado de la presencia en el intestino de un volumen excesivo de agua y de un tránsito demasiado rápido. El líquido en la luz intestinal tiende a estimular la motilidad, y este tránsito rápido interfiere en los procesos de transporte de agua y electrolitos impidiendo su absorción, que incrementaría aún más la motilidad. Por tanto ambos mecanismos se interrelacionan y potencian mutuamente.

En el concepto de la diarrea se manejan 3 parámetros: frecuencia de las deposiciones, volumen de las mismas y consistencia. Existe acuerdo general en que el factor que define la diarrea es el volumen diario de la masa fecal. Aunque esta se encuentra aumentada cuando la ingesta de fibra es muy abundante, en los individuos que consumen la dieta pobre en fibra, típica de los países industrializados, la excreción fecal diaria se sitúa entre 100 y 200 g. La diarrea se define, por tanto, por la expulsión de heces de menor consistencia que la habitual, y que superen los 200-250 g diarios; esta característica suele ir acompañada del aumento del número de deposiciones.

La importancia de la diarrea viene determinada por su frecuencia y su potencial gravedad. En los países desarrollados, supone un problema socioeconómico, debido a las pérdidas económicas que provoca, por el gasto sanitario y por el absentismo laboral que conlleva. Pero, en los países

en vías de desarrollo, constituye un verdadero problema de salud, siendo una de las principales causas de muerte, especialmente en niños.

En condiciones normales el tubo digestivo maneja diariamente unos 9 litros de líquidos: 2 procedentes de la ingesta oral y 7 que se producen como secreciones digestivas. El intestino delgado es la porción del tubo digestivo donde se absorbe mayor volumen de agua, con una media de absorción de 8 litros. Así, al colon llega solamente 1 litro de líquido, que a su vez es absorbido por el mismo en un 80-90%, expulsándose con las heces de 100-200 ml de agua/día.

Por tanto, en el intestino delgado se presenta el doble proceso de absorción de agua y electrolitos por las microvellosidades del epitelio apical y simultáneamente procesos de secreción por las criptas. Normalmente la absorción es mayor que la secreción, por lo que el resultado neto es que casi el 90% de los fluidos que llegan al intestino delgado son absorbidos. Si se produce cualquier cambio en este flujo bidireccional, es decir, si disminuye la absorción o aumenta la secreción, el volumen de agua que llega al colon puede superar la capacidad de absorción de este, con lo que se produce la diarrea.



La terapia base de la diarrea es la reposición hidroelectrolítica. Esta es especialmente importante y a veces constituye el único tratamiento necesario en las diarreas secretoras, donde las pérdidas de líquido son muy abundantes con problemas de deshidratación y alteración del equilibrio ácido-base. También es importante en las diarreas que cursan con pérdidas leves o moderadas, pero que son más prolongadas, y en las que se acompañan de fiebre o complicaciones que aumentan aún más las necesidades de líquido.

Las soluciones de rehidratación se deben utilizar por vía oral cuando la situación clínica lo permita y no existan vómitos o estos hayan remitido. La reposición oral se basa en que en los procesos diarreicos en los que la mucosa no esté lesionada, el cotrasportador glucosa/ Na^+ permanece inalterado. Por lo que la presencia de glucosa en estas soluciones permite la entrada de Na^+ y este por efecto osmótico arrastra agua. Las primeras soluciones de rehidratación oral se comenzaron a utilizar con éxito hace más de 30 años en los países subdesarrollados donde las pérdidas de agua y electrolitos son muy intensas. Más tarde se han ido modificando estas fórmulas para adap-

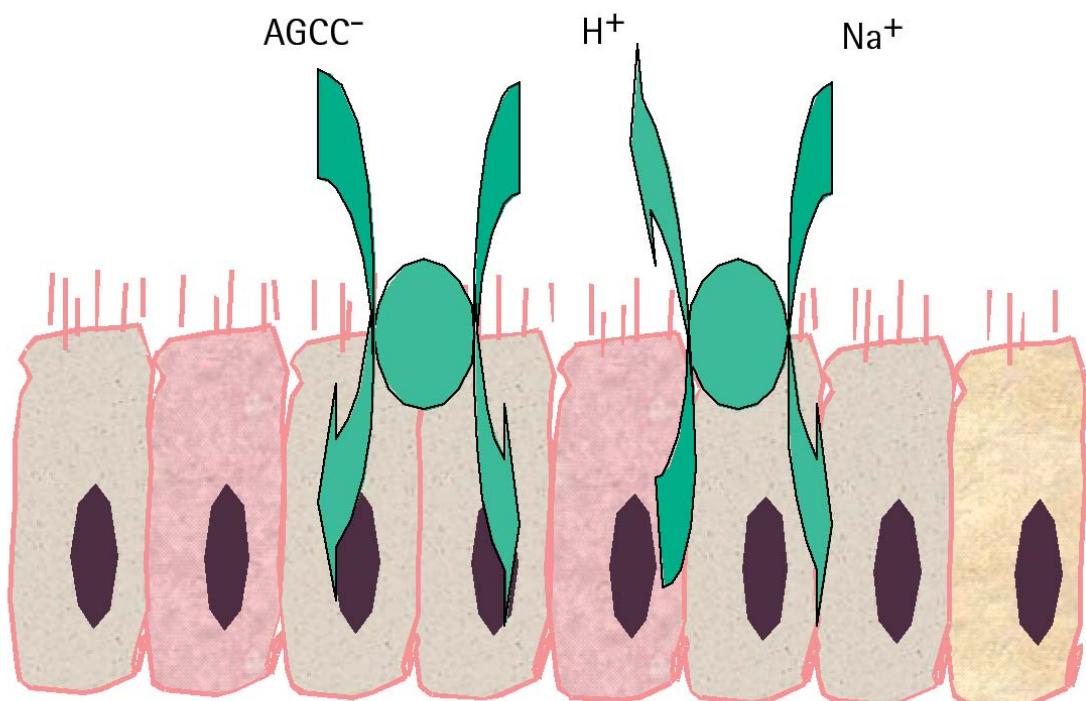
tarlas a la deshidratación leve o moderada propia de las diarreas agudas que aparecen en los países desarrollados. Posteriormente, con objeto de aumentar el aporte de nutrientes y de disminuir la osmolaridad, se han elaborado soluciones que sustituyen la glucosa por almidón de arroz o de cereales.

Recientemente, diversos investigadores proponen que la incorporación de fibra soluble a estas soluciones podrían ser útiles para el tratamiento de la diarrea aguda, basado en diferentes hipótesis:

- Estimula el crecimiento de una microbiota que contribuye a mantener la composición y el balance normal de las distintas especies que la componen, dificultando así la proliferación de especies patógenas.
- La fermentación produce butirato que es la fuente de energía del colonocito, además la entrada de este AGCC lleva aparejado de forma indirecta la entrada de Na^+ , lo que potenciaría su absorción y por tanto la de agua (Gráfico 6).

Gráfico 6

Mecanismo por el que los agcc favorecen la absorción de Na^+ en el colon



La goma guar es la fibra soluble que más se ha utilizado en la realimentación oral de la diarrea infantil, junto con las soluciones de rehidratación, consiguiendo reducir tanto la duración como la intensidad de la diarrea. Así, en un estudio llevado a cabo por Alam y colaboradores, en el año 2005, se evaluó el efecto de la asociación de goma guar con la soluciones de rehidratación oral en 116 niños (5-24 meses de edad) con diarrea aguda durante más de 14 días, hospitalizados en el Hospital de Dhaka en Bangladesh. Los resultados obtenidos mostraron que en el 84% de los niños tratados con la asociación se resolvió la diarrea frente al 62% de los que recibieron solo la solución de rehidratación. Además, es muy importante destacar que el tiempo que tardó en mejorar las diarreas fue también significativamente menor en la asociación (4 días frente a 7 días para la solución de rehidratación sola).

En la diarrea aguda asociada a nutrición enteral se observó, que la adición de fibra soluble, disminuía la diarrea y aumentaba la consistencia de las heces, acompañándose de una mayor concentración de AGCC. Sin embargo, no todos las investigaciones realizadas confirman estos efectos beneficiosos de la fibra. Por tanto, son necesarios más estudios controlados que permitan confirmar científicamente la utilidad de la fibra en la diarrea aguda, definir los tipos de fibra que más benefician la resolución de la diarrea y los mecanismos a través de los cuales actúan.

6.10.3. Fibra y enfermedad diverticular

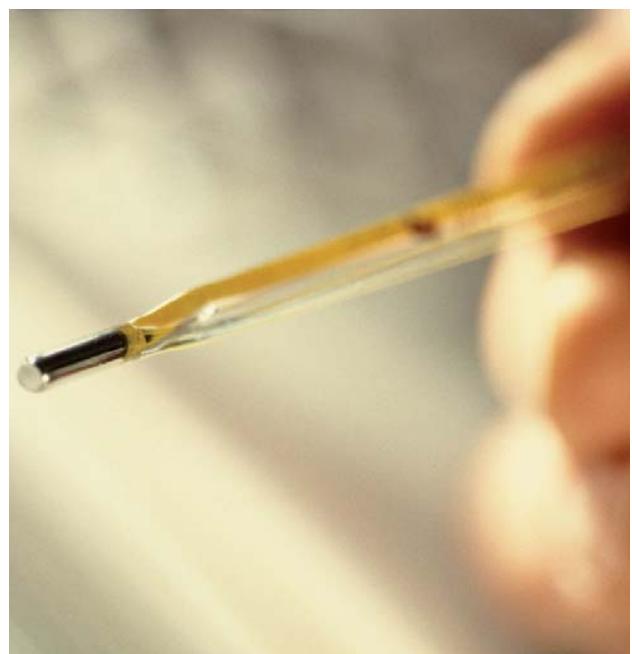
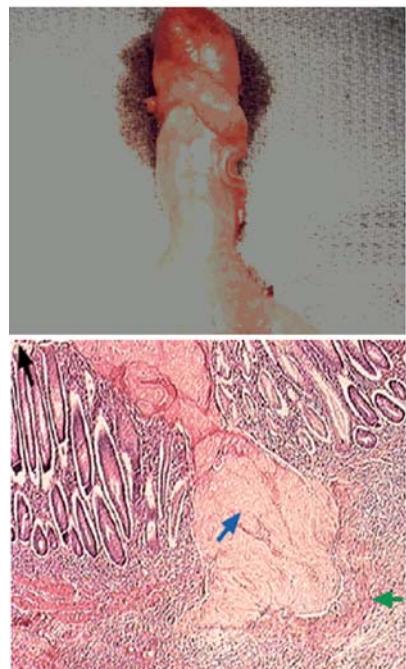
La enfermedad diverticular se denomina a la condición en la que los pacientes padecen de diverticulosis o diverticulitis. El desplazamiento de los contenidos intestinales a través del intestino grueso es favorecido por la presencia de residuos en la luz intestinal. Cuando existe poco residuo, como consecuencia de una ingesta deficiente en fibra, el colon debe responder con la generación de contracciones más fuertes para poder propulsar el pequeño volumen de los contenidos intestinales. La cronificación de esta situación puede llevar a un aumento de la presión intracolónica, que podría originar la salida de la mucosa a través de la capa muscular circular intestinal en los puntos débiles de la musculatura, provocando unas herniaciones de esta capa mucosa denominados divertículos.

Los divertículos son por tanto pequeñas bolsas o áreas debilitadas que sobresalen del revestimiento de la pared del intestino y que se parecen a pequeños pulgares que sobresalen de la pared del intestino (Gráfico 7). Cuando se tienen varios divertículos se dice que el paciente padece diverticulosis. La diverticulitis es la inflamación de estos divertículos y, aunque no se sabe bien cual es la causa de la infección, parece que esta se produce cuando las heces o bacterias se acumulan en estas bolsas. La diverticulitis puede producir diversos síntomas como: episodios de dia-

rrea que alternan con estreñimiento; calambres severos en la parte izquierda del cuerpo, que aparecen y desaparecen; dolor en la parte inferior izquierda del abdomen, escalofríos y fiebre; náuseas y vómitos; y en ciertas circunstancias sangre que sale del recto.

Gráfico 7

Imagen macroscópica y microscópica de un divertículo



Por tanto, la ingesta adecuada de fibra previene la formación de divertículos al aportar masa suficiente a los contenidos intestinales en el colon, lo que llevaría a tener que ejercer una menor fuerza contráctil de tipo propulsivo para promover su avance distal. Además, la suplementación en fibra es la opción terapéutica en el tratamiento de la diverticulosis, ya que, aunque los divertículos formados no son restaurados a un estado de normalidad, el incremento de la masa fecal previenen la formación de nuevos divertículos, y, por otra parte, reduce la posibilidad de que un divertículo formado se llene y pueda inflamarse, agravando la situación del paciente.

6.10.4. Fibra y enfermedad inflamatoria intestinal

Bajo la denominación de enfermedad inflamatoria intestinal (EI) se engloban fundamentalmente dos patologías: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas se caracterizan por ser enfermedades inflamatorias del intestino de etiología desconocida y evolución crónica, con períodos de exacerbación de los síntomas seguidos de intervalos más o menos prolongados de remisión de los mismos.

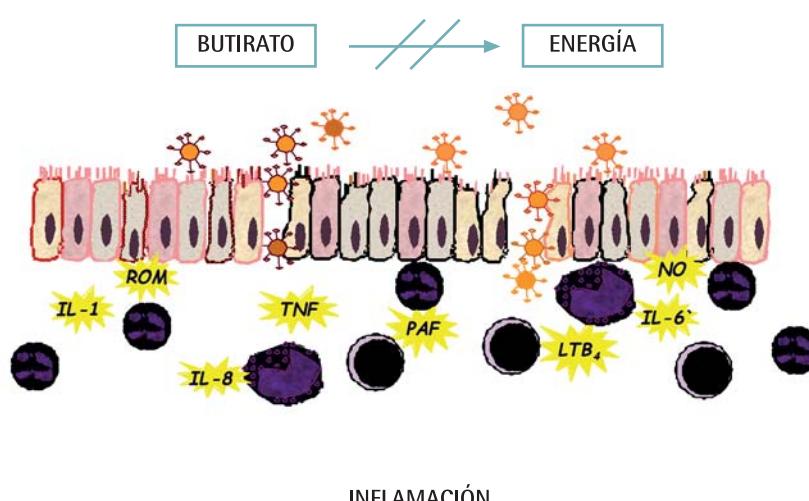
Aunque se ha avanzado mucho en la patogénesis de la EI, su etiología todavía es en gran medida desconocida, estando probablemente implicados diferentes factores genéticos, ambientales, microbiológicos e inmunológicos. Una hipótesis muy aceptada sobre su etiopatogenia propone que la aparición de la EI obedece a una alteración

en la regulación del sistema inmune (posiblemente de origen genético), siendo la inflamación crónica consecuencia de una respuesta exagerada ante agentes luminales, probablemente derivados de la microbiota intestinal, que penetrarían por alteración de la permeabilidad intestinal y originarían una elevación en la síntesis y liberación de diferentes mediadores inflamatorios, como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, eicosanoides y citocinas proinflamatorias. Todos estos mediadores serían responsables de la cascada patogénica que inicia y perpetua la respuesta inflamatoria intestinal.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente el butirato, juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis colónica, ya que este se considera que es la fundamental fuente de energía de los colonocitos. Por esta razón se ha buscado una relación entre la EI y las alteraciones en la producción o metabolismo del butirato por parte de las células intestinales. Así, en estudios *in vitro* realizados con colonocitos procedentes de pacientes con EI, se demuestra que estas células tienen disminuida la β -oxidación de butirato a CO_2 , lo que llevaría a una disminución en la obtención de energía por las células epiteliales colónicas, favoreciendo así la patogénesis de la colitis ulcerosa. Así, cuando se valoró el metabolismo del butirato en pacientes con CU, se comprobó una menor oxidación del butirato en los pacientes con enfermedad activa, mientras que la remisión se asocia con una oxidación normal de este ácido graso (Gráfico 8).

Gráfico 8

Hipótesis por la que el butirato podría prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal



Nota: El butirato es la fundamental fuente de energía del colonocito, su falta alteraría la integridad de la barrera epitelial favoreciendo la entrada de antígenos que desencadenarían la inflamación.



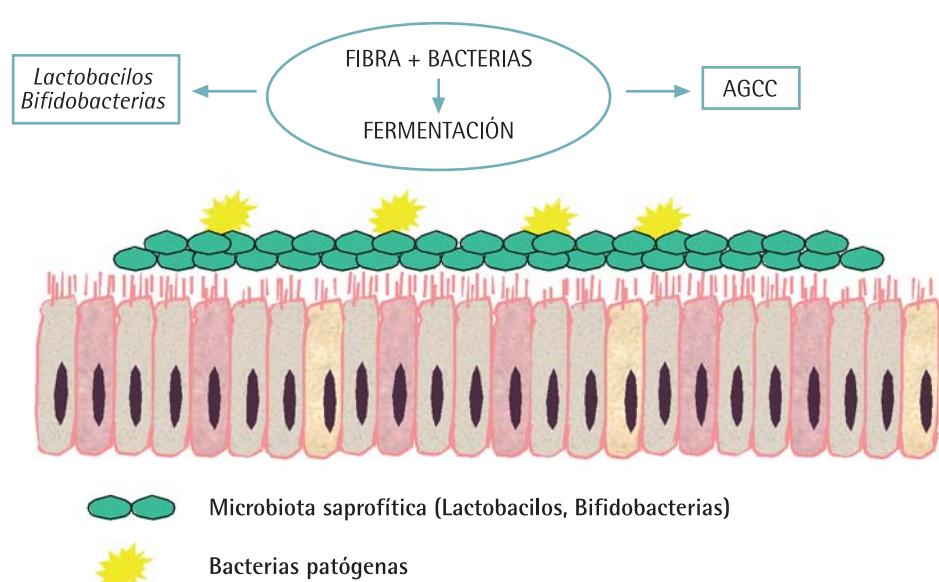
Diversos estudios han evaluado el efecto de la administración de enemas de butirato en pacientes con colitis ulcerosa activa, proporcionando resultados contradictorios. Mientras que los resultados de los estudios iniciales eran prometedores, los de los estudios más recientes han sido más bien desalentadores. En la serie más amplia publicada, con 103 pacientes, no se detectaron diferencias entre los enemas de AGCC y el placebo. Sin embargo, y a pesar de la ausencia de diferencias significativas globales, el efecto beneficioso de los AGCC no se debe descartar en su totalidad dado que este estudio incluía alrededor de un 20% de pacientes que no habían respondido a otros tratamientos durante años, y en los que estos enemas constituyan un último intento terapéutico previo a la colectomía.

Una posible alternativa sería administrar algún producto que generara butirato en el colon, siendo precisamente la fibra dietética la principal fuente de generación de AGCC en el intestino grueso por fermentación anaeróbica por bacterias saprofíticas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que además son menos productoras de sustancias antigenicas. En base a esta hipótesis, la presencia de fibra podría ser útil por dos razones (Gráfico 9):

124

Gráfico 9

Mecanismo por el que la presencia de fibra contribuye a mantener un balance normal entre las diferentes bacterias que componen la microbiota colónica



- Favorecería el crecimiento de una microbiota saprofítica apropiada, en lugar de una población bacteriana anormal y productora de sustancias antigénicas.
- Incrementaría la producción de AGCC, especialmente de butirato, que al "alimentar" al colonocito permitiría que este ejerciera mejor su papel de barrera.

Las primeras investigaciones con la fibra como potencial agente terapéutico en la EI en humanos fue realizada en 1978 por Davis y Rodees, quienes evaluaron el beneficio de la suplementación con salvado de avena en pacientes con CU en remisión. La principal conclusión de este estudio fue que esta dieta no prolongaba el tiempo de remisión de la enfermedad. Estos resultados negativos se podrían atribuir al tipo de fibra que se usó, que era no fermentable, y por tanto no productora de butirato.

Por esta razón, sería importante seleccionar un tipo de fibra que se degrade lentamente a lo largo de todo el colon para asegurar suficiente producción de butirato en el colon distal. Así, en un ensayo en el que se comparó la eficacia durante 12 meses entre las semillas de *Plantago ovata* y el ácido 5-aminosalícílico (5-ASA) (mesalamina) en pacientes con CU, se demostró que la administración diaria de 10 g de esta fibra tenía una eficacia similar en el mantenimiento de la remisión que el tratamiento con mesalamina. Este efecto benéfico se asoció con un incremento en las concentraciones de butirato en el colon distal.

Recientemente se han realizado varios ensayos clínicos con el grano de cebada germinada (GCG) en pacientes con CU. Este grano contiene una fracción de fibra compuesta mayoritariamente por hemicelulosa poco lignificada, la cual es muy utilizada como sustrato por la microbiota saprofítica colónica, incluyendo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Estos estudios demuestran que la administración de GCG a pacientes con CU media a moderada, presenta un efecto sinérgico con el tratamiento convencional con derivados del 5-ASA o corticoides, tanto en la mejora de los síntomas como en la prolongación en el tiempo de remisión.

Recientes estudios han demostrado que el butirato es capaz de inhibir el factor de transcripción NF κ B. La activación de este factor está muy relacionada en los procesos inflamatorios, habiéndose descrito su implicación en la EI en humanos. Así el NF κ B parece jugar un papel fundamental en síntesis de citocinas, como el TNF α o IL8, en el incremento en la expresión de la NOS inducible o de moléculas de adhesión como las VCAM-1 y ICAM-1, responsables de desencadenar el proceso inflamatorio. De hecho, el tratamiento a pacientes con CU con enemas de butirato, durante 4 a 8 semanas, produjo una inhibición

de la activación del NF κ B en macrófagos de la lámina propia, efecto que se asoció con una reducción del número de neutrófilos en la superficie epitelial y de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia, lo que se correlacionó con un descenso en la inflamación de estos pacientes.

6.10.5. Fibra y cáncer de colon

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes en los países desarrollados, ocupando el cuarto lugar después del de pulmón, próstata y mama. No obstante, se trata de la segunda causa de muerte por cáncer, después del de pulmón en los varones y del de mama en las mujeres.

La aparición del cáncer parece deberse al resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales. Estudios en poblaciones migratorias sugieren que el CCR depende en gran medida de factores ambientales, como queda reflejado en las grandes variaciones en la frecuencia de aparición observada entre diferentes países y por los acusados incrementos en el número casos entre las poblaciones que han emigrado desde áreas de baja incidencia a otras de mayor riesgo. Basándose en estos estudios epidemiológicos, se ha estimado que hasta un 70-80% de los casos de CCR podría ser atribuido a la acción de factores dietéticos, ambientales y/o relacionados con el estilo de vida. Con todo esto, parece evidente que si se pudieran identificar y modificar los factores ambientales se podrían prevenir un gran número de casos de cáncer de colon.

Entre los factores dietéticos de riesgo relacionados con el CCR, se incluye el mayor consumo de proteínas animales y grasas saturadas, junto con una dieta hipercalórica, con elevada proporción de hidratos de carbono refinados y alcohol, en detrimento del consumo de alimentos ricos en fibra dietética como los cereales, frutas y verduras. En función de estos hechos se planteó la posibilidad de que la ingesta de fibra podría ejercer un efecto benéfico en la prevención del CCR. El primero en proponer esta "hipótesis de la fibra" fue Burkitt en 1976, al observar la baja incidencia de cáncer de intestino grueso existente en la mayoría de las poblaciones africanas, cuya dieta se caracterizaba en la ingesta elevada de fibra dietética junto con una baja proporción de azúcares refinados.

Esta hipótesis ha sido respaldada por varios mecanismos potenciales por los que la fibra dietética podría ejercer su efecto protector en el CCR:

- Aumentando el volumen de los contenidos intestinales disminuyendo el tiempo de tránsito intestinal. De esta forma, se diluyen los carcinógenos potenciales que pueden estar presentes en el contenido colónico, a la vez que reduce la posibilidad de contacto con las células de la mucosa intestinal.

- Fijando carcinógenos potenciales como los ácidos biliares, evitando su degradación por las enzimas bacterianas en ácidos biliares secundarios, algunos de los cuales son considerados como procarcinógenos.
- Disminuyendo pH fecal, debido a la fermentación de la fibra, lo que mejoraría la solubilidad y la captación de minerales como el Ca, Mg y Fe. En particular, el ión Ca se ha sugerido que tiene efectos beneficiosos en el CCR, ya que inhibe la proliferación y aumenta la diferenciación y la apoptosis de las células de la mucosa. Adicionalmente la acidez luminal reduce la actividad de enzimas procarcinógenas como la 7 α -hidroxilasa y la nitrorreductasa.
- Modificando la microbiota colónica. La fermentación de la fibra favorece el crecimiento de una flora saprofítica beneficiosa. Se ha demostrado que esta microbiota es capaz de:
 - Fijar ciertos carcinógenos a su pared. Diversos autores han demostrado la unión de determinados carcinógenos de la dieta, como la aflatoxina B1, el pirolizato o el 3-amino 1,4-dimetil-5H-pirido (4,3-b)indol (Try-P-1), de forma selectiva a *Lactobacillus rhamnosus* (LBCG y LC-705) y a ciertos *Lactococcus*.
 - Modular la expresión de ciertos genes mediante interacción entre las bacterias y las células del hospedador. Estos genes mejoran la función de barrera intestinal, inducen el metabolismo de los xenobióticos e incrementan la motilidad digestiva, factores todos importantes en la prevención del CCR. Finalmente, los cambios en la actividad metabólica de la microbiota, a través de la regulación de genes que codifican la síntesis de ciertos polisacáridos, péptidos o proteínas que pueden modular el funcionamiento del sistema inmune.
 - Generando ácidos grasos de cadena corta en el lumen intestinal, en especial del butirato. Diversos estudios experimentales han demostrado que el butirato inhibe la proliferación de células tumorales colónicas, induce su diferenciación y promueve la apoptosis. Los mecanismos propuestos para ejercer estas acciones son:
 - Estimulación del proceso de hiperacetilación de histonas, que promueve la expresión del gen que genera el p21, potente inhibidor del ciclo celular. Además la p21 inhibe el oncogen bcl-2, uno de los responsables del bloqueo del proceso apoptótico.

El butirato al promover la expresión del p21, favorecería la apoptosis celular.

- Recientemente se ha demostrado la inhibición de la expresión del Decay Accelerating Factor en diferentes líneas celulares procedentes de cáncer de colon por parte del butirato, este factor se expresa en la superficie de las células cancerosas colónicas para defenderse del sistema inmune.

Los estudios realizados en humanos relacionando el consumo de alimentos ricos en fibra y el riesgo de CCR ha dado resultados muy contradictorios. Así, los primeros estudios epidemiológicos (publicados entre 1990 y 1994), analizados mediante metaanálisis (con más de 15.000 pacientes), demostraban que el riesgo de aparición de CCR disminuía a medida que el consumo de fibra era mayor. Estos estudios concluyeron que la ingesta diaria de más de 27 g de fibra se asociaba con un descenso de aproximadamente un 50% en la incidencia de CCR, cuando se comparaba con las dietas que incorporaban menos de 11 g de fibra al día. Similares conclusiones se obtenían cuando se evaluaba el riesgo de aparición de adenomas colónicos, considerados como precursores de la aparición de CCR.

Sin embargo, diversos estudios de cohortes realizados con posterioridad tanto con mujeres (Nurses' Health Study) como con hombres (Health Professionals Follow-up Study) se puso de manifiesto que la ingesta de fibra total no se encontraba asociada con una reducción significativa en la incidencia de CCR o en el riesgo de aparición de adenomas. No obstante, se puede resaltar que en hombres se observó una asociación inversa en el riesgo de aparición de adenoma colónico distal, y el consumo de fibra procedente de fruta; no encontrándose esta asociación con los cereales, verduras o legumbres. De acuerdo con estos resultados, se podría deducir que, al menos en el hombre, la fibra influiría positivamente en las etapas tempranas del cáncer colorrectal pero no en las etapas avanzadas del proceso.

Se ha intentado explicar estos resultados, aparentemente contradictorios, por la presencia de algunas diferencias entre los distintos estudios. Los principales factores que debemos destacar son, por una parte los distintos hábitos dietéticos de las poblaciones en estudio, por otra, las variadas fuentes de la fibra y, finalmente, la cantidad de fibra ingerida. Dos grandes estudios prospectivos realizados, uno en EEUU y otro en Europa, intentan solventar estas diferencias.

El estudio americano Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO), incluido en un programa de detección precoz de CCR llevado a cabo en diferentes estados de EEUU en más de 34000 individuos,

demostraba que los participantes en el estudio con mayor consumo de fibra (36,4 g/día de media) presentaban una reducción del 27% en el riesgo de presentar adenoma en comparación con aquellos individuos con el menor consumo (12,6 g/día). Esta asociación inversa fue más patente con la fibra procedente de frutas o de cereales, pero no con la de verduras o legumbres.

En el European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC) se valoró la incidencia de CCR en 520.000 individuos, con hábitos dietéticos muy variados, tanto en relación con el consumo total de fibra como el tipo ingerido, procedentes de 7 países europeos (Italia, España, Reino Unido, Alemania, Dinamarca, Holanda y Suecia). Las conclusiones alcanzadas en este estudio indican que cuanto mayor es el consumo de fibra total (hasta 32 g/día) menor es el riesgo de desarrollar cáncer de colon, especialmente localizado en el colon proximal, careciendo de efecto beneficioso en el cáncer de localización rectal. Este efecto es producido por la fibra independientemente del tipo de alimento de donde proceda, aunque establece la existencia de una tendencia, sin diferencias significativas, cuando la fibra procede de la fruta, cereales y verduras, no así en la de legumbres.

Quedan por tanto muchas preguntas por contestar en relación al consumo de fibra y el desarrollo de CCR, como el conocer su efecto real y diferenciar sus efectos de los de otras posibles sustancias antitumorales presentes en los alimentos ricos en fibra. Y, si finalmente se comprobara que efectivamente presenta efectos protectores, se hace necesario conocer qué tipo de fibra, de qué origen, en qué cantidad, durante qué período de tiempo y a qué grupo de individuos (por ejemplo a aquellos con historia previa de adenomas o a la población en general). No obstante, y a pesar de la ausencia de evidencia científica clara, existe cierto consenso entre los especialistas proponiendo que el consumo de cantidades de fibra de 30 a 35 g/día, procedente de una dieta especialmente rica en frutas, vegetales y cereales no refinados, reduce el riesgo de aparición de cáncer de colon. Además el consumo de estas cantidades de fibra tendría el valor añadido de prevenir otras patologías gastrointestinales como el estreñimiento o la diverticulitis, así como enfermedades relacionadas con enfermedades cardiovasculares.



6.11. Bibliografía

- Alam NH, Meier R, Sarker SA, Bardhan PK, Schneider H, Gyr N. Partially hydrolysed guar gum supplemented comminuted chicken diet in persistent diarrhoea: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child. 2005; 90(2):195-9.
- Brennan CS. Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes. Mol. Nutr. Food Res. 2005;49(6):560-70.
- Galisteo M, Sanchez M, Vera R, Gonzalez M, Anguera A, Duarte J, et al. A diet supplemented with husks of *Plantago ovata* reduces the development of endothelial dysfunction, hypertension, and obesity by affecting adiponectin and TNF-alpha in obese Zucker rats. J. Nutr. 2005;135(10):2399-404.
- Galvez J, Rodriguez-Cabezas ME, Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. Mol. Nutr. Food Res. 2005;49(6):601-8.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. JAMA. 2003;290(4): 502-10.
- Lim CC, Ferguson LR, Tannock GW. Dietary fibres as "prebiotics": implications for colorectal cancer. Mol. Nutr. Food Res. 2005;49(6):609-19.
- Redondo L. La fibra terapéutica. 2^a edición. Barcelona: Editorial Glosa. 2002.
- Schley PD, Field CJ. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. Br. J. Nutr. 2002;87 Suppl 2:S221-30.
- Slavin JL. Dietary fiber and body weight. Nutrition. 2005;21(3):411-8.
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol. Rev. 2001;81 (3):1031-64.
- Zarzuelo A, Galvez J. Fibra dietética. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Madrid: Acción Médica; 2005. p. 337-368.

7. LOS PRODUCTOS LÁCTEOS



• **Olga Martínez Augustin,
Concepción María Aguilera García y
Ángel Gil Hernández.**

Departamento de Bioquímica y
Biología Molecular II. Facultad de
Farmacia e Instituto de Nutrición y
Tecnología de los Alimentos.
Universidad de Granada.



- 7.1. Composición química de la leche.
- 7.2. Aspectos funcionales de los componentes de la leche y de los productos lácteos.
- 7.3. Bibliografía.
- 7.4. Enlaces web de interés.

8. LOS PRODUCTOS LACTEOS

La leche, desde un punto de vista biológico, es la secreción de las hembras de los mamíferos, cuya misión es la de satisfacer los requerimientos nutricionales del recién nacido, en sus primeros meses de vida. Desde un punto de vista legal, se entiende por leche natural el producto íntegro, no alterado ni adulterado y sin calostros, del ordeño higiénico, regular, completo e ininterrumpido de las hembras mamíferas domésticas sanas y bien alimentadas. También legalmente, la denominación genérica de "leche" se aplica única y exclusivamente a la leche de vaca. La leche de otras especies de mamíferos se designa indicando el nombre de la especie (ej.: leche de cabra). Por tanto a lo largo de este capítulo, con el término genérico de leche, siempre nos referiremos a la leche de vaca, a menos que se especifique lo contrario.

Desde un punto de vista físico-químico, la leche se caracteriza por ser una mezcla muy compleja de diferentes sustancias: caseínas, albúminas, lactosa, grasa, sales, vitaminas, etc. Todos estos compuestos se distribuyen en el medio acuoso formando tres fases: emulsión de la materia grasa, suspensión coloidal de la caseína y solución verdadera de lactosa, sales y otros componentes minoritarios en solución.

130

7.1. Composición química de la leche

La composición química global de la leche de diferentes especies se resume en la tabla 1. Las cantidades de los distintos componentes pueden variar considerablemente entre distintas razas para la misma especie, e incluso entre distintos individuos de la misma raza.

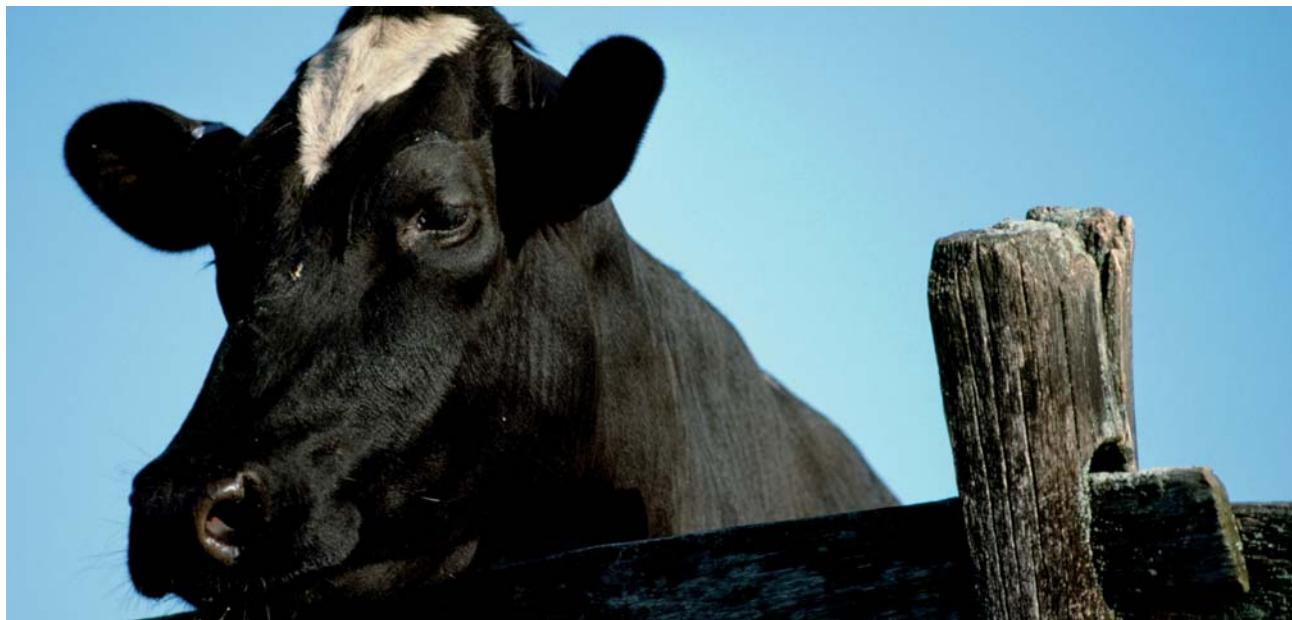


Tabla 1

Composición media (g/100ml) de la leche de diferentes especies

LECHE	PROTEÍNA	GRASA	LACTOSA	CENIZAS	DÍAS NECESARIOS PARA DUPLICAR EL PESO AL NACIMIENTO
Humana	1,0	3,8	7,0	0,2	140
Vaca	3,4	3,7	4,8	0,7	47
Cabra	2,9	4,5	4,1	0,8	19
Oveja	5,3	7,4	4,8	1,0	10

Fuente: Amito J. Ciencia y Tecnología de la Leche. Editorial Acribia, Zaragoza, 1991.



Cuantitativamente, el agua es el componente más importante. El resto de componentes de la leche constituyen lo que se conoce como extracto seco total, que alcanza cifras entre el 12,1 y el 13% en la leche de vaca. A la hora de describir la composición de la leche también se utiliza el término de extracto seco magro para expresar el contenido total de la leche en sólidos exceptuando la grasa, situándose generalmente en valores próximos al 9%.

7.1.1 Sustancias nitrogenadas

En la leche se pueden distinguir dos grupos de compuestos nitrogenados: las proteínas y las sustancias no

proteicas, conocidas como nitrógeno no proteico (NNP), que representan aproximadamente el 95 y el 5 % del total de compuestos nitrogenados de la leche de vaca respectivamente. En la leche humana el contenido de NNP alcanza el 25% y está constituido por numerosos ingredientes de naturaleza funcional, tales como pequeños péptidos, aminoácidos libres, nucleótidos, amino- y sialooligosacáridos. De algunos de ellos se detalla su actividad funcional en este mismo capítulo. La composición de la leche de vaca y materna en compuestos nitrogenados se recoge en la tabla 2. La concentración de distintas proteínas en la leche de vaca se recoge en la tabla 3.

Tabla 2

Contenido de nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos de la leche materna y de vaca

	MATERNA	VACA
Nucleósidos libres (μmoles/dl)		
Piridín nucleósidos	1,10-5,15	0,27-3,95
Purín nucleósidos	0,11-0,25	0,08-0,80
Nucleósidos totales	1,21-5,40	0,35-4,75
Nucleótidos libres (μmoles/dl)		
Pirimidín nucleótidos	4,78-9,14	0,92-4,42
Purín nucleótidos	0,54-4,89	0,40-2,35
Nucleótidos totales	5,32-14,03	1,32-6,77
Ácidos nucleicos (mg/dl)		
RNA	11-60	8-19
DNA	0,8-12	11-39
Ácidos nucleicos totales	11,8-72	19-58

Fuente: Tratado de Nutrición, Angel Gil (ed), Editorial Acción Médica, Madrid, 2005.

Tabla 3

Concentración de proteínas en la leche de vaca

	g/Kg DE LECHE	g/100 g DE PROTEÍNA
Caseína	26	78,5
α_1 -Caseína	10	31
α_2 -Caseína	2,6	8
β -Caseína	9,3	28
κ -Caseína	3,3	10
γ -Caseína	0,8	2,4
Proteínas del suero	6,3	19
α -Lactoalbúmina	3,2	9,8
β -Lactoglobulina	1,2	3,7
Albúmina	0,4	1,2
Proteasas-peptonas	0,8	2,4
Inmunoglobulinas	0,8	2,4
Lactoferrina	0,1	-
Transferrina	0,1	-
Proteínas de la membrana del glóbulo de grasa	0,6	2

Fuente: Walstra P, Geurts TJ, Normen A, Jellema A, van Boekel M. Dairy Technology, Marcel Dekker, Inc. New York, 1999.

Dentro de las proteínas se pueden distinguir las caseínas y las proteínas del lactosuero:

- Caseínas. Constituyen el 80% de las proteínas totales de la leche de vaca y se encuentran en suspensión, formando parte de unas estructuras conocidas como micelas de caseína.
- Proteínas del lactosuero. Suponen el 20% del total de proteínas y presentan una gran afinidad por el agua, estando solubilizadas en ella.

Caseínas

Las caseínas son moléculas de gran tamaño que contienen un gran número de aminoácidos, entre los cuales los más importantes son el ácido glutámico, seguido de la leucina y la prolina. Existen varios subgrupos de caseínas con distintas propiedades y de 2-8 variables genéticas.

Las caseínas se agrupan en forma de polímeros constituidos por centenares o miles de moléculas individuales. Estos complejos moleculares se conocen como micelas de caseína. Al estudiar la estructura de las micelas se observa que están constituidas por subunidades micelares o submicelas de 10-20 nm de diámetro que tienen alrededor de 10

moléculas de cuatro tipos de caseínas (α S1 y α S2, β y κ) en proporciones variables, con presencia de calcio en cada grupo fosfato. Una de las propiedades características de la caseína es su capacidad para precipitar. Este hecho es de enorme importancia en tecnología láctea para la elaboración de quesos y productos fermentados.

Proteínas del suero

Se las suele definir como aquellas proteínas que quedan en solución cuando el pH de la leche se lleva hasta 4,6 (punto isoeléctrico de la caseína). Igualmente, se encuentran solubles en el suero obtenido por coagulación enzimática de la caseína (acción del cuajo en la elaboración de queso). Son proteínas sensibles al calor, de forma que cuando se somete la leche a tratamientos térmicos, parte de las proteínas del suero se desnaturalizan. Como más adelante se indica, muchas de estas proteínas y de algunos de sus derivados tienen propiedades de ingredientes funcionales.

Dentro de las proteínas del suero lácteo, se pueden distinguir: α -Lactoalbúmina, β -Lactoglobulina, albúmina sérica, proteasas-peptonas, lactoferrina, inmunoglobulinas y otras proteínas.

● *α -Lactoalbúmina*

Es una proteína de peso molecular próximo a 16.000 Da y supone del 20-25% del total de proteínas del suero. Su papel esencial es el de intervenir como cofactor en la síntesis de la lactosa en la glándula mamaria modulando la actividad de la galactosil-transferasa para unir la UDP-galactosa a la glucosa y formar lactosa.

● *β -Lactoglobulina*

Es la proteína soluble más abundante en la leche de vaca. Posee un peso molecular cercano a 18.000 Da y suele formar dímeros formados por dos cadenas polipeptídicas iguales. Interviene en la desnaturización proteica tras calentamiento de la leche por la formación de puentes disulfuro entre la β -lactoglobulina y la κ -caseína y/o la α -lactoalbúmina. Se ha propuesto que tiene un efecto regulador sobre el metabolismo de los fosfatos en la glándula mamaria.

● *Albúmina sérica*

Es exactamente igual que la albúmina del suero sanguíneo y representa alrededor del 5% de las proteínas séricas. Su peso molecular es de aproximadamente 65.000 Da. Su papel en la sangre es el de transportar ácidos grasos libres. Probablemente puede ejercer esta función en las células secretoras de la glándula mamaria.

● *Proteasas-peptonas*

Son péptidos que provienen de la proteólisis de la caseína β . Constituyen una fracción muy heterogénea que todavía no está bien definida. Poseen un peso molecular inferior a 10.000 Da y contienen en su estructura diversos glúcidos, especialmente ácido siálico, en proporciones variables.

● *Inmunoglobulinas y otras proteínas*

Las inmunoglobulinas no son específicas de la leche puesto que básicamente se sintetizan en los linfocitos B producidos en la médula ósea y que son transportados por la sangre. Las inmunoglobulinas desempeñan un papel fundamental en la defensa frente a los agentes patógenos ya que se transfieren desde la madre al hijo recién nacido. En el caso de la vaca no existe prácticamente transferencia de las mismas a través de la placenta y la leche aporta Ig G que se absorben a nivel intestinal. En el caso de la especie humana, el recién nacido ya posee una reserva de inmunoglobulinas trasferidas vía placentaria. Las inmunoglobulinas de la leche humana pertenecen principalmente al grupo Ig A secretora, ejerciendo su acción a nivel intestinal.

Otras proteínas contenidas en el suero son las llamadas metaloproteínas, al tener la capacidad de fijar específicamente y de forma reversible hierro y cobre. Entre ellas están:

- Lactoferrina, que es distinta a la sanguínea y con mayor afinidad por el hierro, por lo que es clave para la biodisponibilidad de hierro en la leche a partir de la sangre. Tiene capacidad para fijar dos átomos de hierro por molécula.
- Transferrina, procedente de la sangre y también con capacidad para fijar hierro.
- Ceruloplasmina, de origen sanguíneo, tiene la capacidad de fijar cobre.

Por último, en la leche se encuentran numerosas enzimas, entre las que encuentran, lipasas, fosfatases y proteasas.

La leche y los derivados lácteos aportan una cantidad importante de proteínas. El consumo de dos vasos de leche proporciona alrededor del 30% en hombres y 39% en mujeres, de las necesidades proteicas en un adulto joven. Recordemos que la recomendación de ingesta diaria de lácteos para un adulto es de 2-3 raciones. Las proteínas lácteas presentan una excelente digestibilidad y su valor biológico es elevado debido a la composición equilibrada en aminoácidos, en especial, de aminoácidos esenciales. Destaca el elevado contenido en aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). Asimismo, debido a su alto contenido en lisina, pueden elevar el valor biológico de proteínas de inferior valor como los cereales, cuando se consumen conjuntamente.

La caseína tiene la capacidad de favorecer la absorción intestinal del calcio. Este efecto es debido a que en el tracto gastrointestinal la caseína es digerida formando unos compuestos capaces de unirse al calcio que incrementan su absorción a través del intestino. Estos compuestos son los llamados "caseinfosfopéptidos" cuya aplicación actual es mejorar la biodisponibilidad de calcio en otro tipo de alimentos.

En los últimos años existe un creciente interés por determinados fragmentos específicos de las proteínas de la leche (vaca, cabra y oveja), obtenidos mediante digestión de la proteína, y que, además de su valor nutricional, regulan procesos fisiológicos de forma que pueden ser utilizados como ingredientes funcionales para ejercer un efecto beneficioso en la salud. La literatura científica evidencia que estos péptidos bioactivos pueden ejercer funciones específicas a nivel local, tracto gastrointestinal, y a nivel sistémico. Dentro de estas actividades, se han descrito péptidos biactivos con propiedades inmunomoduladoras y antimicrobianas, antihipertensivas y antitrombóticas.

El estudio de la funcionalidad de estos compuestos se considera más adelante en este capítulo.

El principal problema asociado a la proteína de leche de vaca es la aparición de alergia a la misma. Se estima que la prevalencia de esta patología alérgica es del 2,5 al 5% de los recién nacidos. En el 90% de los casos aparece en los primeros seis meses de vida, ya que es en esa época cuando se tiene el primer contacto con esta proteína, tras un periodo de lactancia materna. Los hidrolizados de proteínas lácteas, como se comenta más adelante, suponen una alternativa eficaz en el tratamiento de las alergias a proteínas de leche de vaca y de otros rumiantes.

7.1.2 Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono de la leche están compuestos esencialmente por lactosa y, en pequeñas cantidades, algunos otros azúcares (glucosa y galactosa) y otros hidratos de carbono complejos como oligosacáridos, glicolípidos y glicoproteínas.

La lactosa es un hidrato de carbono que sólo se encuentra en la leche. En la vaca, la cantidad de lactosa aumenta a lo largo del ciclo de lactación siendo su valor medio de 28-30 g/l en el calostro y de 45-50 g/l en la leche madura. Además también existen diferencias en el contenido de lactosa de leche de distintas especies. Así, la concentración de lactosa en leche humana madura es mayor que la de vaca, alcanzando valores de 60-65 g/l.

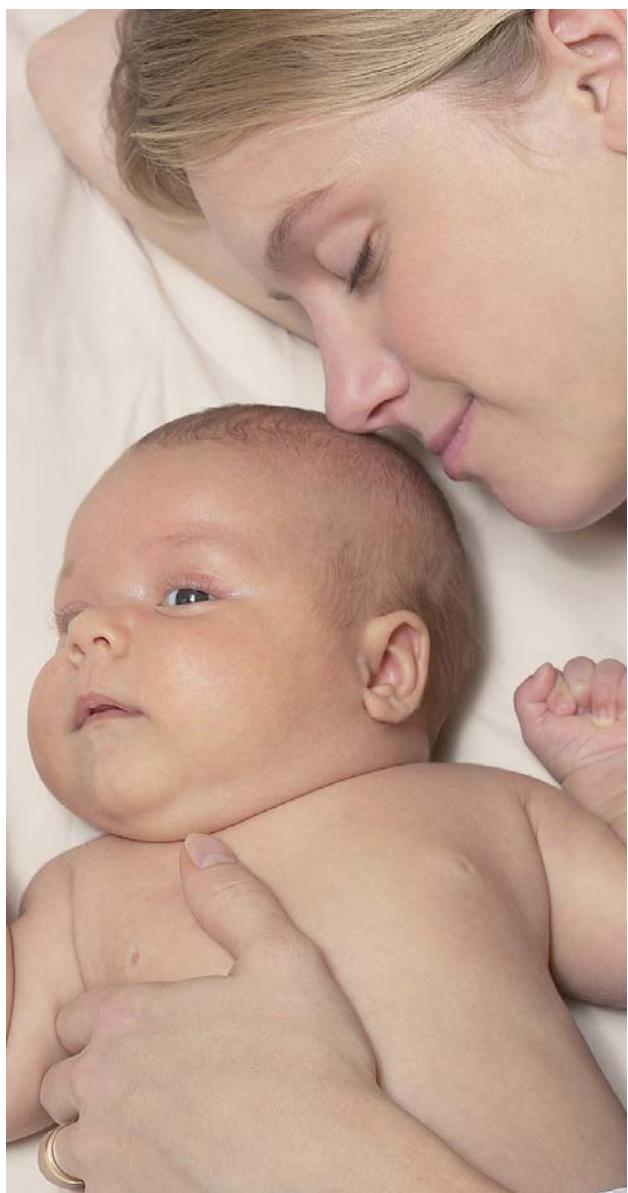
La lactosa tiene una función esencialmente energética. Se hidroliza en el intestino en sus dos componentes: glucosa y galactosa. Esta última, además de fuente energética, es utilizada por el organismo para la síntesis de glicolípidos (los cerebrósidos tienen un papel fundamental en el desarrollo del recién nacido) y glicoproteínas.

La lactosa presente en la leche parece tener un efecto beneficioso en la absorción intestinal de calcio. En adultos, este efecto parece tener más relevancia en situaciones de absorción de calcio comprometida (como por ejemplo déficit de vitamina D). En neonatos, es especialmente importante una adecuada ingesta de lactosa, como se deduce de la mayor absorción de calcio encontrada en niños alimentados con fórmulas con lactosa, respecto de aquellas exentas de la misma.

En aquellas personas con intolerancia a la lactosa, el consumo de leche puede producir un cuadro de trastornos intestinales que, en mayor o menor medida incluye, distensión abdominal, exceso de gases intestinales, náuseas, diarrea y calambres abdominales. Las personas que no toleran bien la leche pueden sustituirla por otros productos lácteos como el queso (ya que gran parte del contenido

en lactosa se pierde en los procesos de coagulación y maduración), o bien por productos fermentados frescos como el yogur. Aunque el yogur presenta niveles de lactosa no muy inferiores a los de la leche, es mejor tolerado en este tipo de personas, al poseer enzimas bacterianas capaces de digerir dicho azúcar. También se pueden encontrar leches de consumo de bajo contenido en lactosa por adición de β -galactosidas.

Junto a la lactosa, la leche humana contiene otros hidratos de carbono como azúcares de nucleótidos, glicolípidos, glicoproteínas, glicoconjungados que son carbohidratos complejos unidos en su extremo reductor a lípidos o proteínas respectivamente, y oligosacáridos. Los oligosacáridos de la leche son carbohidratos complejos unidos (salvo algunas excepciones) a una molécula de lactosa en su extremo reductor.



Estos últimos constituyen el tercer componente de la leche (12 g/l en la leche humana madura) y han tomado actualmente un gran interés para los investigadores ya que son promotores de la microbiota bifidogénica en los niños alimentados al pecho. Al no ser digeridos en el tracto gastrointestinal, constituyen la "fibra soluble" de la leche materna de forma que proveen sustratos para las bacterias del colon del lactante, contribuyendo así a las diferencias en el pH y microbiota del colon que existen entre los niños alimentados al pecho y con fórmula. En la actualidad el interés está centrado en su papel como falsos receptores de patógenos. Sin embargo, las leches de rumiantes como la cabra, vaca y oveja tienen una menor cantidad de estos compuestos que la leche humana, y muchos de los oligosacáridos identificados son diferentes. Aún así se está estudiando su empleo para fortificar fórmulas infantiles o en adultos, como receptores de patógenos. El estudio de la funcionalidad de estos componentes se describe de forma más detallada más adelante en este mismo capítulo.

7.1.3 Materia grasa

La leche posee entre 30-40 g/l de materia grasa, por lo que constituye el segundo componente mayoritario, tras la lactosa. Comúnmente, a los lípidos de la leche se les denomina "grasa" de la leche ya que se comportan como un sólido a temperatura ambiente.

La materia grasa de la leche está constituida por lípidos y la fracción insaponificable:

- **Lípidos (99%).-** compuestos en un 98% por triglicéridos junto a otros lípidos simples como mono y diglicéridos y ésteres de colesterol. También existen pequeñas cantidades de lípidos complejos como fosfolípidos y glicolípidos. Algunos de ellos, como los gangliósidos tienen propiedades funcionales, como se indica más adelante.
- **Fracción insaponificable (1%).-** Destacan el colesterol, las vitaminas liposolubles (principalmente A y D) y pigmentos como carotenoides y xantofilas.

La materia grasa se encuentra en la leche en forma de pequeños glóbulos esféricos emulsionados en el suero de la leche. El tamaño de estos glóbulos varía entre 2 y 10 micras de diámetro dependiendo de factores como la especie, raza, periodo de lactación, etc.

La leche es rica en ácidos grasos de cadena corta y media (10-14%), lo que facilita su digestibilidad. El ácido butírico es un ácido graso específico de la grasa de la leche de rumiantes y es el responsable de comunicar a la leche sabores rancios cuando es liberado a la misma por

acción de las lipasas presentes en la misma. También contiene una importante proporción de ácidos grasos saturados (mirístico, palmítico y esteárico), llegando a alcanzar las dos terceras partes del total de ácidos grasos. El único ácido graso insaturado presente en cantidades importantes es el ácido oleico ya que en el tejido epitelial de la glándula mamaria existe una desaturasa capaz de incorporar un doble enlace al ácido esteárico para dar lugar al oleico. Los lípidos de la leche son muy pobres en ácidos grasos poliinsaturados esenciales (linoleico y α-linolénico) no superando el 4% del total de ácidos grasos, debido al fenómeno de hidrogenación en el rumen.

La grasa láctea de rumiantes se diferencia de la grasa de la leche humana porque esta última no posee ácidos grasos de cadena corta y los niveles de poliinsaturados, tanto ácidos grasos esenciales como poliinsaturados de cadena larga, araquídónico y docosahexaenoico, son relativamente elevados. Por ello en alimentación infantil, para alcanzar los requerimientos de ácidos grasos esenciales del lactante, se sustituye total o parcialmente la grasa láctea por mezclas de aceites vegetales.

El contenido en materia grasa de la leche de vaca supone alrededor del 50% del valor energético del producto. El elevado contenido en ácidos grasos saturados unido, al igual que otras grasas de origen animal, al contenido de colesterol en proporciones de 15 a 30 mg/100 ml, ha llevado a formular recomendaciones de consumo de lácteos desnatados en personas con problemas cardiovasculares, colesterol elevado y obesidad. Estas recomendaciones de reducción de ingesta grasa y especialmente de saturada, han conducido a un incremento del consumo de lácteos semidesnatados y desnatados. También han aparecido productos lácteos donde se ha sustituido la grasa láctea por mezclas de aceites vegetales y/o aceites de pescado (ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de larga cadena), de efecto favorable en la salud cardiovascular, como se comenta más adelante.

7.1.4 Minerales y vitaminas

La leche y productos lácteos constituyen una excelente fuente de minerales (constituyen alrededor del 1% de su composición), especialmente de calcio, pero también de fósforo, zinc, sodio y potasio. El aporte de yodo, selenio y cromo también es importante. La mayoría de las sales son de tipo inorgánico (ej. fosfatos), aunque también las hay de origen orgánico (citratos).

De entre todos los minerales destaca su contenido en calcio hasta el punto que convierte a la leche (y sus derivados) en la principal fuente de este mineral, imprescindible para la vida. De hecho, la ingesta de dos vasos de leche cubre el 60% de las necesidades diarias de calcio de

un adulto joven, o el 75%, si la ingesta recomendada se sitúa en 800 mg/día. Asimismo, con el consumo de un litro diario se cubre el 100% de las recomendaciones. La leche es una excelente fuente de calcio no sólo por la cantidad contenida, sino también porque su composición en nutrientes favorece la absorción del mismo. En relación a esto podemos destacar:

- La relación calcio/fósforo en la leche se encuentra comprendida entre los valores 1 y 1,5. Una relación mayor de 1,5 en la dieta determina una mayor eliminación renal de calcio.
- Los caseinfosfopéptidos formados por digestión proteolítica de la caseína aumentan la absorción intestinal del calcio formando complejos solubles con el mismo.
- La lactosa facilita la absorción intestinal del calcio.

La leche figura entre los alimentos que contienen la variedad más completa de vitaminas. Las vitaminas hidrosolubles de la leche (vitaminas del grupo B, vitamina C, etc.) se encuentran en la fase acuosa (suero), mientras que las liposolubles (A, D, E y K) se encuentran en la materia grasa. Este hecho tiene repercusiones en el tipo de leche de consumo. Así, las leches semidesnatada o desnatada tienen disminuida parcial o casi totalmente la materia grasa, y como consecuencia, las vitaminas liposolubles en la misma proporción. Si se desea mantener la misma cantidad de vitaminas liposolubles que la leche entera, hay que adicionarlas.

7.2. Aspectos funcionales de los componentes de la leche y de los productos lácteos.

7.2.1. Sustancias nitrogenadas

Nucleótidos

Los nucleótidos se encuentran en todos los alimentos tanto en forma soluble como en forma de nucleoproteínas. La cantidad de RNA, por ejemplo, es un buen indicador del contenido en nucleótidos, pero en productos como la leche, el contenido en nucleótidos solubles es muy significativo (Tabla 2).

La leche humana contiene cantidades relativamente importantes de ácidos nucleicos y de nucleótidos libres, y su significación nutricional para el lactante ha sido objeto de numerosos estudios. La adición de nucleótidos a las fórmulas infantiles presenta beneficios para el neonato relacionados con la modulación del metabolismo de las lipoproteínas y de los ácidos grasos poliinsaturados, la proliferación y diferenciación de los enterocitos, la modi-

ficación de la microbiota intestinal y la estimulación y modulación del sistema inmune.

Por otra parte, en los adultos, los nucleótidos de la dieta, aportados tanto por vía enteral como parenteral, influencian positivamente el balance nitrogenado, modulan la respuesta inmunológica, especialmente en sujetos con la inmunidad comprometida por estrés metabólico. Asimismo, en modelos experimentales inhiben la fibrogénesis hepática.

Las nucleoproteínas se degradan en el lumen intestinal por la acción de enzimas pancreáticas primero hasta ácidos nucleicos y luego hasta nucleótidos. Los nucleótidos se transforman en nucleósidos por la acción de la fosfatasa alcalina presente en el borde en cepillo del intestino. Gran parte de los nucleósidos son absorbidos merced a transportadores específicos, y en parte también se transforman en nucleobases por la acción de nucleosidasas de membrana. Las nucleobases también se absorben, pero en mucha menor cantidad que los nucleósidos, siendo en su mayoría degradadas. De hecho, la mayor parte de las bases púricas se transforman en ácido úrico por la acción de la xantina oxidasa. Los nucleósidos y nucleobases no absorbidos pueden ser captados por la microbiota intestinal, muchas de cuyas especies son dependientes del aporte exógeno para su crecimiento. Por otra parte, en el enterocito los nucleósidos se utilizan para sus propios fines y parte se exporta a la circulación que los conduce al hígado. La mucosa intestinal parece ser dependiente para su crecimiento y función del aporte exógeno, al menos el yeyuno, de ahí que los nucleótidos tengan un valor trófico para esta zona. En procesos de recuperación a diferentes agresiones intestinales se ha podido demostrar este efecto funcional beneficioso.

Proteínas y productos proteicos

Los recién nacidos de la especie humana poseen un sistema digestivo inmaduro y dependen por tanto de las células inmunocompetentes y de distintas proteínas presentes en la leche materna para combatir infecciones potenciales. Así, la resistencia de los neonatos depende principalmente de las inmunoglobulinas, de enzimas (lizozima y lactoperoxidasa), de proteínas de unión al hierro (lactoferrina y transferrina) y de células inmunocompetentes (macrófagos, granulocitos y linfocitos T y B), todas ellas aportadas por la leche materna.

Por otra parte, la leche aporta una serie de proteínas, denominadas en conjunto factores de crecimiento, que poseen actividad implicada en el mantenimiento, la reparación y la proliferación celular. Actualmente se cree que estos factores de crecimiento pueden tener un papel importante en la maduración y la función del sistema



intestinal y del sistema inmune del neonato. Además, algunos de ellos son muy importantes en la reparación de lesiones tisulares del intestino. No sólo las proteínas como tales son interesantes, sino que además tanto las caseínas como las proteínas del suero lácteo contienen en sus secuencias péptidos que son liberados en la digestión por hidrólisis enzimática y que poseen actividades biológicas muy interesantes.

Existen, por último, tanto en la leche materna como en el calostro, hormonas como la hormona del crecimiento (GH), que parece ejercer un importante papel en el desarrollo y función intestinal, y neuropéptidos como la neuropeptidina, sustancia P, somatostatina, y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). Entre éstos, el VIP parece potenciar la respuesta inmunitaria mediante el incremento de producción de IgA, mientras que la sustancia P parece estimular las células T y producir la activación de macrófagos e incrementar la producción de IL-12 por estos últimos (sustancia P).

Los péptidos presentes en el calostro y la leche materna (factores de crecimiento, hormonas y péptidos biológicamente activos derivados de proteínas lácteas) parecen tener poca influencia en el adulto sano. No obstante, tanto en adultos enfermos en los que por su patología exis-

ta una mayor permeabilidad intestinal, como en neonatos en los que la permeabilidad intestinal se encuentra fisiológicamente incrementada, estos péptidos pueden penetrar y acceder a sus dianas (que presentan una localización extraluminal en muchos casos), ejerciendo sus efectos fisiológicos. El pH estomacal relativamente elevado de los recién nacidos parece propiciar la actuación de estos factores, dado que se facilita la resistencia a la acción proteolítica.

Es importante destacar que en determinadas condiciones las proteínas de la leche pueden también asociarse con otros componentes para ejercer distintos efectos biológicos. En este sentido se ha descrito que la α -lactoalbúmina, en un medio ácido y en presencia de ácido oleico, condiciones que se producen en el estómago de los niños alimentados al pecho, forma un complejo α -lactoalbúmina-ácido oleico que posee la capacidad de inhibir la proliferación de gran variedad de tumores induciendo apoptosis.

Las proteínas de leche de vaca son utilizadas en la elaboración de fórmulas destinadas a la alimentación infantil. Es frecuente la aparición de alergias a proteínas de leche de vaca en los niños alimentados con estas fórmulas, especialmente en prematuros y en aquéllos con antecedentes familiares de alergia. Con el fin de evitar la aparición de estas alergias y de tratarlas, las proteínas de leche de vaca pueden ser sometidas a hidrólisis, de modo que se evite la presencia de proteínas nativas y de péptidos alergénicos. Es más, existen diversas patologías que cursan con alteraciones en la permeabilidad del intestino y en su funcionalidad en las que el uso de hidrolizados enzimáticos de proteínas está indicado, ya que por un lado evitan la aparición de alergias y por otro aportan una fuente de nitrógeno predigerido y de fácil absorción.

Proteínas biológicamente activas de la leche

Se ha demostrado en modelos animales e *in vitro* que el conjunto de las proteínas del suero lácteo posee actividad anticancerosa (se les ha atribuido un papel protector frente al cáncer de colon) y estimuladora de la respuesta inmune. En ambos casos, la hipótesis más aceptada relaciona estos efectos con el aumento de las concentraciones de glutatión, que es sustrato de dos clases de enzimas: la glutatión peroxidasa dependiente de selenio y la familia de las glutatión transferasas. Estas enzimas favorecen la eliminación de compuestos, incluidos mutágenos y carcinógenos, que pueden favorecer la aparición del cáncer. Por otra parte, el glutatión es necesario para la actividad y proliferación de células del sistema inmune, concretamente de linfocitos y particularmente de las células T.

Como se ha comentado anteriormente, entre las proteínas del suero lácteo se incluyen una serie de proteínas biológicamente activas (Tabla 4).

Tabla 4

Peso molecular y contenido en leche desnatada de las proteínas del suero lácteo y de otras proteínas activas de la leche

	% DE LAS PROTEÍNAS DEL SUERO LÁCTEO	CONTENIDO EN LA LECHE DESNATADA	PESO MOLECULAR (x10 ³ Da)
β-lactoglobulina	51	3,3 g/l	18
α-lactoalbúmina	11	0,7 g/l	14
Albúmina sérica	5	0,3 g/l	66
Proteasa y peptonas	20	1 g/l	4-40
Proteínas biológicamente activas	13		
Inmunoglobulinas		700 mg/l	
IgG1			153-163
IgG2			146-154
IgA			385-417
IgM			960-1000
Xantina oxidasa			275-300 (subunidad 155)
Lactoferrina		100 mg/l	76,5
Lactoperoxidasa		30 mg/l	78
Lisozima		0,13 mg/l	14,3-14,6

Inmunoglobulinas

La leche contiene inmunoglobulinas (IgG1, IgG2, IgA e IgM) que se ha demostrado que resisten a la digestión gástrica y ejercen un papel protector en el intestino. De hecho, son capaces de prevenir la adherencia de bacterias patógenas a células epiteliales, de aglutinar bacterias, de neutralizar toxinas y de inactivar virus. Entre estas inmunoglobulinas la IgA, presente en la leche y el calostro, es especialmente importante en neonatos, ya que proporciona una inmunidad pasiva hasta que su barrera intestinal llega a ser funcionalmente madura. Por otra parte, se ha demostrado que la IgM es más eficiente que otras inmunoglobulinas en la neutralización de virus o en la aglutinación de bacterias, y se ha demostrado que defiende frente a patógenos Gram-negativos como *Escherichia coli* y *Salmonella*.

Lactoferrina

La lactoferrina es una de las principales proteínas de la leche humana, constituyendo entre el 10 y el 30% de la proteína total en función del estado de lactancia (hasta 7 mg/ml en calostro y 1,6 mg/ml en leche). Por tanto, un neonato alimentado al pecho ingiere del orden de 3.000 mg/día de lactoferrina durante los siete primeros días, ingestión que disminuye hasta 1.000 mg/día en las tres

semanas siguientes. El calostro bovino y la leche de vaca también contienen lactoferrina en concentraciones de 1 mg/ml y 0,1 mg/ml, respectivamente. La lactoferrina tiene dos puntos de unión al hierro. De hecho, se ha estimado que entre el 8% y el 30% de la proteína nativa se encuentra saturada con hierro.

La lactoferrina posee actividad bacteriostática y antiviral. Se ha demostrado que puede ejercer su actividad bacteriostática mediante tres mecanismos distintos: 1. secuestrando el hierro e impidiendo su utilización por las bacterias; 2. produciendo alteraciones en la pared bacteriana (se ha demostrado, por ejemplo, que podría liberar lipopolisacáridos de las membranas celulares de las bacterias Gram-negativas); y 3. mediante la estimulación de la fagocitosis por macrófagos y monocitos.

Diversos estudios han demostrado que la lactoferrina es eficaz en la curación de úlceras producidas por *Helicobacter pylori*, por lo que podría ser útil en su tratamiento en conjunción con antimicrobianos.

La capacidad antimicrobiana no es exclusiva de la lactoferrina como tal, sino que hay péptidos resultantes de su digestión, como la lactoferricina, que conservan esta actividad.

En cuanto a su actividad frente a virus, la lactoferrina inhibe la replicación de virus como el de la inmunodeficiencia humana (HIV), el citomegalovirus, el virus de la hepatitis C o el herpes simplex tipo I. Aunque los mecanismos de acción no están del todo claros, parecen estar relacionados con la inhibición del proceso de adsorción de la partícula viral por parte de la célula.

La lactoferrina es además una proteína reguladora del crecimiento celular gracias a su capacidad de unión a gran variedad de células a través de un receptor específico. De hecho, se ha demostrado que la lactoferrina puede esti-

mular el crecimiento celular en el intestino, mejorar la función digestiva e inducir el crecimiento de la microbiota no patógena. Además, se ha observado que actúa como factor de crecimiento esencial para líneas celulares de linfocitos. Por otra parte, diversos estudios han mostrado que es un inhibidor muy activo de la mielopoyesis y que, en modelos animales, disminuye la angiogénesis, la formación de tumores y la formación de metástasis.

Por último, diversos autores han propuesto que la lactoferrina está implicada en la absorción de hierro. No obstante este aspecto de su función es todavía controvertido.

Existe una opinión generalizada favorable a la adición de lactoferrina a fórmulas infantiles. Con este fin existe ya un toro transgénico que expresa el gen humano de la lactoferrina.

Péptidos biológicamente activos derivados de proteínas de la leche

En los últimos años viene desarrollándose un interés creciente por fragmentos específicos de las proteínas de la dieta que poseen, además de valor nutricional, capacidad moduladora de procesos fisiológicos. Es más, hoy en día existen diferentes fórmulas nutricionales que contienen péptidos activos (Modulen IBD®, Nestlé Clinical Nutrition, Reconvan®, Fresenius).

Toda fuente de proteína alimentaria es susceptible de aportar péptidos funcionales, de forma que aparte de los de la leche humana y de vaca, que son los más estudiados, se han aislado péptidos a partir de hidrolizados enzimáticos de proteínas muy diversas, procedentes de sardina, maíz, soja, gelatina, etc. Estos péptidos son generados espontáneamente durante la digestión *in vivo*, y pueden obtenerse también mediante digestión enzimática *in vitro*, empleando enzimas proteolíticas tanto de origen animal como microbiano. La literatura científica evidencia que los péptidos bioactivos pueden atravesar el epitelio intestinal y llegar a tejidos periféricos vía circulación, pudiendo ejercer efectos tanto a nivel local (tracto gastrointestinal), como a nivel sistémico.

Se han descrito un gran número de péptidos derivados tanto de la leche humana como de la de vaca, siendo la caseína la mayor fuente de estos péptidos. La leche humana y la de vaca van a dar lugar a distintos péptidos, debido a la variabilidad de las proteínas de una especie respecto a la otra. La tabla 5 refleja algunos de los principales péptidos bioactivos obtenidos de la hidrólisis de proteínas de la leche, sus actividades y origen.



Tabla 5

Actividades de biopéptidos obtenidos de proteínas de la leche

ACTIVIDAD	BIOpéPTIDO	PROTEíNA	ORIGEN DE LA LECHE*
Opiácea	α -casomorfina	α -caseína	V
	caseína- α -exorfina	α -caseína	V
	casoquinina	α -caseína	V
	β -casomorfina	β -caseína	H/V
	fragmento 50-53 de α -lactoalbúmina	α -lactoalbúmina	H/V
	β -lactorfinas	β -lactoglobulina	V
Antagonista opiáceo	casoxina	κ -caseína	H
	lactoferroxina	lactoferrina	V
		lactotransferrina	H
Modulación de la motricidad intestinal y liberación de hormonas	caseinmacropéptido	κ -caseína	V
Inmunomoduladora y antiinflamatoria	casoquinina	β -caseína	V/H
	caseinamacropéptido	κ -caseína	V
Antihipertensiva	casoquinina	α -caseína	V
		β -caseína	H/V
	β -lactorfinas	β -lactoglobulina	V
Antitrombótica	casoplatelinas	κ -caseína	H
Biodisponibilidad mineral	caseinfosfopéptido	β -caseína	V/H

* V: vaca / H: Humana

- Péptidos con efectos sobre el sistema digestivo.
- Péptidos opioides

Se han aislado una serie de péptidos procedentes del gluten y de las α - y β -caseínas que muestran actividad opiácea y se denominan exorfinas. Estos péptidos actúan, mediante unión a receptores, como moduladores exógenos de la motilidad intestinal, de la permeabilidad epitelial y de la liberación de hormonas intestinales. En concreto las β -casomorfinas son capaces de incrementar la absorción de agua y electrolitos y de reducir la motilidad intestinal. Se cree que estas casomorfinas podrían ejercer su efecto a nivel local sin necesidad de ser absorbidas, por lo que actualmente existe gran interés por su posible papel beneficioso en el tratamiento de la diarrea y otros trastornos gastrointestinales. Las casomorfinas también pueden afectar a la absorción de nutrientes y al metabolismo postpandrial, estimulando la secreción de insulina y de somatostatina. Otros efectos que se les han atribuido incluyen depresión de la respiración, hipotensión, supresión de la secreción gástrica y efectos sobre la termorregulación y la sensación de hambre.

También se ha descrito la existencia en la leche de péptidos con actividad antagonista opioide como las casoxinas

y lactoferroxinas, que según parece podrían antagonizar el efecto de inhibición de la motilidad gástrica producido por las casomorfinas. Ahora bien, en la leche parece dominar la actividad agonista.

Otros péptidos con acción sobre el sistema gastrointestinal son los llamados caseinmacropéptidos, relacionados con la secreción de la hormona colecistoquinina, reguladora de la secreción pancreática y del vaciado gástrico.

- Péptidos con efectos inmunomoduladores y antimicrobianos

Se han descubierto determinados péptidos que ejercen un efecto protector sobre el organismo, ya sea potenciando el sistema inmune o mostrando un efecto antimicrobiano. Entre estos péptidos cabría destacar el caseinmacropéptido o glicomacropéptido, un péptido muy glicosilado derivado de la digestión de la κ -caseína. Recientemente se ha demostrado que previene la adhesión de bacterias a las células intestinales y que presenta actividad antiinflamatoria intestinal. En la actualidad este péptido, junto con los caseinfosfopéptidos, se está añadiendo a pastas dentífricas por su demostrada actividad frente a bacterias cariogénicas.

- Péptidos con efectos sobre el sistema cardiovascular

Los principales efectos descritos sobre el sistema cardiovascular son de actividad antihipertensiva y actividad antitrombótica. Los péptidos que poseen actividad antihipertensiva son derivados de la α -S1-caseína y de la β -caseína e inhiben la enzima convertidora de angiotensina, que es clave en la regulación de la presión sanguínea.

El efecto antitrombótico de otra serie de péptidos procedentes, entre otras proteínas, de la κ -caseína, parece venir dado por su similitud estructural con la cadena γ del fibrinógeno, de forma que entran en competencia con los receptores de los trombocitos, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

- Péptidos que fijan minerales

Del calcio que proporciona la leche, más del 85% se encuentra disponible para su absorción. Este porcentaje es considerablemente mayor que el calcio disponible en otros alimentos, como los vegetales. Las caseínas proporcionan fosfopéptidos denominados caseinfosfopéptidos que previenen la precipitación del fosfato cálcico en la luz intestinal durante la digestión, compitiendo por el calcio con los iones fosfato. De esta forma incrementan potencialmente la biodisponibilidad de aquel. Además, los caseinfosfopéptidos tienen la capacidad de quedar grandes cantidades de iones polivalentes sin alterar su solubilidad.

Factores de crecimiento

Se han llevado a cabo numerosos estudios (prácticamente todos ellos en modelos celulares y animales) para evidenciar el efecto beneficioso de los factores de crecimiento en el desarrollo y estado inmunitario del recién nacido. El interés por la presencia de todas estas sustancias biológicamente activas en la leche humana se ve reforzado por su ausencia casi general en los preparados para lactantes, sobre todo si éstos están elaborados a base de hidrolizados enzimáticos de proteínas. Entre los factores de crecimiento podemos destacar:

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factores de crecimiento relacionados. Los miembros de la familia de factores de crecimiento relacionados con el EGF comparten una secuencia común de aminoácidos y se unen a un mismo receptor de membrana situado en el intestino en la membrana basolateral del enterocito. Se han identificado seis miembros de esta familia: el propio EGF, el factor de crecimiento transformante α (TGF- α), el factor de unión a heparina análogo a EGF, la anfirregulina, la epirregulina y la β -celulina.

El EGF es un factor de crecimiento que se produce normalmente en el organismo y, puesto que sus receptores se encuentran en la membrana basolateral y no en la luminal del enterocito, se cree que puede actuar como péptido "vigía" implicado en la reparación de la mucosa, dado que únicamente puede acceder a su receptor cuando ésta está dañada. Mientras que la eliminación del receptor de EGF en ratones produce la aparición de úlceras, la eliminación de las glándulas salivales (las principales productoras de EGF) tiene grandes efectos en la curación de úlceras gástricas. Es interesante indicar que existe un tipo de células gástricas que secreta EGF cuyo desarrollo se favorece después de producirse una úlcera. Estas células forman glándulas en los márgenes de las úlceras que son las zonas de reparación. Por tanto, se cree que el EGF desempeña un papel importante en la reparación de úlceras.

Clásicamente se ha atribuido al EGF un papel importante en la maduración y el crecimiento del intestino de neonatos, principalmente de prematuros. Varios hechos avalan esta hipótesis. Así, se ha observado que el EGF se encuentra en mayor concentración en la leche de madres pretermino que en la de madres a término. Además, se ha demostrado en modelos animales que la eliminación del gen del receptor del EGF provoca la aparición de úlceras, lo que indica que éste podría participar en la regulación del desarrollo intestinal. Por último, la ingesta de EGF produce un aumento de síntesis de DNA, transcripción de RNA y como consecuencia, un aumento de la síntesis proteica, así como una estimulación del transporte de glucosa, agua y electrolitos, y podría jugar un papel en la preventión del fenómeno de la translocación bacteriana.

El TGF- α por su parte se expresa a lo largo de todo el tracto intestinal, siendo también uno de los principales ligandos del receptor de EGF en el intestino. Su papel estaría relacionado con el funcionamiento normal del intestino, promoviendo la proliferación y la migración de las células epiteliales. Por otra parte, al igual que el EGF, el TGF- α promueve la reparación de úlceras en el tracto gastrointestinal. Además el TGF- α parece estar relacionado con la colitis, al menos en modelos animales, donde su ausencia produce una mayor susceptibilidad y su administración parece prevenir y reparar las lesiones intestinales asociadas al proceso inflamatorio.

El factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) parece llevar a cabo funciones múltiples relacionadas con numerosos procesos como el desarrollo, diferenciación y reparación del epitelio intestinal, la carcinogénesis y la regulación de la respuesta inmune. Es interesante resaltar que los estudios llevados a cabo hasta la fecha indican que este factor de crecimiento inhibe la proliferación e induce la diferenciación de las células intestinales en cultivo.

Como molécula inmunorreguladora que es, el TGF- β tiene un efecto crucial en dos procesos esenciales del sistema inmune de la mucosa intestinal: la producción de IgA y la inducción de la tolerancia oral. Además, su deficiencia ha sido relacionada con enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. De hecho, la administración de una dieta enriquecida en TGF- β favorece el crecimiento en pacientes con enfermedad de Crohn, que generalmente padecen retraso del crecimiento en la infancia y la adolescencia y es beneficiosa en la remisión de la enfermedad de Crohn y en la curación de las lesiones en pacientes adolescentes.

Los factores de crecimiento insulínicos tipo I y II (IGF-I, IGF-II), parecen promover la proliferación y diferenciación celular. La administración de IGF-I a ratas recién nacidas incrementa los niveles séricos de glucosa y altera la expresión de genes transportadores de glucosa en el intestino y la actividad de enzimas del borde en cepillo intestinal como la lactasa y la sacarasa.

Hidrolizados de proteínas de leche de vaca

142

Las fórmulas a base de hidrolizados de proteínas de leche de vaca fueron introducidas por primera vez en 1942 para el tratamiento de la alergia alimentaria a estas proteínas. Actualmente está bien establecida la eficacia terapéutica de las dietas basadas en proteínas que han sido previamente hidrolizadas (fórmulas semielementales) en el tratamiento y prevención de las enteropatías causadas por la leche de vaca, así como en el tratamiento de diversas patologías que afectan al tracto gastrointestinal y que pueden cursar con pérdida de superficie absortiva. Así, resecciones intestinales o procesos caracterizados por la pérdida de la capacidad de digestión y de absorción de nutrientes: diarrea crónica, síndromes de malnutrición, pacientes sometidos a pancreatectomías, etc. Estas alteraciones conducen a una menor absorción de nitrógeno (con riesgo de malnutrición) y al aumento de la concentración de macromoléculas en el lumen intestinal, lo que, unido a la disrupción de la barrera intestinal, propicia un aumento de la absorción paracelular de macromoléculas. Este aumento de la permeabilidad paracelular a su vez puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de ciertas enfermedades como alergias, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Los hidrolizados enzimáticos disminuyen el riesgo de desarrollo de alergias en estos pacientes e incrementan la absorción de nitrógeno. En este sentido, se ha demostrado que los péptidos son absorbidos mejor y más rápidamente que las proteínas e incluso que los aminoácidos libres.

Los hidrolizados de leche de vaca son útiles también en la alergia a leche de vaca, respuesta inmunitaria adaptativa exagerada o inapropiada que se presenta con una prevalencia del 2 al 5% y que es una de las más comunes.

En recién nacidos y sobre todo en neonatos pretermino se presenta de forma natural una cierta permeabilidad intestinal inespecífica, que va disminuyendo progresivamente hasta conseguir un cierre intestinal efectivo. Mientras que éste no se produzca existe el riesgo de que se provoquen fenómenos de reacciones alérgicas a las proteínas de leche de vaca (si son éstas las que el niño recibe). Este riesgo se ve multiplicado si el recién nacido tiene antecedentes atópicos en la familia.

Los hidrolizados enzimáticos de proteínas de leche de vaca son recomendados por distintas sociedades científicas como primera alternativa para el tratamiento y la prevención de la alergia a las mismas, siempre que sea preciso prescindir de la leche materna. Aunque existen fórmulas basadas en aminoácidos libres y formulas que poseen proteínas de soja, las primeras son demasiado caras y, en cuanto a las segundas, los pacientes alérgicos a las proteínas de leche de vaca lo son también frecuentemente a las de soja (dependiendo de las fuentes, el porcentaje de pacientes alérgicos a ambas proteínas varía entre un 8 y un 50%).

Actualmente existen en el mercado fórmulas infantiles que contienen hidrolizados parciales o hidrolizados extensivos de proteínas de leche de vaca. La administración de fórmulas que contienen cualquiera de estos tipos de hidrolizados ha demostrado ser efectiva en la disminución de la incidencia de la alergia a leche de vaca. No obstante, los hidrolizados parciales pueden producir reacciones adversas e incluso reacciones anafilácticas en niños con alergia a leche de vaca, por lo que, aunque en ningún caso desaparece completamente el riesgo, los hidrolizados extensivos son los recomendados en niños alérgicos o con antecedentes de atopía.

La Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP) recomienda que las fórmulas utilizadas para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca sean probadas en un ensayo controlado de doble ciego con placebo en el que se administre el hidrolizado a niños con alergia demostrada a leche de vaca. Esta autoridad indica además que, para que una fórmula sea aceptable, debe ser tolerada al menos por el 90% de estos pacientes. Estas recomendaciones han sido también aceptadas por la Sociedad Europea de Nutrición y Gastroenterología Pediátricas (European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, ESPGAN) y por la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI). Las fórmulas que cumplen este requisito se denominan fórmulas hiperalergénicas y se consideran adecuadas para el tratamiento de la alergia a leche de vaca. En general, las fórmulas que contienen aminoácidos libres y las que contienen hidrolizados extensivos de proteínas son las que cumplen estos criterios.



7.2.2. Glúcidos

Gangliósidos

Dentro del contexto de los prebióticos, es importante mencionar el papel de los gangliósidos. Estos compuestos pueden ser clasificados como lípidos o hidratos de carbono (glicolípidos), ya que ambos forman parte de su molécula. Los gangliósidos son glicoesfingolípidos formados por una ceramida hidrofóbica y una cadena hidrofílica de oligosacáridos portando uno o más residuos de ácido siálico además de varios azúcares: glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina. Aunque los gangliósidos fueron detectados inicialmente en cerebro es posible encontrarlos en casi todos los tejidos y fluidos corporales en vertebrados.

Los gangliósidos de la leche están casi exclusivamente asociados a la membrana del glóbulo graso. La leche humana y bovina tienen un contenido y distribución de gangliósidos diferentes. Teniendo en cuenta el papel potencial de los gangliósidos de leche humana, la suplementación de fórmulas infantiles con estas moléculas podría influenciar la fisiología neonatal.

El papel de los gangliósidos en leche humana no está bien establecido. Se ha detectado una concentración elevada de GD³ en tejidos en desarrollo, así como en calostro humano, y este hecho podría reflejar un papel biológico en el desarrollo de órganos tales como el intestino en el neonato. La leche humana contiene también cantidades significativas de gangliósidos altamente polares. Se ha sugerido que gangliósidos complejos presentes en tejidos en desarrollo actúan como mediadores de interacciones específicas por contacto celular durante los estadios tempranos del desarrollo de mamíferos. De este modo, los gangliósidos complejos de leche humana podrían jugar un importante papel en la glándula mamaria o en los tejidos en desarrollo del lactante, particularmente el intestino delgado, durante la vida temprana.

Se ha descrito que la adición de gangliósidos a una fórmula infantil, a una concentración similar a la presente en leche humana, modifica la composición microbiana de heces en niños recién nacidos pretérmino. Los niveles de *E. coli* en niños pretérmino alimentados con la fórmula suplementada con gangliósidos eran menores que en los niños alimentados con la fórmula estándar, durante el primer mes de vida; por el contrario, los niveles fecales de bifidobacterias eran mayores en el grupo de niños que recibieron la fórmula con gangliósidos, especialmente a los 30 días de vida postnatal.

Por otro lado, los gangliósidos GD^{1a} y GD¹ han sido descritos como marcadores de diferenciación para las subpopulaciones linfocitarias TH2 y TH1, respectivamente. Diferentes estudios sugieren que los gangliósidos podrían estar involucrados en la activación de células T y en la diferenciación de diversas subpoblaciones linfocitarias. Puesto que GD³ es uno de los gangliósidos más importantes en leche humana, y se ha demostrado recientemente que está implicado en la activación de linfocitos T, la suplementación de fórmulas infantiles con este gangliósido podría contribuir sustancialmente al proceso de proliferación, activación y diferenciación de células inmunológicas intestinales en el neonato.

Finalmente, es importante destacar que los gangliósidos de la dieta incrementan el número de células intestinales secretoras de IgA, así como los porcentajes de células secretoras de citoquinas Tipo 1 y Tipo 2 en lámina propia y placas de Peyer, en ratones al destete. Asimismo, se ha demostrado también en estos ratones que los gangliósidos de la dieta son capaces de modular la proliferación de linfocitos intestinales. Específicamente, GD³, el cual predomina en tejidos en desarrollo y en calostro humano, estimula la proliferación de todas las poblaciones linfocitarias intestinales, mientras que GM³, principal gangliósido individual en tejidos maduros y leche humana madura, ejerce efectos diferenciales sobre distintas poblaciones linfocitarias intestinales.

Tabla 6

Principales funciones de los gangliósidos de la dieta

1.	Modulan la microbiota intestinal durante el primer mes de vida:
a.	Reducen los niveles fecales de <i>Escherichia coli</i>
b.	Incrementan los niveles fecales de bifidobacterias
2.	Estimulan la respuesta inmunológica mediada por IgA:
a.	Incrementan el número de células intestinales secretoras de IgA
b.	Incrementan el contenido total de IgA a nivel intestinal
3.	Promueven la secreción de algunas citoquinas de tipo 1 y tipo 2 por parte de linfocitos de lámina propia y de placas de Peyer
4.	Modulan selectivamente la proliferación de distintas poblaciones linfocitarias intestinales
5.	Modifican la composición de las membranas de los enterocitos y limitan la proliferación de algunas células tumorales

Fuente: Modificado parcialmente de Tratado de Nutrición, Angel Gil (ed), Editorial Acción Médica, Madrid, 2005.

La tabla 6 resume los principales efectos biológicos derivados de los gangliósidos de la dieta.

Oligosacáridos

144

La leche humana muestra una gran complejidad y variabilidad de oligosacáridos en comparación con la leche de otras especies. Así, se piensa que pueden existir cientos, quizás miles de oligosacáridos distintos, habiéndose identificado hasta la fecha más de 100 estructuras distintas. Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de las estructuras identificadas poseen lactosa en su extremo reductor y casi todos poseen al menos una molécula de fucosa o de ácido siálico en su extremo no reductor. Varios estudios han demostrado que los oligosacáridos de la leche materna resisten la hidrólisis enzimática del tracto gastrointestinal, pudiendo por tanto llegar al intestino y el colon, donde pueden ejercer su acción.

Además de los oligosacáridos de la leche humana, las fuentes de oligosacáridos más estudiadas y utilizadas hasta la fecha han sido los galactoligosacáridos (GOS) derivados de la lactosa de la leche de vaca y los fructoligosacáridos (FOS) derivados de fuentes vegetales o sintetizados con ayuda del hongo *Aspergillus niger*. Recientemente se está estudiando la leche de cabra como posible fuente de oligosacáridos, ya que éstos son más parecidos a los de leche humana en cuanto a complejidad y abundancia que los de leche de vaca.

Papel biológico de los oligosacáridos de la leche humana

Se conoce desde hace mucho tiempo que los niños alimentados al pecho están protegidos frente a agentes infecciosos cuando se comparan con niños alimentados

con fórmulas artificiales. Los oligosacáridos de la leche humana han sido propuestos entre los agentes responsables de este efecto debido a su capacidad de estimular el crecimiento de bifidobacterias en el tracto gastrointestinal, mientras que protegen frente a microorganismos patógenos. Los oligosacáridos constituirían un mecanismo de defensa adicional para los recién nacidos, cuyo pH gástrico es menos ácido que el del adulto y cuyo sistema inmunitario no está todavía maduro. Varios estudios clínicos llevados a cabo en los últimos años han demostrado que los oligosacáridos pueden ser considerados como prebióticos, esto es, ingredientes alimentarios que tienen el potencial de beneficiar al hospedador estimulando selectivamente el crecimiento de organismos beneficiosos en el tracto gastrointestinal y contribuyendo a las diferencias en el pH y la flora que existen entre los niños alimentados al pecho y con fórmula. Por otra parte, los oligosacáridos presentes en la leche humana poseen gran similitud estructural con los glicolípidos y las glicoproteínas presentes en las células intestinales, por lo que podrían actuar como receptores de microorganismos, protegiendo a las células intestinales del ataque de agentes patógenos. Varios ejemplos se han descrito: inhibición del efecto tóxico de la toxina estable de *Escherichia coli*, inhibición de la infección por *Campylobacter jejuni* y bloqueo de la unión de *Streptococcus pneumoniae* y *Escherichia coli* enteropatógena a sus respectivos receptores.

Por las propiedades ya mencionadas, los oligosacáridos de la leche humana han sido incluidos entre los componentes antiinflamatorios de ésta y se ha propuesto su utilización en el tratamiento y prevención de enfermedades como la colitis necrotizante o la enfermedad inflamatoria intestinal. Estudios recientes en modelos animales demuestran que tanto las mezclas de FOS/GOS como los oligosacáridos procedentes de la leche de cabra podrían

ser útiles en el tratamiento y prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Además de lo anterior, los oligosacáridos de la leche materna podrían desempeñar un importante papel como suministradores de ácido siálico, esencial para el desarrollo cerebral del lactante. Así, se han encontrado valores menores de ácido siálico total y oligosacáridos en niños alimentados con fórmulas de iniciación que en aquellos alimentados con leche materna.

Es interesante destacar que las madres lactantes se diferencian genéticamente en su capacidad para producir oligosacáridos, y esto podría influir de manera importante en la susceptibilidad de los recién nacidos alimentados al pecho a las infecciones intestinales.

7.2.3. Ácidos grasos

Hay una gran variedad de leches modificadas en grasa, en las que se sustituye la grasa de la leche por ácidos grasos insaturados con reconocidos beneficios para la salud. Los ácidos grasos están constituidos por cadenas alifáticas de carbono e hidrógeno unidas a un resto carbonílico. Los ácidos grasos pueden ser almacenados en el organismo como triglicéridos o grasas, o formar parte de las membranas como fosfolípidos u otros lípidos de naturaleza compleja. Son componentes esenciales y constituyen la parte con mayor interés nutritivo ya que el tipo de ácido graso y su posición en la molécula lipídica determinan las características fisicoquímicas de las membranas celulares, como la fluidez, flexibilidad y la permeabilidad selectiva, y funcionales, como la adaptación al frío y la supervivencia, la defensa frente a patógenos, la endocitosis y exocitosis, la modulación de los canales iónicos, las actividades de enzimas asociadas a membrana y las de algunos factores nucleares.

Existen dos clases básicas de ácidos grasos, los saturados y los insaturados, aunque éstos últimos se clasifican a su vez dependiendo del número de insaturaciones que contengan. Los ácidos grasos saturados (AGS) son estructuras lineales que contienen un número par de átomos de carbono unidos por enlaces simples; abundan en los animales terrestres, especialmente en los mamíferos, así como en algunos aceites vegetales como el de coco y palma. Los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) contienen un doble enlace, como el ácido oleico (*cis* 18:1 n-9) que está presente en casi todas las grasas animales y en algunos aceites vegetales, especialmente en el aceite de oliva, donde puede alcanzar hasta un 80%. Finalmente, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), con más de un doble enlace, se clasifican en función de la posición del último doble enlace respecto al metilo terminal de la molécula. Según esto, existen dos familias: los AGPI de la serie n-6 y los n-3,

también conocidos como omega-6 y omega-3. El principal ácido graso de la serie n-6 es el linoleico (LA, 18:2 n-6), ampliamente distribuido en las plantas, principalmente en los aceites de semillas vegetales como el maíz, girasol y soja, precursor del ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6) en los mamíferos, y por lo tanto presente en los alimentos de origen animal. El ácido linoleico conjugado, (conocido como CLA, iniciales de Conjugated Linoleic Acid) es un nombre genérico para un grupo de isómeros del LA, de los cuales el más importante es el ácido 9,11-octadecadienoico o ácido ruménico, un isómero del LA en el que los dobles enlaces están situados en las posiciones 9 y 11. Este LA conjugado o CLA se encuentra en cantidades muy pequeñas en los aceites vegetales, pero es relativamente abundante en las grasas animales, sobre todo en la leche de los rumiantes, en donde llega a alcanzar el 0,65%. Por otra parte, el ácido α -linolénico (LNA, 18:3 n-3) predomina en plantas de hoja verde oscuro y en los aceites de semillas de soja, lino, colza, nueces, grosella y otras frutas rojas, mientras que, los animales marinos son ricos en eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), al igual que las algas y el plancton marino de los cuales se alimentan y que constituyen las fuentes primarias de AGPI n-3.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico

Los ácidos grasos esenciales, así como sus derivados poliinsaturados de cadena larga n-6 y n-3 son fundamentales durante la gestación, la lactancia y la infancia, ya que se necesitan para el crecimiento y desarrollo de todos los tejidos, y especialmente del sistema nervioso. Su presencia en órganos especializados como el cerebro y la retina es muy elevada, por lo que es necesario aportar cantidades adecuadas de ácidos grasos esenciales y de AGPI para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo del niño, tanto a la madre durante la gestación y la lactancia como al lactante (Tabla 7).



Tabla 7

Efectos saludables del ácido oleico y de los omega-3

Gestación	Disminuyen el riesgo de desarrollar hipertensión asociada al embarazo Esenciales para el desarrollo neurológico del feto Esenciales para el desarrollo del tejido nervioso del feto en el tercer trimestre
Recién nacidos de bajo peso	Efectos positivos sobre la maduración sensorial y neurodesarrollo Reparación intestinal que sigue a un estado de malnutrición proteico-energética Mejoran el crecimiento Mejoran las funciones posturales, motoras y sociales Efectos positivos en el desarrollo mental Mejoran la solución de problemas en niños con retraso de crecimiento Mejoran el desarrollo psicomotor de los recién nacidos de bajo peso Aumentan el desarrollo de la agudeza visual
Enfermedad cardiovascular	Mejoran el perfil lipídico Reducen la oxidación de las LDL Permiten una menor activación de las células mononucleares y de la pared vascular Reducen la presión arterial Aumentan la vasodilatación arterial Disminuyen la trombosis Previenen la arritmia y la muerte súbita
Enfermedades inflamatorias	Reducen la sintomatología de la enfermedad inflamatoria intestinal Reducen la sintomatología de la artritis reumatoide Reducen la sintomatología de la colitis ulcerosa Reducen la sintomatología de la osteoartritis Reducen la sintomatología del asma
Cáncer	Reducen el crecimiento de células cancerígenas humanas Contribuyen a recuperar el sistema inmune en distintos tipos de cáncer Contribuyen a reducir el riesgo de metástasis Disminuyen la dosis y tiempo de quimioterapia

146



Por otro lado existen distintas situaciones patológicas en el individuo que también pueden modularse mediante el consumo de determinados ácidos grasos. Por ejemplo, los procesos inflamatorios y de reparación tisular pueden ser perjudiciales cuando se cronifican. Numerosas patologías tales como la aterosclerosis, las hepatitis, las enfermedades inflamatorias del intestino, la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la psoriasis, la artritis reumatoide y otras muchas enfermedades de naturaleza autoinmune representan alteraciones inflamatorias crónicas, en las que se producen mediadores químicos de la inflamación, llamados genéricamente eicosanoides, a partir de algunos AGPI de las membranas celulares.

La Asociación Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y de los Lípidos (ISAGSL) ha recomendado que la ingesta diaria de EPA y DHA debe ser de 650 mg/día con un mínimo de 100 mg/día. Asimismo, la OMS ha recomendado una ingesta mínima de AGPI n-3 de cadena larga de 150 mg/día (OMS, 2003). Estas cifras sólo se alcanzan en sujetos que comen pescado y otros alimentos marinos de forma habitual. El consumo de 30-60 g/día de pescado azul permite cubrir los requerimientos nutricionales; sin embargo, muchos sectores de la población no comen suficiente pescado, por lo que cubrir la ingesta recomendada se hace a menudo muy difícil. Esta es una de las razones fundamentales que explica la aparición durante los últimos años de varios productos enriquecidos con omega-3, que tratan de contribuir a satisfacer los requerimientos nutritivos de estos lípidos.

Gestación, lactancia e infancia

El consumo de ácidos grasos omega-3 durante el embarazo y la lactancia es fundamental para el desarrollo neurológico y el crecimiento del recién nacido. Los omega-3 reducen hasta 2,6 veces el riesgo de hipertensión asociada al embarazo, mejoran las funciones posturales, motoras y sociales de los bebés prematuros y tienen un efecto positivo en el desarrollo mental del recién nacido de bajo peso.

Por el contrario, se sabe que la deficiencia de ácidos grasos esenciales condiciona una alta mortalidad perinatal y puede provocar serias alteraciones en humanos tales como, alteraciones del crecimiento, cambios en el comportamiento y en el aprendizaje y disminución de la agudeza visual. En algunos estudios se han relacionado las bajas concentraciones de AGPI de cadena larga con una gestación más corta y menores perímetros cefálicos en recién nacidos.

Los AGPI, como los omega-3, desempeñan funciones muy importantes en la gestación, lactancia e infancia, ya que son constituyentes de los fosfolípidos de las membranas celulares y forman parte de las estructuras neurales.

Las necesidades de estos ácidos grasos se incrementan durante estos períodos puesto que son fases de crecimiento y desarrollo del tejido celular. En consecuencia, las necesidades de ácidos grasos esenciales de la mujer embarazada y del feto, así como de los niños lactantes, son muy elevadas. Especialmente durante el tercer trimestre de gestación donde los requerimientos fetales son muy altos debido al crecimiento del tejido nervioso y al desarrollo y diferenciación de las neuronas.

Durante el último trimestre se produce una acumulación de AGPI en los tejidos fetales, muy especialmente en los del sistema nervioso central, que continúa en el periodo postnatal. Así pues, los omega-3 deben representar en este periodo de tiempo hasta un 2% de la energía total de la dieta, el doble que en mujeres en estado normal. En concreto, se recomienda el consumo de al menos 100 mg/diarios de omega-3 en mujeres embarazadas, puesto que el feto capta entre 50 y 60 mg/día de este tipo de ácidos durante el tercer trimestre. Durante la lactancia, la madre pierde 70-80 mg de DHA en la leche, además de las cantidades utilizadas para satisfacer sus propias demandas de estos ácidos grasos, por lo que su recomendación es de 1,3 g/día durante el periodo de lactancia.

En cuanto al crecimiento, el contenido de AGPI de cadena larga en los tejidos se asocia positivamente con el crecimiento, principalmente de AA sugiriendo que este ácido graso puede actuar como promotor del mismo durante la vida postnatal temprana. Por otro lado un enriquecimiento de la dieta con AA y DHA permite un mejor desarrollo psicomotor en niños a los 4 meses de edad dada la mejoría de las funciones posturales, motoras y sociales. Otros estudios demuestran el efecto positivo de la alimentación con fórmulas lácteas suplementadas con omega-3 sobre el desarrollo mental. Los niños prematuros alimentados con una fórmula que contenía omega-3 presentaron un mejor índice de desarrollo de Bayley, relacionado con la capacidad del lenguaje. Así mismo, este tipo de alimentación produjo un mejor índice de desarrollo mental en niños nacidos a término en comparación con una fórmula sin suplementar. Otro efecto del consumo temprano de omega-3 es su influencia positiva sobre el desarrollo del sistema visual en los recién nacidos de bajo peso. En estudios en primates y en lactantes con altos niveles de ácidos grasos omega-3 se encontró una duración más corta en la mirada, lo que indicaba que existía una buena velocidad de procesamiento. En niños lactantes una menor duración de la mirada se ha relacionado con una mejor capacidad de procesamiento mental. Otros investigadores concluyen que los niños nacidos a término con un crecimiento intrauterino pobre, podrían tener una mayor eficacia en el procesamiento de la información y por lo tanto una mayor agudeza visual si se suplementa su dieta con omega-3.

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte y de enfermedad de nuestro país, por lo que la prevención cardiovascular se presenta como el gran desafío de los especialistas. Dentro de las enfermedades del sistema cardiovascular, las más importantes son la aterosclerosis y la hipertensión, dos enfermedades que a su vez están relacionadas entre sí. El proceso aterosclerótico ocurre principalmente en tres etapas, siendo difícil determinar donde acaba una y empieza otra. El inicio del proceso o primera etapa, es la disfunción del endotelio vascular, que consiste en un aumento de la permeabilidad y una migración y adhesión de leucocitos; esto permite la entrada de las lipoproteínas y otros componentes plasmáticos en la pared arterial. La siguiente etapa es de progresión de la placa, en donde hay una deposición de lípidos, formación de células espumosas y procesos oxidativos, que llevan a la formación de una estría grasa. La formación de una capa fibrosa se puede considerar como la tercera etapa; en ésta tiene lugar una proliferación de las células del músculo liso hacia la íntima, con secreción de sus productos metabólicos y respuesta inflamatoria. La progresión de la placa origina la aparición de lesiones avanzadas como calcificación, necrosis y trombosis.

El tipo de grasa de la dieta puede influir, directa o indirectamente, sobre el desarrollo de la placa de ateroma en cada una de las etapas anteriores. La calidad lipídica de la dieta puede afectar al metabolismo lipoproteíco, alterando las concentraciones de estas partículas en sangre y permitiendo un mayor o menor reclutamiento de las mismas en la pared arterial. La sustitución de grasa saturada por otras mono o poliinsaturadas en la dieta origina descensos significativos de los niveles de colesterol plasmático y LDLc, proporcionando lo que se conoce como un perfil lipídico favorable. De esta manera la sustitución de AGS por ácido oleico produce una disminución del colesterol total a expensas del colesterol-LDL y un incremento de colesterol-HDL. En cuanto a los efectos de los omega-3 sobre el metabolismo lipoproteíco, éstos son controvertidos. Aunque está demostrado que disminuyen la trigliceridemia, en cambio su efecto sobre los niveles de LDL y HDL colesterol depende del tipo de paciente y del estado de normo o hiperlipidemia.

La oxidación de las lipoproteínas, en especial la LDL oxidada, puede ayudar al reclutamiento de los monocitos en la pared arterial induciendo su activación y adhesión. Es conocido que la resistencia a la oxidación lipídica de las lipoproteínas puede ser modificada por el perfil de ácidos grasos en la dieta y por su contenido en antioxidantes. En este sentido, las LDL ricas en ácido oleico y pobres en AGPI son más resistentes frente a la oxidación, mientras

que la sustitución de la grasa saturada de la dieta por AGPI n-3 provoca una mayor susceptibilidad de la LDL frente a la oxidación.

Los niveles de las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) que permiten una unión firme de los monocitos a la superficie vascular, se elevan en el endotelio vascular durante las primeras etapas de la aterosclerosis. Se ha publicado que el DHA disminuye significativamente la expresión de VCAM-1, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1) y E-selectina en cultivos de células endoteliales humanas.

La formación del trombo es un factor clave en el desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. Este desarrollo está influenciado por las plaquetas, y los mecanismos de coagulación y fibrinólisis. Durante mucho tiempo se ha conocido la influencia de los ácidos grasos de la dieta en estos mecanismos. Así la ingestión de ácidos grasos omega-3 influye sobre la hemostasia a través de prolongar el tiempo de hemorragia, reducir la agregación plaquetaria, pero también ejerciendo efectos beneficiosos sobre la deformabilidad eritrocitaria.



La hipertensión arterial es un importante factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y en este sentido, la dieta es un factor determinante. Numerosos estudios ponen de manifiesto que el consumo tanto de ácidos grasos omega-3 como de AGMI produce una reducción en la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en sujetos normo como hipertensos.

Por último, es importante destacar el efecto de los omega-3 en la disminución de las arritmias, puesto que cerca de la mitad de las muertes de causa coronaria son consecuencia de las mismas. La arritmia es un trastorno del ritmo cardíaco que a veces conduce a muerte súbita, y es ahí precisamente donde actúan fundamentalmente los omega-3, puesto que tienen capacidad de estabilizar eléctricamente la contracción del miocito cardíaco.

Procesos inflamatorios

La inflamación es un proceso muy complejo, iniciado por microorganismos, toxinas, alergenos, etc., que penetran en el organismo ocasionando muerte celular y necrosis de los tejidos adyacentes, con el fin de eliminarlos, y posteriormente reconstruirlos. El agente causante inicia una respuesta inmunológica, mediante la activación de las células del sistema inmune, que se acumulan en el tejido afectado para eliminar al patógeno. Por otro lado, se desencadenan mecanismos de reparación tisular que aminoran las consecuencias titulares que se hubieran ocasionado. Todo este proceso está controlado por mediadores químicos.

Diversos estudios científicos recogen que algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, artritis reumatoide, asma y neumonía bacteriana y viral, pueden ser tratadas con ácidos grasos omega-3 y ácido oleico, reduciéndose su sintomatología. En las últimas décadas se ha observado que la modificación del perfil lipídico de la dieta puede modular de forma beneficiosa los procesos inflamatorios y así disminuir la necesidad del uso de unos fármacos antiinflamatorios que provocan grandes efectos adversos. Se ha observado que una elevada ingesta de aceite de pescado y de aceite de oliva favorece una respuesta adecuada ante un determinado patógeno y aminora los efectos perjudiciales ocasionados por la cronificación de estos procesos.

El LA y el LNA son metabolizados hasta AA y EPA en el intestino, hígado y cerebro del ser humano pero, dada la abundancia relativa en la dieta de LA, el compuesto mayoritario que se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares es el AA. El EPA puede inhibir el metabolismo del AA de forma competitiva y suprimir o limitar la producción de los eicosanoides más proinflamatorios. Los eicosanoides sintetizados a partir del EPA tie-

nen menos actividad proinflamatoria que los sintetizados a partir del AA. Además, la enzima cicloxygenasa es poco eficiente cuando utiliza el EPA como sustrato. Así, si se aumenta la ingesta de omega-3, se puede desviar el equilibrio de los eicosanoides hacia la formación de compuestos con menor actividad inflamatoria. Por otra parte, el uso de dietas ricas en ácido oleico puede inhibir la formación del proinflamatorio leucotrieno B4 (LTB4), ya que pequeñas cantidades de su derivado eicosatrienoico, de la serie n-9, inhiben la LTA4-hidrolasa, enzima capaz de convertir el LTA4 en LTB4.

Se ha descrito una relación inversa y exponencial entre el contenido de EPA en las membranas de las células mononucleares y su capacidad para la formación de algunas citoquinas proinflamatorias: IL-1 β y TNF- α ; la síntesis de estas citoquinas alcanza un mínimo cuando la cantidad de EPA en las membranas supone un 1% del total de los ácidos grasos. Se desconocen los mecanismos responsables de estas acciones, pero parece ser que la inhibición de la síntesis de TNF- α inducida por el EPA se realiza a través de la modulación del factor nuclear NFkB.

Cáncer

Según las estadísticas, en España mueren anualmente 90.000 personas a causa de cáncer, lo que significa que una de cada cuatro muertes tiene su origen en esta enfermedad, situándola como la segunda causa más importante de mortalidad en nuestro país, únicamente superada por las enfermedades cardiovasculares. Investigaciones científicas señalan que el 80% de los tumores malignos se deben a causas ambientales y de hábitos de vida incorrectos, y en particular el tipo de alimentación y por tanto, son potencialmente evitables. Existe una correlación entre la ingesta excesiva de grasas, de ácidos grasos saturados y de alcohol, y la disminución en la ingesta de fibras dietéticas y antioxidantes con el aumento de la incidencia de cáncer en poblaciones que se caracterizan por estos hábitos alimenticios. Estos excesos o defectos nutricionales hacen más comunes los cánceres de aparato digestivo, hígado, páncreas, mama y próstata. Por el contrario, el consumo de ácidos grasos omega-3 se asocia con una disminución en la expresión de los cánceres de mama, colon y próstata.

Distintos estudios han demostrado cómo los ácidos grasos omega-3 tienen la capacidad de reducir el crecimiento de células cancerígenas humanas y de recuperar el sistema inmune de las personas afectadas por diversos tipos de cáncer. El consumo de ácidos grasos omega-3 contribuye también a dificultar la movilidad de las células cancerígenas, y en consecuencia, reducen el riesgo de invasión y metástasis en las personas enfermas de cáncer. Esto es importante si se tiene en cuenta que la mayoría de las muertes por cáncer se debe a los tumores secundarios



que surgen tras producirse la metástasis. De esta manera, mediante la ingesta de ácidos grasos omega-3, y en base a estudios científicos, sería posible reducir la dosis, el tiempo y los ciclos de la quimioterapia, y por tanto, mejorar la calidad de vida de las personas afectadas con cáncer.

150

Otro de los efectos beneficiosos del consumo de alimentos que contengan ácidos grasos omega-3 en enfermos de cáncer es la contribución de los omega-3 a paliar el "síndrome de caquexia", que consiste en la pérdida masiva de peso corporal debido a depresores del apetito producidos por las propias células cancerígenas, síndrome frecuente en enfermos que padecen cánceres de tipo digestivo. Existen diversos estudios clínicos en pacientes con cáncer de páncreas avanzado en los que la ingesta de ácidos grasos omega-3 reduce la caquexia producida por el cáncer, no sólo anulando la pérdida de peso, sino incluso haciendo aumentar el peso del paciente.

En los países mediterráneos, con elevado consumo de aceite de oliva, la incidencia de cáncer de mama es menor que en los países del norte de América y Europa, a la vez que en los esquimales y en los japoneses, que ingieren grandes cantidades de pescado, también se observa un bajo índice de cáncer de mama y colon, a pesar de su elevado consumo de grasa. A este respecto cabe comentar que la menor incidencia de cáncer en los países mediterráneos se ha asociado con la mayor ingesta de fibras, pescado, frutas y verduras, alimentos ricos en antioxidantes y sustancias protectoras. El aceite de oliva es la principal fuente de grasa y vehículo de múltiples sustancias potencialmente activas como anticancerígenos. Los compuestos absorbidos pueden ejercer su protección anticancerígena a distintos niveles, como en el cáncer de mama o en la piel, mientras que los que no se absorben y llegan a las partes distales del intestino pueden impedir el cáncer

colorrectal. Además, investigaciones recientes han demostrado que el ácido oleico es capaz de inhibir la sobreexpresión del oncogen Her-2/neu, característico de los tumores mamarios, actuando de forma sinérgica con la inmunoterapia utilizada para activar la apoptosis de estas células cancerosas, lo que ofrece un mecanismo molecular novedoso por el que los ácidos grasos pueden controlar el comportamiento maligno del cáncer de mama y contribuir a su tratamiento.

Ácido linoleico conjugado (CLA)

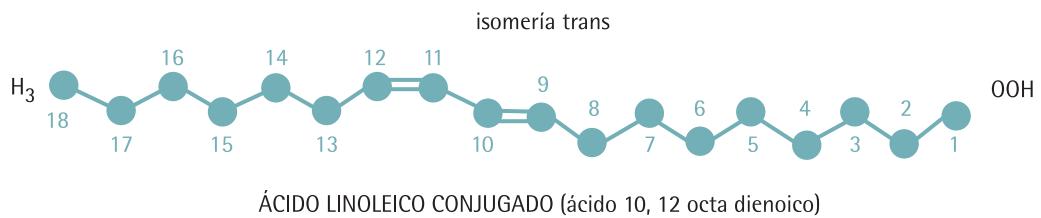
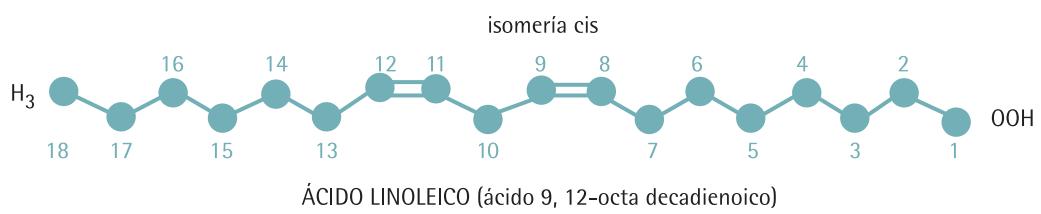
La isomería geométrica de los ácidos grasos es importante en términos nutricionales. La gran mayoría de los ácidos grasos que se encuentran naturalmente poseen isomería cis, sin embargo en nuestra dieta habitual consumimos una pequeña, pero no despreciable porción (1 g a 7 g /día) de ácidos grasos son isomería trans. Estos ácidos grasos provienen esencialmente de la manipulación tecnológica a que son sometidas las grasas y aceites para adaptarlos a nuestro consumo y, recientemente, se ha descubierto que algunos de estos isómeros tienen efectos beneficiosos en la nutrición y salud humana, como es el caso del CLA con isomería trans.

La estructuración de los dobles enlaces (insaturación) de los ácidos grados naturales obedece a un patrón muy característico y conservado. En un ácido graso diinsaturado, ambos dobles enlaces siempre estarán separados por un carbono intermedio que no participa de la estructura de insaturación. Esto es, en un ácido graso donde los dobles enlaces están entre los carbonos 8-9 y 11-12, el carbono 10 no participará de la estructura de insaturación (Gráfico 1). Este es el caso de la estructura de la mayoría de los ácidos grasos en su forma natural. Sin embargo, como consecuencia de la manipulación tecnológica de las grasas y

aceites, o en casos muy particulares, por efecto de la metabolización a nivel celular de ciertos ácidos grasos, es posible que un doble enlace cambie de posición, siguiendo el ejemplo anterior, desde la posición 8-9 a la 9-10, o de la posición 11-12 a la 12-13 (Gráfico 1). En ambos casos desaparecería el carbono metilénico intermedio y el ácido graso formado se transformaría en una estructura "conjugada", o sea, en ácido graso conjugado. La conjugación de los dobles enlaces, puede, además, ocasionar un cambio en la isomería espacial del ácido graso. Esto es, en un ácido graso diinsaturado cuyos dos dobles enlaces tienen isomería cis (c), uno de estos dobles enlaces, o ambos, pueden adoptar la isomería trans (t). Por lo cual podrán existir ácidos grasos conjugados diinsaturados con isomería "c,c" (poco probable) o "c,t", o "t,c" o "t,t".



Gráfico 1
Estructuras del ácido linoleico y del ácido linoleico conjugado.



El LA (18:2, 9c-12c), es un ácido graso esencial omega-6 muy abundante en el reino vegetal y también animal. La gran mayoría de los aceites vegetales (con algunas excepciones como el aceite de oliva, el de palma, o el de coco) aportan cantidades significativas de LA. En la grasa animal también se le encuentra, junto con los ácidos grasos saturados y monoinsaturados. Con la incorporación de una mejor tecnología para el análisis y la identificación de los ácidos grasos componentes de grasas, aceites o de muestras de tejidos fue posible identificar que en toda muestra de aceite o de grasa, particularmente en aquellas de origen animal, siempre está presente una pequeña cantidad de CLA. Este ácido graso se presenta con diferente isomería (7c-9t, 9c-11t 11c-13t, principalmente), aunque siempre predomina la estructura 9c-11t. Si bien el CLA se encuentra en pequeñas proporciones en los aceites vegetales, su concentración es particularmente alta en la carne y en la leche de los rumiantes, donde puede alcanzar hasta un 0,65% de los lípidos totales.

La mejor fuente dietética de CLA es el consumo de carnes y productos lácteos procedentes de rumiantes. En una dieta mixta promedio occidental se estima que el consumo de CLA puede ser de hasta 1,5g/día. Sin embargo, el consumo es muy variable y depende de los hábitos de cada país y también del porcentaje del CLA aportado por las carnes de animales rumiantes. Por ejemplo, dentro de los países cuyo consumo se ha establecido, Australia presenta los valores más altos (1,5-1,8g/día), en tanto que Alemania muestra los valores más bajos (0,5g/día), debido a que la carne consumida en los países germanos proviene principalmente del cerdo, un no rumiante.

En cuanto a los efectos nutricionales y en la salud derivados del consumo de CLA, fue el grupo encabezado por Pariza y colaboradores quienes comunicaron por primera vez información relacionada con los posibles efectos beneficiosos derivados del consumo de CLA. Desde la primera publicación sobre las actividades biológicas del CLA, son muchas las comunicaciones científicas que informan sobre las propiedades atribuidas al ácido graso. En la actualidad se le considera como un regulador metabólico y a continuación, se resume sus principales efectos y/o funciones.

CLA en la infancia

Numerosos estudios sugieren que el consumo de CLA durante la infancia podría tener importantes beneficios a largo plazo y, de hecho, la leche de mujer contiene elevadas concentraciones de este ácido graso (de 1 a 4 mg/g de grasa), mucho mayores que en las leches infantiles, lo que podría explicar, en parte, sus efectos beneficiosos sobre el lactante. De todos modos, los efectos beneficiosos del CLA

son más evidentes a medida que su ingesta se mantiene durante más tiempo, lo que podría postular su utilización más allá de la fase de lactancia. De los estudios publicados se desprende que el CLA posee efectos beneficiosos a largo plazo si es consumido durante la infancia, habiéndose reportado efectos sobre la protección contra el cáncer, especialmente el de mama. Otros estudios han sugerido que la ingesta infantil de CLA inhibe el desarrollo de enfermedades crónicas como obesidad, diabetes, desmineralización ósea, y aterosclerosis.

Efectos hipコレsterolémicos

Varios estudios han proporcionado datos de que el LA conjugado normaliza las dislipidemias y reduce las placas ateromatosas en animales experimentales. Y así, el CLA al 1% como suplemento en la dieta reduce el colesterol en las fracciones de las lipoproteínas y la formación de ateromas en la aorta en las ratas hipercolesterolémicas. Recientes investigaciones sobre los efectos beneficiosos del CLA se han centrado sobre las actividades de sus diferentes isómeros. Evidencias recientes han demostrado que el CLA 18:2t10 c12 es el isómero ligado a sus efectos hipコレsterolemiantes. Este isómero reduce las actividades de lipoprotein lipasa, triacilglicerol intracelular y glicerol.

Efectos en el sistema inmune

Los efectos del CLA sobre el sistema inmune constituyen conocimientos más recientes y se refieren, principalmente, al estímulo que ejerce en la síntesis de IgA, IgG, IgM y a la disminución significativa de los niveles de IgE, por lo cual se presume que el ácido graso podría tener efectos favorables en la prevención y/o tratamiento de ciertas alergias alimentarias.

Efectos sobre la composición corporal

Numerosos estudios han demostrado los efectos del CLA sobre la reducción de la grasa corporal, sobre el aumento de la masa muscular y sobre la reducción del tejido adiposo. La información obtenida respecto al efecto del CLA en la reducción del peso corporal sugiere que el ácido graso afectaría la interconversión metabólica de los ácidos grasos y produciría una activación de la lipólisis, probablemente por una activación de la beta oxidación mitocondrial. Produciría, además, una disminución de los niveles de leptina y una estimulación de la actividad de la enzima carnitina palmitoil-transferasa. La inhibición de la actividad de la enzima lipoproteína lipasa dependiente de la heparina, también podría estar involucrada en el efecto modulador del peso corporal que produce el CLA, ya que disminuiría la biodisponibilidad de los ácidos grasos hacia los tejidos extra hepáticos.

Efectos antidiabetogénicos

Belury reportó el uso del CLA en pacientes con diabetes tipo 2 y encontró que el suministro de 6 g/día durante ocho semanas causó una disminución significativa en la concentración de la glucosa en ayuno, la leptina, el índice de masa corporal y el peso. Ha sido demostrado cómo el aporte de CLA en la infancia mejora la intolerancia a la glucosa asociada con la diabetes. El suplemento de CLA normaliza la tolerancia a la glucosa y mejora la hipersinsulinemia.

Seguridad del CLA en los humanos

A pesar de todos los efectos beneficiosos del consumo de CLA antes detallados, todavía se requieren más estudios en humanos, ya que hasta ahora la gran mayoría de estos efectos se han demostrado científicamente en diversos modelos animales tal y como se señala en la tabla 8. En los últimos años se han publicado varios artículos en los que se ponen en evidencia la existencia de efectos negativos para la salud al consumir CLA, como pancreatitis, disfunciones del hígado y esteatosis o hipertensión pulmonar. También estudios realizados en Suecia han mostrado que personas con sobrepeso han desarrollado incremento a la resistencia a la insulina, reducción de colesterol sérico (HDL) e incremento significativo de excreción de productos en la orina, consecuencia del aumento del stress oxidativo. Por lo que hasta ahora el consumo de productos suplementados con CLA debe ser considerado con cautela.



Tabla 8

Propiedades fisiológicas atribuidas al ácido linoleico conjugado

Composición Corporal	Reduce la adiposidad en ratones, ratas y pollos Reduce la adiposidad en ratas obesas Zucker Reduce la adiposidad en ratas ZDF
Diabetes	Retrasa el comienzo de la diabetes en ratas Zucker Disminuye la sensibilidad a la insulina
Aterosclerosis	Disminuye la formación de placas de ateroma en Hámster
Cáncer	Reduce el cáncer inducido por carcinógenos químicos Reduce el crecimiento del cáncer de mama transplantado en ratones desnudos Reduce el crecimiento del cáncer de próstata en ratones Retrasa la tumorogénesis del cáncer de piel en el ratón Retrasa el cáncer de estómago en el ratón
Sistema inmunológico	Disminuye la formación de eicosanoides Acelera el inicio del lupus en el ratón

7.2.4 Fitoesteroles y estanoles

Los esteroles son alcoholes insaturados complejos derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno sin los cuales la mayoría de los organismos vivos no podrían sobrevivir. Entre los esteroles de los mamíferos se incluye el colesterol, mientras que múltiples esteroles, denominados fitoesteroles, son producidos en plantas. Entre éstos los más comunes son el sitoesterol, el campesterol y el estigmaesterol. Los estanoles son esteroles saturados, es decir, que no contienen dobles enlaces en su anillo. Son menos abundantes que los esteroles y los más frecuentes son el sitoestanol y el campestanol. Actualmente se obtienen estanoles mediante saturación de esteroles naturales.

Es bien sabido desde hace más de 50 años que los fitoesteroles disminuyen efectivamente los niveles séricos de colesterol. El mecanismo de acción de estas sustancias está relacionado, al menos en parte, con la inhibición de la absorción de colesterol tanto del derivado de la dieta como del endógeno excretado en el intestino junto con los ácidos biliares. Diversos estudios han demostrado que

la máxima eficacia se obtiene administrando 2 g/día de ésteres de esteroles. Con esta dosis se consigue la disminución tanto del colesterol LDL como del colesterol total sin alterar el colesterol HDL ni los triglicéridos. Diversos estudios han mostrado que los esteroles y los estanoles tienen una eficacia muy parecida en la disminución de los niveles de colesterol.

Como consecuencia, tanto los esteroles como los estanoles son adicionados en la actualidad a gran cantidad de productos alimenticios siendo por tanto Alimentos Funcionales. Los esteroles y estanoles utilizados actualmente se obtienen tanto de la madera como de aceites vegetales y se esterifican con ácidos grasos insaturados dando lugar a los ésteres correspondientes que son solubles y permiten por tanto la máxima incorporación en una cantidad de grasa limitada.

Actualmente se encuentran en el mercado diversos productos lácteos (margarinas, yogures, leches) adicionados de esteroles y estanoles.



7.3. Bibliografía

- Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu. Rev. Nutr.* 2005;25:37-58.
- Nakay S, Modler HW. Food proteins. Processing applications. New York: Wiley-Vch; 2000.
- Rutherford-Markwick KJ, Moughan PJ. Bioactive peptides derived from food. *J. AOAC. Int.* 2005;88(3):955-66.
- Meisel H. Multifunctional peptides encrypted in milk proteins. *Biofactors.* 2004;21(1-4):55-61.
- Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;(4): CD003664
- Foucard T. Is there any role for protein hydrolysates to premature newborns?. *Acta Pediatr.* 2005; 94(1):20-2.
- Aguilera CM, Mesa MD, Ramirez-Tortosa MC, Nestares MT, Ros E, Gil A. Sunflower oil does not protect against LDL oxidation like virgin olive oil does in patients with peripheral vascular disease. *Clin. Nutr.* 2004; 23:673-681.
- Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Ramírez-Tortosa CL, Gil A. Sunflower, virgin olive and fish oils differentially affect the progression of aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2002; 162:335-334.
- Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2002; 56: 388-396
- Gil-Campos M, Gil A. Función de los ácidos grasos poliinsaturados y oleico durante la gestación la lactación y la infancia. En: Mataix J, Gil A, coordinadores. Libro blanco de los omega -3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Madrid: Médica Panamericana; 2004. P. 81-98.
- Gil A. Papel de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en los procesos inflamatorios. En: Mataix J, Gil A, coordinadores. Libro blanco de los omega -3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Madrid: Médica Panamericana; 2004. P. 65-80.
- Gil A. Papel de los ácidos grasos poliinsaturados en la piel, enfermedades de la piel y otras patologías emergentes. En: Mataix J, Gil A, coordinadores. Libro blanco de los omega -3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. Madrid: Médica Panamericana; 2004. P. 99-110.
- Wahle KWJ, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health?. *Progress in Lipid Research.* 2004; 43: 553-587.
- Mensink RP. Metabolic and health effects of isomeric fatty acids. *Curr. Opin. Lipidol.* 2005;16(1):27-30.
- Tricon S, Burdge GC, Williams CM, Calder PC, Yaqoob P. The effects of conjugated linoleic acid on human health-related outcomes. *Proc. Nutr. Soc.* 2005; 64(2):171-82.

7.4. Enlaces web de interés

- www.nationaldairy council.org
- www.aap.org

8. ALIMENTOS TRANSGÉNICOS CON ACTIVIDAD FUNCIONAL



- **Daniel Ramón Vidal.**
Departamento de Medicina Preventiva
y Salud Pública, Bromatología,
Toxicología y Medicina Legal, Facultad
de Farmacia, Universitat de València,
Departamento de Biotecnología,
Instituto de Agroquímica y Tecnología
de Alimentos (CSIC), Valencia.



- 8.1. ¿Qué es un alimento transgénico?. 8.2. Incremento del contenido en vitaminas. 8.3. Alimentos transgénicos con mayor biodisponibilidad de hierro o fósforo. 8.4. Incremento de flavonoides. 8.5. Mejora de aceites vegetales por ingeniería genética. 8.6. Plantas con mejor contenido proteico. 8.7. Leche transgénica. 8.8. Otros alimentos transgénicos con interés funcional. 8.9. La comercialización de los alimentos transgénicos funcionales. 8.10. Bibliografía.**

8. ALIMENTOS TRANSGÉNICOS CON ACTIVIDAD FUNCIONAL

La crisis de las vacas locas marcó un punto de inflexión en la percepción social de la agroalimentación de la Unión Europea (UE). Desde entonces, el llamado binomio "alimentación-salud" se ha convertido en el objeto deseado de muchos ciudadanos de la UE.

Frente a las bondades de la alimentación funcional se sitúa el sector de la agroalimentación transgénica. Goza de muy mala prensa, al menos en ciertos países de la UE y los ciudadanos de estos países ven en ellos todo tipo de peligros para la salud y el medio ambiente.

Paradójicamente, la comercialización de estos alimentos conlleva una ardua, larga y complicada labor de evaluación científica que asegura dentro de unos márgenes razonables su falta de peligrosidad para la salud del consumidor y el medio ambiente. Son, sin duda, el mejor ejemplo de cómo deberíamos evaluar todos los nuevos alimentos que comemos, pero también la mejor demostración de cómo los ciudadanos acomodados ven con suspicacia, cuando no lo hacen con desprecio e indiferencia, los nuevos desarrollos de la tecnología.

158

Aunque parezca extraño, existe una clara conexión entre la alimentación funcional y la transgénica. Son muchos los que consideran que el futuro de la alimentación transgénica dependerá, en gran medida, de ampliar la lista de alimentos transgénicos ya comercializados con otros que aporten al consumidor una ventaja clara. Muy probablemente, si esa ventaja es una mejora de las propiedades funcionales del producto las ventas serán más sencillas, al menos en la UE. En otras palabras, la creación de lo que podríamos llamar alimentos transgénicos funcionales podría ser una de las claves de futuro de la alimentación transgénica.

Las grandes compañías de la alimentación son conocedoras de esta situación y comenzaron a invertir desde hace años en este tipo de desarrollos. Los resultados de laboratorio ya han llegado, y ahora queda por recorrer el largo camino de la evaluación sanitaria y medioambiental hasta la obtención del permiso de comercialización. Por otro lado, los científicos que trabajan en laboratorios de organismos públicos saben que la transgenia puede ofrecer posibilidades interesantes, inabordables con las técnicas clásicas, en la mejora de las características nutricionales de los alimentos. Por eso, muchos han comenzado a trabajar en estas temáticas. A lo largo de este capítulo hablaremos de todo ello y repasaremos los avances en alimentos transgénicos funcionales junto con sus repercusiones sanitarias y sociales.

8.1. ¿Qué es un alimento transgénico?

Bill Gates, el dueño de Microsoft, decía que nada mejor para caldear una velada con unos amigos que sacar el tema de los alimentos transgénicos. Lo decía en el comienzo de un artículo donde describía por qué y para quién eran, en su opinión, importantes los alimentos transgénicos. El conocimiento y la claridad de ideas de este empresario respecto a estos productos de la biotecnología alimentaria contrastan con el que tienen amplios sectores de la población. Baste para ello recordar que en una encuesta reciente del Eurobarómetro, la mayoría de los encuestados pensaban que sólo los tomates transgénicos tienen genes. Por eso es importante comenzar definiendo qué es un alimento transgénico.

Aunque no existe una definición establecida, podemos asumir como buena la que entiende por alimento transgénico aquel tipo de alimento en cuyo diseño se han utilizado técnicas de ingeniería genética. Recordemos que la ingeniería genética no es más que una tecnología que permite aislar en el tubo de ensayo un gen determinado de los miles de genes que componen el genoma de un organismo vivo. El hecho de tenerlo aislado nos permite identificarlo hasta su nivel más íntimo, que es el de su secuencia de nucleótidos. Ese conocimiento da pie a poder introducir modificaciones dirigidas en la secuencia. Posteriormente existen métodos llamados de transformación genética con los que introducir el gen aislado o el modificado en el organismo del que se tomó o en uno distinto. A ese nuevo organismo que porta un gen proveniente de otro ser vivo se le llama transgénico o también organismo modificado genéticamente (OMG).

Para la inmensa mayoría de consumidores suena como algo nuevo, pero no lo es tanto, ya que hace doce mil años que el hombre aplica genética en el diseño de sus alimentos. En el neolítico el hombre inició la domesticación de cultivos silvestres y la cría en cautividad de algunos animales. Fue el comienzo de la agricultura y la ganadería. Desde entonces hasta nuestros días, agricultores y ganaderos han hecho uso de varias técnicas genéticas en la mejora de plantas y animales. De entre todas esas técnicas las más usadas han sido la mutación y el cruce sexual. Con la primera, la variabilidad natural, técnicamente conocida en el argot genético como mutación espontánea, se han generado al azar millones de mutantes y se han seleccionado aquellos que portaban los fenotipos agroalimentarios más adecuados. Con la segunda, también conocida como hibridación, se han mezclado aleatoriamente las decenas de miles de genes del genoma de dos parentales seleccionando de entre todos los descendientes los que mejor cumplían los requisitos agrícolas. De hecho, casi todo lo que comemos ha sufrido un proceso de mejora genética mediado por la mano del hombre. Ahora bien, conviene recordar que esa intervención humana ha sido casi siempre empírica: los agricultores y ganaderos hicieron

genética sin saberlo. De hecho, hasta hace muy pocos años desconocíamos que aquello que mutaba en el caso de la variabilidad natural o lo que se mezclaba al realizar una hibridación eran los genes de esas plantas o animales.

Conviene recordar que las técnicas genéticas clásicas tienen dos restricciones. La primera, es la falta de direccionalidad en la mejora genética introducida. Mutar selectivamente un único gen de un genoma es imposible, de igual forma que en un cruce sexual no es factible conseguir agrupar selectivamente en un descendiente sólo los genes deseados de un parental y del otro. La segunda se refiere a la imposibilidad de saltar la barrera de especie. Aunque suene a simplificación, no podemos mutar una pera hasta conseguir una nueva variedad que tenga licopeno como los tomates, ni podemos llevar a cabo un cruce sexual entre estos vegetales. La ingeniería genética no tiene estas limitaciones. Como discutimos anteriormente, la base de esta tecnología es la direccionalidad: aislar un único gen, identificarlo a nivel de su secuencia de nucleótidos e introducirlo en un punto concreto del genoma de otro organismo generando el transgénico. Pero aun más, dado que todos los genes, excepto los de algunos virus, están hechos de DNA, no hay problema en expresar el gen de un organismo en otro. Tan sólo con situarlos bajo el control de señales reguladoras adecuadas funcionarán, por muy distante que esté en la escala evolutiva el organismo donador del receptor.

Admitir que aplicamos genética en la agroalimentación no es nada nuevo, no debe implicar admitir que hacemos lo mismo que hacíamos. Creerlo sería un error porque existen diferencias obvias entre las técnicas convencionales y la ingeniería genética. Los que generan alimentos transgénicos en el laboratorio saben que existen tres diferencias notables: direccionan la modificación genética introducida, lo hacen de forma más rápida y eficaz y pueden saltar la barrera de especie. De todas ellas, la más importante desde el punto de vista de la tecnología de los alimentos es la última, y lo es porque puede afectar a determinados grupos de consumidores, al trabajar con los genes denominados de reserva ética. Un ejemplo de ello sería la expresión de genes provenientes del genoma de un animal en un genoma vegetal, y el posible consumo de estos vegetales transgénicos por parte de vegetarianos estrictos. Otro, la expresión de genes provenientes de genomas de animales que presentan limitaciones de ingesta para alguna religión o grupo étnico como es el caso del cerdo.

La potencialidad de estas técnicas no plantea dudas, aunque conviene no exagerar sus beneficios porque como cualquier tecnología tiene sus limitaciones. El primer alimento transgénico se comercializó en el año 1994 en Estados Unidos. Era un tomate transgénico capaz de resistir mucho más tiempo en la nevera sin pudrirse. Desde

entonces hasta nuestros días han obtenido el permiso de comercialización más de ochenta alimentos transgénicos y se calcula que hay más de quinientos en últimas fases de experimentación o primeras fases de comercialización. En la UE se considera que un alimento transgénico no es sólo el producido a partir de una materia prima transgénica; por ejemplo, un bote de tomate triturado obtenido a partir de una variedad transgénica, sino que también lo es aquel que aporta un aditivo aislado desde un organismo modificado por ingeniería genética. Este podría ser el caso de una galleta que contuviera lecitina producida a partir de una variedad transgénica de soja o que estuviera adicionada de una enzima producida por un microorganismo transgénico. Dado que muchos aditivos, fundamentalmente enzimas y vitaminas, se producen por fermentación de microorganismos transgénicos, la lista de alimentos transgénicos a la venta es larga.

Una buena forma de medir el impacto de esta tecnología es analizar la superficie mundial con cultivos transgénicos. Los últimos datos hacen referencia al año 2004 e indican que en este año se plantaron en todo el mundo 81 millones de hectáreas de plantas transgénicas, un veinte por ciento más que la campaña anterior (Tabla 1). Desde que en el año 1996 se comenzaron a cultivar de forma masiva organismos transgénicos no ha habido un año en que el incremento de superficie transgénica cultivada haya bajado del diez por ciento. Quizás lo más interesante de estos datos hace referencia a quién plantó estos cultivos, porque en contra de lo que muchos piensan, el noventa por ciento de los agricultores que utilizaron semillas transgénicas en el 2004 fueron agricultores pobres de países en desarrollo.



Tabla 1

Países donde en el 2004 se cultivaron plantas transgénicas. Para cada país los cultivos aparecen en orden de superficie sembrada

PAÍS	SUPERFICIE (HECTÁREAS)	CULTIVO MAYORITARIO
Estados Unidos	47.600.000	Soja, maíz, algodón y colza
Argentina	16.200.000	Soja, maíz, algodón
Canadá	5.400.000	Colza, maíz, soja
Brasil	5.000.000	Soja
China	3.700.000	Algodón
Paraguay	1.200.000	Soja
India	500.000	Algodón
Sudáfrica	500.000	Maíz, soja, algodón
Uruguay	300.000	Soja, maíz
Australia	200.000	Algodón
Rumania	100.000	Soja
México	100.000	Algodón, soja
España	100.000	Maíz
Filipinas	100.000	Maíz
Colombia	<50.000	Algodón
Honduras	<50.000	Maíz
Alemania	<50.000	Maíz

Fuente: Datos tomados del informe International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA).

Como se observa en la Tabla 1, hasta ahora sólo diecisiete países han cultivado transgénicos de forma oficial. Los datos del año 2005 serán interesantes porque durante este año varios países asiáticos han decidido comenzar el cultivo de transgénicos o incrementar sus superficies cultivadas con nuevas variedades, incluidas algunas variedades transgénicas de arroz. A la vista de estos resultados es fácil concluir que la agroalimentación transgénica es una tecnología que crece y se impone, fundamentalmente en países en desarrollo de Latinoamérica y el Sudeste Asiático. Ahora bien, conviene recordar que más del noventa por cien de la superficie transgénica cultivada en el 2004 lo ha sido con un maíz resistente al ataque de un nematodo y una soja capaz de resistir el tratamiento con un herbicida. Estos desarrollos pioneros implican ganancias para el agricultor pero no aportan al consumidor beneficios perceptibles. Constituyen lo que técnicamente se ha llamado "primera generación de transgénicos" y ha tenido un impacto importante en países en desarrollo donde la necesidad de incrementar rendimientos es clara. Como

antes mencionamos, en otras partes del planeta con excesos de producción como es el caso de la UE, el futuro de estos productos dependerá de un cambio radical en la oferta. Se deberán crear alimentos transgénicos con cambios que interesen al consumidor. Esta es la llamada "segunda generación de transgénicos" que implica sobre todo modificaciones en la composición nutricional o productos con beneficios sanitarios. Por eso, técnicamente podemos llamarlos alimentos transgénicos funcionales.

La producción de estos alimentos transgénicos funcionales comenzó hace más de diez años. Se ha trabajado fundamentalmente con plantas transgénicas pero también existen desarrollos en animales de granja y microorganismos transgénicos (Tabla 2). Ahora bien, tan sólo un desarrollo que hace referencia a una colza con alto contenido en ácido oleico ha obtenido el permiso de comercialización. El resto todavía está pendiente de evaluaciones sanitarias y medio ambientales.



Tabla 2

Desarrollos transgénicos que afectan la composición nutricional

ORGANISMO	MODIFICACIÓN INTRODUCIDA
Plantas transgénicas	Incremento o producción de vitaminas Biodisponibilidad de hierro Producción de flavonoides Cambios en el perfil de ácidos grasos Incremento de aminoácidos Producción de oligosacáridos
Animales de granja transgénicos	Cambios en la composición bioquímica de la leche
Microorganismos transgénicos	Producción de vitaminas Producción de resveratrol

8.2. Incremento del contenido en vitaminas

De todas las posibles dianas nutricionales la más estudiada por la transgenia es la mejora de la composición en vitaminas. Hay dos motivos para ello. En primer lugar, existen millones de habitantes en países en desarrollo que sufren deficiencias vitamínicas como consecuencia de una dieta basada en el consumo de uno o unos pocos alimentos. Se trata por lo tanto de un problema de mucha relevancia social. En segundo lugar, se conocen desde hace años las rutas bioquímicas que dan lugar a la síntesis de estos metabolitos esenciales. Son rutas muy conservadas en la escala filogenética, por lo que al conocerse las primeras secuencias de genomas completos se dispuso de genes que codifican pasos de estas rutas y, a partir de ellos, se obtuvieron los genes ortólogos en muchos otros organismos vivos.

Entre todas las deficiencias vitamínicas la más destacable es la falta de vitamina A producida por dietas basadas en cereales como el arroz que llevan poco consumo de frutas, legumbres y alimentos de origen animal. Sobre todo se produce en países africanos y del sudeste asiático y provoca varios trastornos fisiológicos. Los más importantes son problemas oculares que pueden llegar a causar ceguera, así como una mayor propensión a contraer enfermedades infecciosas como diarreas o sarampión. La Organización Mundial para la Salud (OMS), estima que hay ciento veinticuatro millones de niños en todo el mundo que padecen esta deficiencia vitamínica, de forma que el suministro de vitamina A, o su precursor el β -caroteno, salvaría la vida a un millón y medio de niños cada año. La base metabólica de la deficiencia de esta vitamina se basa en que en la planta del arroz sólo se sintetizan carotenoides en las hojas. En el endospermo del arroz, su parte comestible, no hay síntesis de las enzimas fitoeno sintasa, fitoeno desaturasa y licopeno ciclase que median la síntesis del β -caroteno.

En el año 2000 un grupo de investigadores alemanes y suizos generaron una variedad transgénica de arroz que contenía el gen que codifica la fitoeno sintasa y la licopeno ciclase provenientes del genoma del narciso y el que codifica la fitoeno desaturasa del genoma de la bacteria del suelo *Erwinia uredovora*. El endospermo de este arroz contenía un poco más de un microgramo y medio de vitamina A por gramo de endospermo y tenía una tonalidad dorada por lo que recibió el nombre de "arroz dorado". Esta cantidad sólo paliaba parcialmente el problema del déficit nutricional. Por ello algunas organizaciones opuestas a los alimentos transgénicos como "Amigos de la Tierra" o "Greenpeace" la tacharon de estafa y negaron su viabilidad. Afortunadamente, los científicos que trabajan en este campo no hicieron caso de las descalificaciones vertidas por estos grupos y continuaron con su trabajo. Como consecuencia, en marzo del 2004 Syngenta Biotechnology ha hecho pública la obtención de una nueva variedad de arroz dorado en cuyo genoma se ha añadido un gen que codifica la fitoeno sintasa del genoma del maíz y también el que codifica la fitoeno desaturasa de *E. uredovora*. A este nuevo arroz lo han llamado "arroz dorado 2" y produce en su endospermo treinta y siete microgramos de vitamina A por gramo. Además, su contenido total en carotenoides está casi duplicado. Si se estima que la ingesta diaria recomendada de vitamina A para un niño entre uno y tres años debe ser de trescientos microgramos y se asume que la variabilidad de concentración de vitamina A entre los diferentes granos, los autores de este desarrollo calculan que ciento cuarenta y cuatro gramos de arroz por día serían suficientes para paliar el problema nutricional. Dado que sesenta gramos de arroz es la ración típica de los niños en estos países, podemos concluir que dos raciones al día de este nuevo arroz transgénico podrían ser suficientes. Se trata por lo tanto de desarrollos prometedores, sobre todo si consideramos que los científicos y empresas implicados en su obtención han ofrecido el uso libre de estas semillas

en países en desarrollo. Por eso, frente a las descalificaciones de las organizaciones ecologistas anteriormente mencionadas, muchos gobiernos del sudeste asiático como China, Filipinas, India o Vietnam financian trabajos con la sede del Instituto Internacional para la Investigación en el Arroz, un organismo internacional para la mejora del arroz con sede en Filipinas, que está transfiriendo mediante cruce sexual esta nueva característica fenotípica a variedades autóctonas de arroz de uso en los países anteriormente mencionados.

En otros vegetales comestibles se han llevado a cabo trabajos similares. Por ejemplo, se han construido unos tomates transgénicos que contienen el gen que codifica la fitoeno desaturasa de *E. uredovora*. Estos tomates tienen la mitad del contenido total en carotenoides pero tres veces más β-caroteno. En la compañía norteamericana Calgene se ha expresado el gen que codifica la fitoeno sintasa del narciso en plantas transgénicas de colza, generando variedades transgénicas de esta oleaginosa que contienen más de dos miligramos de carotenoides por gramo. Dos cucharadas de café de dicho aceite podrían ser suficientes para paliar el problema nutricional de la falta de vitamina A.

162

No todo el trabajo se ha llevado a cabo con la vitamina A. Científicos españoles de la Universidad de Córdoba y de la Universidad de Málaga han cooperado para construir variedades transgénicas de una planta modelo que recibe el nombre de *Arabidopsis thaliana* en las que han expresado un gen del genoma de la fresa que codifica una galacturonato reductasa. Con ellas han conseguido incrementar el contenido de vitamina C más de un treinta por cien.

Otros científicos han expresado un gen del genoma de la rata que codifica una gulono lactona en lechuga, consiguiendo unos resultados similares, si bien, en este caso, el posible rechazo de los consumidores a la generación de una planta transgénica con un gen animal plantea interrogantes sobre su uso futuro.

La fuente principal de vitamina E son los aceites vegetales. Recordemos que hay cuatro tipos distintos de tocopheroles que se denominan α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol y δ-tocoferol, dependiendo de la posición y número de sus metilaciones. Aunque todos se absorben durante la digestión, sólo el α-tocoferol se retiene y distribuye a lo largo del cuerpo, por lo que es el más importante desde el punto de vista nutricional. El paso limitante en la ruta de síntesis de estos compuestos es el codificado por la enzima γ-tocoferol metil transferasa que convierte el γ-tocoferol en α-tocoferol. Se ha clonado el gen que codifica esta enzima desde el genoma de *A. thaliana* y por ingeniería genética se ha logrado la sobreproducción de la enzima, generando unas plantas transgénicas que tienen sus niveles de α-tocoferol incrementados más de ochenta veces. Se han logrado resultados similares trabajando con maíz. Es más, también se ha redireccionado la ruta de síntesis de la vitamina E hacia la producción de tocotrienol que tiene mayor poder antioxidante que los tocopheroles aunque se absorbe peor. Para ello se ha clonado el gen que codifica la enzima responsable de la condensación de ácido homogentisico y geranio-geranil difosfato desde el genoma de la cebada y se ha expresado en el genoma del maíz dando lugar a una variedad transgénica que posee seis veces más tocotrienol.



Para cerrar este apartado de mejora en la composición de vitaminas hay que mencionar los resultados obtenidos con la vitamina B₂ o ácido fólico. Es bien sabido que el déficit de esta vitamina durante el desarrollo embrionario causa defectos en el tubo neuronal mientras que en adultos, su falta, acarrea enfermedades cardiovasculares y cáncer. La principal fuente de ácido fólico en la dieta son las plantas. Pues bien, se ha construido un gen sintético en el laboratorio a partir de los datos del gen que codifica la enzima GTP ciclohidrolasa en mamíferos. Posteriormente este gen se ha sobreexpresado en tomates transgénicos que contienen el doble de contenido en ácido fólico. Además, en bacterias lácticas, siguiendo estrategias similares a las anteriormente descritas, se han construido cepas hipersecretoras de vitamina B₁₂ y riboflavina. Algunas bacterias lácticas de la especie *Lactococcus lactis* que se utilizan en la industria quesera secretan ácido fólico a la masa del queso. Se han clonado los genes que codifican las enzimas responsables de su síntesis y se han construido cepas transgénicas de dichas bacterias que contienen varias copias de estos genes en sus genomas. En algunas de ellas los niveles de ácido fólico secretado aumentan hasta 10 veces, manteniéndose la capacidad tecnológica de fermentar la leche.

8.3. Alimentos transgénicos con mayor biodisponibilidad de hierro o fósforo

Un tercio de la población mundial padece deficiencia en hierro. Este problema es más frecuente en zonas donde la dieta es fundamentalmente vegetal, de forma que la falta de este micronutriente incrementa la mortalidad de las mujeres embarazadas y sus fetos, produce un retraso en el desarrollo psicomotriz y mental de los niños y da lugar a un descenso de la función inmune.

En realidad, la cantidad de hierro biodisponible en la dieta es un balance entre su concentración en el alimento y su absorción. Desgraciadamente, en los países en desarrollo dicha dieta se basa en cereales como el arroz que son pobres en este micronutriente y además contiene cantidades elevadas de ácido fítico que inhibe su absorción. Para incrementar los valores de hierro en arroz se han clonado y expresado genes que codifican proteínas como la ferritina o la metalotionenina. La primera acompleja y almacena hierro. La segunda es una proteína rica en cisteína que al romperse genera péptidos ricos en este aminoácido que favorecen la absorción de hierro. Pues bien, varios grupos de investigadores han expresado el gen que codifica la ferritina de judía en distintas variedades de arroz, consiguiendo triplicar los valores de hierro por gramo de endospermo del cereal. Estas plantas transgénicas palian la anemia en ratas tras veintiocho días de dieta. También se han generado plantas transgénicas de arroz que contienen copias adicionales del gen de la metatoleína

de forma que se dirige su síntesis al endospermo. Dichas plantas tienen incrementado hasta siete veces el contenido en residuos de cisteína y el hierro biodisponible.

Otra estrategia para aumentar la biodisponibilidad de hierro en arroz ha implicado la expresión de un gen proveniente del hongo filamento *Aspergillus fumigatus* que codifica la enzima fitasa. Esta enzima es termotolerante y destruye el ácido fítico, pero los granos de este arroz transgénico tras veinte minutos de cocción no llegan a retener ni el diez por ciento de la actividad, por lo que será necesario mejorar la termoestabilidad de esta enzima para poder usar esta estrategia. Por el contrario, la expresión de un gen que codifica la fitasa del hongo *Aspergillus niger* en tabaco rinde plantas transgénicas con cuya ingesta se incrementa la tasa de crecimiento de ciertos tipos de pollos al mejorar el contenido de fósforo de la dieta.

8.4. Incremento de flavonoides

Los flavonoides son metabolitos secundarios vegetales con múltiples propiedades funcionales como capacidad antioxidante y acción vasodilatadora. Aunque hay más de cuatro mil flavonoles distintos, casi todos ellos parten de una ruta metabólica común bien identificada, de forma que muchos genes que codifican enzimas de esta ruta han sido clonados. Por ejemplo, se han identificado dos genes del genoma de la soja que codifican la enzima isoflavona sintasa. Al expresarlos en *A. thaliana* se consiguen plantas transgénicas que producen genisteina. Además, la expresión de un gen que codifica la enzima chalcona isomerasa de petunia en plantas transgénicas de tomate rinde tomates transgénicos con casi ochenta veces más flavonoles que las variedades convencionales. Al procesar industrialmente estos tomates se retiene el sesenta y cinco por cien de los flavonoles presentes en el fruto transgénico.

Recientemente se ha clonado un gen proveniente del genoma del tomate que codifica la enzima hidroxiciano-moil-CoA quinasa. Dicho gen se ha expresado en múltiples copias en tomates transgénicos y los mismos muestran un incremento del diez por cien en sus niveles de ácido clorogénico, una flavona que previene la aparición de arteriosclerosis y a la que se le supone un cierto efecto anti-tumoral.

Con frecuencia los defensores de las bondades nutricionales del vino aluden a la denominada "paradoja francesa". Se trata de un estudio epidemiológico clásico que se llevó a cabo en Francia y cuyo resultado indicaba que la tasa de enfermedades coronarias en las regiones francesas en las que tradicionalmente se consumía vino era significativamente inferior a la registrada en las regiones donde predominaba el consumo de cerveza, a pesar de que el elevado consumo de grasas animales en la dieta era similar en ambas zonas. En realidad hay muchos compuestos en

la piel y el mosto de la uva que pueden ser responsables de este fenómeno. Uno de ellos al que se le ha prestado una atención especial es el resveratrol. Se trata de una fitoalexina producida por muchas plantas, entre ellas la vid, como respuesta a la infección por hongos fitopatógenos. Aparece en los tejidos vegetales en forma de dos isómeros, el cis y el trans-resveratrol, tanto en forma libre como ligados a un residuo de glucosa mediante un enlace glucosídico. Existen numerosos estudios *in vitro* que demuestran que el resveratrol tiene capacidad inhibitoria de la oxidación de las LDL, de la agregación de plaquetas y de la síntesis de eicosanoides. Incluso se ha sugerido que podría tener efectos anticancerígenos. Por ello, el incremento de estos compuestos en distintos vegetales comestibles o sus zumos puede ser de relevancia funcional. Dado que en el mosto de uva los isómeros de resveratrol se encuentran conjugados a restos de glucosa, se han construido levaduras vínicas transgénicas que son capaces de aumentar los niveles de resveratrol en el vino que producen. Ahora bien, al hablar de alimentación y salud conviene ser prudente y más cuando hablamos de una bebida alcohólica. Conviene recordar que a pesar de todos los estudios *in vitro* realizados con el resveratrol, todavía no han sido demostrados *in vivo* los efectos saludables que se le suponen.

164

8.5. Mejora de aceites vegetales por ingeniería genética

Se han aplicado técnicas genéticas para diseñar nuevas semillas transgénicas que rindan aceites vegetales con un perfil de ácidos grasos más saludable. Para lograrlo en muchos casos se ha utilizado una técnica denominada "antisentido" que consiste en disminuir la expresión de un



gen determinado hasta conseguir que la planta transgénica sólo exprese niveles residuales del enzima codificado por el gen, bloqueando de esta forma la ruta biosintética a ese nivel. Mediante esta estrategia se han construido plantas transgénicas de soja con niveles reducidos de ω -3 o ω -6 desaturasa que producen aceites con menos ácido linolénico o menos ácido linoléico y más oléico, respectivamente. También se han obtenido variedades transgénicas de algodón con altos contenidos de oléico y esteárico y bajos niveles de palmitato que podrían ser útiles en la confección de margarinas. Estas variedades ya se han ensayado en campo. En colza se ha logrado la construcción de una variedad transgénica con menor expresión del gen que codifica la enzima δ -9 desaturasa que contiene más ácido esteárico.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga sólo son sintetizados por los mamíferos. Tienen relevancia en el desarrollo del cerebro y la retina, previenen enfermedades cardiovasculares y son precursores de la síntesis de prostaglandinas. Mediante técnicas convencionales de ingeniería genética se han construido variedades transgénicas de la planta modelo *A. thaliana* que contienen tres genes provenientes de algas y hongos que reconstruyen la ruta de síntesis de estos compuestos. También se ha descrito la construcción de ratones transgénicos capaces de generar ácidos grasos ω -3 al expresar un gen proveniente del gusano *Caenorhabditis elegans*. De esta forma, la fuente natural de este tipo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ya no serán sólo algunas variedades de algas o vegetales.

Asimismo se ha expresado en el genoma de la colza un gen de la planta *Garcinia mangostana* que codifica una tioesterasa portadora de acilo dando lugar a una variedad transgénica que contiene un sesenta por cien de estearato más que la variedad silvestre. Mediante el uso de una estrategia combinada entre cruce sexual tradicional e ingeniería genética se han conseguido variedades transgénicas de palma mejoradas en las que se ha reducido considerablemente la expresión del gen que codifica la enzima palmitoil ACP tioesterasa e incrementado la del gen β -ceto acil ACP sintasa II. Estas plantas transgénicas contienen más oleato y menos palmitato y los mismos niveles de carotenoides, tocopheroles o esteroles.

8.6. Plantas con mejor contenido proteico

Casi todos los vegetales que se consumen en la dieta tienen un contenido reducido de uno o más de los aminoácidos esenciales. Así, muchas legumbres son deficientes en cisteína y metionina y los cereales en isoleucina y lisina. Este hecho cobra relevancia nutricional en países en

desarrollo en los que millones de personas siguen una alimentación basada en el consumo de un único cereal o legumbre generando problemas nutricionales como consecuencia de la falta de algún aminoácido. Para solventarlos se pueden construir cultivos transgénicos que tengan balanceado el contenido de aminoácidos en su proteína total. Para ello se clona un gen que codifique una proteína cuyo contenido en el aminoácido de interés sea elevado y se expresa en el vegetal deficitario buscando una expresión elevada. Así se han construido variedades transgénicas de arroz con el gen que codifica la faseolina, una proteína de reserva de la semilla de la judía rica en lisina. El arroz es deficitario en este aminoácido, pero la variedad transgénica llega a tener hasta un seis por cien de este aminoácido en composición aminoacídica. También se han expresado genes que codifican proteínas ricas en metionina provenientes de arroz, girasol, maíz o nuez brasileña en legumbres. En el caso de la construcción de una soja transgénica que contiene el gen que codifica la proteína de reserva de la nuez brasileña se han detectado problemas de alergenidad para grupos de consumidores con alergia a dicho fruto seco, por lo que el desarrollo no ha obtenido el permiso de comercialización.

La lisina se sintetiza desde el aspartato mediante una ruta metabólica que conduce a la síntesis de este aminoácido y también de la isoleucina, la metionina y la treonina. La ruta está controlada por una inhibición "feed-back" de la enzima aspartato quinasa que codifica el primer paso de la ruta y por un segundo bloqueo por el mismo proceso pero más fuerte de la enzima dihidropicolinato sintasa. Aprovechando esta información bioquímica se han generado patatas transgénicas que contienen genes bacterianos que codifican las enzimas citadas, ya que en bacterias las inhibiciones son menos fuertes, lográndose patatas transgénicas con más de un seis por cien de lisina. También se ha construido por mutagénesis *in vitro* un alelo mutado del gen que codifica la dihidropicolinato sintasa de patata cuyo producto génico no se ve afectado por la inhibición. Con este nuevo alelo se ha construido una patata transgénica que contiene un dieciséis por cien más de lisina.

Otra estrategia consiste en incrementar el valor global de todos los aminoácidos. Para lograrlo se trabaja con genes que codifiquen proteínas que posean un buen equilibrio de aminoácidos en su composición. Este es el caso del gen AmA1 del amaranto que codifica la albúmina de reserva en la semilla de este vegetal. Este gen se ha expresado en plantas de patata transgénicas que tienen cinco veces más proteína que las convencionales y además presentan niveles elevados de los veinte aminoácidos esenciales. Este mismo gen se ha adicionado al genoma de cinco variedades comerciales de arroz de uso en el Sudeste

Asiático con resultados similares. La relevancia social de estos resultados para un país como India es, sin duda, apreciable.

8.7. Leche transgénica

La expresión exacerbada en la glándula mamaria de tan sólo seis genes de los miles de genes del genoma de una vaca lechera da lugar a la producción de leche con un contenido de treinta y cinco gramos de proteína por litro. Por eso se han intentado usar las señales reguladoras de estos genes para sobreproducir proteínas en la leche de hembras de mamífero, generándose distintos animales transgénicos que sobreproducen en este fluido biológico proteínas de alto valor añadido en concentraciones que oscilan desde unos pocos microgramos hasta treinta gramos de proteína por litro de leche (Tabla 3). A pesar de su dificultad, el uso de estas tecnologías se ha extendido notoriamente. Como ejemplo de ello baste mencionar que la compañía argentina Biosidus ha anunciado la generación de una vaca transgénica de la raza lechera Jersey que produce miligramos de hormona del crecimiento humano en su leche. Desde esa vaca transgénica se han generado vacas clónicas que también producen el fármaco en su leche y un macho que porta el transgen, lo que asegura la supervivencia del fenotipo mediante cruce sexual convencional. Es más, la glándula mamaria no es el único órgano de los animales de granja con posible utilidad biotecnológica como factoría de producción de proteínas de alto valor añadido. En el AgCenter de la Universidad de San Luis se generan gallinas transgénicas que producen proinsulina en sus huevos.

Todos estos resultados son relevantes, sobre todo porque afectan a proteínas cuyo coste en el mercado puede superar el millón de euros por gramo. Aun así, queda pendiente de resolver el estatus normativo de estos productos en su utilización como fármaco. Desde la nutrición y la tecnología de los alimentos pueden considerarse un paradigma, ya que indican que es posible variar la composición bioquímica de las leches de distintos mamíferos. Por ejemplo, se han generado ratones transgénicos que contienen el gen de la β -lactoglobulina de oveja y tienen una leche con composición bioquímica ligeramente distinta y más similar a la de la leche de rata. También se ha descrito la construcción de vacas transgénicas con el gen de la α -lactoalbumina humana y la posible generación de nuevas vacas transgénicas con versiones modificadas de dicho gen en las que se eliminan los residuos de fenilalanina. Existen ratas transgénicas que expresan el gen de la β -galactosidasa intestinal de este animal en la glándula mamaria. Estas ratas transgénicas rinden leche con menos de la mitad de lactosa sin cambios en la concentración de grasa o proteína en la leche producida.

Tabla 3

Algunos ejemplos de animales transgénicos que sobreproducen en su leche proteínas de alto valor añadido

ANIMAL	PROTEÍNA SOBREEXPRESADA EN LECHE
Cabras	Activador del plasminógeno humano
Cerdos	Factor VIII antihemofílico humano
Conejos	Calcitonina de salmón Interleuquina-2 humana
Ovejas	Factor IX antihemofílico humano
Ratas	Activador del plasminógeno Fibrinógeno humano Procolágeno
Vacas	Hormona del crecimiento

Además, la transgenia puede ayudar a ratificar hipótesis científicas sobre la bioquímica de la leche. Más de las tres cuartas partes de la proteína de la leche son caseínas y constituyen uno de los componentes más valiosos de la leche por su valor nutricional. La fracción de caseína está compuesta por cuatro proteínas denominadas α^s1 -caseína, α^s2 -caseína, β -caseína y κ -caseína. Se agregan en grandes micelas coloidales cuya estructura y estabilidad es responsable de las complejas propiedades fisicoquímicas de la leche, de forma que pequeñas variaciones en las proporciones de las distintas caseínas rinden cambios en las propiedades funcionales de la leche. De entre los distintos tipos de caseína, la κ -caseína parece tener una mayor importancia en la estabilidad de las micelas, debido a que es la que se encuentra en el revestimiento exterior. Por ello, se supone que al aumentar la cantidad de κ -caseína haya una disminución del tamaño de las micelas y una mejora de la estabilidad térmica y de las propiedades de la leche en la fabricación del queso. Por otro lado, la β -caseína se encuentra en el interior de las micelas. Su aumento se ha relacionado con mejoras en las propiedades de procesado, ya que se reduce el tiempo de formación de la cuajada y se incrementa la expulsión de suero. Pues bien, todas estas hipótesis se han podido confirmar por transferencias de núcleos generando vacas transgénicas con mayor concentración de β y κ -caseína.

8.8. Otros alimentos transgénicos con interés funcional

De forma similar a la descrita en animales de granja transgénicos, desde hace unos años ha cobrado relevancia la posibilidad de construir plantas transgénicas que expresen proteínas de interés farmacológico humanas en alguno de sus órganos (Tabla 4).

Tabla 4

Algunos ejemplos de vegetales transgénicos que sobreproducen en sus tejidos proteínas de alto valor añadido

VEGETAL	PROTEÍNA SOBREEXPRESADA
Arroz	$\alpha 1$ -antitripsina humana Lisozima humana
Colza	Eritropoyetina humana
Patata	β -caseína humana Ferritina humana Hirudina humana Seroalbúmina humana
Tabaco	Hormona del crecimiento humano Fibrinógeno humano Procolágeno
Vacas	Hormona del crecimiento

Dentro de este concepto de "biofactoría" se han conseguido sobreproducir oligosacáridos funcionales en plantas transgénicas. Un buen ejemplo de ello son los fructanos que parecen tener un efecto beneficioso si se ingieren asociados a un alimento ya que mantienen la flora intestinal saludable. Para ello se ha aislado un gen desde el genoma de la planta *Helianthus tuberosus* que codifica una fructosil transferasa que convierte la sacarosa en fructano. Dicho gen se ha expresado en plantas de remolacha rindiendo variedades transgénicas en las que el cuarenta por cien de su peso seco son fructanos. También se ha logrado expresar en achicoria un gen proveniente del genoma de la cebolla que codifica una fructosil transferasa distinta que da lugar a la producción de inulina.

Existen otros usos de las plantas transgénicas que tienen interés sanitario. Destaca entre todos ellos la posibilidad de generar alimentos transgénicos que inmunicen contra determinadas enfermedades al ingerirlos. A estos desarrollos se les llama vacunas orales y consisten en introducir en el genoma de una planta comestible un gen que codifique un determinado antígeno, de forma que cuando se ingiere el alimento transgénico el antígeno desarrolla una respuesta inmunitaria en la mucosa que genera anticuerpos secretores y activa una respuesta sistémica (Tabla 5). Algunos de estos desarrollos se han ensayado con éxito en voluntarios humanos. En el caso de los animales de granja se han generado ratones transgénicos que secretan en su leche un anticuerpo monoclonal capaz de inmunizar contra el *Coronavirus* transmisor de la gastroenteritis. De esta forma la madre al amamantar a sus crías los inmuniza contra dicha enfermedad.

También se han construido bacterias ácido lácticas que contienen el gen que codifica el fragmento C de la toxina tetánica. En modelos de ratas, al ingerirlas en forma de probióticos inmunizan contra el tétano. Con este y otros resultados se persigue generar derivados lácteos usando estas bacterias como iniciadores y tomar el queso o el yogur como un alimento que vacune.

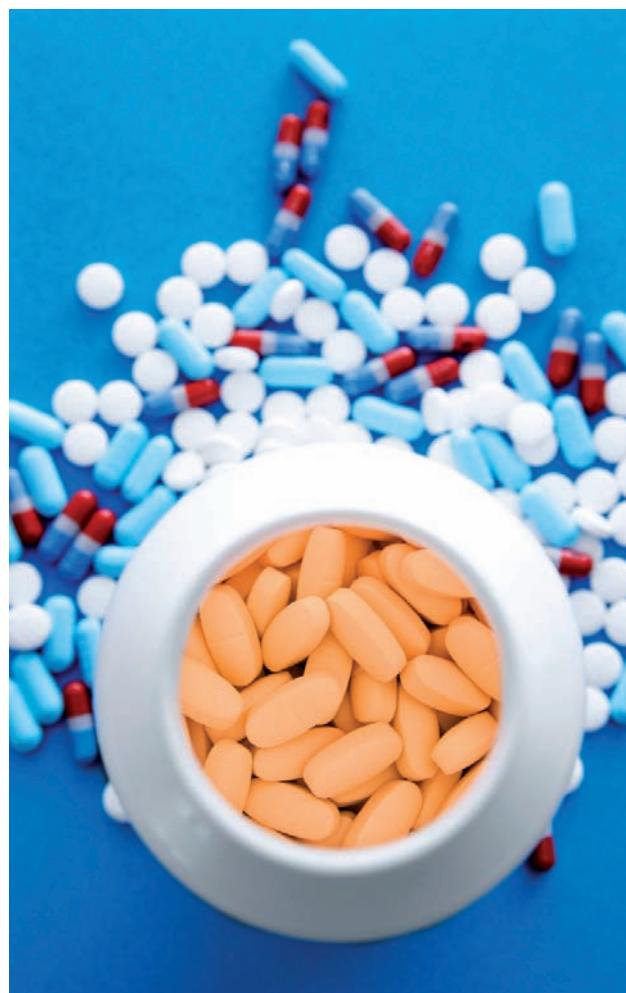
Recientemente se ha anunciado, aunque no publicado, la creación de variedades transgénicas de arroz que vacunan contra la fiebre del heno o altramuces transgénicos que previenen contra el asma. Aun así queda mucho por conocer pues aun desconocemos la ingesta de alimento necesaria para quedar inmunizado o el efecto del procesado culinario sobre el antígeno. A pesar de todo ello, poca gente duda que el desarrollo de vacunas orales presente oportunidades de futuro con grandes dosis de trascendencia científica y social.

Tabla 5

Algunos ejemplos de vacunas orales en vegetales transgénicos

VEGETAL	VACUNA
Patata	Enterotoxina lábil al calor de <i>Escherichia coli</i> Infección por <i>E. coli</i> , <i>V. cholerae</i> y rotavirus Proteína de cubierta del virus Norwalk Subunidad B de la toxina colérica Virus de la bronquitis infecciosa Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis B Hirudina humana Seroalbumina humana
Soja	Virus herpes simplex 2
Tomate	Virus sincitial respiratorio

Finalmente, aunque no se comporta exactamente como una vacuna se debe mencionar en este apartado la construcción de diversas cepas transgénicas de la bacteria láctica *L. lactis* que contienen el gen que codifica la interleuquina-10 humana. Dicha bacteria se utiliza para producir un derivado lácteo, de forma que al ser ingerida actúa como probiótico y secreta la interleuquina-10 en el intestino y la misma actúa a nivel local mejorando la sintomatología de la colitis ulcerosa. Otro ejemplo de empleo sanitario de microorganismos responsables de fermentaciones se refiere a la construcción de una levadura panadera transgénica que contiene el gen que codifica la enzima α -amilasa de *Aspergillus oryzae*. Esta levadura transgénica es capaz de producir y secretar la enzima a la masa panaria durante la fermentación. Por lo tanto, al hacer pan con ella se puede evitar el empleo habitual de la enzima. Con mucha frecuencia el polvo de dicho enzima es aspirado por el panadero, lo que le produce trastornos respiratorios pasajeros que en ocasiones generan alergias que pueden llegar a acarrear una baja laboral permanente. Por lo tanto, el posible uso de esta levadura panadera transgénica acabaría con este problema de alergenicidad.



8.9. La comercialización de los alimentos transgénicos funcionales

Como se indicó al comienzo de este capítulo, los alimentos transgénicos funcionales descritos anteriormente constituyen la "segunda generación de transgénicos". Ninguno de ellos ha obtenido en la actualidad el permiso para su comercialización. Todavía faltan años de evaluación para demostrar la falta de riesgo sanitario y medio ambiental y así poder obtener el permiso de comercialización de estos productos. Sin duda estamos al principio de un largo camino, aunque la relevancia social de alguno de estos desarrollos abre la puerta a la esperanza de un futuro con alternativas transgénicas destinadas a mejorar la nutrición y la salud del consumidor, sobretodo porque muchas de esas mejoras sólo son abordables con transgenia. Es imposible conseguir por genética convencional una cabra que produzca leche con el activador del plasminógeno humano u obtener una bacteria ácido láctica que inmunice contra el tétanos, pero estos desarrollos ya han sido obtenidos por transgenia.

Aun así conviene tener los pies en el suelo y no generar falsas esperanzas. Es frecuente escuchar en la boca de algunos biotecnólogos entusiastas que los alimentos transgénicos acabarán con el problema del hambre en el mundo, nada más lejos de la realidad. Como se ha indicado en múltiples ocasiones este drama, el principal de la alimentación mundial, ya tiene solución actual mediante un reparto correcto de los excedentes alimentarios, por lo que los transgénicos no son la solución. Tan sólo medidas políticas y sociales adecuadas, unidas a la generosidad de los países ricos, podrán acabar con este problema. Pero sí que es posible pensar en el diseño de alimentos transgénicos que puedan ayudar a resolver problemas importantes ligados a déficit nutricional en países en desarrollo. En este capítulo hemos visto ejemplos de ello. De la misma forma es posible pensar que en un futuro cercano se desarrollarán alimentos transgénicos capaces de ayudar a enfermos fenilcetonúricos o celíacos. Para lograrlo será necesaria una inversión fuerte en investigación y evaluación, tanto pública como privada.

8.10. Bibliografía

- Altenbach SB, Simpson RB. Manipulation of methionine-rich protein genes in plant seeds. *Trends Biochem.* 1990; 8: 156-160.
- Brophy B, Smolenski G, Wheeler T, Wells D, L'Huillier P, Laible G. Cloned transgenic cattle produce milk with higher levels of β -casein and κ -casein. *Nature Biotechnol.* 2003; 21: 157-161.
- Cahoon EB, Hall SE, Ripp KG, Ganzke TS, Hitz WD, Coughlan SJ. Metabolic redesign of vitamin E biosynthesis in plants for tocotrienol production and increased antioxidant content. *Nature Biotechnol.* 2003; 21: 1082-1087.
- Chakraborty S, Chakraborty N, Datta A. Increased nutritive value of transgenic potato by expressing a nonallergenic seed albumin gene from *Amaranthus hypochondriacus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 3724-3729.
- Colman A. Production of proteins in the milk of transgenic livestock: problems, solutions, and successes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 639S-645S.
- Díaz de la Garza R, Quinlivan EP, Klaus SMJ, Basset GJC, Gregory III JF, Hanson AD. Folate biofortification in tomatoes by genetic engineering the pteridine branch of folate synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 13720-13725.
- Dörmann P. Corn with enhanced antioxidant potential. *Nature Biotechnol.* 2003; 21: 1015-1016.
- Facciotti MT, Bertain PB, Yuan L. Improved stearate phenotype in transgenic canola expressing a modified acyl-acyl carrier protein thioesterase. *Nature Biotechnol.* 1999; 17: 593-597.
- Forkmann G, Martens S. Metabolic engineering and applications of flavonoids. *Curr. Op. Biotechnol.* 2001; 12: 155-160.
- González-Candelas L, Gil JV, Lamuela-Raventós RM, Ramón D. The use of transgenic yeasts expressing a gene encoding a glycosyl-hydrolase as a tool to increase resveratrol content in wine. *Int. J. Food Microbiol.* 2000; 59: 179-183.
- Goto F, Yoshihara T, Shigemoto N, Toki S, Takaiwa F. Iron fortification of rice by the soybean ferritin gene. *Nature Biotechnol.* 1999; 17: 282-286.
- Hugenholz J, Sybesma W, Groot MN, Wisselink W, Ladero V, Burgess K, et al. Metabolic engineering of lactic acid bacteria for the production of nutraceuticals. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2002; 82: 217-235.
- Jalani BS, Cheah SC, Rajanaidu N, Darus A. Improvement of palm oil through breeding and biotechnology. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1997; 74: 1451-1455.

- Jost B, Vilotte JL, Duluc I, Rodeau JL, Freund JN. Production of low-lactose milk by ectopic expression of intestinal lactase in the mouse mammary gland. *Nature Biotechnol.* 1999; 17: 160-164.
- King JC. Biotechnology: a solution for improving nutrient bioavailability. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2002; 72: 7-12.
- Korban SS, Krasnyanski SF, Buetow DE. Foods as production and delivery vehicles for human vaccines. *J. Am. College Nutr.* 2002; 21: 212S-217S.
- Maasen CBM, Laman JD, den Bak-Glashouwer MJH, Tielen FJ, van Holten-Neelen JCPA, Hoogteijling L, et al. Instruments for oral disease-intervention strategies: recombinant *Lactobacillus casei* expressing tetanus toxin fragment C for vaccination or myelin proteins for oral tolerance induction in multiple sclerosis. *Vaccine.* 1999; 17: 2117-2128.
- Mackey MA. The application of biotechnology to nutrition: an overview. *J. Am. College Nutr.* 2002; 21: 157S-160S.
- Muir SR, Collins GF, Robinson S, Hughes S, Bovy A, de Vos CHR, et al. Overexpression of petunia chalcone isomerase in tomato results in fruit containing increased levels of flavonols. *Nature Biotechnol.* 2001; 19: 470-474.
- Nakamura R, Matsuda T. Rice allergenic protein and molecular-genetic approach for hypoallergenic rice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1996; 60: 1215-1221.
- Niggeweg R, Michael AJ, Martin C. Engineering plants with increased levels of the antioxidant chlorogenic acid. *Nature Biotechnol.* 2004; 22: 746-754.
- Qi B, Fraser T, Mugdorff S, Dobson G, Sayanova O, Butler J, et al. Production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. *Nature Biotechnol.* 2004; 22: 739-745.
- Ramón D. Presente y futuro de los alimentos transgénicos. *Sistema.* 2004; 179-180: 31-40.
- Rocheford TR, Wong JCW, Egesel CO, Lambert RJ. Enhancement of vitamin E levels in corn. *J. Am. College Nutr.* 2002; 21: 191S-198S.
- Sévenier R, Hall RD, Van Der Meer IM, Hakkert HJC, Van Tunen AJ, Koops AJ. High level fructan accumulation in a transgenic sugar beet. *Nature Biotechnol.* 1998; 16: 843-846.
- Shintani D, Della Penna D. Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering. *Science.* 1998; 282: 2098-2100.
- Steidler L, Neirynck S, Huyghebaert N, Snoeck V, Vermeire A, Godderis B, et al. Biological containment of genetically modified *Lactococcus lactis* for intestinal delivery of human interleukin 10. *Nature Biotechnol.* 2003; 21: 785-789.
- Sybesma W, Starrenburg M, Kleerebezem M, Mierau I, de Vos WM, Hügenholtz J. Increased production of folate by metabolic engineering of *Lactococcus lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003; 69: 3069-3076.
- Ye X, Al-Babili S, Klöti A, Zhang J, Lucca P, Beyer P, et al. Engineering the provitamin A (β -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science.* 2000; 287: 303-305.
- Yu J, Langridge HR. A plant-based multicomponent vaccine protects mice from enteric diseases. *Nature Biotechnol.* 2001; 19: 548-552.
- Zimmermann MB, Hurrell RF. Improving iron, zinc and vitamin A nutrition through plant biotechnology. *Curr. Op. Biotechnol.* 2002; 13: 142-145.

9. COMPONENTES BIOACTIVOS



- **Begoña Olmedilla Alonso.**
Dpto Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. CSIC. Madrid.
- **Fernando Granado Lorencio.**
Unidad de Vitaminas. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.



- 9.1. Componentes bioactivos de la dieta y su relación con el estado de salud y enfermedad. 9.2. Vitaminas y minerales 9.3. Carotenoides. 9.4. Esteroles vegetales. 9.5. Compuestos fenólicos / polifenoles. 9.6. Ácido linoleico conjugado. 9.7. Glucosinolatos. 9.8. Selenocompuestos. 9.9. Consideraciones finales. 9.10. Bibliografía recomendada.

9. COMPONENTES BIOACTIVOS

9.1. Componentes bioactivos de la dieta y su relación con el estado de salud y enfermedad.

La dieta tiene como objetivo principal el aporte de nutrientes suficientes para cubrir los requerimientos metabólicos de un individuo y proporcionar bienestar. Este aspecto básico para evitar enfermedades carenciales sigue siendo prioritario en la mayor parte del mundo pero, por otra parte, en las sociedades desarrolladas se ha producido un cambio en el concepto de la utilidad de la nutrición y se busca reducir el riesgo de enfermedades crónicas. En estas nuevas expectativas que la sociedad espera de determinados modelos nutricionales han influido diversos factores como son el aumento de la expectativa de vida y que esta sea de mayor calidad, así como una mayor divulgación de los estudios científicos que muestran nuevas implicaciones de algunos componentes de la dieta en el estado de salud.

Durante el pasado siglo hubo un avance importante en el conocimiento sobre alimentación/nutrición y salud /enfermedad en base a la gran cantidad de estudios sobre la composición de los alimentos, estudios epidemiológicos (descriptivos, ecológicos y analíticos), modelos analíticos, experimentales y estadísticos y estudios de laboratorio para determinar actividades biológicas. Todo ello ha contribuido a la identificación de determinados componentes de la dieta (bioactivos: fitoquímicos o zooquímicos) como factores potencialmente implicados en la prevención de procesos patológicos y también a propiciar el inicio de los estudios de intervención con compuestos bioactivos aislados, a partir de la década de los 80, con objeto de probar su eficacia. Sin embargo, hay que recordar que la relación entre dieta y salud / enfermedad es muy compleja debido tanto al elevado número de componentes de la dieta como al de factores implicados en el origen y desarrollo de diversas enfermedades crónicas.

Se considera componente bioactivo de un alimento a aquel que aporta un beneficio a la salud más allá de los considerados como nutrición básica. Estos componentes se encuentran en general en pequeñas cantidades en productos de origen vegetal y en alimentos ricos en lípidos. En este texto consideramos como componentes bioactivos tanto a nutrientes utilizados en cantidades diferentes, en general superiores, a aquellas con las que se obtiene un efecto nutricional (ej. algunas vitaminas y minerales), como a otros presentes fundamentalmente en plantas (fitoquímicos) que inducen efectos metabólicos derivados de su actividad biológica constatada en modelos de laboratorio y asociada a efectos beneficiosos sobre la salud humana (ej. mejoría de funciones o reducción de riesgo de enfermedad).



Para evitar conclusiones inexactas o erróneas debidas a fallos conceptuales importantes, dentro del término global de actividad biológica se deben diferenciar tres aspectos: las funciones (papel esencial), las acciones (respuestas, beneficiosas o adversas, fisiológicas o farmacológicas) y las asociaciones (correlaciones de los componentes de los alimentos con algún aspecto o finalidad fisiológica o clínica que puede o no mostrar una relación causal).

Entre las diversas actividades biológicas que pueden realizar los distintos componentes de los alimentos, se deben diferenciar las ejercidas por los nutrientes a dos niveles de ingesta, por lo que las recomendaciones se establecen según sea el objetivo perseguido: cubrir necesidades metabólicas (en relación con la función), o considerar otras actividades en relación con la prevención de enfermedades crónicas o lograr una salud óptima (en relación con las acciones o asociaciones), siendo requeridas para este segundo objetivo, en general, cantidades superiores a las habitualmente aportadas por medio de una dieta variada. Entre las acciones más estudiadas se encuentran la antioxidante, inmunomoduladora y transcripción génica, etc, actividades que se ejercen por diversos mecanismos, en distintos grados y en ocasiones de forma sinérgica o antagonista entre distintos componentes.

Dentro de este contexto se inició el desarrollo de los Alimentos Funcionales. Según consenso científico europeo, "un alimento se puede considerar como funcional si es demostrado de forma satisfactoria que tiene efecto beneficioso sobre una o más funciones dianas en el organismo, aparte de los efectos nutricionales adecuados, de forma que sea relevante tanto para mejorar el estado de salud y bienestar, o para la reducción de riesgo de enfermedad". En los últimos años, es creciente el número de compuestos bioactivos de la dieta que se utilizan con

intención de mejorar el estado de salud o de reducir el riesgo de las enfermedades crónicas de mayor incidencia en países desarrollados. Por tanto, el auge de la oferta que la industria alimentaria (distintos tipos de alimentos, bien modificando el contenido en materias primas originales o bien diseñando nuevos productos mediante la adición de otros no presentes en su forma original, etc) entra a jugar un papel fundamental en la relación dieta- salud, pero con un impacto incierto y difícil de evaluar a largo plazo.

De los muchos componentes bioactivos que han sido descritos, hemos considerado útil hacer una selección basada en: 1) las enfermedades identificadas por la OMS como objetivo para disminuir su incidencia, mediante estrategias que incluyen modificación de estilo de vida, y por tanto de la dieta (tabla 1), y en las que tendrían un lugar los Alimentos Funcionales dirigidos a población de riesgo; 2) los componentes bioactivos que ya están siendo incluidos en alimentos conocidos como funcionales y con amplia distribución en el mercado europeo o aquellos sobre los que cada vez hay más estudios sobre su posible actividad beneficiosa para la salud (tabla 2). Todos estos componentes se encuentran de forma natural, en mayor o menor concentración, en los alimentos habituales en nuestra dieta (tabla 3). Los componentes bioactivos que hemos seleccionado para exponer de forma más detallada (algunos con actividad biológica bien constatada y otros con probables, pero no definitivas, por ahora, acciones beneficiosas para el organismo humano) son algunas vitaminas y minerales, el ácido linoleico conjugado, algunos carotenoides, esteroles vegetales, diversos polifenoles, glucosinolatos y seleno-compuestos. Otros muchos son solamente mencionados a título informativo, así como también algunos alimentos considerados como "funcionales" según la forma de utilizarlos (ej. té, ginseng, especias y extractos).



ALIMENTOS FUNCIONALES

Tabla 1

Resumen de las pruebas disponibles sobre la implicación de algunos componentes de la dieta en relación con la prevención de enfermedades crónicas

	ENF. CARDIOVASC	CÁNCER	OBESIDAD	DIABETES MELLITUS TIPO 2	OSTEOPOROSIS	ENFERMEDAD DENTAL
GRASAS						
A. gramos saturados	C ↑			P ↑		
AG " Trans "	C ↑					
Colesterol dieta	P ↑					
Mirístico y palmitico	C ↑					
Ac. linoleico (n-6)	C ↓					
Aceites de pescado (EPA, DHA) (n-3)	C ↓	↓ I		↓ I		
Ac. α-linolénico (n-3)	P ↓	↓ I		↓ I		
Ac. oleico	P ↓					
Ac. Esteárico	NR					
CARBOHIDRATOS						
Alta ingesta de polisacáridos no amiláceos	↓ P	Possible	↓ C	↓ P		
Azucares libres ¹					↑ C (caries)	
Xilitol					↓ Possible	
PROTEINAS						
VITAMINAS						
Vitamina C (déficit)	↓ I	↓ I				↑ C (enf periodontal)
Vitamin D		↓ I			↓ C ⁴	↓ C ³
Vitamina E (suplementos)	NR	↓ I		↓ I		NR
Folato	↓ P	↓ I				
Vitamina B ₂ , B ₆ , B ₁₂		↓ I				
MINERALES						
Alta ingesta de sodio	↑ C				↑ posible	
Potasio	↓ C					
Calcio	↓ I	↓ I			↓ C ⁴	
Fósforo					NR	
Flúor (local, sistémico)					NR	↓ C ²
Flúor exceso						↑ C ³
Magnesio	↓ I			↓ I		
Cromo				↓ I		
Hierro	↑ I					
Zinc		↓ I				
Selenio		↓ I				
FRUTAS Y HORTALIZAS						
Flavonoides	↓ I	↓ I				
Productos de soja	↓ I	↓ I			↓ posible	
β-caroteno (suplementos) / carotenoides	↑ I	↓ I				
Fitosteroles, estanoles	P ↓					
Fitoestrógenos (isoflavonas, lignanos)		↓ I				
Componentes antioxidantes						↓ I

Peso de las pruebas; C: Convinciente; P: Probable; I: Insuficiente; ↑: Aumenta riesgo; ↓: Reduce riesgo. NR; No relación; P-NR probable no relación.

¹Mono y disacáridos añadidos y azúcares presentes en miel, jarabes y zumos de frutas. ² Para caries dental. ³ Defectos desarrollo del esmalte. ⁴ En poblaciones con alta incidencia de fracturas; Se aplica en hombres y mujeres > 50-60 años. ⁵ Basado en contribuciones de frutas y hortalizas a los polisacáridos no amiláceos. ⁶ Para cáncer de cavidad oral, faringe y esófago.

Fuente: Elaborado a partir del informe de la OMS " Nutrition, diet and the prevention of chronic diseases", 2003.

Tabla 2

Algunos componentes presentes en alimentos y/o utilizados como ingredientes de productos funcionales y su potencial efecto funcional en la salud

COMPUESTO BIOACTIVO	DIETA	CANTIDAD ASOCIADA A EFECTO FUNCIONAL	POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS	POSIBLE EFECTO BIOLÓGICO / MECANISMO DE ACCIÓN
<i>Carotenoides</i> β-caroteno			> 20mg/d aumenta riesgo de cáncer pulmón en fumadores Carotenodermia	Provitamina A (ej. Golden Rice) Antioxidante, Inmunomodulador Control proliferación celular
Luteína (zeaxantina)	Verduras, maíz. España: 0,4 - 0,6 mg/ per/ d	2-30 mg/d 0,6 -1,05 µmol/l en suero 6 mg/d luteína	15 mg/d durante 4 meses: Carotenodermia Esteres de luteína	Filtro de luz, reduciendo el efecto fotooxidativo Antioxidante Reducción riesgo DMAE
Licopeno	Tomate y derivados España; 1-3 mg/per/d	30 mg o 10 raciones /semana	15 mg/d durante 4 meses: Carotenodermia	Reducción de algunos tipos de cáncer (p.ej.próstata). Antioxidante Inhibición de crecimiento y proliferación de células tumorales (in vitro)
Fitoesteroles		1,3 g/d esteroles 1,7 g/d estanoles	Possible disminución absorción vitamina E y carotenos. No efectos adversos al nivel actual de uso. Sitosterolemia	Disminución colesterol total y LDL colesterol
Polifenoles	Té negro	Té verde (4-6 tazas)/ d (Catequinas) Quercetina: 5-50 mg/kg (ratas)		Reducción riesgo enfermedad coronaria Reducción riesgo cardiovascular Reducción ciertos tipos de cáncer Antihipertensora; Protectora de disfunción endotelial (inhib. formación anión superóxido); Antiinflamatoria
Fitoestrógenos	Productos de soja	Isoflavonas (Genisteina, daidzeína) 25 g/d proteína soja con isoflavonas; 20- >80 mg/d isoflavonas	Procarcinógeno	Disminuye TG, colesterol cLDL, trombosis, antimutágeno, antioxidante, Actividad estrogénica y antiestrogénica, Reducción síntomas menopausia; osteoporosis;
Resveratrol	Vino tinto, uvas	2 vasos de vino	Pro-oxidante, citotóxico	Antioxidante, Antimutágeno Reduce agregación plaquetaria, trombosis Estrógeno / antiestrógeno
Proantocianidinas		Zumo de arándanos 300 ml/día		Reducción de infecciones del tracto urinario
Hidroxitiroсол	Aceite de oliva virgen	Tiroсол, OH-tiroсол, oleoeuropeína		Actividad antioxidant
Acido(s) linoleico conjugado	Población Europea; 1,4-6,8 g/d 0,35-0,43 g/día Población USA; 0,15-0,20 g/d.		Disminución de la sensibilidad a la insulina (un estudio con 3,4 g/d)	Reducción peso corporal (efecto mínimo en humanos) Protección frente al cáncer
Glucosinolatos / isotiocianatos		> 1/2 taza /d (sulfurafanos)	Principales fuentes alimentarias contienen sustancias biocíogenas	Detoxificación de carcinógenos, Disminución de iniciación y promoción de tumores.
Compuestos organo-sulfurados		600-900 mg/d (suplemento) o un diente de ajo/ d		Reducción de colesterol total y cLDL
Monoterpenos	Aceites de cítricos D-limoneno cerezas			Disminución de TG y cLDL Disminución HMG-CoA reductasa Detoxificación carcinógenos

ALIMENTOS FUNCIONALES

Continuación

COMPUESTO BIOACTIVO	DIETA	CANTIDAD ASOCIADA A EFECTO FUNCIONAL	POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS	POSIBLE EFECTO BIOLÓGICO / MECANISMO DE ACCIÓN
Coenzima Q10	Carnes, pollo		No descritos con 100 mg/d hasta 6 años	Actividad física Efectos hemodinámicos y clínicos positivos en fallo cardíaco crónico
Péptidos activos	Productos lácteos	Tripéptidos activos		Inhibición de la enzima conversora de angiotensina. Efecto sobre la presión arterial (antihipertensivo)
Hierbas y extractos				
Guarana (<i>Paulinia cupana</i>)	Bebidas			Energía extra, mejora el rendimiento cognitivo. Eficacia debida al alto contenido en cafeína
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Bebidas, cereales			Potencia la memoria y la vigilia
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Bebidas, cereales			Relajación, equilibrio mental y reduce el estrés
St John's wert (<i>Hypericum perforatum</i>)	Bebidas, cereales			Equilibrio mental, eleva el espíritu y reduce la ansiedad
Echinacea	Bebidas			Sustenta el sistema inmune, antibiótico
Ginseng	Bebidas, té, cereales			Energía extra, reduce el peso corporal, apoya la mente

176



Tabla 3

Principales fuentes (por contenido, cantidad o frecuencia de consumo) de compuestos bioactivos en alimentos de la dieta española

FOLATOS	VIT. C	VIT. E	CAROTENOIDEOS	AC. LINOLEICO CONJUGADO	FITOESTEROLAS	GLUCOSINOLATOS
Hortalizas de hoja verde, Coles de Bruselas, Naranja, Fresa, Plátano, Lentejas, Judías	Coliflor, Coles de Bruselas, Repollo, Judías verdes, Guisantes, Espinacas, Pimientos, Patatas, Pimientos, Fresas, Naranjas, Mandarina, Limón, Kiwi	Espinacas, Guisantes, Lechuga, Pimientos, Aceite de oliva, Aceite de girasol, Frutos secos	Zanahoria, Espinacas, Acelgas, Judías verdes, Lechuga, Pimiento, Tomate, Naranja, Mandarina, Sandía, Melocotón, Níspero	Carne de bovino y ovino y lácteos de estos animales; procesos de hidrogenación en la elaboración de "shortenings"; (margarinas)	Coliflor, Coles de Bruselas, Zanahoria, Naranja, Manzana, Aceite de Oliva, Aceite de girasol	Coles de Bruselas, Repollo, Lombarda, Coliflor, Rábano y Berros
Compuestos fenólicos						
AC. OH-BENZOICO Y DERIVADOS	ACIDO CLOROGÉNICO Y OTROS CINAMATOS	FITOESTRÓGENOS	ANTOCIANINAS	FLAVANONAS DIHIDROCHALCONAS	FLAVONOLES Y FLAVONAS	FLAVONOLES (CATEQUINAS)
Patatas, Fresas, Vino tinto, (Frutos y bayas)	Espinacas, Lechuga, Brócoli, Repollo, Manzanas, Naranja, Mandarina, Cerezas, Uvas, Vino	Ajo, Zanahoria, Espárragos, Lentejas, Vino tinto, Soja	Lombarda, Berenjena, Cebolla, Uvas, Fresa, Vino tinto	Naranja, Mandarina, Limón, Pomelo, Manzanas	Cebolla, Brócoli, Judías, Puerro, Apio, Pimientos, Manzanas, Albaricoque	Melocotón, Albaricoque, Manzana, Pera, Cereza, Vino tinto

Algunos componentes bioactivos en los distintos grupos: **Carotenoides** (luteína, b-cryptoxantina, licopeno, b-caroteno); **Fitosterolos** (sitosterol, campesterol, stigmasterol); **glucosinolatos** (glucobrasicina, sinigrina); **ácidos hidroxibenzoicos** (ácido salicílico, 4-OH-benzoico, gálico, elágico); **cinamatos** (ácido caféico, p-cumárico, ferúlico); **fitoestrógenos** (lignanos, isoflavonas [genisteina, daidzeina], stilbenos[resveratrol]); **antocianinas** (pelagornidina, cianidina, malvidina); **flavanonas, chalconas y dehidrochalconas** (hesperidina, eriocitrina, naringenina, eriodictiol, floridzina); **flavonoles, flavonas y flavanoles** (querceolina, kamferol, apigenina, luteolina, (+)-catequina, (-) epicatequina).

Fuente: Modificado de Olmedilla y cols (2001).

9.2. Vitaminas y minerales

Las vitaminas (trece) y minerales (quince) se autorizan para añadir a los alimentos según el Comisión Europea, 2002 son los micronutrientes clásicamente considerados como esenciales para los humanos. Estos componentes son clave para un óptimo metabolismo de los macronutrientes, así como, entre otros aspectos, para un adecuado crecimiento y desarrollo y el mantenimiento del sistema inmunológico. Sin embargo, desde finales del siglo pasado, en base al mayor número de conocimientos sobre sus actividades biológicas y a que la salud se considera no sólo ausencia de enfermedad, sino un máximo bienestar físico, psíquico y social, se busca mejorar el estado de salud y disminuir el riesgo de ciertas enfermedades a través de la nutrición. Este planteamiento se situó dentro de un nuevo marco conceptual que tiene como objetivo el beneficio

en la salud humana a partir de las "nuevas" actividades de diversos compuestos de la dieta (tanto macronutrientes como sobre todo micronutrientes y fitoquímicos) y con la idea de ir "más allá de la deficiencia" (prevención).

Algunas relaciones entre vitaminas y prevención de enfermedad, como es el caso del ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural, están ampliamente aceptadas, mientras que otras que relacionan ingestas elevadas de diversas vitaminas con disminución del daño oxidativo implicado en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y cáncer están aumentando su reconocimiento, pero faltan muchos aspectos por establecer.

En la tabla 4 se muestran algunas vitaminas y minerales que son incorporados, de forma más frecuente, a distintos tipos de alimentos (ej. cereales, zumos, productos lácteos),

con información sobre las cantidades de ingesta recomendada para el mantenimiento de la salud, así como las cantidades que se han asociado a algún efecto beneficioso extra o disminución de riesgos y los niveles de ingesta máximos para no provocar efectos adversos. Conviene recordar, sin embargo, que en muchos alimentos (ej. cereales de desayuno, leche líquida), las cantidades añadidas de vitaminas y/o minerales tiene como objetivo contribuir a cubrir las recomendaciones de determinados nutrientes en (determinados) grupos de población y no necesariamente obtener un efecto funcional concreto. No obstante, como se ha comentado antes, asegurar una ingesta adecuada u óptima de determinados nutrientes puede contribuir a conseguir un determinado efecto funcional (ej. prevención o disminución del riesgo de una enfermedad), especialmente si las necesidades de nutrientes no están cubiertas o están incrementadas por distintas causas (ej., embarazo, hábito tabáquico). Ejemplo de esto puede ser el estudio de intervención con vitaminas y minerales en Linxian (China) donde, a lo largo del período de suplementación, se observó una reducción en la incidencia de cáncer gastrointestinal (tracto superior) y la mortalidad total en una población con status marginal de vitaminas y minerales, observación no confirmada en otros estudios con sujetos que presentaban un status nutricional adecuado.



Tabla 4

Ingestas de referencia y niveles de seguridad para algunas vitaminas y minerales

Vitaminas	Hombre	Mujer	IDR/IA ¹	CANTIDAD ASOCIADA A EFECTO FUNCIONAL	OBJETIVO DE SALUD POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN / EFECTO FISIOLÓGICO	NIVEL MÁXIMO DE INGESTA ²
Vitamina A (ug/día)	900 / 700				Antioxidante (como β-caroteno)	3000 /1500 (Retinol) ³ < 25 mg/día (en fumadores)
β-caroteno (mg/día)						
Vitamina E (mg/día)	15 / 15			>100	Antioxidante Prevención de enfermedad cardiovascular	1000 Tendencia elevada de hemorragias. Potencia acción de anticoagulantes cumarínicos.
Vitamina C (mg/día)	90 / 75; (Fumadores requieren 35 mg más para compensar stress oxidativo)				Protege frente a enfermedad cardiovascular Antioxidante	2000
Vitamina D (ug/día)	5* / 5* ; Mayor en sujetos >50 años				Osteoporosis	60
Ac. Fólico (ug/día)	400 / 400			>300-650 400	Disminución de homocisteína Disminución riesgo CVD o cáncer Protege frente a defectos del tubo neural Reduc. malformación orofaciales Reducción de defectos congénitos coronarios	1000 Posibilidad de enmascarar déficit de B ₁₂ . Posible efecto atenuante de fármacos antiepilepticos



Continuación

	IDR/IA ¹	CANTIDAD AOSCIADA A EFECTO FUNCIONAL	OBJETIVO DE SALUD POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN / EFECTO FISIOLÓGICO	NIVEL MÁXIMO DE INGESTA ²
Vitaminas	Hombre	Mujer		
Vitamina B ₆ (mg/día)	1,3 / 1,3 ; mayor en sujetos > 50 años		Disminución de homocisteína Disminución riesgo CVD	100
Minerales				
Yodo (ug/día)	150 /150		Prevención de bocio	500
Flúor (mg/día)	4,0* /3,0*		Prevención enf. dentales	No establecido /10 ⁴
Calcio (mg/día)	1000* /1000*; Mayores para sujetos entre 9-18 y > 50 años		Protege frente a osteoporosis / ayuda a mantener la densidad ósea	1500
Fósforo (mg/día)	700 / 700		Equilibrio fosfo-cálcico. (Osteoporosis)	1500
Hierro (mg/día)	8,0 / 18,0 ; Embarazadas 27mg/d Vegetarianos pueden necesitar un 100% más.		Prevención del déficit en la población	60 (con estómago lleno) ⁵
Zinc (mg/día)	11,0 / 8,0; Vegetarianos pueden necesitar un 50% más	Hasta 80 (junto con cobre)	Antioxidante (enzimas) Disminuye progresión de DMAE	30
Cobre (ug/día)	900 / 900		(Asociado con zinc)	9000
Selenio (ug/día)	55,0 / 55,0		Reducción ciertos tipos de cáncer	200
Potasio (mg/día)	4,7*		Reducción de presión arterial	1500 (como 500, 3 veces al día)

¹ Recomendaciones para adultos de 19-50 años (US Food and Nutrition Board 1998-2001). Tanto las IDR (ingestas diarias recomendadas) como las IA* (ingestas adecuadas) pueden utilizarse como objetivos de ingesta individual. ² ULS (Human supplemental intake). Solo ingesta de suplementos sin tener en cuenta la contribución de la dieta (International Alliance of Dietary /Food Supplement Associations (IADSA) (Abril, 2004)). ³ 3000 para dieta bajas en retinol; 1500 en dieta altas en retinol. ⁴ Nivel máximo (Food and Nutrition Board, USA). ⁵ En presencia de defectos genéticos, fisiológicos o dietéticos que potencien la absorción y retención, el nivel máximo puede ser mucho menor.

En sociedades desarrolladas no se suelen observar cuadros claros de deficiencia, sino estados de carencia "marginal" que dan lugar a cuadros clínicos difusos (no definidos) y de difícil identificación (adscripción a un compuesto(s) determinado). En estas situaciones de "carencias subclínicas o marginales" es difícil asociarlas con una determinada vitamina o con reservas de vitaminas vacías o escasas porque, en general, varias vitaminas intervienen conjuntamente en un mismo paso metabólico y, por otra parte, la matriz en la que se suelen determinar los niveles (en sangre) no suele reflejar las reservas corporales. Sin embargo, cualquier estrategia de fortificación o suplementación debería basarse en pruebas científicas y en una valoración cuidadosa de los posibles efectos negativos de elevadas dosis a largo plazo, ya que no hay que olvidar el riesgo de interacciones negativas y efectos tóxicos ante dosis elevadas.

La vitamina A incluye al retinol y a algunos carotenoides que son precursores del retinol. La vitamina A es esencial para una visión normal, expresión génica, reproducción, desarrollo embrionario y función inmune. Las fuentes de vitamina A preformada son de origen animal y en forma de provitamina-A (β -caroteno, α -caroteno y β -criptoxantina) se encuentra en alimentos de origen vegetal. Los alimentos se fortifican bien con retinol o más frecuentemente con β -caroteno. La actividad de la vitamina A se mide como equivalentes en actividad de retinol: 1 mg = 1 mg retinol (12 mg β -caroteno, 24 mg otros carotenoides provitamínicos).

Grupos en riesgo de bajo estatus en vitamina A son los niños, jóvenes y ancianos. En los niños los depósitos de vitamina A son escasos y en los ancianos es frecuente la ingesta de dietas desequilibradas, así como la presencia de alteraciones intestinales o hepáticas que darán lugar a

alteración del estatus en vitamina A. Individuos con elevadas ingestas de alcohol, enfermedad hepática previa, hiperlipidemia o malnutrición proteica severa son susceptibles de efectos adversos ante un exceso de ingesta de vitamina A preformada.

La vitamina E o α -tocoferol es la única forma con actividad vitamínica presente en alimentos, mientras que en la fortificación de alimentos y en suplementos se utilizan distintas formas estereoisómeras. Fuentes naturales son los aceites vegetales, cereales integrales, frutos secos, carnes, etc. No hay pruebas que muestren efectos adversos ante un consumo excesivo a partir de alimentos, sin embargo, si se han descrito efectos adversos con el consumo en forma de suplementos (toxicidad hemorrágica). Sin embargo, en cantidades por encima de las recomendaciones se ha asociado con una disminución del riesgo cardiovascular, pero no hay resultados consistentes en cuanto a la cantidad adecuada y la población diana.

Las vitaminas D, C, B₆, K y biotina están implicadas en el metabolismo óseo, pero solo las vitaminas D y K han sido estudiadas con detalle respecto a su efecto sobre la osteoporosis en humanos. En la osteoporosis, y las fracturas ocasionadas por esta enfermedad multifactorial, influyen el calcio, magnesio y varias vitaminas entre otros componentes de la dieta. La vitamina D mejora la densidad ósea a través de su efecto sobre la homeostasis de calcio y el metabolismo óseo. La exposición a la luz solar estimula la síntesis de vitamina D en la piel. Las pruebas que avalan los beneficios de la suplementación en mujeres postmenopáusicas han hecho que aumenten las cantidades que se recomiendan a los individuos por encima de cincuenta años y también que se consideren deseables niveles superiores a los actuales del marcador del status nutricional en vitamina D (25-OH colecalciferol) en relación con la prevención de la osteoporosis.

La vitamina K es conocida clásicamente por su papel en la coagulación de la sangre, pero además es importante en huesos y otras funciones vasculares y celulares. En la mayoría de los países no hay ingestas recomendadas para la vitamina K. Aunque esta vitamina es sintetizada por las bacterias intestinales, esta cantidad no es suficiente para cubrir las necesidades. Las pruebas científicas acumuladas en los últimos años indican que las ingestas habituales de vitamina K son insuficientes para la salud ósea y arterial y por ello expertos europeos en vitamina K emitieron un informe en 2002 con indicaciones sobre ingesta dietética recomendable entre 200 y 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de vitamina K o 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ como suplemento, para obtener un metabolismo óptimo y un beneficio en la salud ósea. La vitamina K puede actuar de forma sinérgica con la vitamina D, el calcio y otros micronutrientes para maximizar la densidad mineral ósea y prevenir la calcificación de las arterias, pero son

necesarios más estudios sobre los diversos papeles de la vitamina K. En cualquier caso, se considera que una preventión eficaz de la osteoporosis requeriría una adecuada provisión de al menos tres factores: calcio, vitamina D y vitamina K.

En cuanto a la hipervitaminosis, sobre todo hay que recordar que un excesivo y prolongado ingreso de ciertas vitaminas (A y D) pueden ser causa de hipervitaminosis que no ocurre si aportamos carotenoides como provitamina-A o el aporte de vitamina D se produce a través de la exposición de la piel al sol. El aporte excesivo de vitamina A (sólo con vitamina A preformada) conlleva efectos teratógenos y toxicidad hepática. Ante un aporte excesivo de vitamina D con la dieta se producen elevados niveles de 25(OH)-colecalciferol ($> 300 \text{ nmol/l}$) e hipercalcemia. En cuanto a la vitamina K, no se han asociado efectos adversos ante un consumo elevado a partir de alimentos o suplementos, pero esto no quiere decir que no hay efectos adversos potenciales, sino simplemente que no hay informes al respecto, por lo que hay que tener cautela.

La vitamina C (ácido ascórbico y ácido dehidroascórbico) actúa como cofactor en reacciones que requieran reducción de metaloenzimas de cobre o hierro y como antioxidante. La fuente dietética principal son frutas y hortalizas. Efectos adversos derivados de un elevado consumo incluyen alteraciones gastrointestinales, piedras en riñón y un aumento en la absorción de hierro. A los individuos que fuman se les recomienda consumir un mayor aporte que los que no fuman, 35 mg / día adicional. La vitamina C ha sido muy utilizada con el objetivo de prevenir diversas enfermedades crónicas, tanto sola como en combinación con otras vitaminas (ej. antioxidantes: C, E y β -caroteno) y minerales, pero los resultados no se han confirmado mediante estudios de intervención con suplementos.

El ácido fólico y folatos juegan un importante papel en varias funciones fisiológicas, entre las que se encuentra la división celular. Las principales fuentes dietéticas son las hortalizas verdes e hígado, donde se encuentran principalmente en forma de pteroilpoliglutamatos. El ácido fólico sintético que se utiliza para la fortificación de alimentos es un pteroilmonglutamato, cuya biodisponibilidad es muy superior a la de los poliglutamatos.

Desde principios de los años 90 se sabe que un aumento en la ingesta de ácido fólico durante el embarazo (en los primeros estadios) reduce aproximadamente un 70% los defectos del tubo neural. Para lograr una disminución en los defectos del tubo neural se llevan a cabo dos tipos de estrategias nutricionales: la suplementación con ácido fólico y la fortificación de alimentos con fólico. Desde 1998, se recomiendan 0,6 mg /día equivalentes de folato en la dieta durante la gestación y 0,4 mg /día de ácido

fólico sintético, además del procedente de una dieta variada, para todas las mujeres en edad fértil. Sin embargo, no se conoce aún la dosis de ácido fólico más baja y que sea efectiva para una gestación adecuada y con menor riesgo, y es necesario cuestionarse hasta qué punto la suplementación prolongada con ácido fólico puede asociarse con posibles efectos adversos.

Las principales objeciones para la fortificación obligatoria con fólico en Europa derivan del riesgo de que ingestas elevadas de ácido fólico (>1 mg/día) pueda enmascarar y retrasar el diagnóstico de la deficiencia en vitamina B₁₂, pudiendo progresar a lesiones neurodegenerativas de carácter grave, especialmente en las personas ancianas.

Además también hay un creciente interés por su implicación en la reducción de las concentraciones elevadas de homocisteína, factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. La concentración de homocisteína depende no sólo de folato sino también de B₆ y B₁₂, aunque el efecto más marcado lo provoca el folato y el más débil la B₁₂. Por ello, es necesario siempre considerar la posible correlación de la ingesta de vitaminas que no sean folato o cobalamina, en relación a la concentración de homocisteína.

Los minerales tienen un papel central en los procesos metabólicos inherentes a la obtención de una salud óptima, como son la división celular, el crecimiento, sistema inmune, defensa antioxidante, integridad celular y de membrana. Sobre los minerales se ha potenciado su investigación en los últimos veinte años y a medida que se superaban las deficiencias minerales en los países industrializados, se ha centrado la atención hacia deficiencias marginales de minerales en determinados grupos de personas. La investigación en el papel de los minerales en la disminución del riesgo de enfermedades degenerativas ha aumentado de forma importante en algunas áreas como en la osteoporosis asociada con baja ingesta de calcio y posiblemente también de cobre, zinc y manganeso; en el papel del selenio respecto al cáncer e infecciones virales; en el papel del magnesio asociado a la reducción de enfermedad cardiovascular o el calcio y la protección frente al cáncer de colon. Sin embargo, en el caso de los minerales, al igual que con otros micronutrientes, hay dificultades que deben ser solventadas para poder avanzar en estas investigaciones, como son la medida exacta del estatus mineral en el organismo.

El mineral sobre el que hay más información acerca de su deficiencia en los países occidentales, es el hierro, sobre todo en mujeres en edad fértil y en niños. En muchos casos los hábitos dietéticos no pueden cubrir los requerimientos de hierro que tienen esos grupos (debido a baja ingesta o escasa biodisponibilidad del hierro en los alimentos).

La deficiencia de hierro da lugar a anemia, con la consiguiente reducción en la capacidad laboral y puede alterar la función inmune, complicaciones en el embarazo, alteración del estado cognitivo y desarrollo intelectual. Por todo ello, en muchos países se plantea la fortificación con hierro, pero debido a que también un aumento de hierro puede dar lugar a estados reactivos, esta suplementación debe ser restringida a los individuos que tengan deficiencia o están en una situación en que las necesidades estén aumentadas.

El aumento en el aporte de calcio tiene interés cuando el consumo de productos lácteos es escaso y tiene como objetivo la obtención de un pico de masa ósea máximo y con ello disminuir el riesgo de osteoporosis en las últimas etapas de la vida. Otros minerales que probablemente tienen un papel relevante en la prevención de masa ósea, son el magnesio, cobre, zinc y manganeso, pero todavía hacen falta un mayor número de estudios.

El aporte de algunos minerales, como son el potasio, el calcio y el magnesio, en cantidades superiores a las habituales en la dieta ha sido asociado con una disminución de la presión arterial. El aporte dietético de potasio se realiza fundamentalmente a partir de legumbres, verduras y frutas; el de calcio a partir de productos lácteos y pescados consumidos con el esqueleto; y el de magnesio a partir de verduras, frutos secos, etc. Entre los mecanismos por los que el potasio podría disminuir la presión arterial y por tanto el riesgo de enfermedades cardiovasculares, destaca el de su capacidad para potenciar la actividad natriurética. En cambio no hay explicaciones plausibles para los posibles efectos antihipertensivos de la suplementación de calcio o de magnesio. El efecto de otros componentes de la dieta activos frente al riesgo de enfermedad cardiovascular como son los ácidos grasos poliinsaturados se expone en el capítulo correspondiente.

El aporte de yodo para prevenir el bocio es algo habitual en muchos países en los que el contenido de sus suelos en yodo es bajo o tienen un consumo preferente de hortalizas con elevado contenido en sustancias bociogénicas (ej. algunas crucíferas). La sal yodada se puede considerar probablemente como el primer alimento funcional.

9.2.1. Interacción vitaminas-minerales

Un aspecto importante a considerar ante un aumento en la ingesta de minerales y vitaminas son las interacciones entre ambos ya que el equilibrio entre micronutrientes está controlado por el organismo. Los minerales que son similares desde el punto de vista químico interaccionan entre sí y si se produce un aumento en la ingesta de un mineral, puede bloquearse la absorción, transporte o función bioquímica de otro. Un ejemplo a destacar es con la

suplementación de zinc a dosis elevadas que puede producir deficiencia de cobre (probablemente debido a que el zinc estimula la producción de una proteína que capta el cobre en las células intestinales y hace que esté menos disponible para ser absorbido). Por otra parte, es importante recordar que la deficiencia de un mineral esencial puede limitar la utilización o retención de otros nutrientes. Así, un estatus en vitamina D adecuado es necesario para la adecuada absorción y metabolismo del calcio; la vitamina A se necesita para la movilización del hierro de los depósitos y el zinc es necesario para movilizar la vitamina A del hígado. La suplementación con yodo puede no corregir la deficiencia de yodo si coexiste una deficiencia en hierro. El cobre juega un papel importante en el metabolismo del hierro y una deficiencia de cobre da lugar a anemia y acumulación de hierro en el hígado. Finalmente, podemos citar el conocido ejemplo de la vitamina C como promotor de la absorción de hierro no-hemo.



9.3. Carotenoides

Los carotenoides son un grupo de pigmentos vegetales liposolubles presentes en el organismo humano, el cual no los sintetiza, por lo que se obtienen a través de la dieta, fundamentalmente a partir de frutas y hortalizas. En nuestra dieta habitual están presentes entre 40- 50 carotenoides, disponibles para ser absorbidos, metabolizados o utilizados por el organismo humano. En sangre solo se determinan los seis mayoritarios, tres con actividad provitamínica A (β -caroteno, α -caroteno y β -criptoxantina), y otros tres sin dicha actividad (luteína, zeaxantina y licopeno). Desde un punto de vista nutricional y fisiológico, el interés de los carotenoides se centró clásicamente en aquellos con actividad provitamínica A, sobre todo en el β -caroteno. Sin embargo en las últimas tres décadas ha aumentado considerablemente el conocimiento sobre otro tipo de actividades biológicas, como son la antioxidante o la potenciación de la función inmune, la modulación de la transcripción génica y papel en la función visual, así como también sobre las asociaciones inversas mostradas por estudios epidemiológicos en relación con la incidencia de ciertas enfermedades, sobre todo con cáncer, cardiovasculares, cataratas y más recientemente con la degeneración macular. A este respecto, no hay que olvidar que muchas de estas actividades biológicas pueden conllevar la interacción entre múltiples compuestos y mecanismos implicados que pueden ser tanto sinérgicos como antagónicos.

El β -caroteno y la luteína son los carotenoides más ampliamente distribuidos en frutas y hortalizas. Se utilizan como aditivos alimentarios (colorantes). La ingesta media de carotenoides en la población española, a partir de frutas y hortalizas frescas, es de alrededor de 3,5 mg/p/día, correspondiendo 1 mg β -caroteno /persona/día, entre 0,6- 2,5 mg/p/d licopeno (con marcada variación estacional), 0,5 mg luteína/p/día y 0,1 mg zeaxantina/p/d. Los carotenoides en plasma reflejan, al menos de forma cualitativa el patrón de ingesta de las poblaciones. La concentración media en suero de los seis carotenoides mayoritarios es de alrededor de 65 μ g/dl. Los niveles de carotenemia están parcialmente condicionados a la concentración de lípidos circulantes y no suelen sobrepasar los 300 μ g/dl en sujetos normolipémicos. Un aporte excesivo de carotenoides a partir de la ingesta puede dar lugar a carotenodermia (coloración amarillenta de las palmas de las manos y las plantas de los pies), que es reversible tras la disminución del aporte.

El β -caroteno es el carotenóide que se utilizó primero en estudios de intervención en humanos en base a la consistencia de los resultados previos en muy diversos tipos de estudios (epidemiológicos, experimentales *in vitro*, en animales). El objetivo de prevenir o tratar la deficiencia en vitamina A es logrado con el uso de β -caroteno, pero en cuanto a la prevención de diversos cánceres y

enfermedad cardiovascular, los resultados, en general, no sólo no confirmaron las expectativas de efectos beneficiosos, sino que se asociaron a un importante aumento de incidencia de cáncer de pulmón, enfermedad cardiovascular y mortalidad total.

Los estudios de intervención utilizando β -caroteno sólo o en combinación con vitaminas y minerales a dosis muy superiores a las habituales en la dieta, con una duración en general superior a los cinco años, han mostrado en general resultados desalentadores, excepto en el de Linxian (China), realizado en personas con desnutrición marginal donde (15 mg/d durante años) disminuyó la incidencia de cáncer de esófago. En el estudio ATBC (Alpha-tocopherol and beta-carotene trial) en Finlandia y en el CARET en EEUU, realizado en población de riesgo (fumadores o trabajadores con asbestos), hubo un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón (20-30 mg/d respectivamente, durante años). Sin embargo, en un cuarto ensayo, el Physicians' Health Study, en un grupo de población de bajo riesgo, la suplementación con una cantidad similar de β -caroteno al día, durante doce años no se asoció con una mayor incidencia de cáncer ni ningún otro efecto beneficioso. Un estudio más reciente, el SUVIMAX, en población francesa (sin riesgo definido) aportando una dosis de diversos micronutrientes en cantidades más cercanas a las aportadas por la dieta, tampoco ha mostrado importantes beneficios en la prevención de enfermedades.

Según el Institute of Medicine de EEUU, en base a la experiencia de la utilización de suplementos de β -caroteno que no han mostrado ningún beneficio en la prevención de la mayoría de las enfermedades crónicas (cáncer de pulmón y de enfermedad cardiovascular) y sin embargo, puede provocar daños en ciertos subgrupos de población (ej. en fumadores), su consumo en forma de suplementos no es aconsejable, excepto si se utiliza para la prevención de deficiencia de vitamina A en grupos de riesgo. Los carotenoides se consideran componentes importantes de la red antioxidante de nuestro organismo, pero todavía no hay suficientes pruebas que permitan establecer recomendaciones de ingesta como componente aislado para prevención de enfermedades, excepto para la deficiencia de vitamina A. En cambio, sí se recomienda el aumento en el consumo de los alimentos que lo contienen en mayor cantidad, en general frutas y hortalizas.

Posteriormente han tomado protagonismo los carotenoides sin actividad provitamínica A: licopeno, luteína y zeaxantina, en relación, el primero con cáncer de próstata (a partir de un estudio epidemiológico publicado en 1995) y enfermedad vascular (sobre todo desde el año 2000), y luteína y zeaxantina, desde hace un par de décadas, con relación a la retina y función visual.

La luteína junto con zeaxantina son selectivamente acumulados en la retina, dando lugar al color amarillo de la mácula (pigmento macular), donde los demás carotenoides circulantes en sangre apenas se detectan.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado cómo la luteína (cuantificada, en general, junto con zeaxantina) en suero y en ingesta está específicamente asociada de forma inversa con un menor riesgo de enfermedades oftalmológicas asociadas al envejecimiento, como las cataratas y la degeneración macular, enfermedades que constituyen un importante problema de salud pública, ya que provocan una disminución en la calidad de vida en personas de edad avanzada. Epidemiológicamente, en el estudio EDCC publicado en 1994, la cantidad de luteína y zeaxantina asociadas a menor riesgo de estas enfermedades fue de 5 - 6 mg / día.

La actividad biológica de la luteína en la retina puede deberse a dos mecanismos (no excluyentes): como filtro de luz, reduciendo el efecto oxidativo de la luz azul y como antioxidante, limitando el estrés oxidativo resultante del metabolismo y de la luz (esto se produciría mediante transferencia de energía a través de los dobles enlaces conjugados de su molécula o bien por reacción con los radicales peroxilo implicados en la peroxidación).

En humanos, se ha observado mediante diferentes protocolos de intervención en sujetos control que, paralelamente al aumento de luteína en sangre, aumenta la densidad del pigmento macular, tanto mediante la dieta (ej. consumo de 60 g espinacas / día, 150 g maíz / día) como con suplementos de luteína (2,4 a 30 mg/día). Esto se produce a la vez que se presenta una mejoría en los indicadores clínicos relacionados con la enfermedad (agudeza visual) y en un período de tiempo similar (2-3 meses de intervención).

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las enfermedades para las que hay interesantes expectativas de mejora en relación con algunos compuestos presentes en la dieta. A principios de la década de los 90 se inició el primer estudio de intervención a gran escala, el estudio AREDS (Age-Related Eye Disease Study), diseñado para valorar los efectos de suplementos nutricionales (β -caroteno, vitaminas C, E, zinc y cobre) sobre su progresión y síntomas (ej. pérdida de agudeza visual). Actualmente está en curso un nuevo estudio AREDS en el cual se incluye luteína, no disponible en 1992 cuando se inició el primer estudio. En 2004 se publicaron los resultados de un estudio con luteína (10 mg/día, 1 año) en sujetos con DMAE (estudio LAST), obteniendo un aumento en la densidad del pigmento macular, así como una mejoría en la agudeza visual, sensibilidad al contraste y recuperación tras pruebas de deslumbramiento.

En nuestra opinión respecto a la luteína y en base a la gran información generada en los últimos años por distintos grupos de investigación (contenido en alimentos y en suero, estudios epidemiológicos e in vitro, estudios de intervención en sujetos control y en pacientes con diversos objetivos), se podría considerar como deseable, y alcanzable mediante dieta, la concentración de luteína en suero en el rango 0,6 - 1,05 µmol/l, en relación con un efecto beneficioso sobre la función visual. En concentraciones por encima de 1,05 µmol/l se ha descrito la presencia de ésteres de luteína en suero, reversibles tras disminuir su aporte y cuyo significado clínico y fisiológico es desconocido.

El licopeno es un caroteno acíclico, responsable del color rojo del tomate y sus derivados. Estos productos aportan más del 80% del licopeno de la dieta aunque otras fuentes importantes incluyen la sandía o la papaya. El contenido de licopeno en los alimentos varía mucho según, por ejemplo, la variedad y el grado de madurez del alimento. El licopeno en los alimentos se encuentra en forma predominante trans- y sin embargo en suero está como isómeros trans- y cis- (9-cis, 13-cis y 15-cis) casi en iguales proporciones. El licopeno está todavía poco estudiado en relación con sus funciones o actividades en el organismo humano. La cuestión del significado funcional de la distribución del licopeno en el organismo está todavía por contestar, pero es interesante el hecho de que predomine en testículos y adrenales, donde constituye entre el 60 - 80% de todos los carotenoides y que en testículo el licopeno está presente en concentraciones entre 3 y 5 veces mayores en la forma all-trans que en la forma cis- (a diferencia de su distribución en sangre y otros tejidos, donde estas formas isómeras son casi proporcionales).

El licopeno presenta una fuerte actividad como antioxidante, en la comunicación intercelular, etc, y existen pruebas epidemiológicas y experimentales a favor de un papel protector del licopeno frente al cáncer de próstata, la enfermedad cardiovascular, la exposición a la luz ultravioleta y al humo del tabaco, pero en general se requieren más estudios al respecto.

En relación con el cáncer de próstata, a partir de 1995, se observó una interesante asociación inversa entre la ingesta de tomate (y derivados) y el riesgo de cáncer de próstata. En el estudio prospectivo de mayor envergadura se asoció el consumo de 2-4 porciones de salsa de tomate a la semana con una disminución del 35% en la reducción de cáncer de próstata (total) y una reducción del 50% en la de cáncer de próstata avanzado (extraprostático). Por otra parte, en el mayor estudio de este tipo basado en plasma se obtuvieron similares reducciones de riesgo para el cáncer de próstata total y avanzado cuando se enfrentaron los quintiles superior e inferior de licopeno. Sin

embargo, otros estudios sobre la relación entre consumo de tomate y de licopeno (mediante cuestionario de ingesta o niveles en suero) y cáncer de próstata han mostrado resultados desiguales, por lo que todavía se requieren más estudios para establecer en qué cantidad la ingesta de licopeno favorecería a una población de riesgo todavía por caracterizar de forma clara.

9.4. Esteroles vegetales

Los fitoesteroles (esteroles de origen vegetal) se asemejan al colesterol tanto en estructura (núcleo esteorideo, grupo OH en C3-β y doble enlace en C5-6) como en función (estabilización de la bicapa de fosfolípidos en las membranas), aunque se diferencian de este en la cadena lateral presentando 1-2 carbonos más. Se han descrito más de 250 fitoesteroles y compuestos relacionados, aunque en plantas los más representativos son el sitosterol (el más abundante), stigmasterol y campesterol. También se encuentran pequeñas cantidades de los correspondientes esteroles saturados (estanoles) como el sitostanol y campestanol.

Los aceites vegetales y derivados constituyen una buena fuente de ésteres de fitoesteroles, seguido de los cereales y derivados, los frutos secos y las hortalizas. En humanos, la ingesta habitual puede variar entre 140-400 mg/día (hasta 1 g/día en vegetarianos), variando la contribución relativa de cada esterol según los alimentos consumidos, mientras que la ingesta de estanoles se estima en un 10% de la cantidad total de esteroles.

En humanos, los fitoesteroles (p.ej. sitosterol, campesterol) pueden ser absorbidos aunque en baja proporción (<6%), mientras que en el caso de los correspondientes estanoles (sitostanol, campestanol), la absorción se reduce un 90% (<0,05%). Los fitoesteroles pueden ser parcialmente metabolizados (ej oxisteroles) y dichos metabolitos se han encontrado en heces y, en menor medida, en sangre.

El interés por los esteroles, y estanoles, deriva del hecho de que son capaces de reducir los niveles de colesterol total y cLDL en plasma y por tanto, dada la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, su uso potencial como producto dietético funcional en sujetos con hipercolesterolemia moderada. De hecho, esteroles aislados de plantas han sido suministrados con este objetivo en pacientes hipercolesterolemicos desde los años 1950. Estas preparaciones de fitoesteroles no eran uniformes y provenían de distintas fuentes, aunque los resultados eran igualmente efectivos. Más recientemente, la incorporación de ésteres de estanoles en margarinas se encuentra entre los primeros ejemplos de Alimentos Funcionales con un consistente efecto reductor sobre los niveles de colesterol y cLDL en sangre.

Distintos estudios han demostrado que los esteroles/estanoles vegetales reducen la absorción intestinal de colesterol al desplazar a éste durante la incorporación en micelas a nivel intestinal, aumentando su excreción en heces, provocando un menor aporte de colesterol exógeno lo que, a su vez, aumenta la expresión de receptores LDL. Este mecanismo implica que los esteroles vegetales deberían consumirse con cada comida que aportara colesterol para maximizar su efecto. No obstante, algunos estudios han mostrado que el efecto reductor sobre el colesterol sanguíneo es similar independientemente de si la dosis (2,5 g/día) se consume en una sola toma o repartida entre las tres comidas. Asimismo, estudios recientes sugieren mecanismos adicionales por los cuales los esteroles vegetales pueden influenciar el metabolismo del colesterol dentro de los enterocitos. Más aún, teniendo en cuenta los distintos mecanismos implicados en el metabolismo del colesterol, este efecto es independiente del ejercicio por las estatinas (inhibición de la síntesis endógena de colesterol) y así, distintos estudios han señalado el efecto aditivo de ambos abordajes.

Actualmente, las preparaciones de fitosteroles son homogéneas y la dosis está controlada. Los estudios en humanos señalan que, a ingestas recomendadas de 2- 2,5 g/día, los productos enriquecidos con ésteres de esteroles/estanoles reducen los niveles plasmáticos de LDL colesterol en un 10-14% sin detectar efectos secundarios relevantes. En este sentido, de acuerdo con el reglamento (CE) nº 608/2004 de la Comisión de las Comunidades Europeas (de 31 de marzo de 2004, relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos), indicó a través de su Comité Científico de la Alimentación Humana, que no existen pruebas de que los consumos superiores a 3 g/día produzcan beneficios adicionales y que, puesto que una ingesta elevada puede producir efectos indeseados, es prudente evitar las ingestas de esteroles vegetales superiores a 3 g/día. Sin embargo, también existen pruebas consistentes de que los esteroles/estanoles vegetales reducen los niveles plasmáticos de otros micronutrientes liposolubles (ej. carotenoides y vitamina E, por lo que se recomienda utilizar con dieta rica en vegetales), cambios que son más pronunciados cuando los esteroles

se consumen 3 veces /día. Asimismo, la concentración de fitosteroles en sangre es baja y refleja su ingesta en la dieta. Aunque el significado fisiológico o patológico de estas concentraciones se desconoce, se sabe que la sitosterolemia (enfermedad hereditaria recesiva) se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria isquémica.

9.5. Compuestos fenólicos / polifenoles

Los polifenoles constituyen una familia enorme de sustancias químicas con más de 8.000 compuestos descritos. Aunque el grupo fenólico hidrófobo es común a todos, la glicosilación con azúcares como glucosa, ramnosa, galactosa y arabinosa les hace solubles en agua. Se reconocen más de 10 grupos de compuestos fenólicos aunque la mayoría de los polifenoles en alimentos de origen vegetal son fenoles simples y flavonoides.

Distintos alimentos y bebidas ricas en fenoles se han asociado con un menor riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento en distintos estudios epidemiológicos, aunque es difícil que este tipo de estudios no estén sesgados debido al gran número de compuestos potenciales implicados y al hecho de que el contenido de polifenoles en la mayoría de alimentos no está bien establecido.

Los polifenoles tienen una importante actividad antioxidante in vitro y, dado la existencia de pruebas que indican que un elevado daño oxidativo se asocia y puede contribuir al desarrollo de las principales enfermedades relacionadas con la edad, se han atribuido de forma lógica a la actividad antioxidante los potenciales efectos protectores de los fenoles. Sin embargo, existen varias cuestiones a considerar. Primero, los efectos protectores de los alimentos ricos en, por ejemplo, flavonoides, no son necesariamente iguales que los efectos protectores de los flavonoides aislados. Asimismo, aunque los flavonoides son absorbidos, sus concentraciones en plasma son bajas, en parte debido al extenso metabolismo en tejidos y a las bacterias del colon, de forma que es difícil predecir si estas concentraciones en tejidos son suficientes como para ejercer dicha actividad y tener relevancia fisiológica. Por otro lado, los polifenoles son moléculas complejas y, probablemente, presentan múltiples y distintas actividades biológicas tales



como inhibición de enzimas (ej. telomerasa, ciclooxigenasas y lipooxigenasas), disminución de la enzima conversora de angiotensina, implicación en vías de transducción de señales o alteración de la función plaquetaria (efecto anti-trombótico). Por último, los flavonoides son esencialmente xenobióticos y se han descrito efectos citotóxicos tanto *in vitro* como *in vivo* aunque, de nuevo, su relevancia fisiológica se desconoce.

La quercetina es el flavonoide predominante en la dieta (frutas, hortalizas, frutos secos, semillas). Aunque la evidencia epidemiológica asocia la ingesta de quercetina con un efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares, dos estudios de intervención no encontraron efectos beneficiosos sobre la agregación plaquetaria, lípidos en plasma, tromboxano B₂ y presión arterial a pesar de aumentar hasta 23 veces los niveles de quercetina en plasma.

Otros estudios han asociado la ingesta de isoflavonas (ej. genisteína, daidzeína) y lignanos con un efecto protector frente al cáncer de mama, efecto que probablemente se deba a la actividad fitoestrogénica (fitoestrógenos) y que es distinta de los mecanismos quimioprotectores de otros polifenoles. Estos compuestos son similares a los estrógenos y se cree que se unen a receptores de estrógenos aunque, sorprendentemente, estos compuestos actúan tanto como agonistas como antagonistas, estimulando respuestas estrogénicas y antiestrogénicas. La evidencia actual sugiere que los fitoestrógenos pueden jugar un papel significativo en la prevención de ciertos tipos de cáncer (mama, próstata, colon, y otros), además de en la enfermedad cardiovascular, la menopausia y la osteoporosis. Aunque estos efectos se consideran protectores, se han descrito algunos efectos potencialmente adversos (ej. estimulación por genisteína del crecimiento de células de cáncer de mama dependientes de estrógenos). Cabe destacar, no obstante, que estos efectos, positivos y negativos, se han observado a niveles muy altos de ingesta improbables de alcanzar a través del consumo de alimentos con fitoestrógenos. En cualquier caso, el impacto de otros factores como la biodisponibilidad, la duración de la exposición y la potencial influencia de otros componentes de la dieta es incierto.

Los isoflavonoides también son los fitoestrógenos más estudiados en relación con enfermedad cardiovascular, especialmente utilizando soja y derivados como fuentes más importantes de estos compuestos. Un meta-análisis de 38 estudios clínicos concluyó una reducción del 9% y del 13% en los niveles de colesterol total y LDL, respectivamente, asociado con un consumo de aproximadamente 47g de soja. Aunque los compuestos responsables de la proteína de soja fueron genisteína y daidzeína, otros estudios utilizando suplementos de uno o ambos compuestos

han mostrado efectos contradictorios en sujetos normo-colesterolémicos o en mujeres post-menopáusicas. Cabe resaltar que la biodisponibilidad de las isoflavonas depende de la actividad de la microflora intestinal, lo que puede explicar la discrepancia de resultados.

Por otro lado, la mayoría de los flavonoides provocan efectos vasodilatadores en grado variable según su estructura química (ej. flavonoles > isoflavonas > flavanonas). Más interesante resulta, sin embargo, la observación de que al comparar la quercetina y sus metabolitos plasmáticos, la actividad vasodilatadora de los metabolitos es similar o mayor que la del compuesto original (al contrario que lo descrito para la actividad antioxidante), lo que es importante puesto que los flavonoides presentan un importante fenómeno de primer paso por lo que sus propiedades *in vitro* pueden no coincidir los efectos *in vivo*.

Más recientemente, el consumo de alcohol, especialmente en forma de vino tinto, también se ha asociado negativamente con mortalidad por enfermedad coronaria isquémica. El vino tinto es una fuente importante de otro polifenol, resveratrol, el cual se encuentra principalmente en la piel de la uva y otras plantas, y que se piensa es el responsable de los efectos cardioprotectores asociados con el consumo moderado de vino. Las pruebas disponibles sugieren que el resveratrol puede ejercer sus efectos a través de distintos mecanismos (antioxidante, agregación plaquetaria, transcripción génica), algunos de manera dosis-dependiente, y también se le ha clasificado como fitoestrógeno dado que es un agonista parcial del receptor de estrógenos.

El té también contiene una gran variedad de polifenoles (epicatequinas, epigalocatequinas, flavonoles, teaflavinas y tearubiginas) que pueden conferir un efecto cardioprotector. Sin embargo, la evidencia epidemiológica disponible en relación con el consumo frecuente de té y enfermedad isquémica coronaria no es concluyente. En algunos ensayos, pero no en todos, los polifenoles del té han mostrado un efecto protector frente a la peroxidación lipídica en LDL y parece que el consumo de té verde y negro disminuye la agregación plaquetaria aunque no tiene efecto sobre la hemostasis. Los efectos quimiopreventivos en humanos tampoco están claros. Aunque el consumo de té se ha asociado con menor riesgo de cáncer de pulmón, colon e hígado, otros estudios no han observado ningún efecto sobre el riesgo de cáncer (cualquier localización).

A pesar del enorme interés en los flavonoides y otros compuestos fenólicos como componentes potencialmente protectores frente al desarrollo de enfermedades en humanos, la contribución real de estos compuestos en el mantenimiento de la salud y los mecanismos subyacentes

siguen sin esclarecerse. Muchos de los polifenoles no cumplen los criterios para una primera evaluación de su eficacia quimiopreventiva y el contenido en polifenoles en la mayoría de los alimentos de origen vegetal no está caracterizado. Los efectos antioxidantes a nivel sistémico frecuentemente propuestos no se apoyan en evidencias *in vivo* consistentes y fuertes y se debería prestar más atención a los posibles efectos de estos compuestos y sus metabolitos a nivel gastrointestinal y en otros tejidos así como a los productos del metabolismo microbiano colónico que son absorbidos.

9.6. Ácido linoleico conjugado

Se conoce como ácido linoleico conjugado (CLA, de sus siglas en inglés) a una serie de isómeros del ácido linoleico que tienen los dobles enlaces en posición conjugada. Hay más de 28 tipos de CLA diferentes, aunque el que se encuentra de forma más frecuente (representa más del 80% del CLA en la dieta) en los productos lácteos y cárnicos es el CLA 9-cis,11-trans- 18:2. Esta forma del CLA se produce en gran medida por hidrogenación bacteriana en el rumen de animales rumiantes. El CLA también puede producirse en los procesos de hidrogenación parcial que se utilizan en la industria alimentaria para la elaboración de "shortenings" (ej. margarinas).

Los estudios con CLA comenzaron en 1987, cuando una mezcla de isómeros obtenida de vaca (a la parrilla) demostró ser un anticarcinógeno en ratones y desde entonces una gran cantidad de efectos beneficiosos para la salud están siendo atribuidos a mezclas de CLA y más recientemente a las principales isoformas individuales.

La mayoría de estudios se han realizado en modelos animales, tanto sobre efectos en composición corporal (ej. pérdida de grasa, ganancia de masa magra), como sobre inhibición de cáncer y disminución de enfermedad cardiovascular, sensibilidad a la insulina, diabetes y función inmune. Estos estudios indican que existen diferencias entre las especies de mamíferos respecto a su respuesta a los CLA, siendo la más sensible el ratón. Algunos de los mecanismos propuestos para explicar este efecto son: aumento de la termogénesis, disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa y de la lipogénesis, aumento de la lipólisis y de la oxidación de ácidos grasos, disminución de la diferenciación de los pre-adipocitos y estimulación de la apoptosis. Algunos de los efectos observados en animales se pueden también referir a humanos, en concreto, la reducción de la obesidad (disminución del depósito graso) y el efecto inmunomodulador (la inhibición de la inflamación producida por citoquinas y el aumento en la formación de anticuerpos).

Los estudios llevados a cabo en humanos son más escasos y no tan concluyentes como los obtenidos en las distintas especies animales estudiadas. En estos estudios se han ensayado mezclas de isómeros del CLA de diferente composición, a dosis comprendidas entre 1,4 y 6,8 g/d, con una duración entre 4 y 13 semanas por término medio (están descritos uno de 6 meses y otro de un año), en los que participaron personas con peso normal, sobrepeso y obesidad. En general, los resultados refieren una reducción de la grasa corporal entre el 2 y 22%, sin mostrar un efecto dosis respuesta (aunque en general si el estudio dura menos de 12 semanas, no hay efecto).

Respecto a los efectos nocivos en animales producidos por la ingesta de CLA están bien documentados en ratones y parecen deberse sobre todo al isómero 10-trans, 12-cis. En humanos se han sugerido efectos no deseables debidos a un aumento en productos de oxidación lipídica (isoprostanos) tras la ingestión de CLA 10-trans, 12-cis, pero está escasamente documentado. En general, en humanos no se han descrito efectos adversos considerables, aunque se puede reseñar el estudio en humanos en el cual tras la administración de 3,4 g/día de trans-10.cis-12 CLA (75% de pureza) durante 12 semanas se produjo una disminución de la sensibilidad a la insulina.

Aunque la ingesta de CLA en la dieta es bastante difícil de estimar, hay datos respecto a la ingesta media estimada en australianos, desde cantidades no apreciables hasta 1.500 mg/día, en el Reino Unido entre 400 y 600 mg/ día, en población norteamericana entre 150 - 200 mg/día y en población europea entre 350-430 mg/día. Esta ingesta de CLA es bastante inferior a los 3-6 g/día que según los ensayos realizados hasta la fecha parecen constituir el nivel al cual se pueden esperar beneficios para la salud. Esta cantidad se podría lograr bien a través de un aporte de leche y productos lácteos con un mayor contenido de CLA (obtenido mediante manipulación de la alimentación de los animales) o bien mediante productos enriquecidos, como suplementos o mediante Alimentos Funcionales.

El papel de estos ácidos grasos en relación con la salud debe ser más estudiado mediante estudios clínicos en humanos para un mejor conocimiento de los efectos de los CLA sobre la pérdida de peso y otros aspectos sobre la salud, ya que los CLA constituyen un área de investigación en la cual se debería avanzar con cautela hasta que los efectos individuales de los dos principales isómeros de CLA (identificar mezclas de isómeros y dosis) y sus posibles interacciones se caractericen adecuadamente.

9.7. Glucosinolatos

Los glucosinolatos comprenden un gran grupo de compuestos que contienen azufre y que se presentan en productos vegetales de gran interés económico (crucíferas del género Brassica; coliflor, repollo, brécol, coles de Bruselas, etc). Aunque estos alimentos contienen distintos compuestos bioactivos, incluyendo bioflavonoides, selenio y vitamina C, son los glucosinolatos los componentes que han atraído más atención debido a su marcada capacidad quimiopreventiva en animales y cultivos celulares humanos.

Los glucosinolatos son compuestos químicamente bien definidos, habiéndose caracterizado más de 120 componentes. Estos compuestos no son activos en el animal que los consume hasta que son enzimáticamente hidrolizados a los correspondientes isotiocianatos por un enzima endógeno (mirosinasa) la cual se libera de las células vegetales durante la recolección, el procesamiento y la masticación del alimento. No obstante, la captación de isotiocianatos se reduce marcadamente cuando se cocinan los alimentos debido a la inactivación de la mirosinasa.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que los isotiocianatos afectan muchas de las etapas involucradas en el desarrollo del cáncer, incluyendo la modulación de enzimas detoxificantes de fase I y II, modulación de señalización celular, inducción de apoptosis, control del ciclo celular y reducción de la infección por Helicobacter.

Epidemiológicamente, el consumo de crucíferas muestra una protección más fuerte frente al cáncer que el de hortalizas en general y existen estudios de intervención con glucosinolatos en humanos aunque limitados y con poca información sobre biodisponibilidad y excreción. Aunque las pruebas sobre beneficios en la salud son relevantes y ya se ha iniciado el desarrollo de productos (existen variedades patentadas de coles de Bruselas con alto contenido en glucosinolatos), existen otros factores a tener en cuenta, en especial, que el contenido en glucosinolatos en la mayoría de las crucíferas es muy variable (hasta 10 veces entre variedades y teniendo un efecto mayor la recolección y el ambiente que la variedad en sí), lo que tiene un impacto importante sobre los efectos protectores / beneficiosos sobre la salud. Dado que el contenido y las formas de glucosinolatos en el alimento pueden variar tanto, puede ser muy difícil proporcionar un producto consistente y con características definidas.

9.8. Seleno-compuestos

Las formas predominantes de selenio en la naturaleza son las sales y el aminoácido selenocisteína. El contenido de selenio en alimentos se puede aumentar y varios tipos de alimentos (brécol, trigo, ajos, setas y algas) pueden acumular cantidades importantes aunque está por demostrar

que los alimentos puedan ser enriquecidos con cantidades consistentes y formas químicas de selenio biodisponible.

Hoy día, no obstante, el interés del selenio en nutrición no se centra en cubrir las necesidades sino en la suplementación en niveles de 3 - 6 veces las recomendaciones dado que existen pruebas que indican que tales ingestas se asocian con un efecto protector frente al cáncer (ej. próstata). La hipótesis subyacente a este efecto propone un modelo de varias etapas en el cual, cuando el selenio se consume en cantidades por encima de las recomendaciones, ejercería sus efectos a través de mecanismos diferentes como el control del ciclo celular, la apoptosis o la angiogénesis. Aunque la evidencia inicial es importante, así como a partir de ensayos clínicos, respecto al papel quimiopreventivo del selenio, el ensayo más grande y representativo todavía está en curso y no hay resultados disponibles.

9.9. Consideraciones finales

En el contexto de Alimentos Funcionales, no hay que olvidar que actualmente, tanto el contenido de determinados componentes en alimentos (ej. vitaminas, carotenoides, glucosinolatos) como su biodisponibilidad, se puede incrementar mediante prácticas agrícolas (ej. eligiendo variedades), biotecnológicas (ej. alimentos transgénicos) y de tecnología alimentaria (ej. optimizando condiciones de almacenamiento, maduración y procesos tecnológicos) y que dichos productos son distribuidos y comercializados, son de fácil acceso y asequibles por gran parte de la población (tabla 5). Un ejemplo de gran impacto en salud pública, ha sido la introducción de genes para la biosíntesis de carotenoides con actividad provitamínica A en arroz (*Golden rice*[®]) con el fin de luchar contra la deficiencia en vitamina A y es de esperar que se pueda incrementar el contenido en otros carotenoides con potencial interés para el hombre. Asimismo, además de los alimentos de nuevo diseño o aquellos enriquecidos en determinados componentes bioactivos, la optimización de las condiciones de almacenamiento, la utilización de tratamientos menos agresivos (alimentos mínimamente procesados) y tecnologías emergentes (ej. altas presiones, pulsos eléctricos), y las nuevas técnicas de embalaje (nuevos materiales, adición de antioxidantes), permitirán mantener el contenido de estos componentes o aumentar el tiempo de disponibilidad del alimento en las condiciones deseadas.

Para poder establecer una cierta causalidad entre un componente de la dieta y la etiología o desarrollo de enfermedades es necesario llevar a cabo diversos tipos de estudios que nos aporten información complementaria dentro de una cadena de sucesos en cuyo inicio se encuentra el alimento y al final la valoración del objetivo, clínico o de calidad de vida.

Tabla 5

Estrategias dietéticas para aumentar la ingesta de luteína

ESTRATEGIA	DIETA	APLICABILIDAD EQUILIBRADA	SEGURIDAD	COSTE
Fomentar el consumo de frutas y hortalizas ricas en luteína	Compatible	Salud pública	Sí	Bajo
Aumentar el contenido de luteína en los alimentos (métodos convencionales o biotecnología) "Biofortificación"	Compatible	Salud pública Grupos de riesgo	Sí	Medio/ bajo
Optimizar procesos industriales de procesamiento para aumentar la retención y biodisponibilidad de luteína.	Compatible	Salud pública	Sí	Bajo
Alimentos Funcionales (Fortificación, enriquecimiento, nuevos alimentos)	Compatible	Grupos de riesgo	Sí, en cantidades recomendadas	Bajo
Utilización de extractos naturales ricos en luteína o suplementos.	Compatible	Grupos de alto riesgo	Sí, en cantidades recomendadas	Bajo

Fuente: Granado et al. 2003.

En el caso de ciertas deficiencias nutricionales, es relativamente fácil determinar los factores causales de la misma y diseñar las correspondientes recomendaciones dietéticas, siendo posible medir directamente sus efectos a través de marcadores clínicos de diagnóstico. Pero esto no es tan fácil de determinar en relación con la mayoría de los micronutrientes o de otros componentes bioactivos, para la mayoría de los cuales hay pocas enfermedades curen-

ciales específicamente asociadas, pero muchas en las que están implicados, ya que actúan de forma interdependiente con el resto de los componentes de la dieta y también de forma variable según otras circunstancias relativas al sujeto o al medio ambiente. Para facilitar el conocimiento de la relación causa-efecto en el campo, es fundamental encontrar biomarcadores adecuados que tengan un cierto grado de predictibilidad asociado (tabla 6).



Tabla 6

Potenciales indicadores de exposición y efecto para distintos componentes bioactivos de la dieta

GRUPO/COMPONENTES	BIOMARCADOR (ES) DE EXPOSICIÓN	BIOMACADOR (ES) DE EFECTO
Vitaminas		
Vitamina A	Retinol sérico (solo fuera del control homeostático)	Test adaptación a oscuridad, Test de respuesta relativa, Citología por impresión conjuntival
Vitamina E	α-tocoferol en suero Excreción de metabolitos en orina (α- y γ-CEHC)	
Vitamina C	Ac. ascórbico en plasma/ leucocitos	Reducción excreción de isoprostanos en orina
Vitamina D	25-OH-vitamina D en suero	1, 25-di-OH-vitamina D en suero PTH Densidad ósea
Vitamina B ₆ Ac. fólico	Ac. fólico en sangre	Homocisteína en plasma
Minerales		
Yodo	Excreción de yodo en orina, Tamaño del tiroides	Hormonas tiroideas (TSH, T ₄ , T ₃)
Flúor	Efecto cariostático / Fluorosis	
Calcio		Contenido mineral y densidad mineral del hueso
Fósforo	Fósforo inorgánico en suero. Balance de fósforo	
Hierro	Ferritina en suero, Capacidad total de saturación de transferrina, Receptor soluble de transferrina,	Capacidad de trabajo físico, Desarrollo psicomotor, Función cognitiva
Zinc	Zinc en plasma	Actividad de enzimas zinc-dependientes (5'-nucleotidasa en plasma), Índices de status inmunológico
Selenio	Selenio en sangre, pelo, uñas y orina Niveles de selenoproteínas en sangre	Actividad selenoproteínas (ej. glutatióperoxidasa)
Otros componentes bioactivos		
Fitosteroles	Fitosterolemia	Colesterol total, LDLc, HDLc, TG
Carotenoides	Niveles individualizados (p.ej. luteína) en suero	Para luteína: Densidad pigmento macular y función visual
Fitoestrógenos	Metabolitos en orina Concentración en plasma (p.e. resveratrol)	Actividad / niveles hormonales
Flavonoides	Niveles en suero (metabolitos)	Agregación plaquetaria, TXB ₂ en plaquetas, Presión arterial
Ácido linoléico conjugado	Isómeros de ácidos grasos en plasma	Peso, composición corporal
Glucosinolatos	Isotiocinatos en plasma Excreción en orina	Cambios en actividad de enzimas / promotores génicos





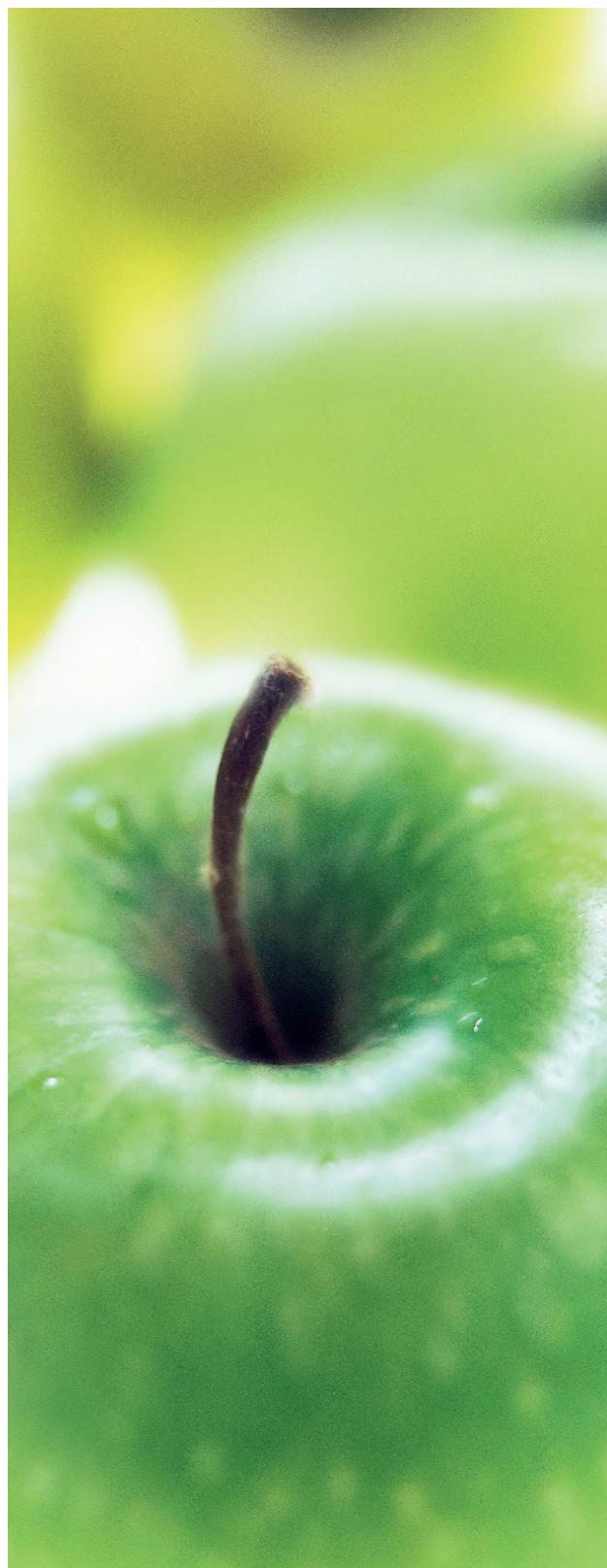
El consumo de Alimentos Funcionales de forma inadecuada junto con la utilización de suplementos de vitaminas y minerales, podría dar lugar a ingestas excesivas de algunas vitaminas con el consiguiente riesgo de toxicidad bien de forma directa o a través de alteraciones en las funciones de otros micronutrientes a distintos niveles metabólicos al interferir en su biodisponibilidad (a nivel de absorción, transporte, distribución en tejidos, mecanismos de acción,...). Esto último también puede aparecer a dosis no tan elevadas pero persistentes durante largos períodos de tiempo. No hay que olvidar que ninguna ingesta en exceso es buena y que para determinados nutrientes el rango entre el beneficio y el daño puede ser más bien estrecho.

El hecho de que los compuestos bioactivos se encuentren de forma natural en los alimentos no es sinónimo de seguridad cuando se consumen de forma aislada en cantidades demasiado elevadas y que desequilibren las concentraciones de otros componentes de la dieta. Es por ello que se llevan a cabo los métodos de valoración de riesgo y el establecimiento de niveles de ingesta seguros (niveles de ingesta máxima tolerable, UL) que no deben sobrepasarse. El riesgo de toxicidad no es igual para todo tipo de personas, puesto que dependerá de la situación fisiológica de quien las tome, la dosis, el tiempo de utilización, de interacciones con fármacos, etc.

El establecimiento de UL se basa en una evaluación utilizando un modelo de cuatro pasos propuesto por el National Research Council de EEUU. Este modelo es ampliamente utilizado en salud pública y en la toma de decisiones sobre reglamentación e incluye: la identificación del riesgo, la evaluación dosis-respuesta, evaluación de la exposición y la caracterización del riesgo. Por tanto, las UL no se aplican a individuos que están siendo tratados bajo supervisión médica o en estudios para establecer efectos protectores de dosis altas de ciertos nutrientes. Las ingestas entre las IDR y UL no comportan riesgo para la mayoría de los individuos.

9.10. Bibliografía recomendada

- ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004; 104: 814-826.
- Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concepts of functional foods in Europe: Consensus Document. *British Journal of Nutrition*. 1999; 81(suppl.1): S1-S27.
- Erna.org, European Responsible Nutrition Alliance. Brussels (Belgium): ERNA. (Acceso 20 diciembre de 2006). Disponible en: <http://www.erna.org>
- Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *British Journal of Nutrition*. 2003; 90: 487-502.
- Iom.edu, Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes (DRI). Washington (USA). (Actualizada en septiembre de 2007; acceso 20 de diciembre de 2006). Disponible en: <http://www.iom.edu/board.asp?id=3788>
- Kris Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *American Journal of Medicine*. 2002; 113: 71S-88S.
- Olmedilla B, Granado F, Blanco I. Carotenoides y salud humana. Madrid: Fundación Española de Nutrición (F.E.N.). Serie Informes (nº 11); 2001.
- Olmedilla B, Granado F, Herrero C. Dieta Mediterránea versus suplementación con micronutrientes: Pros y contras. *Revista Chilena de Nutrición*. 2001; 28 (2): 368-380.



- Wahle KWJ, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health?. Progress in Lipid Research. 2004; 43: 553-587.
- Watanabe S, Zho XG, Kimira M. Food safety and epidemiology: New database of functional food factors. BioFactors. 2004; 22: 213-219.
- WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 2003. WHO Technical Report Series: 916.



10. MENÚ DEPORTIVO

• **Marcela González-Gross.**

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Universidad Politécnica de Madrid.

• **Francisco Miguel Tobal.**

Escuela Profesional de Medicina de la Educación Física y el Deporte. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

• **Pere Pujol-Amat.**

Centro de Alto Rendimiento, Sant Cugat del Vallés, Barcelona.





10.1. Cambios metabólicos y fisiológicos inducidos por el entrenamiento. 10.2. Definición. 10.3. Prescripción de las ayudas ergogénicas. 10.4. Clasificación de las ayudas ergogénicas. 10.5. Descripción de las ayudas ergogénicas. 10.6. Alimentos Funcionales y nutracéuticos para el deportista. 10.7 Resumen. 10.8. Conclusión. 10.9. Bibliografía.

10. MENU DEPORTIVO

La práctica deportiva es uno de los cambios sociales más importantes del siglo XX. La revolución industrial del siglo XIX condicionó nuestro actual sistema de vida, en el que cada vez hay menos trabajos que requieren un esfuerzo físico (bien porque desaparecen o bien porque lo realizan las máquinas), lo que favorece la promoción de los actuales programas de actividad física y salud (realizados por la OMS y por los responsables de Sanidad de cada país) como una forma de vida saludable, a la vez que previenen enfermedades crónicas propias del mundo desarrollado, como las de índole cardiovascular o la obesidad.

Y es que el ejercicio físico, en general, y la práctica deportiva, en particular, son tan beneficiosas para la salud que, ajustadas a la edad y condición física de cada persona son capaces por sí mismas de influir decisivamente en la homeostasis del organismo.

Este es el caso del transporte de lipoproteínas de alta densidad (HDL), que aumentan considerablemente con el ejercicio físico lo que tiene efectos muy beneficiosos sobre la reducción del colesterol total en sangre. De hecho, los cardiólogos "recetan" el ejercicio físico regular y moderado como estrategia preventiva en la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Desde un punto de vista de la alimentación funcional hay que distinguir entre el deportista profesional y el aficionado. En este segundo caso, bastará mantener una dieta equilibrada y rica en frutas y verduras para mantener el equilibrio entre nutrientes y gasto energético.

La diferencia no está reñida con el equilibrio: es imprescindible que el deportista de alto nivel ingiera una dieta equilibrada, especialmente diseñada para cubrir su demanda de energía, nutrientes y agua. Para garantizar ese equilibrio puede ser necesario recurrir a suplementos. Pero no hay que olvidar que los suplementos dietéticos están diseñados para complementar una dieta equilibrada y sana, no para sustituirla.

Según los datos de García Ferrando del año 2000 sobre los Hábitos Deportivos de la Población Española, un 37% de los españoles practica deporte de forma regular (deporte amateur, deporte salud y deporte para todos). De este porcentaje, un 16% practica varios deportes (es decir, el 21% de la población restante practica un sólo deporte y el 63% no practica deporte).

Paralelamente al auge de la práctica deportiva recreacional, ha ido aumentando el número de deportistas profesionales y las exigencias en cuanto al nivel de resultados, por lo que es necesario optimizar cada uno de los factores que intervienen en la consecución de la máxima

performance deportiva, entre los que ocupa un lugar destacado el estado nutricional del deportista. No todos los deportistas y sus entrenadores dan la suficiente importancia a este aspecto dentro de su preparación.

De todos modos, existen una serie de estrategias que aparte de evitar lesiones, son indispensables para mantener salud correcta tanto en los profesionales como en los aficionados. En ambos casos, aunque más en el de los aficionados, hay dos aspectos que hay que tener en cuenta cuando se practica ejercicio físico ya sea en un gimnasio o cuando se realiza al aire libre: la hidratación y el descanso.

Con respecto a la hidratación, conviene señalar que todos los procesos metabólicos ocurren en un medio acuoso. Las células se adaptan a la presión osmótica externa a través de acumular iones inorgánicos de bajo peso molecular (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato) y electrolitos orgánicos. Tanto la actividad física como la exposición al calor aumentan la pérdida de agua, principalmente a través del sudor.

En esta situación, sobre todo si se realiza ejercicio aeróbico, lo recomendable es tomar una bebida isotónica –con electrolitos- antes, durante y después del ejercicio físico. En aquellos aficionados al ejercicio físico que hacen un trabajo intenso –más de hora y media por sesión- y que introducen en sus rutinas el trabajo con pesas, puede ser aconsejable aumentar la ingesta de hidratos de carbono un día antes de la sesión deportiva. Estos hidratos complejos en forma de pasta y/o arroz son los encargados de aportar los azúcares necesarios al músculo para reforzar su rendimiento. En cuanto a las proteínas y aminoácidos esenciales, pueden obtenerse de manera natural-funcional con la ingesta de carnes de pollo y pavo y atún, principalmente.

Cuando el ejercicio físico se realiza con la intención de perder peso lo recomendable es que las pautas nutricionales y deportivas sean revisadas por un médico –endocrinólogo, normalmente- con objeto de que la salud de quien hace la dieta no se resienta y se evite el llamado efecto "yo-yó" que ocurre cuando al poco de finalizar la dieta, el peso vuelve a subir incluso por encima del que se tenía de partida.

De todos modos, aunque algunos productos se venden en la actualidad como Alimentos Funcionales para deportistas, su actuación no ha sido aún demostrada y se necesitan más estudios para confirmar la mayoría de los resultados en relación con los beneficios y efectos secundarios de las ayudas ergogénicas nutricionales.

Así y todo, no cabe duda que la realidad es bien distinta. Hay muchos deportistas aficionados y profesionales que

utilizan ayudas ergogénicas. Por eso hoy la importancia de estas ayudas es indiscutible; es más, los conocimientos de sus efectos (sustancias a las que se atribuye un incremento de la resistencia, fuerza o rendimiento) han superado la barrera de lo estrictamente competitivo (deporte de elite y profesional), hasta utilizarse en todo tipo de actividad deportiva (deporte amateur, deporte para todos, deporte salud), llegando incluso a ser, para algunos, un elemento clave para la superación, en el ámbito laboral, de diferentes oposiciones, tales como las de Bomberos, Guardia Civil, Policía Local o Nacional.

Esto nos proporciona una nueva y clara dimensión social de hasta qué punto confiamos más en lo externo (sin que lo externo haya demostrado un claro efecto beneficioso sobre la actividad física, sino más bien un efecto placebo) que en las propias capacidades físicas que se deben desarrollar a base de entrenamiento para llegar a alcanzar el éxito. Hoy en día parece que sin ayudas ergogénicas no se puede lograr el objetivo establecido y deseado; es como si al ejercicio, al entrenamiento, al sacrificio, al afán de superación que supone la práctica deportiva regular le faltara algo para obtener el rendimiento físico óptimo; y éste algo es la ergogenia.

A las ayudas ergogénicas se las consideran sustancias que aumentan la capacidad de trabajo, por lo que el propósito de las mismas es mejorar tanto el rendimiento físico como su componente psíquico y/o psicológico. Para ello, se afirma que aumentan el tejido muscular, mejoran la resistencia física, facilitan el consumo de grasas, aumentan la fuerza, reducen la percepción de cansancio, entre otros. Tenemos que diferenciar claramente las ayudas ergogénicas nutricionales (en principio, todas ellas legales) de las demás, muchas de ellas ilegales. Nosotros nos vamos a centrar en este capítulo en las primeras. No obstante, es fundamental estar familiarizado con las ilegales, que se pueden consultar en la lista de sustancias prohibidas que actualiza todos los años la Agencia Mundial Anti-Dopaje (www.wada-ama.org). Esto en la Atención Primaria es esencial por varias razones. La primera, la más conocida, es por razones de salud, ya que muchas de estas sustancias, además del efecto ergogénico incluso reconocido, tienen unos efectos secundarios importantes, que inclinan la balanza riesgo/beneficio claramente hacia el primer elemento. Muchas de estas sustancias son en realidad ergolíticas (es decir, tienen un efecto perjudicial sobre el rendimiento) pero, además, hay que conocer que algunos de los medicamentos más comunes, como pueden ser los beta-bloqueantes para el tratamiento de la hipertensión, están prohibidos para determinados deportes y por lo tanto incluidos en la lista de sustancias dopantes. En especial si se trata de atletas de competición debemos ser muy cuidadosos a la hora de recetar determinados medicamentos y suplementos, ya



que con ello podemos estar perjudicando su carrera deportiva. En el caso de los suplementos debemos prestar especial atención a los excipientes, principios activos de plantas tropicales, etc. En el caso de que se considere imprescindible que un atleta ingiera una medicación incluida en la lista de sustancias prohibidas existe un protocolo de Exención por uso terapéutico (Therapeutic Use Exemption, TUE) que, una vez solicitado mediante los procedimientos establecidos, puede autorizar al deportista a tomar el medicamento que necesita.

No obstante, para muchas de las ayudas ergogénicas nutricionales no existe suficiente evidencia científica en cuanto a su uso. Aquí se pueden esgrimir varias razones. Para algunos compuestos no existen suficientes estudios científicos bien planteados, para otros no se puede descartar el efecto placebo. Especialmente en el deporte de alto rendimiento es muy difícil valorar el efecto de una ayuda ergogénica, pues en ocasiones se trata de cuantificar la mejora en milésimas de segundo o en milímetros. Puede darse el caso de que el margen de error propio del aparato o del método de investigación empleado sea superior a la posible mejora del rendimiento. Asimismo, la mayoría de los estudios se han realizado en el laboratorio y el rendimiento en el campo puede ser diferente. En los últimos años han aumentado los estudios que emulan lo mejor posible las condiciones reales en las que se desenvuelve el deportista durante el entrenamiento y la competición. Algunas voces autorizadas opinan que lo mejor es combinar ambos tipos de estudios: en el laboratorio, para un mejor control de la investigación y en el campo, para poder emular la realidad del deportista. Urge, pues, mejorar la calidad de la investigación existente en este campo para poder determinar con más exactitud las indicaciones y contraindicaciones de cada una de las sustancias utilizadas como ergogénicas y saber la verdadera relación de las mismas con el rendimiento físico. Para algunas de estas sustancias probablemente no se pueda establecer ninguna pauta de forma generalizada y se deberá actuar desde la propia experiencia clínica.

10.1. Cambios metabólicos y fisiológicos inducidos por el entrenamiento

Para una mayor comprensión de la necesidad de adaptación de la dieta y de la posibilidad de recurrir a la ingesta de ayudas ergogénicas, se deben conocer los cambios metabólicos y fisiológicos que la práctica regular de ejercicio físico ejerce sobre nuestro organismo. Algunos de los más relevantes se citan a continuación para una realización regular de ejercicio físico a una intensidad media (del 60-70% VO₂máx):

- Incremento de la masa libre de grasa (LBM) y reducción de los almacenes de grasa, por lo que aumenta el metabolismo basal.
- Modificación de los lípidos en circulación y los perfiles de lipoproteínas, aumentando la concentración de HDL (lipoproteína de alta densidad) y una disminución en la concentración de triglicéridos, colesterol total y LDL (lipoproteína de baja densidad), debido a un aumento del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos durante la realización del ejercicio.
- Disminución de la presión sanguínea.
- Modificación del metabolismo de los hidratos de carbono, aumentando la sensibilidad a la insulina en el músculo y la captación de glucosa, así como una mayor movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo y una capacidad más extensiva para oxidar ácidos grasos libres en el músculo. Aumento de la velocidad de resíntesis de glucógeno muscular tras su depleción.
- Expansión del volumen plasmático (anemia del deportista, especialmente el de resistencia), que puede ser la explicación para la depleción del hierro y de otros minerales.
- Hemólisis intravascular, que puede ser debida en parte al impacto repetido del pie con el suelo, especialmente en corredores, bailarinas y triatletas dependiendo del tipo de superficie, de la intensidad del impacto y la frecuencia de las sesiones.
- Adaptación bioquímica del metabolismo de diversos nutrientes: cobre, hierro y cinc.
- Pérdidas por el sudor de diversos nutrientes (además de sodio y cloro): hierro, cobre, cinc, nitrógeno, magnesio, potasio y calcio.
- Mayor eliminación urinaria de cromo, cinc y magnesio.

198

Todos estos cambios están influenciados por el tipo, frecuencia, intensidad y duración del ejercicio con las tendencias generales mencionadas asociadas a un ejercicio regular que excede del 60% VO₂máx.

10.2. Definición

Distintos autores han definido las ayudas ergogénicas de forma similar pero no igual, por lo que unificando el sentido de las mismas, podemos considerar las ayudas ergogénicas como la aplicación de cualquier procedimiento de tipo nutricional, físico, mecánico, psicológico o farmacológico, no nocivo, encaminado a mejorar el rendimiento físico de un deportista (soportar el esfuerzo y favorecer la recuperación) y que no estén incluidos en las listas de dopaje.

Esta definición lleva implícita la existencia de distintos tipos de ayudas ergogénicas. En este capítulo analizaremos sólo las ayudas que corresponden a las categorías nutricionales o dietéticas y farmacológicas; y de ellas, tan sólo aquellas legales e incluso recomendables a muchos tipos de población que practican deporte.

No obstante, hay que indicar que hay autores que en su clasificación y definición no diferencian entre ayudas lícitas e ilícitas, ergogénicas, ergolíticas o incluso muy perjudiciales para la salud, sino que simplemente se limitan a describirlas y citar sus ventajas e inconvenientes. Por tanto, el profesional sanitario debe ser muy crítico cuando se encuentre ante este tipo de literatura.

10.3. Prescripción de las ayudas ergogénicas

Actualmente se utilizan una amplia variedad de formas farmacéuticas para las ayudas ergogénicas (píldoras, polvos, bebidas y barritas). La elección de unas u otras dependerá como siempre de múltiples factores, desde la viabilidad del principio activo a criterios como el desplazamiento, el momento de la ingesta o el gusto personal del deportista. Tienen que estar obligatoriamente asociadas con la dieta y el deporte practicado, por lo que sería un error prescribir o consumirlas sin tener en cuenta ambos factores, ya que del conocimiento de los mismos es de donde surge el arte de la buena prescripción con el fin de optimizar el rendimiento y sin que estas ayudas supongan riesgos para la salud del deportista.

Para realizar una buena prescripción de las ayudas ergogénicas hay que tener en cuenta dos factores importantes:

- Los hábitos de alimentación y el tipo de dieta realizada (si se modifica y cómo se modifica la alimentación

en la competición con respecto a la del entrenamiento, número de ingestas/día, distribución de los alimentos en cada una de las ingestas, litros de agua/día, frecuencia con la que se toman cada uno de los alimentos, ayudas ergogénicas utilizadas).

- El tipo de deporte practicado del que, además, tendremos que saber lo siguiente: días a la semana de entrenamiento y competición, horas al día, tipo y planificación del entrenamiento realizado, hora a la que se entrena o compite. Los mismos datos tendríamos que obtener de cada uno de los deportes practicados por una persona, en el caso de que no se pratique un sólo deporte sino varios.

Una vez analizados estos dos factores, las ayudas ergogénicas en el deportista se pueden utilizar en los siguientes casos:

- Equilibrar (enriquecer o complementar) el aporte nutricional de los alimentos que ingerimos en la dieta.



- Asegurar el aporte de elementos esenciales en la dieta.
- Restituir los nutrientes que se ven alterados o destruidos por malos hábitos alimenticios, el consumo de alcohol, el tabaco, la utilización de fármacos y la polución.
- Mejorar la respuesta del organismo ante procesos de alergias y estados de estrés psíquico y físico producidos por el entrenamiento y la competición.
- Ayudar a reducir los síntomas y riesgos asociados con los niveles altos de radicales libres que se generan durante el ejercicio, protegerse de enfermedades relacionadas con la edad y retraso de los efectos del envejecimiento. Esta ayuda la realizamos mediante la prescripción de suplementos antioxidantes.
- Cubrir las mayores necesidades nutricionales que se producen en el deporte como consecuencia del mayor desgaste físico y favorecer con ello un mejor rendimiento.

La combinación de suplementos dietéticos (contienen nutrientes en cantidades similares a las recomendaciones diarias y en proporciones similares a las que se encuentran en los alimentos) y ayudas ergogénicas (las dosis de nutrientes que se prescriben son más elevadas que las cantidades diarias recomendadas), tiene un amplio espectro de posibilidades en el mundo del deporte. Estas posibilidades ya se establecieron en el I Congreso Mundial de Nutrición Deportiva celebrado en Barcelona en 1992, siendo las más representativas las siguientes:

- En actividades prolongadas en el tiempo.
- Requerimientos nutricionales entre los entrenamientos.
- Facilitar la recuperación.
- Equilibrar el sistema hidroelectrolítico y de termorregulación.
- Adaptar el somatotipo a los requerimientos del deporte practicado.
- Adaptar las dietas a las necesidades de la competición (dietas pre, peri y post competición).

10.4. Clasificación de las ayudas ergogénicas

Como ya se ha comentado anteriormente, existen diferentes maneras de clasificar las ayudas ergogénicas. Una propuesta útil para la Atención Primaria sería la siguiente:

ALIMENTOS FUNCIONALES

Tabla 1

Clasificación de las ayudas ergogénicas

NUTRICIONALES	NUTRICIONALES NO NUTRIENTES	FARMACOLÓGICAS	FISIOLÓGICAS	HORMONALES	ALIMENTOS FUNCIONALES
Proteínas Aminoácidos esenciales Aminoácidos ramificados	Creatina	Cafeína Ginseng	Sales alcalinas Bicarbonato Fosfato	Esteroides anabólicos	Preparados enterales
Hidratos de carbono	L-Carnitina Coenzima Q β -hidroxi-metilbutirato	Alcohol	Oxígeno	Eritropoyetina	Barritas energéticas
Vitaminas	Antioxidantes Licopeno Catequinas	Anfetaminas		Hormona del crecimiento	
Minerales	Ácido lipoico	Diuréticos	Dopaje sanguíneo		
Agua	Ácido orótico	Beta-bloqueantes			Bebidas para deportistas
Grasas Ácidos grasos omega-3 Ácidos grasos de cadena media	Jalea real	Cocaína y marihuana			

200

El empleo de la mayoría de las sustancias nutricionales y no nutricionales es legal y no están incluidas en la lista de sustancias prohibidas por el Consejo Superior de Deportes y el Comité Olímpico Internacional. En cambio, muchos de los agentes que hemos clasificado como fisiológicos, farmacológicos u hormonales sí lo son. Algunos de ellos, tales como las sales alcalinas, la cafeína y el ginseng, aunque no se puedan considerar nutricionales desde el punto de vista estrictamente farmacognósico, suelen incluirse en muchas clasificaciones junto con los nutricionales. Muchos de los productos que se encuentran en el mercado combinan varias sustancias, esperando un efecto mayor e incluso añadido.

Los estudios científicos realizados para investigar la eficacia de las ayudas ergogénicas nutricionales se pueden dividir en tres categorías:

- a) Los que aportan una evidencia científica fuerte en relación con su eficacia.
- b) Los que aportan una evidencia científica incierta o dudosa (es decir, que existen datos positivos sobre su empleo, pero que necesitan ser confirmados en más estudios).
- c) Los que aportan una evidencia científica débil (no se ha obtenido ningún dato positivo o estos son muy escasos).

Nosotros, como profesionales sanitarios, sólo debemos tomar en consideración aquellas ayudas ergogénicas que pertenecen a la primera categoría y que son las que se van a describir con mayor detenimiento en este capítulo. Al lector interesado se le remite a la bibliografía referenciada al final del capítulo para profundizar en éstas y en otras que puedan ser de su interés.



10.5. Descripción de las ayudas ergogénicas

10.5.1. Hidratos de carbono

Cabe recordar en este punto que los hidratos de carbono son la principal fuente dietética de energía para ejercicios de resistencia aeróbicos de elevada intensidad ($>65\text{-}70\%$ $\text{VO}_2 \text{ max}$) y las reservas endógenas, tales como el glucógeno muscular y hepático, son limitadas, pudiendo llegar a ser subóptimas al cabo de 90 minutos. En todos los deportes, los hidratos de carbono siempre son los limitantes del ejercicio. Los hidratos de carbono que se recomiendan e incluyen en las bebidas para deportistas son polímeros de glucosa, generalmente maltodextrinas, que el organismo absorbe de una manera más eficaz.

Los efectos ergogénicos de la suplementación con hidratos de carbono durante el ejercicio dependen de varios factores que se citan a continuación:

- Niveles de glucógeno muscular y hepático.
- Tasa de vaciado gástrico de la comida/bebida ingerida.
- Tasa de oxidación de glucosa en el músculo.
- Tipo de hidrato de carbono suplementado.
- Concentración del hidrato de carbono.
- Volumen (cantidad) de hidrato de carbono.
- Intensidad del ejercicio físico.
- Duración del ejercicio físico.
- Plan de comidas.
- Contenido en electrolitos.
- Variaciones individuales en $\text{VO}_2 \text{ max}$, tasa de sudor, distensión estomacal, y otras consideraciones fisiológicas.

Un número elevado de estudios ha demostrado la eficacia de la suplementación con hidratos de carbono antes y/o durante la realización de ejercicio físico aeróbico prolongado para aumentar el rendimiento. En los deportes de resistencia, si se está en una fase de crecimiento muscular, hay autores que recomiendan la ingesta de hidratos de carbono junto con la de proteínas, porque parece ser que aumentan los niveles de insulina disminuyendo el catabolismo inducido por el ejercicio.

Durante muchos años, la técnica de sobrecarga de hidratos de carbono ha sido una de las pocas ayudas

ergogénicas nutricionales empleadas por los deportistas. Más recientemente, esta práctica ha caído un poco en desuso, ya que las investigaciones indican que es igual, o incluso más eficaz, seguir una alimentación rica en hidratos de carbono durante todo el periodo de entrenamiento y competición que someter al organismo al estrés que la sobrecarga de hidratos de carbono conlleva. No obstante, se ha demostrado que la técnica de sobrecarga de hidratos de carbono es efectiva, elevando las reservas endógenas de glucógeno, retrasando la aparición de fatiga y aumentando el rendimiento, por lo que se recomienda realizar la alimentación intensiva una semana antes de la competición en los siguientes deportes:

Tabla 2

Eficacia de la técnica de sobrecarga de hidratos de carbono por deportes

MAYOR BENEFICIO	MENOR BENEFICIO
Fútbol	Carreras de < 10 km
Maratón	Sprinting
Triatlón	Levantamiento de pesas
Ultramaratón	Hockey
Ejercicios de muy elevada intensidad	Rugby
Esquí de fondo	Baseball
Ciclismo	Baloncesto
Natación larga distancia	La mayoría de las modalidades de remo
Remo larga distancia (canoa o kayak)	La mayoría de las modalidades de atletismo en pista
Montañismo	Esquí alpino Andar

En la actualidad, el método que se emplea es el método modificado, en el cual no se llega a deplecionar del todo las reservas de glucógeno antes de aumentar gradualmente la ingesta de hidratos de carbono. Con ello, se ha reducido considerablemente el estrés que esta práctica ocasiona al deportista, obteniendo resultados similares.

10.5.2. Agua

El agua es una prioridad durante el ejercicio. Está comúnmente aceptado que uno de los riesgos más frecuentes que corre un deportista es el stress por calor o hipertermia, que puede dar lugar a un golpe de calor y a otros problemas. A medida que el cuerpo va perdiendo agua, se va reduciendo el rendimiento y se ve limitada la capacidad para realizar ejercicio físico, se produce antes el agotamiento; además, la deshidratación (pérdida de más

del 2% del peso corporal) pone en peligro la función cardiovascular y termorreguladora y, en definitiva, la salud.

La estrategia de hidratación debe realizarse de igual modo durante los entrenamientos y las competiciones. Incluye la observación de unos tiempos de ingestión de la bebida tanto antes, durante y después de la actividad física para mantener al organismo en un estado lo más hidratado posible, y la elección de una bebida que corresponda a los criterios fisiológico-nutricionales óptimos y tenga unas características organolépticas adecuadas.

Se ha observado, que únicamente bebiendo cantidades de líquido correspondientes al menos al 80% de lo perdido por sudor se mantiene el gasto cardíaco durante un ejercicio aeróbico o aeróbico-anaeróbico de más de una hora de duración, aunque por muy bien que se haga la estrategia de hidratación, no se consigue mantener un estado de hidratación del 100% durante la práctica de ejercicio, en especial en ambiente caluroso. Resulta difícil establecer una única estrategia de hidratación para todos los deportistas y todos los deportes, pero basándonos en las investigaciones más recientes se hace una propuesta de hidratación que se presenta en la Tabla 3.

202



Tabla 3

Pautas dietéticas para deportistas durante la competición

DURACIÓN DEL EJERCICIO	VOLUMEN DE FLUIDO (ML/H)	FRECUENCIA DE INGESTA	VOL (ML)	TEMP °C	COMPOSICIÓN DEL FLUIDO	DOSIS DE CHO (G/H)
<1h	300-500	10-15 min	150-200	8-12	4-8% CHO	30-35
1-3h	600-1200	15-20 min	150-200	8-12	4-8% CHO + 20-40 mmol/l Na ⁺ + 5 mmol/l K ⁺	30-60
>3h	700-1000	10-30 min	150-200	8-12	6-8% CHO + 20-40 mmol/l Na ⁺ + 5 mmol/l K ⁺ + 1,5 mg/kg cafeína	30-60

CHO: hidratos de carbono; Na: sodio; K: potasio.

Fuente: Modificado de Gonzalez-Gross 2006; González-Gross y col. 2001; Coyle 2004.

Son varios los factores a tener en cuenta a la hora de elegir la bebida de reposición óptima para los deportistas. El vaciado gástrico es sin duda uno de ellos, y ha sido propuesto como el factor limitante en la suplementación de fluidos y nutrientes durante el ejercicio. Los factores que a su vez influyen sobre el vaciamiento son el tipo y la concentración de hidratos de carbono (preferentemente entre un 5 y 8%), la temperatura del líquido (preferentemente entre 8° y 12° C), la osmolalidad (180 - 400 mEq/l), el contenido mineral, especialmente el sodio, que tiene un papel importante también en la prevención de la hiponatremia y en la rehidratación después del ejercicio.

Independientemente del tipo de bebida, también se debe citar el volumen de líquido como uno de los principales reguladores del vaciamiento gástrico. A partir de un volumen de 200 ml hay un aumento exponencial de la rapidez con la que el agua deja el estómago, pero al llegar a los 600 ml el estómago se distiende, disminuyen los movimientos gástricos y se pueden producir náuseas y vómitos. La intensidad del ejercicio afecta al vaciamiento gástrico a intensidades superiores al 70% de VO₂ max, que se pueden dar durante la práctica de diversos deportes. Por tanto, no conviene beber justo después de un sprint intenso. Sin embargo, la duración del ejercicio no afecta al vaciamiento.

Las bebidas llamadas isotónicas para la hidratación de los deportistas se nos presentan como una alternativa adecuada al agua. Aunque algunas de estas bebidas contienen una cantidad significativa de minerales, lo más importante es su contenido en hidratos de carbono y en sodio. Los hidratos de carbono, ya sean glucosa, maltodextrinas o fructosa, o una mezcla de varios, facilitan que junto a la hidratación con el agua haya un aporte de glucosa a la sangre, lo cual permite mantener la normoglucemia y por tanto se evita el riesgo de la hipoglucemias. Pero, quizás, lo más importante es que durante un ejercicio intenso y de larga duración, cuando las reservas de glucógeno se están agotando, una parte de esta glucosa sanguínea puede ser oxidada y ello permite a veces desplazar el punto de fatiga. El contenido de glucosa en las bebidas viene a ser de un 5 a un 8%, ya que se ha demostrado que ésta es la cantidad que permite un más rápido vaciamiento gástrico y una más rápida absorción. De aquí la importancia de ir bebiendo regularmente durante el ejercicio.

El sodio, aparte de facilitar una mayor rapidez de paso de los hidratos de carbono a la sangre, impide que se pueda dar la temida hiponatremia con sus consecuencias. También es de utilidad por el gusto más bien salado que proporciona a las bebidas, lo que facilita el que los deportistas estén más estimulados a beber por el contenido de sal.

Un consejo muy importante que se debe transmitir al deportista es que no experimente nunca una bebida nueva durante un partido de competición, las novedades se deben probar durante los entrenamientos.

10.5.3. Sales alcalinas (bicarbonato sódico)

El bicarbonato sódico es una sal alcalina, que forma parte de la reserva alcalina fisiológica del ser humano y que ayuda a metabolizar los metabolitos ácidos. Una suplementación oral con bicarbonato sódico puede aumentar la reserva alcalina y retrasar el umbral de fatiga asociado con el acúmulo de ácido láctico cuando se realizan ejercicios exhaustivos de alta intensidad.

Puede ser una ayuda ergogénica interesante en todas aquellas actividades de alta intensidad (tanto ejercicios continuos como intermitentes) con una duración entre los 40 segundos y los 7 minutos.

La mayoría de los estudios evidencian:

- Un incremento del pH sanguíneo.
- Una reducción de la acidificación celular.
- Una reducción de la percepción subjetiva del esfuerzo.

- Un aumento del rendimiento en los últimos estadios de esfuerzos repetidos de intensidad elevada.

La dosis más utilizada consiste en administrar una solución de 0,2 a 0,3 g por kg de peso corporal del deportista entre 1 y 2 horas antes de realizar ejercicio.

Se ha demostrado su eficacia en carreras de 400, 800 y 1.500 m, 100-200 m en natación, 3-5 km en ciclismo, 500-2.000 m en remo.

10.5.4. Cafeína

La cafeína es un alcaloide. Los alcaloides son un grupo de sustancias estimulantes que se encuentran en diversas plantas. Aunque su estructura química varía bastante entre ellos, casi todos tienen la propiedad de crear hábito o dependencia con la ingesta continuada. Durante años, el Comité Olímpico Internacional (COI) la incluyó entre las sustancias "de uso restringido", es decir, sólo se consideraban como dopantes cantidades que excedieran los límites marcados, en este caso cuando se excretaban más de 12 microgramos de cafeína por mililitro de orina, lo que equivale a unas 6 a 8 tazas de café. Esto ha quedado derogado y la cafeína es un compuesto legal. En las dosis mencionadas, la cafeína no produce ninguno de los efectos que podrían afectar negativamente al rendimiento deportivo, como palpitaciones, nerviosismo, ansiedad, incapacidad para enfocar, molestias gastrointestinales, insomnio o irritabilidad.

Analizando detenidamente diversos estudios recientemente realizados con deportistas, se aprecia un aumento en el rendimiento en deportes de resistencia que duren más de 20 minutos (ciclistas, corredores) y en ejercicios cortos e intensos que duran unos 5 minutos. En deportes de muy corta duración y elevada intensidad (tipo sprint) no se ha podido establecer todavía la acción positiva de la cafeína. El mecanismo que explique los efectos ergogénicos de la cafeína durante el ejercicio no está todavía claro. Existen tres teorías al respecto; de ellas, la que más apoyo científico tiene es la que hace referencia a que la cafeína aumenta la utilización de las grasas, consiguiendo un cierto ahorro del glucógeno muscular mientras se realiza el ejercicio, lo que incrementa el tiempo hasta que aparece el agotamiento. También se ha apreciado un aumento en la velocidad de carrera y de la capacidad máxima de oxígeno después de la ingesta de café en ejercicios cortos e intensos (carreras de 1.500 m ó 1.100 m). La dosis óptima está establecida entre 3 y 6 mg de cafeína por kg de peso corporal, ya que con estas dosis aumenta el rendimiento y los efectos secundarios son mínimos. Se ha descrito en muchos artículos el efecto diurético que tiene la cafeína. En diversos estudios realizados con deportistas se ha visto que la ingesta de cafeína (siempre en las dosis indicadas)



previa al ejercicio no afecta al volumen urinario ni al estado de hidratación del cuerpo, aunque sí se produce un aumento significativo de la presión sanguínea sistólica (el valor máximo), lo que debe ser tenido en cuenta por personas hipertensas. Asimismo, parece ser que la cafeína también ejerce un efecto positivo a nivel del sistema nervioso en relación con la percepción subjetiva de la intensidad del trabajo, es decir, el individuo tarda más tiempo en percibir el cansancio.

A todo esto hay que añadir que la ingesta crónica de cafeína ($> 8 \text{ mg/kg de peso corporal/día}$) reduce considerablemente la sensibilidad y la respuesta a la misma, por lo que estas personas deben mantener un período de abstinencia de unos 4 días si quieren obtener un beneficio.

En los deportes aeróbicos-anaeróbicos, es decir, deportes de resistencia con empleo de la fuerza y de la velocidad, extrapolando los datos expuestos, podemos decir que el tomar una taza de café antes de jugar un partido va a tener escasa influencia en el rendimiento posterior.

En general, podemos concluir en que el deportista que esté habituado a tomar café lo puede hacer también antes de realizar ejercicio físico, sobre todo de resistencia.

10.5.5. Creatina

La creatina probablemente se haya convertido en los últimos años en una de las ayudas ergogénicas más populares y consumidas, debido a los buenos resultados obtenidos en diferentes estudios científicos bien planteados.

Existen 3 teorías que podrían explicar el posible efecto ergogénico de la ingesta de creatina:

- a) Una mayor cantidad de fosfocreatina (PCr) proporciona una mayor disponibilidad de sustrato para que el músculo pueda realizar ejercicios de corta duración e intensidad elevada.
- b) La producción de ácido láctico durante el ejercicio intenso provoca una acidificación de la célula muscular que puede interferir en el aprovisionamiento de energía. Este exceso de protones puede ser tamponado por una serie de procesos, entre los que se encuentra la degradación de la PCr.
- c) Incremento del transporte de energía dentro de la célula al aumentar la tasa de resíntesis del ATP.

El turnover diario normal de creatina en un varón adulto de 70 kg de peso es de 2 g, la cantidad suficiente para formar niveles normales de PCr. Diferentes estudios han demostrado que la ingesta de 20-30 g/día de un suplemento de creatina por vía oral durante varios días aumenta significativamente las concentraciones intramusculares de creatina libre y PCr durante el reposo y durante la fase de recuperación después de un ejercicio intenso.

Asimismo, se le atribuye cierta función anabólica, ya que da lugar a un aumento del peso corporal sin incremento del compartimiento graso.

Sin embargo, hay estudios en los cuales no se ha obtenido una respuesta positiva a la suplementación con creatina. En un estudio realizado en 18 sujetos entrenados que tuvieron que realizar una ingesta diaria de 25 g de una mezcla de creatina y glucosa (83% monohidrato de creatina) durante 7 días no se observó aumento de la velocidad en repeticiones de 3 sprints de 60 m.

La suplementación oral con creatina ha resultado beneficiosa en los atletas que practican los siguientes deportes:

- a) Aquellos con una duración inferior a 6 minutos.
- b) Aquellos con la inclusión de repeticiones de esfuerzos de elevada intensidad (fútbol, baloncesto, tenis, deportes de combate).
- c) Métodos de entrenamiento basados en esfuerzos intermitentes.

10.5.6. Vitaminas y minerales

Las vitaminas y los minerales son importantes reguladores metabólicos. El estado actual de la ciencia no deja lugar a la duda de que se produce una disminución del rendimiento físico por el padecimiento de deficiencias. Por tanto, en caso de ingesta insuficiente, se deberá suplementar la dieta adecuadamente con los micronutrientes para evitar estados carenciales. Sobre el efecto ergogénico de una suplementación con vitaminas y/o minerales una vez cubiertas las ingestas recomendadas existe mucha controversia y escasos estudios científicos, por lo que no se puede hacer una valoración objetiva de la situación. Por tanto, según el criterio diagnóstico del médico se deberá tener en consideración si el elevado desgaste físico y mental que conlleva la práctica deportiva exige una suplementación con micronutrientes.

Minerales

Entre los minerales, han sido propuestos como potenciadores del rendimiento los siguientes: hierro, cinc, cobre, selenio y cromo. De todos ellos, el que presenta mayor problema para los deportistas es el hierro, cuya suplementación está indicada especialmente en ingestas energéticas inferiores a 1800 kcal.

Para el almacenamiento de glucógeno en las células musculares y hepáticas se necesita potasio. Además, el potasio y el magnesio son imprescindibles para el funcionamiento de las células nerviosas y musculares. Ambos se pierden en cantidades relativamente elevadas por el sudor. Si el esfuerzo dura más de 3 horas, pueden verse aumentadas las necesidades de estos dos nutrientes.

Vitaminas

La práctica de actividades deportivas va acompañada de un aumento en los requerimientos de las vitaminas implicadas en el metabolismo energético. Así pues, se recomienda tomar 0,4, 1,1 y 6,6 mg/1.000 kcal consumidas de tiamina, riboflavina y niacina, respectivamente.

También al aumentar la ingesta de proteínas habrá que incrementar el consumo de piridoxina, que debe ser de 0,02 mg/g proteína. Hay que prestar especial cuidado a dietas cuya ingesta proteica diaria sea superior a los 100 g, algo frecuente en deportistas.

La suplementación con β-caroteno, vitamina C y vitamina E ha sido propuesta para prevenir el daño tisular en el músculo asociado a la generación de radicales libres durante el ejercicio de elevada intensidad. Hay autores que indican que si la suplementación con antioxidantes mejora el daño sobre el tejido muscular producido por el ejercicio, esta suplementación puede ser beneficiosa a largo plazo. Hay estudios que indican que la suplementación con vitamina E puede aumentar el rendimiento en altitud, pero se necesita seguir investigando para confirmar este aspecto. Asimismo, se han obtenido algunos resultados positivos en evitar el periodo ventana del sistema inmune que se da inmediatamente después al esfuerzo en deportistas de alto rendimiento. Según el estado actual del conocimiento, la mezcla de antioxidantes a dosis fisiológicas, en especial de antioxidantes nutريentes y no nutriente como el licopeno, parece ser más eficaz y más prudente que la administración de megadosis de un único nutriente. En el caso de los antioxidantes, se considera que la mejora en el rendimiento no debe ser el único criterio de elección. Mejorar el estado general de salud del deportista, reducir la incidencia de infecciones, contribuir a una recuperación más rápida después del esfuerzo, minimizar el daño tisular o reducir el tiempo de recuperación después de una lesión, son aspectos muy importantes que el médico debe valorar y que pueden justificar una terapia con antioxidantes.

10.5.6. Grasas

Desde hace algún tiempo, se viene hablando de la sobrecarga de grasa como una medida dietética eficaz e incluso milagrosa. La Dieta de la Zona, que ha adquirido cierto renombre últimamente, se basa en este principio de aumentar el % de energía aportado por la grasa a la ingesta calórica diaria total. Analizando la bibliografía científica al respecto, los autores llegan a la conclusión de que no hay datos suficientes que apoyen la teoría de que una ingesta elevada de grasas ahorre hidratos de carbono o que aporte algún otro tipo de beneficio.

En relación con los ácidos grasos de cadena media (MCT), la bibliografía muestra datos contradictorios, desde un efecto positivo por pasar a circulación sanguínea más rápidamente que la grasa alimentaria normal, especialmente si los MCT se ingieren con suplementos de hidratos de carbono durante el ejercicio, pasando por no notar ningún efecto, hasta encontrar que su suplementación durante una carrera en bicicleta durante 40 km disminuye el rendimiento. Por lo tanto, con los datos actuales, no se puede recomendar su uso.

10.6. Alimentos Funcionales y nutracéuticos para el deportista

Como ya se ha indicado en el capítulo 1, un alimento funcional es un alimento que afecta la función del organismo de una forma específica y que posee efectos positivos sobre funciones fisiológicas debido a que contiene ingredientes que pueden inducir los efectos que se esperan de él. Según se ha mencionado ya en varias ocasiones en este libro, los Alimentos Funcionales están orientados a la prevención, además de poseer un valor nutricional elevado y ser seguros en cuanto a toxicidad y beneficiosos para la salud.

206

Lo que se espera de un alimento funcional es que refuerce, restablezca y equilibre la actividad metabólica, potenciando o modulando, según convenga, la función inmunológica, actuando contra el estrés oxidativo, estableciendo la microflora colónica y mejorando la biodisponibilidad de los minerales.

Como es bien sabido, los deportistas se hallan sometidos a un estrés intenso debido a los entrenamientos, las competiciones frecuentes, los viajes, los cambios de horarios, y las múltiples exigencias propias del deporte de alta intensidad. El estrés ligero o moderado es sin embargo vital ya que sin él no podríamos vivir; el estrés nos hace vivir más años ya que estimula nuestras defensas, favorece los mecanismos de reparación de las células de nuestro organismo, incluidas las cerebrales. Las proteínas llamadas del estrés calórico- HSP- (heat stress proteins) ejercen procesos de reparación y reforzamiento celular, eliminando los residuos tóxicos. Sin embargo, estos procesos de reparación fisiológicos comienzan a perder eficacia a partir de los 35 años; no obstante, mediante la práctica de un estrés moderado, "ejercitándolo" podemos mantener dentro de ciertos límites los mecanismos de reparación.

Por el contrario, el estrés excesivo de los deportistas puede ser causa de alteraciones del sistema inmunológico con la aparición de infecciones víricas, bacterianas e incluso procesos tumorales, ya que los mecanismos de reparación no siempre se hallan en condiciones óptimas debido en parte a las exigencias del deporte de alta intensidad.



Con el fin de mejorar la recuperación de los deportistas, se han introducido una serie de productos con los que se pretende proteger el sistema inmunológico, ofrecer una mayor energía a los músculos, disminuir o atenuar los trastornos gastrointestinales, disminuir la sensación de fatiga, etc. Sobre esta base estos Alimentos Funcionales han sido objeto de numerosos estudios en el laboratorio de la investigación deportiva, con resultados muy variados.

Los resultados obtenidos en las distintas pruebas que se han realizado con Alimentos Funcionales en el deporte han sido en gran parte contradictorios. Esto probablemente es debido a los diversos métodos y técnicas utilizadas para valorar la eficacia de las sustancias. En general, cuando una de las sustancias estudiadas ha dado resultados positivos en alguno de los experimentos utilizados, la creencia inmediata es que esta sustancia funcionará en la gran mayoría de deportistas. Sin embargo, a la luz de los nuevos descubrimientos en el campo de la nutrición, esto no siempre es real. En los más recientes estudios sobre interacciones entre los nutrientes y la expresión genética se ha visto que los individuos responden de una manera distinta

a nutrientes y alimentos. Ello ha conducido al concepto de "nutrición personalizada" según indican Hesketh et al. en su publicación de 2006.

Hasta hace poco los científicos creían que los nutrientes tenían una función determinada: ser metabolizados y procurar energía para las células. Esto sucede en la mayoría de los casos, pero algunos no se metabolizan y actúan estimulando ciertos genes. Los nutrientes y componentes alimentarios bioactivos pueden modificar la expresión genética o la estructura del ADN, de aquí que los Alimentos Funcionales sean un factor importante a tener en cuenta. Por otro lado, existe una interacción entre ejercicio, dieta y expresión genética del músculo esquelético; se ha demostrado que los dos primeros pueden favorecer la expresión de ciertos genes que intervienen en la actividad muscular, entre ellos se encuentran el c-fos, c-jun, hexoquinasa, glucogenina, glucógeno sintetasa, lipoproteín-lipasa, HSP, interleuquina 6 y reguladores putativos de angiogénesis.

Hesketh et al han postulado que al dar un alimento a 5 individuos distintos, se puede observar un efecto en dos de ellos, mientras que en los tres restantes no hay ninguna consecuencia. Es lo que conduce al concepto de "nutrición personalizada".

En esta nueva etapa de la nutrigenética que sepamos nosotros todavía no se han aportado resultados en relación con la acción de los alimentos sobre la expresión genética en deportistas, lo cual es de sumo interés.

Diversos son los factores que pueden contribuir a que un alimento no actúe tal como se espera. Los modelos de estudio de los nutrientes se han realizado en la gran mayoría de los casos con individuos en reposo. En el caso de los deportistas, debido a diversos factores, unos conocidos y otros no, los resultados no son necesariamente válidos ya que el deporte actúa mediante unas variables distintas a las del sedentario. Nuestro sistema fisiológico multicompartmental puede hacer variar la llegada de los nutrientes a los órganos diana debido a las múltiples variables durante el ejercicio: transferencia de un compartimento a otro, difusión, permeabilidad de las membranas, efecto de la hipertermia, la deshidratación o distinta distribución del volumen sanguíneo. Es un hecho comprobado que durante el ejercicio algunos órganos permanecen relativamente con poco flujo hemático, tal es el caso del hígado, los riñones y la mucosa colónica, debido todo ello a la mayor vascularización de la circulación dérmica para transferir el calor hacia el exterior. La revascularización de estos órganos después del ejercicio, especialmente la mucosa intestinal, conlleva una avalancha de oxígeno con la consiguiente peroxidación celular. En general podemos decir que la cinética de la transferencia de los alimentos

entre los distintos compartimentos biológicos se desconoce. Este y otros factores contribuyen a las numerosas discrepancias observadas en los diferentes estudios realizados en deportistas con los Alimentos Funcionales.

Por otro lado, la falta de una buena estandarización de las sustancias que se emplean puede también ser responsable de la ausencia de los efectos esperados. De ahí que sería deseable que existieran unas normas más estrictas relacionadas con los criterios de fiabilidad del preparado. En un estudio realizado en el Centro Nacional para la Investigación de productos Naturales de la Universidad de Mississippi (USA), Ganzera et al. pudieron observar una gran variación, entre el 0,04% y el 0,64%, en el contenido de betaina en productos de *Echinacea Purpurea* obtenida en diez establecimientos distintos. El análisis de betaina en sangre en un grupo de nadadores no dio señal alguna de *Echinacea* en sangre por ser su contenido demasiado bajo o ausente.

Ni que decir tiene que con los Alimentos Funcionales, la nutrigenómica y el mayor conocimiento de los factores de expresión de los genes, el campo de la nutrición deportiva ofrece un potencial enorme, no tan solo para un mejor rendimiento sin substancias perjudiciales, sino también para una mayor recuperación del desgaste muscular, una mejor protección del sistema inmunológico y, quizás también, una mejor práctica deportiva en edades avanzadas. Sin embargo, son necesarios más estudios bien diseñados y, cuando llegue el momento, habrá que realizar además una nutrición personalizada.

10.7. Resumen

A modo de resumen, podemos dar las siguientes directrices para un empleo racional de las ayudas ergogénicas nutricionales cuya eficacia ha sido demostrada.

Ejercicio aeróbico:

- Hidratos de carbono/bebidas electrolíticas: 400 - 600 ml antes, y 100 - 200 ml cada 15 -20 minutos durante la práctica del ejercicio físico.
- Sobrecarga de hidratos de carbono: (para una competición única) dieta con 60-70% de HC una semana antes del acontecimiento, cada dos días realizar ejercicio físico hasta consumir la mitad de las reservas; consumir > 300 g de HC (poca grasa, poca fibra) 3-4 horas antes del acontecimiento; consumir 300 y 700 g HC inmediatamente después del ejercicio.
- Ingesta de proteína: mantener 1,8-2 g proteína/kg/d en entrenamientos intensos, prestar especial cuidado a la ingesta óptima de aminoácidos esenciales.

- Hierro: 15-50 mg de hierro en forma de quelato orgánico, aumentar la ingesta de hierro hemo y de vitamina C.
- Cafeína: 3 a 6 mg/kg de peso 1 hora antes del acontecimiento.
- Vitaminas B: en función de la ingesta energética.
- Mezcla de antioxidantes: vitamina E 400 - 800 UI/d; vitamina C 500-1000 mg/d; β-caroteno 25000 - 100,000 UI/d; selenio 100 - 250 µg/d. (* Nota: en caso de fumadores, no se debe aportar el β-caroteno).

Ejercicio anaeróbico

- Ingesta de proteína: (2,0 - 2,5 g/d), ingesta de > 6 g de aminoácidos esenciales después del esfuerzo.
- Bicarbonato sódico: 0,2 - 0,3 g/kg 1-3 h antes del ejercicio, consumir agua ad limitum.
- Creatina: 20 g día (4x5 g) durante 5 a 7 días, seguidos de 5g/día no más de 3 meses.
- Mezcla de antioxidantes: (igual que en aeróbico).

208

10.8. Conclusiones

- Los individuos que practican deporte de élite (ya sea individual o de equipo) tienen un nivel de actividad física diferente y, por tanto, como profesionales de la salud pensamos que tienen unas necesidades nutricionales también diferentes, ya que su organismo está sometido a un sobreesfuerzo. Siempre tendremos las puertas abiertas si hablamos el lenguaje del rendimiento, aunque nuestra meta sea mejorar el estado de salud. Esto también es aplicable a los deportistas amateur.
- La diferencia no está reñida con el equilibrio: es imprescindible que el deportista de alto nivel ingiera una dieta equilibrada, especialmente diseñada para cubrir su demanda de energía, nutrientes y agua.
- Para garantizar ese equilibrio puede ser necesario recurrir a suplementos. Pero no hay que olvidar que los suplementos dietéticos están diseñados para complementar una dieta equilibrada y sana, no para sustituirla.
- Hay ocasiones que imposibilitan llevar una dieta adecuada y se debe recurrir a los preparados comerciales.

- En el deporte de alto nivel cada deportista es único (y sólo gana uno). Resulta pues muy difícil generalizar, y cada cual debe experimentar por sí mismo (durante los períodos de entrenamiento) qué alimentos o nutrientes resultan realmente ergogénicos, puesto que hay una gran variación interindividual.
- Lo que todo deportista desea, por encima de todo, es ganar y es nuestra función ayudarle a conseguirlo.
- Aunque algunos productos se venden en la actualidad como Alimentos Funcionales para deportistas su actuación no ha sido aún demostrada.
- Se necesitan más estudios para confirmar la mayoría de los resultados en relación con los beneficios y efectos secundarios de las ayudas ergogénicas nutricionales.
- Habrá que tener en cuenta el conocimiento de la nutrigenética para poder realizar dietas personalizadas, que finalmente serán las que tengan verdadero impacto en los individuos, dependiendo de sus características y del deporte que practiquen.
- A largo plazo, siempre se debe tener presente que la alimentación tiene que cubrir todas las necesidades de nutrientes. Este es un requisito indispensable para el mantenimiento de la salud, porque no debemos tampoco olvidar que el deportista de élite no lo será de por vida y la alimentación que siga durante su vida profesional no va a repercutir únicamente en su rendimiento deportivo, sino que va a condicionar su estado físico y mental para el resto de su vida.



10.9. Bibliografía

- AA.W. Avances en nutrición deportiva. En: I Congreso Mundial de Nutrición Deportiva. Madrid; Ministerio de Educación y Ciencia, Consejo Superior de Deportes; 1992.
- Atalay M, Lappalainen J, Sen CK. Dietary Antioxidants for the Athlete. *Curr. Sports Med. Rep.* 2006; 5(4): 182-186.
- Bean A. La guía completa de la nutrición del deportista. Barcelona: Paidotribo; 2002.
- Brime JJ. Ergogenia y nutrición en la práctica del deporte. En: Marín Fernández B, comp. Dopaje en el Deporte. Madrid: Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid; 2002. pp: 93-112.
- Brouns F, Van Nieuwenhoven M, Jeukendrup A, Van Marken Lichtenbelt W. Functional foods and food supplements for athletes: from myths to benefit claims substantiation through the study of selected biomarkers. *Br. J. Nutr.* 2002; 88 (Suppl. 2): 177-186.
- Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J. Sports Sci.* 2004;
- Delgado M. Nutrición, alimentación y manipulación de la dieta del deportista. En: Feriche B, Delgado M, comps. La Preparación Biológica en la Formación Integral del Deportista. Barcelona: Paidotribo; 2003. p. 179-219.
- Delneste Y, Donnet-Hughes A, Schiffrin EJ. Functional foods: mechanism of action on immunocompetent cells. *Nutr. Rev.* 1998; 56(1): 93-98.
- Galilea PA. Complementos dietéticos y ayudas ergogénicas. En: Drobnić F, González JM, Martínez JL, editores. Fútbol. Bases Científicas para un Óptimo Rendimiento. Ergón; 2004. p. 287-91.
- Ganzera M, Pujol P, Walker I, Khan A. An improved method for the determination of betaine by high performance liquid chromatography. *Die Pharmazie.* 2001; 56 (7): 552-553.
- García Ferrando M. Estructura social de la práctica deportiva. En: García M, Puig N, Lagardera F, comps. Sociología del Deporte. Madrid: Alianza; 2002. pp: 43-68.
- González-Gross M. La hidratación en el deporte: ¿necesidad o ayuda ergogénica? *Selección.* 2002; 11:118-124.
- González-Gross M. Implicaciones nutricionales en el ejercicio. En: Chicharro JL, Fernández-Vaquero A, editores. *Fisiología del Ejercicio.* Madrid: Editorial Panamericana; 2006. p. 240-278.
- Grierson B. What your genes want you to eat. *The New York Times*, jueves, 5 de mayo de 2005.
- Gutiérrez Sainz A. Ayudas ergogénicas y rendimiento deportivo. En: Chicharro JL, Fernández-Vaquero A, eds. *Fisiología del Ejercicio.* Madrid: Editorial Panamericana; 2006. p. 811-833.
- Hesketh J, Wybranska I, Dommels Y, King M, Elliot R, et al. Nutrient-gene interactions in benefit-risk analysis. *Br. J. Nutr.* 2006; 95(6): 1232-1236.
- Legido JC. ¿Ayudas ergogénicas o dopaje?. En: Marín Fernández B, comp. Dopaje en el Deporte. Madrid: Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid; 2002. p. 113-125.
- Moro C. Nutrición de alto rendimiento en el deporte. Guía práctica de alimentación para mejorar en todos los deportes. Barcelona: Olympus Sport Nutrición S.A. 2002.
- American College of Sports Medicine. American Dietetic Association and Dietitians of Canada. Nutrition and Athletic Performance. *Medicine and Science in Sports & Exercise.* 2000; 2 (12): 2130-2145.
- Pujol P. Nutrición, Salud y Rendimiento Deportivo. 3^a Ed. Barcelona: Espaxs; 2000.
- Ramos JJ. Ayudas ergogénicas. En: Marín Fernández B, comp. Dopaje en el Deporte. Madrid: Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid; 2002. p. 37-52.
- Go VL, Butrum RR, Wong DA. Diet, Nutrition and Cancer Prevention: The Postgenomic Era. *J. Nutr.* 2003; 133: 383-386.
- Wilmore JH, Costill DL. Ayudas ergogénicas y rendimiento. En: *Fisiología del Esfuerzo y del Deporte.* 5^a Ed. Barcelona: Paidotribo; 2004. p. 408-449.

11. DE LA MESA A LA CLÍNICA



• **Sonia Gómez, Ligia Esperanza Díaz,
Javier Romeo, Julia Warnberg,
Esther Nova y Ascensión Marcos.**
Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición.
Instituto del Frío. CSIC. Madrid.



- 11.1. Alimentos Funcionales en patologías con base inmunológica.
- 11.2. Resistencia a infecciones.
- 11.3. Alergias.
- 11.4. Enfermedades autoinmunes.
- 11.5. Enfermedades gastrointestinales.
- 11.6. Procesos diarreicos.
- 11.7. Intolerancia a la lactosa.
- 11.8. Estreñimiento y tránsito intestinal.
- 11.9. Patología inflamatoria intestinal.
- 11.10. Cáncer.
- 11.11. Obesidad.
- 11.12. Enfermedades cardiovasculares.
- 11.13. Diabetes.
- 11.14. Patología ósea.
- 11.15. Funciones psicológicas y conductuales.
- 11.16. Conclusiones.
- 11.17. Bibliografía.



11. DE LA MESA A LA CLÍNICA

212

En la actualidad los problemas de salud pública en los países desarrollados, que están provocando un elevado coste económico, se centran principalmente en el envejecimiento de la población y en el aumento de la prevalencia de determinadas enfermedades crónicas. Entre las medidas a adoptar para hacer frente a estos desafíos se pueden incluir los Alimentos Funcionales como uno de los puntos de anclaje en la reducción del riesgo de patologías y el mantenimiento del buen estado de salud.

Por lo tanto, no se debe considerar la optimización de la nutrición como una moda sino como una verdadera necesidad para el buen funcionamiento y desarrollo de la sociedad. Desde hace algún tiempo los especialistas en nutrición han cambiado su forma de entender la alimentación y están buscando los efectos nutricionales positivos sobre las distintas funciones del organismo. De hecho, en la actualidad se está invirtiendo mucho tiempo y presupuesto en comprobar científicamente cuales son los beneficios sobre la salud que se pueden derivar del uso de potenciales Alimentos Funcionales. No se debe olvidar que una correcta comunicación de estos efectos a la población general permitirá que dichos alimentos puedan ser incorporados correctamente en la dieta. De este modo, tanto para la industria de la alimentación como para el consumidor, este tipo de alimentos constituyen una oportunidad de fomentar la salud a través de la nutrición.

No obstante, se debe tener muy claro el concepto de que los Alimentos Funcionales no curan ni previenen por

sí solos sino en el contexto de un estilo de vida saludable. Tampoco se puede ni se debe proclamar que son indispensables en una dieta adecuada. De hecho, una persona sana con una dieta equilibrada ingiere todos los nutrientes y demás ingredientes que necesita, sin tener que recurrir a esta nueva categoría de alimentos.

Sin embargo, sí se puede decir que estos alimentos pueden ser beneficiosos en aquellas personas que por causas determinadas no alcanzan la ingesta de ciertos nutrientes que podrían prevenir patologías a las que de antemano están predispuestas o que son aconsejables en aquellos individuos que no alcanzan las recomendaciones generales para el mantenimiento de una calidad de vida adecuada. En este sentido, no podemos olvidar que los hábitos alimentarios han cambiado en la población en general, y precisamente no se puede decir que haya sido para bien, sino que se está comiendo en exceso y de forma desequilibrada, por lo que no es de extrañar que la mayor parte de la población tenga algún desorden nutricional.

Por todo ello, a continuación, se presentan determinadas situaciones en las que se ha demostrado que este tipo de alimentos tiene un efecto positivo.

11.1. Alimentos Funcionales en patologías con base inmunológica

Con objeto de conseguir que un alimento sea funcional, en determinados alimentos se incluyen diversos

nutrientes e ingredientes alimentarios por su capacidad de ejercer efectos inmunomoduladores y poderlos aplicar en patologías con base inmunológica. Se incluyen entre los nutrientes y componentes alimentarios potencialmente inmunomoduladores los siguientes: bacterias probióticas, fibras prebióticas, ácidos grasos mono y poliinsaturados (PUFA), vitaminas, minerales, oligonucleótidos y algunos aminoácidos como glutamina y arginina. Sin embargo, sólo un número limitado de los efectos terapéuticos que se atribuyen a estos componentes funcionales han sido probados con resultados significativos en ensayos aleatorizados, bien controlados y sin fallos metodológicos. Los probióticos han sido en este sentido, los más ampliamente estudiados. A estos Alimentos Funcionales y a los prebióticos se atribuyen de forma destacada dos efectos muy importantes que repercuten en beneficios para la salud y prevención de algunas enfermedades. Esos dos efectos son: la disminución del crecimiento de bacterias patógenas y la modulación del sistema inmune, principalmente de la inmunidad localizada en la mucosa intestinal, que tiene consecuencias también a nivel sistémico. Ambos repercuten en una disminución de la frecuencia de infecciones y posiblemente en una menor incidencia de cáncer. Además, asociado al efecto modulador de los probióticos sobre el sistema inmune, se puede observar una disminución en la incidencia y gravedad de afecciones inflamatorias intestinales y de los síntomas de alergia. Por ello, se ha propuesto que podrían ser utilizados como agentes atenuantes en enfermedades autoinmunes.

Aunque la modulación del sistema inmune por los probióticos se considera un efecto probado, muchos de los efectos beneficiosos sobre la salud, ligados a la potenciación del sistema inmune son controvertidos, pues no hay siempre consistencia entre los resultados de los diversos estudios clínicos. Además, al no conocerse con exactitud los mecanismos de actuación de las bacterias en la prevención de las patologías mencionadas, no se puede descartar que el efecto sea debido a otros mecanismos independientes de la modulación inmune, como por ej., a la disminución de la actividad de algunas enzimas fecales implicadas en la iniciación del cáncer.

La interacción de las bacterias acido-lácticas (BAL) con las células inmunes del entorno de la mucosa intestinal parece jugar un papel principal en un cierto número de procesos directamente dependientes del tejido linfoide asociado a mucosas. Así pues, la participación de las BAL en la inducción de tolerancia oral las relaciona con:

- La prevención de fenómenos alérgicos.
- La exclusión antigénica [efecto barrera mediado por inmunoglobulina A secretora (IgAs)].

- El efecto trófico sobre el epitelio intestinal con la resistencia a infecciones.
- La regulación con carácter antiinflamatorio de respuestas inmunes que tienen lugar en la mucosa intestinal, con la consecuente prevención del desarrollo de afecciones gastrointestinales inflamatorias.

Por su parte, los prebióticos, entre los que se encuentran los polímeros de fructosa (inulina y oligofructosa), se consideran agentes bifidogénicos, ya que alteran la composición de la flora intestinal por una fermentación específica que da lugar al predominio de las bifidobacterias. Éstas, además de inhibir el crecimiento de bacterias perjudiciales pueden estimular el sistema inmune.

11.2. Resistencia a infecciones

El beneficio de algunos lactobacilos para el tratamiento de la diarrea inducida por rotavirus en niños es uno de los efectos probióticos menos controvertidos. Los lactobacilos GG y *acidophilus* han sido probados en diversos estudios y hay coincidencia de resultados en cuanto a la disminución observada en la duración del episodio diarréico. Este efecto coincide con un aumento específico de células secretoras de IgA.

Se ha demostrado que la terapia con yogur tanto en niños malnutridos de 6 meses a dos años de edad, como en pacientes con anorexia nerviosa y una malnutrición marcada, produce un aumento significativo del IFN- γ en suero y del IFN- γ producido por células aisladas y estimuladas, respectivamente. Este es un resultado interesante, ya que, como es bien conocido, la malnutrición suele asociarse con un cierto grado de inmunosupresión y ésta con un aumento de las infecciones.

En mujeres en edad fértil el consumo de probióticos se considera beneficioso para prevenir infecciones del tracto urinario. Así, se ha demostrado que los *Lactobacillus rhamnosus* y *fermentum* administrados intravaginalmente o bien, por vía oral pueden colonizar la vagina y modificar la microflora durante semanas sin efectos adversos, e incluso parece que logran el desplazamiento de patógenos. Se ha observado en animales que la aplicación oral de estas bacterias es útil para controlar las infecciones del tracto urinario, como en el tratamiento de la vaginosis bacteriana y la candidiasis; sin embargo, en humanos no se ha demostrado científicamente todavía, aunque parece que existen indicios prometedores.

En ensayos clínicos con pacientes críticos o quirúrgicos se han utilizado como inmunomoduladores aminoácidos (glutamina y arginina), ácidos grasos, ribonucleótidos y ciertos elementos traza. Por lo general, estos ensayos se

realizan con formulaciones que combinan varios de estos nutrientes clave y no con un único nutriente. Los meta-análisis de ensayos clínicos realizados hasta la fecha sugieren que la suplementación con fórmulas inmunoestimulantes reduce el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes quirúrgicos y reduce la estancia hospitalaria. También se ha demostrado la utilidad de los probióticos en la prevención de infecciones post-quirúrgicas en pacientes trasplantados de hígado y se ha sugerido que los simbióticos (combinación de bacterias probióticas y fibras prebióticas) podrían limitar la hiperinflamación e infiltración de tejidos por neutrófilos en pacientes críticos.

11.3. Alergias

El papel de la dieta en la terapia de la alergia infantil está evolucionando desde el clásico rechazo pasivo de los alimentos alergénicos hacia una estimulación activa del sistema inmune inmaduro, con el fin de lograr la tolerancia. En este sentido, los probióticos podrían proporcionar señales de maduración al sistema inmune de los neonatos. En un estudio realizado en mujeres embarazadas pertenecientes a familias con antecedentes de enfermedades alérgicas se ha puesto de manifiesto el efecto preventivo del *Lactobacillus GG* en el desarrollo de eczema atópico en su descendencia. El riesgo de haber desarrollado eczema atópico a los 2 años de edad era significativamente inferior en los niños del grupo suplementado con *Lactobacillus GG* que en el grupo que recibió el placebo. Asimismo, se ha demostrado la utilidad de los probióticos en el control del eczema atópico y la alergia a la leche de vaca en niños pequeños.

La respuesta del organismo a las proteínas alimentarias puede verse modificada por la flora local del intestino. Las células dendríticas en la mucosa intestinal son las células clave, especializadas en la presentación del antígeno alimentario, que inducen la diferenciación de células T CD4 reguladoras y la tolerancia oral. Se ha sugerido que las células dendríticas deben permanecer en estado quiescente para preservar la homeostasis del microambiente intestinal. Las bacterias comensales podrían contribuir a este proceso, de forma que los probióticos pueden participar así en la prevención del desarrollo de alergias y enfermedad celíaca.

Los resultados de estudios realizados en adultos con alergia son controvertidos. Algunas investigaciones han puesto de manifiesto una remisión de los síntomas alérgicos de tipo nasal con el consumo de yogur durante 1 año; sin embargo, en otros no se encuentran cambios ni en la sintomatología ni en los parámetros inmunológicos. Respecto a los posibles mecanismos antialérgicos de los probióticos, se han mencionado muchos que podrían actuar simultáneamente, tales como: inducción de células T reguladoras, modulación de células presentadoras de

antígeno a través de los receptores toll-like, estimulación de respuestas tipo Th1 que compensan la actividad Th2 propia de la alergia, reducción de la inmunogenicidad por cambios en la estructura de los alergenos, aumento de la producción de IgA (anticuerpo que recubre la superficie de la mucosa y la protege de la invasión por patógenos), estabilización de la barrera mucosa e inhibición de respuestas inflamatorias.

11.4. Enfermedades autoinmunes

Se han llevado a cabo estudios en humanos y animales a los que se les ha administrado distintas combinaciones de dosis de lípidos dietarios y se ha demostrado que estas sustancias naturales pueden ejercer una acción antiinflamatoria en el tratamiento de importantes enfermedades autoinmunes, caracterizadas por procesos inflamatorios o por una sobreactivación del sistema inmune, tales como artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico o esclerosis múltiple. Se han publicado numerosos trabajos en los que se evalúa el papel de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, omega-6 y también el ácido oleico como ácido graso monoinsaturado. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en modelos animales de enfermedades autoinmunes y existen pocos ensayos clínicos bien desarrollados en humanos. Cabe destacar el beneficio de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la artritis reumatoide, pues cuenta con una mayor consistencia en los resultados publicados. La ingesta de una dieta rica en aceites de oliva y de pescado (omega-3) en pacientes con artritis reumatoide da lugar a una disminución de la producción de LTB4 por macrófagos y leucocitos polimorfonucleares y en consecuencia, a una menor producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α .

11.5. Enfermedades gastrointestinales

Una de las áreas de estudio más avanzadas cuando se habla de Alimentos Funcionales es la relacionada con la fisiología y función del tracto gastrointestinal, donde se describe un gran número de efectos beneficiosos derivados de su uso, como pueden ser, la mejora de la función intestinal y formación de heces, la estimulación del crecimiento de bifidobacterias potencialmente beneficiosas, la mejora en la función del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), y la prevención y tratamiento de infecciones gastrointestinales generadas por bacterias enteropatógenas y/o virus.

Dentro del grupo de Alimentos Funcionales, los más importantes a nivel gastrointestinal son el yogur así como las leches fermentadas que contienen distintas BAL, ya que han sido los productos más estudiados y en los que se han observado los efectos más beneficiosos, como se acaba de comentar. Asimismo son los Alimentos Funcionales más

usados en la prevención y tratamiento de diarreas infecciosas, prevención de la diarrea por antibiótico-terapia, en el tratamiento de la intolerancia a la lactosa y en la prevención de eczema atópico. Los beneficios y efectos en cada uno de estos casos se detallarán a continuación.

11.6. Procesos diarreicos

En procesos infecciosos gastrointestinales generados por bacterias patógenas como (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimorium* y *Shigella sonei*, por ejemplo), el uso de Alimentos Funcionales como el yogur y las bebidas lácteas fermentadas ejercen un efecto positivo, inhibiendo el crecimiento de estos microorganismos. Igualmente se ha descrito una actividad anti-*Helicobacter* mediada por las bacteriocinas presentes en este tipo de alimentos y que resultan beneficiosos en casos de infección de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*. En el caso de diarrea producida por rotavirus, se ha demostrado en estudios de intervención nutricional en niños que el consumo de leches fermentadas que contienen BAL, reducen los síntomas de la enfermedad y el número de deposiciones. Asimismo, a nivel del sistema inmune se ha observado que se produce un aumento de inmunoglobulinas específicas contra el rotavirus, reduciendo el tiempo de evolución del proceso infeccioso.

Otro tipo de diarreas es la asociada a antibióticos, siendo el efecto adverso más común de la terapia antibiótica. La suplementación dietética con yogur o leches fermentadas para la prevención de este tipo de diarreas ha demostrado sus beneficios, ya que los pacientes que han recibido la suplementación presentan una disminución de la frecuencia y el número de deposiciones.

Igualmente en trabajos realizados en diversos grupos de población infantil se ha demostrado por una parte, que en niños hospitalizados con diarrea aguda no hemorrágica, el consumo del yogur durante el período de tratamiento de la diarrea, reduce la frecuencia de deposiciones y ayuda a que exista una menor pérdida de peso y disminuya el tiempo de hospitalización de los niños.

11.7. Intolerancia a la lactosa

Se ha constatado que el consumo de yogur y bebidas lácteas fermentadas que contienen bacterias vivas son bien toleradas por individuos con intolerancia a la lactosa, ya que en el caso del yogur, las bacterias presentes en este lácteo contienen β -galactosidasa, que al llegar al duodeno colaboran activamente en la digestión de la lactosa ingerida por el individuo, hecho que se corrobora con la reducción de la excreción de hidrógeno tras la ingestión de este alimento en comparación con otro tipo de lácteos que no contengan bacterias vivas.



11.8. Estreñimiento y tránsito intestinal

En procesos de estreñimiento, el uso de Alimentos Funcionales como el yogur rico en fibra y bebidas lácteas fermentadas con BAL, entre ellas el *Lactobacillus GG*, ha demostrado beneficios en el tiempo de tránsito intestinal, mejora de la función intestinal con un aumento de la frecuencia en las deposiciones, y mejora general de la sintomatología gastrointestinal derivada de esta patología.

11.9. Patología inflamatoria intestinal

El yogur y las bebidas lácteas fermentadas no tratadas térmicamente parecen ser un buen "vehículo" para administración de bacterias probióticas (lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos, etc.), que *in vitro* han demostrado beneficios en un grupo de diversas patologías inflamatorias intestinales crónicas como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la "pouchitis" o reservoritis.

11.10. Cáncer

Se ha observado que determinados componentes presentes en muchos productos alimenticios tradicionales pueden reducir el riesgo de desarrollar varios tipos de enfermedades como el cáncer. Los radicales libres se encuentran involucrados en diferentes procesos bioquímicos que causan daño celular. Mediante los antioxidantes

consumidos en la dieta, es posible modular las acciones de los radicales libres, promoviendo de esta manera los procesos de regeneración celular. Los antioxidantes retrasan el proceso de envejecimiento combatiendo la degeneración y muerte de las células que provocan los radicales libres. Muchas investigaciones se han centrado en diseñar dietas adecuadas que sean activas en la prevención del cáncer. Los mecanismos son diversos y van desde la inhibición hasta una reacción más activa del sistema inmunológico en general.

Por ejemplo, son diversos los estudios que han revelado la asociación entre el consumo de alimentos de origen vegetal, esencialmente frutas, verduras, cereales integrales y leguminosas y sus efectos preventivos sobre el cáncer. Este tipo de alimentos contienen un tipo de compuestos llamados fitoquímicos (carotenoides, polifenoles, vitaminas antioxidantes, etc.), compuestos que en su gran mayoría son antioxidantes y que su consumo puede suponer una protección adicional contra el cáncer. Entre los fitoquímicos relacionados con la disminución de desarrollar algún tipo de cáncer, se pueden destacar:

- Compuestos sulfurados: glucosinolatos y sulfuros, disulfuros, tioles.
- Fenoles: antocianidinas, flavonoles (quercetina), flavanoles (catequina), flavononas (hesperidina), isoflavonas (genisteína) y polifenoles (taninos).
- Terpenos: carotenoides (betacaroteno, licopeno, zeaxantina, d-limoneno), fitosteroles, isoprenoides y tocotrienoles.
- Lignanos: fitoestrógenos.
- Saponinas.
- Ácido fítico (fitatos).
- Inhibidores de proteasas.

Todas estas sustancias se encuentran de una manera natural en los alimentos. Por ejemplo, los retinoides y carotenoides están presentes en las frutas y verduras. Los retinoides fisiológicamente más relevantes en los mamíferos son el retinol (vitamina A) y el ácido retinoico. En este caso, dado que los retinoides participan en el mantenimiento y regulación de la diferenciación celular, y que el cáncer es un proceso en el que ocurre la pérdida de la diferenciación, los retinoides se consideran como potenciales agentes preventivos del cáncer. Por otra parte, los carotenoides sin actividad de pro-vitamina A, como la

cantaxantina y el licopeno, tienen algunos efectos sobre la carcinogénesis mamaria.

No sólo los alimentos de origen vegetal presentan propiedades funcionales contra el cáncer. Experimentalmente se ha descrito que el ácido linoléico conjugado (CLA) presente en la carne de vaca, cordero y derivados lácteos como el queso, tiene una serie de efectos biológicos entre los que destacan el efecto anticarcinogénico. Se ha visto en modelos animales de carcinogénesis química, que el CLA inhibe la formación de papilomas de piel, cánceres de estomago, colon y mama.

Los probióticos también parecen tener actividad anticarcinogénica mediante la producción de determinadas sustancias durante su crecimiento, que actuarían disminuyendo las sustancias procarcinogénéticas por acción directa sobre las mismas. Las lactobacterias son capaces de actuar tanto química como enzimáticamente sobre los nitritos, y las bifidobacterias son capaces de desdoblarse a las nitrosaminas (sustancias carcinogénicas). Se ha observado que el consumo de probióticos causa un descenso de las enzimas que catalizan el paso de procarcinogénéticos a carcinogenéticos, provocando una disminución en la formación de sustancias carcinogénicas.

La fibra es otro componente de la dieta que puede ayudar en la prevención del cáncer. Se ha documentado ampliamente la relación entre el consumo regular de cereales integrales y un menor riesgo de cáncer (oral y faríngeo, esófago, laringe, estómago, colon, recto, hígado, vejiga urinaria, glándula mamaria, endometrio, ovarios, próstata, vesícula y riñones).

Ejemplos de algunos alimentos implicados en procesos antioxidativos:

Se ha sugerido que el consumo de soja es uno de los principales factores que contribuyen en la baja incidencia de cáncer mamario observada en los países asiáticos por su contenido en fitoestrógenos.

Entre los alimentos que contienen este tipo de ingredientes se encuentran los siguientes:

- Tomate: es una importante fuente de licopeno, gran antioxidante involucrado en la prevención del cáncer de próstata, mama, tracto digestivo, cervical, vesícula biliar y piel.
- Brócoli: tiene gran cantidad de glucosinolatos, por lo que se le atribuye efectos anticancerígenos.

- Frutas cítricas (limón o naranja): son fuente de vitaminas, folatos y fibra, además de un fitoquímico llamado limonoide, preventivo del cáncer.
- Té: fuente de catequinas y flavonoides que tienen función antioxidante.
- Vino y uva: presentan cantidades importantes de compuestos fenólicos que previenen la oxidación de las LDL.



Tabla 1
Principales antioxidantes y sus fuentes

ANTIOXIDANTE	ALIMENTO
Allicina	Ajos
Ácido elágico	Fresas, frambuesa, cerezas, uvas, kiwis, arándanos, bayas
Antocianos	Uvas, cerezas, kiwis, ciruelas
Capsicina	Pimientos, chiles, ajíes, cayena
Carotenoides	Zanahorias, tomates, naranjas, papayas, lechugas, espinacas
Catequinas	Té verde, cacao
Compuestos sulfurados	Ajos, cebollas, puerros, cebolletas, chalotas
Coenzima Q	Carne, vísceras, pescado, sardinas, cacao
Hesperídina	Cítricos, naranjas
Isotiocianatos	Coles, brécol, calabazas, mostaza, nabos, berros
Isoflavonas	Soya y derivados. En mucha menor cantidad: té verde, guisantes, lentejas, garbanzos, cacahuete
Licopeno	Tomates, calabaza
Quercetina	Uvas, cebolla roja, brécol, toronja, manzanas, cerezas, té verde, vino tinto
Taninos	Vino tinto, uvas, lentejas
Zeaxantina	Maíz, espinacas, calabaza
Vitamina C	Kiwis, cítricos, piña, tomates, brécol, alfalfa germinada, pimientos, espinacas
Vitamina E	Aguacates, nueces, maíz, aceites vegetales, germen de trigo, cereales

11.11. Obesidad

El alarmante aumento de la obesidad es un dato preocupante en el que influye tanto la mala alimentación como el cambio en los hábitos de la sociedad. Cada vez se está haciendo más evidente la necesidad de desarrollar Alimentos Funcionales que ayuden a frenar este aumento de peso generalizado. Por eso la Industria Alimentaria está elaborando con mucho éxito comercial en la mayoría de los casos productos con esta función.

Un ejemplo son los alimentos conocidos con el calificativo de light, expresión de origen inglés que significa ligero. Los alimentos "bajos en calorías" o "sin azúcar", aunque no son la solución a los problemas de obesidad, están

siendo aceptados por la población en general. Según la normativa existente al respecto, un producto light debe tener un valor energético de un 30% inferior al del alimento de referencia.

Es importante remarcar que la reducción de calorías puede conseguirse de diferentes maneras. Por ejemplo, sustituyendo los azúcares por edulcorantes acalóricos, eliminando total o parcialmente la grasa de los alimentos o reduciendo el contenido de alcohol como en la cerveza.

La denominación light indica que los alimentos así llamados tienen un número de kilocalorías inferior a los de su misma clase. Esta definición es fundamental, ya que cuando compramos un chocolate light no estamos adqui-

riendo un producto que no engorde, sino uno cuyo aporte calórico es menor al de un chocolate normal. Esto mismo ocurre con patés, margarinas y mayonesas, por ejemplo, los cuales son "ligeros" porque cuentan con un mayor contenido de agua o carne magra y menos grasa.

Es de destacar que un componente como la fibra no aporta calorías y además, evita una excesiva ingesta de alimentos al aumentar el volumen del contenido alimenticio, lo que provoca un aumento de la sensación de saciedad, ayudando a mantener el peso corporal y evitando así el sobrepeso y la obesidad.

Algunos de los mecanismos propuestos, por los cuales el bajo consumo de fibra está relacionado inversamente con el sobrepeso y obesidad, serían: 1) la fibra desplaza otros nutrientes de la dieta que aportan energía, disminuyendo la densidad energética del alimento; 2) requiere masticación lo que provoca secreción gástrica, distensión del estómago y sensación de saciedad; 3) retarda el vaciamiento gástrico contribuyendo a la saciedad; 4) disminuye la insulinenia que se relaciona con aumento de la saciedad; y 5) disminuye la absorción de nutrientes, lo que se traduce en menor entrada de energía al organismo.

La capacidad del ácido linoléico conjugado (CLA) para reducir la masa grasa total, es uno de sus efectos fisiológicos que mayor interés ha despertado. El CLA puede ser un elemento útil que conduzca a una composición corporal más saludable. Según recientes investigaciones del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio, se han confirmado los beneficios de una dieta rica en CLA, que al ser combinada con ejercicio produce una reducción de la grasa corporal y un aumento de la masa muscular. Estos resultados se han confirmado en otros estudios, subrayando además que los CLA proporcionan ciertas propiedades anticancerígenas y de potenciación de la inmunocompetencia.

11.12. Enfermedades cardiovasculares

La influencia del consumo de fibra sobre la enfermedad cardiovascular se ha puesto en evidencia en importantes estudios epidemiológicos, pero los mecanismos a través de los cuales la fibra ejerce este efecto protector no están definitivamente aclarados. El tipo de fibra puede influir sobre los factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto en diversos estudios que el incremento del consumo de fibra (en forma de cereales integrales) se acompaña de menor riesgo relativo de sufrir infarto de miocardio, enfermedad coronaria y muerte por enfermedad coronaria.

También la fibra soluble ha sido identificada como uno de los factores dietéticos que pueden modificar favorablemente el perfil lipídico plasmático, contribuyendo a la

estabilización de los niveles de HDL colesterol en individuos con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Asimismo, otros tipos de fibra como el β -glucano, presente en la avena, reduce también el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Otros componentes de la dieta como los ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) y los ácidos grasos omega-3 (salmón, atún, aceites de pescado, nueces), ayudan a prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, reduciendo los niveles de colesterol y de triglicéridos en sangre, así como los niveles de presión arterial. En diferentes estudios se ha demostrado que la ingesta de dietas ricas en ácidos grasos omega-3 comporta un menor riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, parece recomendable incluir en nuestra alimentación alimentos que contengan este tipo de ácidos grasos y por eso los expertos en nutrición recomiendan el consumo de frutos secos como las nueces y el pescado, como parte integrante de nuestra dieta habitual para enriquecerla en estas grasas saludables.

Los estrógenos y los isoflavonoides, tales como las proteínas de la soja, pueden ser útiles en la prevención de enfermedades cardiovasculares. La información epidemiológica obtenida en Japón demuestra de forma clara que la soja reduce las enfermedades cardiovasculares.

Los fitosteroles o esterolos vegetales son moléculas de tipo esteroide que abundan principalmente en los aceites vegetales de semillas (girasol, maíz, etc.), frutas y verduras, e inhiben la absorción de colesterol en el organismo, por lo que tienen un efecto hipocolesterolemiantre conocido desde hace décadas y en consecuencia, suponen una protección frente a las enfermedades cardiovasculares, una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados. Los esterolos vegetales tienen un papel similar en las plantas al del colesterol en los humanos: mantienen la función y la estructura de la membrana celular.

El consumo de esterolos vegetales debe formar parte de un conjunto de hábitos saludables: práctica regular de ejercicio físico, seguimiento de una alimentación equilibrada, con un aumento en el consumo de frutas y verduras que incrementen el aporte de algunos carotenoides, cuya absorción puede ser ligeramente inferior en aquellas personas que consumen estos esterolos. Esta disminución en carotenoides por la ingesta de esterolos es similar a la que un individuo puede tener durante los cambios de estación, en los cuales hay alteraciones en los hábitos alimenticios.

Recientemente se ha puesto de manifiesto que el consumo de péptidos lácteos puede reducir la presión arterial sistólica. Por lo tanto, el empleo de alimentos ricos o enriquecidos con péptidos lácteos como tratamiento preventivo para pacientes prehipertensos y como terapia comple-

mentaria de las medidas higiénico-dietéticas pueden contribuir al tratamiento preventivo de este tipo de enfermedades.

11.13. Diabetes

El tratamiento de la diabetes ha cambiado sustancialmente con el tiempo. No se puede decir que en la actualidad haya Alimentos Funcionales para esta patología. Sin embargo, es digno de mención cómo ha ido evolucionando la producción de los alimentos y su consumo en relación con esta enfermedad. Hace algunos años se recomendaba a los pacientes diabéticos que evitaran el azúcar. Los expertos consideraban imprescindible la eliminación de este elemento en la ingesta, ya que su consumo elevaba rápidamente la glucosa en la sangre, provocando un aumento en la producción y comercialización de productos dietéticos "sin azúcar" (mermeladas, refrescos, dulces y chocolates, etc.). Estos productos tienen la característica de poseer menor cantidad de hidratos de carbono, pero como contrapartida, para conservarlos y darles consistencia parecida a los originales, suelen tener aditivos de edulcorantes o mayor cantidad de proteínas y lípidos. En la actualidad se sabe que el paciente diabético debe tener cuidado no sólo con la cantidad de hidratos de carbono simples, sino también con la cantidad de proteínas y lípidos, ya que la diabetes no significa sólo tener cifras altas de "azúcar en la sangre", como habitualmente se conoce, ya que esto no deja de ser simplemente un síntoma. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la diabetes es una enfermedad del metabolismo de todos los nutrientes, siendo la falta de insulina la clave primordial de este fallo.

Actualmente, las recomendaciones para el tratamiento nutricional de la diabetes se centran en dietas con índice glucémico (IG) bajo. Un mayor consumo de alimentos ricos en fibra alimenticia cuyo IG es bajo, lleva un mejor control de la enfermedad con una digestión más lenta de los almidones y azúcares, una absorción más progresiva del azúcar en el flujo sanguíneo y como consecuencia una necesidad de insulina menor a corto plazo. Este hecho viene corroborado por varios estudios que indican que en concreto, la fibra soluble formada por componentes como inulina, pectinas, gomas y fructooligosacáridos, mejora la velocidad de absorción de los azúcares.

Esta es la causa por la que la industria alimentaria está trabajando en la elaboración de productos enriquecidos en fibra dietética con la intención de mantener en niveles bajos el IG, lo que favorecerá el control de esta patología. Entre los alimentos que se pueden encontrar en el mercado están las galletas, pan y otros cereales, determinados lácteos (leche con fibra soluble), etc.

11.14. Patología ósea

La osteoporosis, patología con alta prevalencia en personas de más de 55 años se define como un estado en el que la probabilidad de tener una fractura es mayor debido a la baja masa ósea y al empeoramiento en la microarquitectura del hueso.

Los Alimentos Funcionales encaminados a la prevención de este tipo de patologías están adquiriendo gran importancia. Aquí se podrían incluir aquellos alimentos enriquecidos especialmente en calcio. No se debe olvidar que el 1-2% del hueso es calcio. Además, hay otras sustancias nutritivas relacionadas con el metabolismo óseo, como el Mg y las vitaminas D y K, que también se suelen añadir a ciertos alimentos. En la actualidad la empresa alimentaria está enriqueciendo sus productos en estos componentes, especialmente los lácteos y los zumos.

Probablemente en un futuro los alimentos incluirán potenciadores de la absorción de calcio, como algunas proteínas séricas o la inulina. En este sentido, llaman la atención ciertos factores alimenticios que reducen la pérdida urinaria de calcio (proteínas de ciertas plantas) o de suprimir la resorción del hueso (fitoestrógenos, como las isoflavonas de la soja).

11.15. Funciones psicológicas y conductuales

La evaluación del efecto que pueden tener los Alimentos Funcionales en alteraciones psicológicas es una tarea bastante complicada, aún así existen varios trabajos de investigación que han valorado el efecto de estos alimentos en relación con el apetito y la sensación de saciedad, el rendimiento cognitivo, humor y tono vital, así como el estrés.



Como ya se ha indicado, los alimentos ricos en fibra o enriquecidos en ella ejercen un efecto saciante al estimular el sistema endocrino durante el proceso de digestión.

Por otra parte, se ha visto que los aminoácidos, que son los componentes más simples de las proteínas, presentan acciones específicas sobre el sistema nervioso. En efecto, se ha observado que poseen un efecto hipnótico y sedante, que ayuda a regular el sueño y mejorar las situaciones de ansiedad y estrés emocional, actuando de modo favorable en situaciones de fatiga y estrés. Así por ejemplo, se ha demostrado que:

- El triptófano, aminoácido esencial, parece tener propiedades antidepresivas.
- La tirosina, aminoácido que se ha experimentado tanto en modelos animales como en humanos, parece prevenir la reducción sustancial en varios aspectos de la funcionalidad cognitiva y los cambios de humor asociados con varias clases de estrés agudo.

Estos aminoácidos están presentes en alimentos que son ricos en proteínas como: carnes, pescados, huevos, lácteos y derivados de estos alimentos, legumbres, cereales y frutos secos. También se incluyen en productos específicos para deportistas (batidos, bebidas, etc.).

Asimismo, existen otros componentes como la cafeína y el ginseng que están siendo estudiados por su efecto excitante a nivel del sistema nervioso. La cafeína, es el componente alimenticio más estudiado, y tiene efectos beneficiosos inequívocos sobre la vigilancia (función cognitiva). Se ha señalado que en individuos con privación del sueño, esta sustancia mejora ciertas funciones cognitivas.

También están siendo estudiados los ácidos grasos, en relación con alteraciones comportamentales, como los cambios de humor que son consecuencia de cambios fisiológicos y trastornos afectivos (menstruación, pubertad, adolescencia, gestación, postmenopausia).

Hoy en día los resultados no son concluyentes. Sin embargo, se ha observado que con dosis de 9,6 g/día de PUFA omega-3 se producen efectos sobre la depresión, a diferencia de lo que sucede cuando las concentraciones son menores de 2 g/día de omega-3 DHA. En relación con la depresión posparto también se han realizado algunos experimentos observándose que la probabilidad de que se presente es menor cuando se aumenta el consumo de omega-3 durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre.

Además, la suplementación con hidratos de carbono parece mejorar la actividad cognitiva durante actividades físicas intensas sostenidas que implican un gasto energético elevado.

11.16. Conclusiones

A la vista de lo expuesto anteriormente y aunque hay mucho trabajo por hacer, se puede concluir que la utilización de Alimentos Funcionales en situaciones especiales puede tener un efecto muy positivo sobre la salud del individuo. Por ello, es necesario realizar muchas más investigaciones que corroboren algunos aspectos de los expuestos anteriormente y muchos de los que quedan por descubrir. La empresa alimentaria junto con los responsables del mantenimiento de la salud en nuestra sociedad, tanto los profesionales de la Administración, como los científicos, son los más interesados en el desarrollo de este campo de trabajo ya que, por una parte, amplía sus posibilidades de producción y comercialización, y por otra parte, ayuda al mantenimiento de una sociedad sana, reduciendo los costes hospitalarios y consiguiendo además una mejor atención sanitaria en consecuencia.

11.17. Bibliografía

- Howard BV, Kritchevsky D. Phytochemicals and cardiovascular disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. Circulation. 2002; 95: 2591-2593.
- Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. Annu. Rev. Nutr. 2002; 22: 505-531.
- Beniwal RS, Arena VC, Thomas L, Narla S, Imperiale TF, Chaudhry RA, et al. A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic-associated diarrhea. Dig. Dis. 2003;48(10):2077-2082.
- Bjorksten B. Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005; 4(5): 599-604.
- Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Conti E, Levi F, Tomei F et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in women: a study from Italy and Switzerland. Br. J. Cancer. 2000; 82(1): 204-207.
- Halverson BL, Holte K, Myhrstad MCW, Barikmo I, Hvattum E, Fagertun RS, et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. J. Nutr. 2002; 132: 461-471.

- Hasler CM. Functional foods: benefits, concerns and challenges - A position paper from the American Council on Science and health. *J. Nutr.* 2002; 132: 3772-3781.
- He M, Yang YX, Han H, Men JH, Bian LH, Wang GD. Effects of yogurt supplementation on the growth of preschool children in Beijing suburbs. *Biomed. Environ. Sci.* 2005;18(3):192-197.
- Hongisto SM, Paajanen L, Saxelin M, Korpela R. A combination of fibre-rich rye bread and yoghurt containing *Lactobacillus GG* improves bowel function in women with self-reported constipation. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006;60(3):319-324.
- Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(Suppl 2): 444S-450S.
- Kontiokari T, Laitinen J, Jarvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am. J. Nutr.* 2003; 77(3): 600-604.
- Lieberman HR. Nutrition, brain function and cognitive performance. *Appetite.* 2003; 40 (3): 245-254.
- Marcos A, Gonzalez-Gross M, Gómez S, Nova E, Ramos E. Alimentos Funcionales. En: Gill A, editor. Tratado de Nutrición Clínica. Madrid: Acción Médica SA; 2005. 543-570.
- Nova E, Toro O, Lopez-Vidriero I, Varela P, Morandé G, Marcos A. Effects of a nutritional intervention with yogurt on lymphocyte subsets and cytokine production capacity in anorexia nervosa patients. *Eur. J. Nutr.* 2006;45:225-233.
- Park HS, Ryu JH, Ha YL, Park JH. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) induces apoptosis of colonic mucosa in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats: a possible mechanism of the anticarcinogenic effect by CLA. *Br. J. Nutr.* 2001; 86: 549-555.
- Pashapour N, lou SG. Evaluation of yogurt effect on acute diarrhea in 6-24-month-old hospitalized infants. *Turk. J. Pediatr.* 2006;48(2):115-118.
- Prentice A, Bonjour JP, Branca F, Cooper C, Flynn A, Garabedian M, et al. Pascclaim-Bone health and osteoporosis. *Eur. J. Nutr.* 2003; 42 (Suppl 1): 128S-149S.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109(1): 119-121.
- Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA.* 1996; 275(6): 447-451.
- Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA.* 1997; 277(6):472-477.
- Solis B, Nova E, Gomez S, Samartin S, Mouane N, Lemtouni A, et al. The effect of fermented milk on interferon production in malnourished children and in anorexia nervosa patients undergoing nutritional care. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002 Dec; 56 (Suppl 4): 27S -33S.
- Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 6(3):207-213.
- Yang LM, Tin UC, Wu K, Brown P. Role of retinoid receptors in the prevention and treatment of breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 1999; 4: 377-388.



12. GLOSARIO DE TÉRMINOS





12. GLOSARIO DE TÉRMINOS

A

- **Absorción.** Paso de agua y de sustancias en ella disueltas al interior de una célula o de un organismo. Paso de los elementos nutritivos, del intestino al torrente sanguíneo.
- **Ácido ascórbico** (ver vitamina C).
- **Ácido clorogénico.** Flavona que previene la aparición de arterioesclerosis y a la que se le supone un cierto efecto antitumoral.
- **Ácido docosahexaenoico** (ver DHA).
- **Ácido eicosapentanoico** (ver EPA).
- **Ácido esteárico.** Ácido graso saturado procedente de la grasa animal.
- **Ácido fólico** (ver vitamina B₉).
- **Ácido graso esencial.** Unidad absorbible de las grasas indispensable para el organismo.
- **Ácido graso monoinsaturado.** Grasa que presenta un doble enlace en su cadena y es líquido a temperatura ambiente. Es beneficioso para la salud cardiovascular. Presente en el aceite de oliva.
- **Ácido graso poliinsaturado.** Presenta dos o más dobles enlaces en su cadena. Está presente en las semillas y el pescado azul.
- **Ácido graso saturado.** No presenta ninguna instauración o doble enlace en su cadena y suele ser sólido a temperatura ambiente. Su elevado consumo se relaciona con el padecimiento de enfermedades cardiovasculares. La manteca es su representante más importante.
- **Ácido graso trans.** Aunque procede, en su forma natural, de la grasa de la leche y carne de rumiantes, se puede generar también a partir de determinados tratamientos tecnológicos de la grasa como la hidrogenización. Su efecto nefasto para el árbol vascular es cada vez más manifiesto. Presente en algunas margarinas, aperitivos y palomitas, entre otros alimentos de consumo habitual.
- **Ácido láctico.** Molécula monocarboxílica orgánica que se produce en el curso del metabolismo anaeróbico

224

láctico (glucólisis anaeróbica); es decir, un producto intermedio del metabolismo, principalmente del ciclo de los carbohidratos y que deriva principalmente de las células musculares. Se encuentra en los músculos, la sangre y varios órganos.

- **Ácido linoleico conjugado (CLA).** Serie de isómeros del ácido linoleico que tienen los dobles enlaces en posición conjugada. Hay más de 28 tipos diferentes, aunque el más frecuente (representa más del 80% del CLA de la dieta) se encuentra en los productos lácteos y cárnicos. Se le atribuyen efectos sobre la disminución del depósito graso y de inhibición de la inflamación producida por citoquinas.
- **Ácido nicotínico** (ver vitamina B₃).
- **Ácido oléico.** Ácido monoinsaturado cuya principal fuente es el aceite de oliva.
- **Ácido pantoténico** (ver vitamina B₅).
- **Ácido siálico.** Glúcido de 11 átomos de carbono. Familia de azúcares que suelen presentarse unidos conjugados a proteínas (glicoproteínas), lípidos (glicolípidos) y otros polímeros.
- **Ácidos linoleicos.** Ácidos grasos poliinsaturados que se hallan en vegetales como la soja (serie 6), el girasol y el maíz (serie 3).
- **Ácidos omega (3 y 6).** Grasas poliinsaturadas presentes, sobre todo en el pescado azul (3) y frutos secos y aceites de semillas (6). Son protectores cardiovasculares.
- **Adenosín trifosfato (ATP).** Un compuesto químico complejo formado por la energía liberada por los alimentos y que se almacena en todas las células, en especial las musculares. Sólo con la energía liberada por la descomposición de este compuesto la célula puede realizar su trabajo biológico.
- **Adipocito.** Célula grasa; célula que almacena grasa.
- **Adiposo, tejido.** Tejido compuesto de células de grasa.
- **Aeróbico, metabolismo.** Vía metabólica que cataboliza los nutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) en la presencia de oxígeno (aeróbico) mediante la glucólisis aeróbica, ciclo de Krebs y sistema de transporte electrónico (o cadena respiratoria), de manera que se suministre energía útil para funciones

vitales del cuerpo (principalmente para la contracción de las células/fibras musculares durante el ejercicio), sin la acumulación en altos niveles de ácido láctico.

- **Albúmina.** Sustancia hialina, gelatinosa, compuesta de proteína; rodea la yema del huevo de aves y de algunos reptiles; segregada por el oviducto y finalmente absorbida por el embrión.
- **Albúmina sérica.** Proteína de mayor concentración en el plasma. Transporta muchas moléculas pequeñas en la sangre (como bilirrubina, calcio y progesterona).
- **Alcaloides.** Grupo de sustancias estimulantes que se encuentran en diversas plantas. El principal representante es la cafeína.
- **Alegaciones** (Ver declaración).
- **Alicamento.** Se refiere a productos mitad alimento mitad medicamento, es decir son alimentos-medicamentos. Para muchos autores no hay diferencia con los Alimentos Funcionales o con los nutracéuticos.
- **Alimento enriquecido.** En el Código Alimentario Español se define como alimento enriquecido cuando la proporción de uno o varios de los nutrientes que lo integran sea superior a su composición normal.
- **Alimento funcional.** El International Life of Science Institute (ILSI) estableció que un alimento puede considerarse funcional si se demuestra satisfactoriamente que, además de sus efectos nutritivos, afecta beneficiamente a una o más funciones del organismo de modo que mejora el estado de salud o bienestar o reduce el riesgo de enfermedad.
- **Almidón.** La principal molécula de almacenamiento en los vegetales. Es un polisacárido compuesto de largas cadenas de subunidades de glucosa.
- **Aminoácido.** Compuesto químico orgánico formado por uno o más grupos amino básicos y uno o más grupos carboxilo ácidos.
- **Aminoácidos esenciales.** Aminoácidos no sintetizados en el organismo y que deben incorporarse a través de los alimentos. Esenciales para el equilibrio de nitrógeno del adulto y el crecimiento óptimo del lactante y niño. El adulto precisa de isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina,

triptófano y valina y el lactante, además de esos ocho aminoácidos, requiere también arginina e histidina.

- **Aminoácidos no esenciales.** Aminoácidos que el cuerpo es capaz de sintetizar para mantener los requerimientos metabólicos; estos son: ácido glutámico, alanina, arginina, asparagina, cisteína, cistina, glicina, glutamina, ornitina, prolina, serina y tirosina.
- **Anabólica.** Condición metabólica donde se sintetizan nuevas moléculas.
- **Anabolismo.** Todo proceso constructivo por el que sustancias simples se convierten en compuestos más complejos por la acción de células vivientes. Primera fase de metabolismo, en oposición al catabolismo.
- **Anabolizantes.** Grupo de sustancias, andrógenos naturales y sintéticos que, entre otros factores, provocan una retención nitrogenada. Se emplean para ganar masa muscular.
- **Arginina, glutamina y cisteína.** Aminoácidos que ejercen gran influencia sobre la inmunidad .
- **Avicel.** Es una celulosa microcristalina que pertenece al grupo de los bioflavonoides. Parte del complejo C, necesario para la adecuada función y absorción de vitamina C; ayuda a resistir infecciones, nutre y fortalece los capilares y células del cuerpo.
- **Azúcar.** Tipo de carbohidrato hidrosoluble. En este libro significa aquel azúcar refinado o de mesa (sacarosa).
- B**
- **Bacteriocinas.** Sustancias antimicrobianas segregadas por ciertas bacterias que producen un efecto de barrera que inhibe la proliferación de otras bacterias, y también a la competición entre bacterias por los recursos del sistema, ya sea nutrientes o espacios ecológicos.
- **BAL.** Bacterias ácido lácticas.
- **Balance hídrico.** Cantidad adecuada de agua en el organismo. La ración de agua indispensable, que se aporta conjuntamente por los alimentos sólidos y la bebida, es de dos a tres litros al día.

- **Betacaroteno** (ver vitamina A).
- **Bifidobacterias.** También llamadas bacterias lácticas, se seleccionan a partir de alimentos fermentados o del intestino humano. Son probióticos y ejercen efectos beneficiosos sobre el intestino.
- **Biliar.** Relativo a la bilis o a la vesícula biliar y a los conductos por donde circula la bilis.
- **Bilis.** Secreción amarga de color amarilloverdoso producida en el hígado. Se almacena en la vesícula biliar y debe su color a la presencia de pigmentos biliares como la bilirrubina. Contribuye a la acción del jugo pancreático, emulsiona las grasas y evita la putrefacción intestinal. Ayuda a la absorción de macro y micronutrientes.
- **Biodisponibilidad:** Fracción de un nutriente ingerido que puede ser utilizado en funciones fisiológicas normales y para el almacenamiento en el organismo.
- **Bioeficacia:** Fracción que tiene un efecto positivo sobre un parámetro funcional.
- **Biomarcador.** Características que pueden ser medidas y evaluadas como indicadores (intermedios) de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención.
- **Biotina** (ver vitamina B₈ y H)

C

- **Calciferol** (ver vitamina D).
- **Calcio.** Es un mineral que cumple un papel esencial en la formación de los huesos, tejidos duros y dientes, y los mantiene fuertes. También participa en la coagulación de la sangre, las funciones musculares y es vital para la transmisión nerviosa.
- **Caloría.** Cantidad de calor requerido para elevar un gramo de agua destilada a un grado centígrado (de 15 a 16 grados centígrado), a nivel del mar. Se emplea para medir la conversión o ciclo de la energía en los animales; por ejemplo, la producción de energía diaria realizada por una persona en actividad es, en promedio, equivalente a cerca de 3.000 calorías, y para mantener dicha producción es necesario proveerse de los alimentos que producen esa cantidad de calor que se ha quemado.
- **Carbohidratos** (ver hidratos de carbono).

- **Caroteno** (ver vitamina A).
- **Caseína.** Principal proteína de la leche y base del queso. Constituyen el 80% de las proteínas totales de la leche de vaca y se encuentran en suspensión, formando parte de unas estructuras conocidas como micelas de caseína.
- **Caseinfosfopéptidos.** Compuestos capaces de unirse al calcio, tras la digestión de caseína, que incrementan la absorción del calcio a través del intestino.
- **Catabolismo.** Conjunto de reacciones enzimáticas por las cuales el organismo degrada los glucósidos, lípidos y prótidos ingeridos como nutrientes, y obtiene los materiales y la energía necesaria para la biosíntesis o anabolismo.
- **Catequinas.** Flavonoides (polifenoles) que se encuentran en el té verde, chocolate y vino tinto.
- **Ceruloplasmina.** Metaloproteína de origen sanguíneo, tiene la capacidad de fijar cobre.
- **Cetoacidosis.** Acidosis que se acompaña de una acumulación de cetonas en el organismo, resultado de un metabolismo defectuoso de los glucidos o carbohidratos. Sigue fundamentalmente como complicación de la diabetes sacarina y se caracteriza por el olor a frutas de la acetona en el aliento, confusión mental, disnea, náuseas, vómitos, deshidratación, pérdida de peso y, si no se trata, coma.
- **CHO** (ver hidratos de carbono).
- **Cianocobalamina** (ver vitamina B₁₂).
- **CLA** (ver ácido linoleico conjugado, en siglas inglesas).
- **Cobre.** Micronutriente esencial para un buen mantenimiento del sistema inmune y un importante componente de la hemoglobina y la mioglobina.
- **Colesterol.** Sustancia orgánica, relativamente compleja, formada por carbono, hidrógeno y oxígeno. Alcohol de elevado peso molecular (cerca de 400), presente en todos los seres vivos, excepto en bacterias. Muchas otras moléculas de interés biológico tienen la estructura básica del colesterol, por ejemplo, las hormonas esteroideas.
- **Colina.** Vitamina que forma parte del grupo B y que produce en el cerebro una sustancia que fortalece la

memoria y participa también en la transmisión de los impulsos nerviosos. Si se toma una gran cantidad de esta vitamina, debe tomarse también calcio para compensar el exceso de fósforo que se produce en el organismo.

- **Complejo vitamínico B.** Constituye un grupo de vitaminas, cada una de las cuales tienen efectos fisiológicos peculiares; por ende, su carencia origina trastornos diferentes. Soluble en agua.
- **Componente bioactivo.** Aquel que aporta un beneficio a la salud más allá de los considerados como nutrición básica. Estos componentes se encuentran en general en pequeñas cantidades en productos de origen vegetal y en alimentos ricos en lípidos.
- **Creatina.** Sustancia producida en el hígado y almacenada en la fibra muscular. Se libera en forma de alta energía como un combustible inmediato cuando se realiza alguna actividad física.

D

- **Declaración.** Cualquier mensaje o representación que no sea obligatoria con arreglo a la legislación comunitaria o nacional, incluida cualquier forma de representación pictórica, gráfica o simbólica, que afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee unas características específicas.
- **Declaración nutricional.** Cualquier declaración que afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee propiedades nutricionales benéficas específicas con motivo de:
 1. el aporte energético (valor calórico) que proporciona, que proporciona en un grado reducido o incrementado, o que no proporciona, y/o de
 2. los nutrientes u otras sustancias que contiene, que contiene en proporciones reducidas o incrementadas, o que no contiene.
- **Declaración de propiedades saludables.** Cualquier declaración que afirme, sugiera o dé a entender que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes, y la salud.
- **Declaración de reducción de riesgo de enfermedad.** Cualquier declaración de propiedades saludables que afirme, sugiera o dé a entender que el consumo de una categoría de alimentos, un alimento o uno de

sus constituyentes reduce significativamente un factor de riesgo de aparición de una enfermedad humana.

- **Deshidratación.** Pérdida excesiva de agua de los tejidos corporales, que se acompaña de un trastorno en el equilibrio de los electrolitos esenciales, particularmente el sodio, potasio y cloro.
- **Desnutrición.** Es un estado patológico provocado por la falta de ingesta o absorción de alimentos o por estados de exceso de gasto metabólico. Puede ser primaria, también llamada desnutrición leve, o secundaria, en casos más graves. Significa que el cuerpo de una persona no está obteniendo los nutrientes suficientes. Esta condición puede resultar del consumo de una dieta inadecuada o mal balanceada, por trastornos digestivos, problemas de absorción u otras condiciones médicas.
- **Dextrina.** Carbohidrato polisacárido formado en la hidrólisis del almidón a glucosa.
- **DHA.** Ácido graso poliinsaturado del grupo omega-3 cuya fuente principal es la grasa de pescado.
- **Dieta.** Régimen alimenticio. Todas las sustancias alimenticias consumidas diariamente en el curso normal de vida.
- **Disacárido.** Carbohidrato, formado por dos azúcares simples.
- **E**
- **Electrolito.** Forma ionizada de un elemento. Los principales electrolitos son el sodio, potasio y cloruro.
- **Enzimas digestivas.** Sustancias que actúan sobre los alimentos para dejarlos en su forma más simple y que puedan ser absorbidos.
- **Enzimas.** Sustancias que en cantidades mínimas producen cambios químicos sin intervenir, ellas mismas, en la reacción. Catalítico producido por organismos vivos. Existen muchos tipos, cada uno de los cuales actúa solamente sobre una limitada cantidad de reacciones químicas. La mayoría de las reacciones del metabolismo no podrían llevarse a cabo en ausencia de las enzimas. De este modo, el metabolismo depende por completo de las enzimas.
- **EPA.** Ácido graso poliinsaturado del grupo omega-3 cuya fuente principal es la grasa de pescado.

- **Ergogénicas (ayudas).** Sustancias que aumentan la capacidad de trabajo, aumentan el tejido muscular, mejoran la resistencia física, facilitan el consumo de grasas, aumentan la fuerza y reducen la percepción de cansancio, entre otros. En muchas de ellas no existe suficiente evidencia científica en cuanto a su uso.
- **Esteatosis hepática (hígado graso).** Enfermedad del hígado caracterizada por acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas (hepatocitos).
- **Esteroides anabólicos.** Son una versión sintética de la hormona masculina testosterona.
- **Evidencia:** Aunque el término inglés "evidence-based" a menudo se traduce como "basado en la evidencia", la equivalencia más apropiada sería "basado en las pruebas disponibles". En español, la evidencia implica una certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar. En el contexto de la nutrición en salud pública, rara vez las pruebas disponibles tienen tal fuerza que se pueden considerar irrefutables. Con frecuencia, las pruebas disponibles respecto a la relación dieta-salud o enfermedad se clasifican según el peso y/o relevancia de las mismas según ciertas escalas o en términos de convincente, probable, posible o insuficiente. Aunque a lo largo del capítulo se utilizan ambos términos ("evidencia" y "prueba"), el lector debe tener presente esta importante diferencia y no asumir que dichas pruebas son incuestionables.

F

- **Farmaalimento** (ver alicamento).
- **Fenilalanina.** Aminoácido esencial que forma parte de gran número de proteínas.
- **Fenoles.** Fenol alcohol vinílico o enol muy estable. Presente en el vino y en el aceite de oliva no refinado, podría proteger el corazón.
- **Fermentación.** Reacción o descomposición de una sustancia orgánica por la acción de una enzima o fermento.
- **Fermentación colónica.** Descomposición de la fibra en la parte alta del colon por microorganismos anaeróbicos.
- **Fibra alimentaria.** Constituyente de la pared de la célula vegetal, resistente a las enzimas del tracto digestivo.

- **Fitoalexina.** Sustancia que se produce como respuesta a las distintas condiciones de estrés que padecen determinadas plantas.
- **Fitoestrógenos.** Sustancias vegetales que tienen efectos parecidos a los estrógenos pese a no serlo. Se encuentran en los cereales, legumbres y hortalizas en forma de precursores que una vez ingeridos, por acción de las bacterias intestinales, se transforman en las formas activas, son absorbidos y pasan al torrente sanguíneo.
- **Fitosteroles.** Compuestos derivados de las plantas similares al colesterol, que al ser ingeridos disminuyen la absorción del colesterol de la dieta.
- **Flavonoides.** Metabolitos secundarios vegetales con múltiples propiedades funcionales como capacidad antioxidante y acción vasodilatadora.
- **Fortificación y enriquecimiento.** Aunque a veces se utilizan ambos términos de forma indistinta, la fortificación hace referencia al aumento de la cantidad de un nutriente /componente del alimento ya contenido mientras que el enriquecimiento denota la adición de un nutriente o componente no contenido inicialmente en el alimento.
- **FOS (Fructooligosacáridos).** Los más conocidos son la oligofructosa y la inulina. Son carbohidratos presentes en vegetales.
- **Fosfolípidos.** Ácidos grasos con un grupo fosfato. Son los principales constituyentes lipídicos de las membranas biológicas.
- **Fósforo.** Es un mineral que se encuentra presente en todos los alimentos, sobre todo en aquellos ricos en calcio. Es esencial para la producción de energía a través de los alimentos.
- **Fructooligosacáridos (ver FOS).**
- **Fructosa.** Levulosa. Azúcar de seis átomos de carbono (hextrosa) extraída de las frutas. Combinada con la glucosa, constituye la sacarosa.
- **G**
- **Galactosa.** Azúcar hextrosa; componente de la lactosa y presente en los polisacáridos vegetales (muchas gomas, mucilagos, pectinas, etc.).

● **Glúcido.** Término con el cual se designan los hidratos de carbono (azúcares simples). Están constituidos por carbono, hidrógeno y oxígeno básicamente y representados por las féculas de cereales, como el arroz, el maíz, el trigo y la avena, que pueden consumirse condimentados en su forma original o convertidos en harinas con las que se confeccionan panes, tortillas y pastas.

● **Glucógeno.** Polisacárido que se encuentra en diversas células animales, como el hígado y los músculos. Formado por numerosas moléculas de glucosa.

● **Glucosa (dextrosa).** Azúcar de seis átomos de carbono (una hexosa) ampliamente distribuida en vegetales y animales, sobre todo en compuestos como los disacáridos (sacarosa) y como los polisacáridos (almidón, celulosa y glucógeno).

● **Glutamato.** El glutamato es la sal de sodio del ácido glutámico. Aminoácido natural presente especialmente en alimentos proteicos (lácteos, carne, pescado). Alimentos que se suelen utilizar en la cocina como aromatizantes de los platos como los champiñones y los tomates, tienen naturalmente niveles elevados de glutamato.

● **Glutamina.** Aminoácido no esencial, nutriente fundamental de las células inmunocompetentes en cultivo para que se produzca una adecuada proliferación de linfocitos, producción de citoquinas y la fagocitosis por parte de los macrófagos.

● **Grasa (lípidos).** Compuesto de glicerina y ácidos grasos. Constituida básicamente por carbono, hidrógeno y oxígeno, o lo que se denomina también elemento ternario, puede ser de origen vegetal o animal y presentarse en la forma líquida a la temperatura ordinaria, como los aceites de oliva, de cártamo, ajonjoli, o en forma sólida o semisólida, como la manteca, la mantequilla, la margarina o el sebo.

H

● **HDL (High Density Lipoproteins).** Lipoproteínas de alta densidad. Recogen el exceso de colesterol de los tejidos y lo llevan hasta el hígado para su eliminación. Llamadas popularmente "colesterol bueno" son las principales protectoras frente a los problemas cardiovasculares. Nuevos estudios han refrendado su extraordinaria importancia en la prevención de estos problemas y han confirmado que el ejercicio físico regular ayuda a su incremento.

● **Hexosa.** Azúcar (monosacárido) formado por seis átomos de carbono. Las más importantes, desde el punto de vista biológico, son la glucosa, fructosa y galactosa. Las combinaciones de hexosas forman la mayoría de los disacáridos y polisacáridos.

● **Hidratos de carbono (carbohidratos o CHO).** Cuya fórmula general es $C_x(H_2O)_y$ por ejemplo, azúcares, almidón y celulosa. Los carbohidratos desempeñan un papel esencial en el metabolismo de todos los organismos. No se hallan presentes en los animales en tan grandes cantidades como en las plantas, en las que la celulosa es un componente estructural fundamental, y el almidón el principal alimento almacenado.

● **Hiponatremia.** Concentración plasmática de sodio (natremia) por debajo de lo normal (inferior a 136 mEq/l). Los síntomas clínicos pueden aparecer con cifras inferiores a 130 mEq/l y se considera un cuadro grave cuando las cifras son inferiores a 125 mEq/l.

● **Ingesta adecuada (IA).** Ingestas recomendadas basadas en aproximaciones observadas o determinadas experimentalmente. Utilizado cuando las pruebas científicas son insuficientes para establecer los requerimientos medios estimados.

● **Ingesta diaria recomendada (IDR).** Promedio de ingesta diaria suficiente para cubrir las necesidades del 97–98% de todos los individuos en un grupo y sexo.

● **Insulina.** Hormona de los vertebrados que controla el nivel de azúcar sanguíneo. Segregada por el páncreas, se vierte en la sangre. La falta de secreción apropiada de insulina es una de las causas de la diabetes.

● **Inulina.** Sustancia encuadrada dentro del grupo de los oligosacáridos compuesta por un hidrato de carbono de cadena larga. Como suplemento nutricional suele extraerse de la achicoria, tras evaporar el jugo de la raíz, y se encuentra en algunos alimentos vegetales como la alcachofa, el ajo, la cebolla, el espárrago, el puerro, el trigo y el plátano.

● **Isoflavonas.** Fitoestrógenos presentes sobre todo en la soja y sus derivados con cualidades como protector cardiovascular.

K

- **Kilocaloría.** Unidad de trabajo o energía igual a la cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura de un kilogramo de agua en un grado centígrado (de 14°C a 15° C), a la presión de la atmósfera y a nivel del mar. La kilocaloría se utiliza para medir el metabolismo de los organismos vivos (ciclaje de energía).

L

- **Lactobacillus.** Bacteria láctica. Flora saprofita del tracto digestivo.
- **Lactoferrina.** Metaloproteína contenida en el suero láctico que es distinta a la sanguínea y con mayor afinidad por el hierro, por lo que es clave para la biodisponibilidad de hierro en la leche a partir de la sangre. Tiene capacidad para fijar dos átomos de hierro por molécula.
- **Lactosa.** Azúcar disacárido con doce átomos de carbono. Presente en la leche de los mamíferos.
- **Lactosuero (proteínas).** Suponen el 20% del total de proteínas y presentan una gran afinidad por el agua, estando solubilizadas en ella (α -Lactoalbúmina, β -Lactoglobulina).
- **Lactulosa.** Azúcar sintético utilizado como laxante por provocar aumento de motilidad intestinal. También sirve para tratar la elevación de amonio en sangre.
- **LDL (Low Density Lipoproteins).** Lipoproteínas de baja densidad principales transportadoras de colesterol. La presencia de altos niveles en sangre circulante elevan considerablemente el riesgo de accidente cardiovascular y arteriosclerosis.
- **Lecitina.** Sustancia grasa (lípido) que contiene glicerol, ácido graso, colina y ácido fosfórico, presente en todas las células animales y vegetales.
- **Leptina.** Citoquina secretada principalmente por los adipocitos, que interacciona con receptores hipotalámicos, siendo capaz de activar diversas rutas neuroendocrinas encargadas de controlar el balance entre la ingesta y el gasto energético.
- **Levadura.** Masa constituida por microorganismos del grupo de hongos, capaces de producir fermentación en algunas sustancias orgánicas. Las industrias cervecera y del pan dependen de la capacidad de las levaduras para secretar enzimas que conviertan a los azúcares en alcohol y dióxido de carbono. Las levaduras también se usan en el comercio como fuente de proteínas y vitaminas.
- **Levulosa.** Isómero destrógiro de la fructosa.
- **Licopeno.** Caroteno acíclico, responsable del color rojo del tomate y sus derivados, aunque también está presente en la sandía o la papaya. Presenta una fuerte actividad como antioxidante y existen pruebas de su papel protector frente al cáncer de próstata, la enfermedad cardiovascular, la exposición a la luz ultravioleta y al humo del tabaco, pero en general se requieren más estudios al respecto.
- **Lignina.** Macromolécula de elevado peso molecular que resulta de la unión de varios alcoholes fenilpropílicos. Son polímeros insolubles en ácidos, no se digieren, ni se absorben ni son atacados por las bacterias del colon.
- **Lipogénesis.** Reacción por la cuál son sintetizados los ácidos grasos y esterificados con el glicerol para formar triglicéridos de reserva. Anabolismo de grasas.
- **Lipólisis.** Reacción mediante la cuál los lípidos del organismo son hidrolizados para producir ácidos grasos y glicerol y cubrir de esta manera las necesidades energéticas. Catabolismo de grasas.
- **Lipotrópico.** Sustancia que favorece la eliminación de grasas.
- **L-Lisina.** Es uno de los más importantes aminoácidos porque, junto con varios aminoácidos más, interviene en diversas funciones, incluyendo el crecimiento, reparación de tejidos, anticuerpos del sistema inmunológico y síntesis de hormonas. Aminoácido vital para la fabricación de proteínas esenciales para el cuerpo.
- **L-taurina.** Aminoácido que estimula la hormona del crecimiento en asociación con otros aminoácidos y está implicada en la regulación de la presión sanguínea. Fortalece el músculo cardíaco y tonifica el sistema nervioso.
- **Luteína y zeaxantina.** Ambos son carotenoides que se acumulan selectivamente en la retina, dando lugar al color amarillo de la mácula (pigmento macular), donde los demás carotenoides circulantes en sangre apenas se detectan. Su ingesta reduce el riesgo de enfermedades oftalmológicas asociadas al envejecimiento, como las cataratas y la degeneración macular.

M

- **Magnesio.** Mineral (micronutriente) importante por su potente relación con el sistema inmune. Su deficiencia juega un papel fundamental en los procesos de envejecimiento y parece estar relacionada con una mayor vulnerabilidad frente a las enfermedades asociadas con la edad.
- **Maltodextrina.** Polímero de glucosa de fácil absorción por el organismo. Se incluye en muchas bebidas ergogénicas.
- **Maltosa.** Azúcar disacárido con doce átomos de carbono, formado en el desdoblamiento del almidón. Se presenta en las semillas en germinación y durante la digestión. Una molécula de maltosa está formada por dos de glucosa.
- **Metabolismo basal.** Cantidad de gasto energético de un animal durante el descanso, expresada generalmente por unidad de peso. En el ser humano, el metabolismo basal se expresa como la pérdida de calorías por metro cuadrado de superficie corporal y por hora. Se mide en forma directa o indirecta por el cálculo de la cantidad de oxígeno consumido o de dióxido de carbono liberado.
- **Metabolismo.** Conjunto de reacciones y procesos físico-químicos que ocurren en una célula. Estos complejos procesos interrelacionados son la base de la vida a nivel molecular, y permiten las diversas actividades de las células: crecer, reproducirse, mantener sus estructuras, responder a estímulos, etc. El metabolismo se divide en dos procesos conjugados: catabolismo y anabolismo.
- **Microflora (ver microbiota).**

Microbiota. Comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. El cuerpo humano, debido a que mantiene relativamente estable su pH, temperatura y un aporte constante de nutrientes, provee un hábitat favorable para una gran cantidad de microorganismos. Esta gran mezcla de microorganismos adaptada al cuerpo humano recibe el nombre de microflora, aunque el término más preciso es el de microbiota. Esta microbiota incluye bacterias, hongos y protozoos.

La microbiota humana orofaríngea y gastrointestinal tiene un complejo ecosistema que se relaciona simbióticamente con el organismo. Esta microflora ayuda a impedir la invasión de microorganismos con potencial patogénico. La exposición a los agentes

antibacterianos puede alterar el equilibrio ecológico de la microflora normal.

- **Monosacárido.** Carbohidrato, formado de un azúcar simple.

N

- **Nanomedicina.** Apartado de la nanociencia que pretende introducir en ciertos alimentos moléculas diminutas –cinco mil veces más pequeñas que una célula sanguínea– con el objetivo, entre otros, de localizar y destruir células enfermas allá donde se encuentren; aunque esto, de momento, es sólo ciencia ficción.
 - **Niacina (ver vitamina B₃).**
 - **Nivel de ingesta máximo tolerable (UL).** Máximo nivel de ingesta diaria que probablemente no supone riesgo de efectos adversos sobre la salud para la mayoría de los sujetos en la población general.
 - **Nutraceutico.** Es cualquier sustancia presente en alimentos o partes de alimento que proporcionan un beneficio específico para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades. Los nutraceuticos abarcan una gama muy amplia de productos, desde nutrientes aislados, complementos alimenticios, a nuevos alimentos diseñados mediante ingeniería genética y alimentos procesados.
- Productos generados en procesos biotecnológicos a partir de sustancias que están presentes de forma natural en los alimentos que tras su aislamiento y purificación tienen acción terapéutica.
- Ambas definiciones se encuentran en el Capítulo 3 del libro de funcionales.
- **Nutrición deportiva.** Rama de la nutrición que estudia los nutrientes según éstos se relacionen con la actividad física, con el fin de establecer recomendaciones y programas dietéticos para un óptimo rendimiento deportivo.
 - **Nutrición humana.** La ciencia que trata de la nutrición del hombre: sus necesidades nutricionales, hábitos y consumo de alimentos, la composición y valor nutricional de esos alimentos y la relación entre la nutrición, la salud y la enfermedad.
 - **Nutrición.** Conjunto de funciones por medio de las cuales la célula toma nutrientes del medio externo,

los transforma, los incorpora a su protoplasma, y de esta manera repone sus pérdidas materiales y energéticas que tiene durante sus funciones vitales.

Ciencia o disciplina que estudia las reacciones del organismo a la ingestión de los alimentos y nutrientes.

- **Nutriente.** Aquellos compuestos orgánicos (que contienen carbono) o inorgánicos presentes en los alimentos que pueden ser utilizados por el cuerpo para una variedad de procesos vitales (aportar energía, formar células o regular las funciones del organismo).
- **Nutrigenética.** Ciencia que trata de la creación de dietas basadas en las características genéticas de cada individuo.
- **Nutrigenómica.** Ciencia que permite conocer los nutrientes presentes en los alimentos que ingerimos y que regulan los procesos metabólicos.
- **Nutrimiento.** Sustancia alimenticia que puede ser asimilada directa y completamente, sin necesidad de sufrir la acción digestiva.

O

- **Oligoelementos.** Elemento esencial, en ínfimas concentraciones, para una correcta nutrición.
- **Oligofructosa.** Junto a la inulina forma parte del grupo de los oligosacáridos derivados de la sacarosa que se aislan de fuentes vegetales.
- **Oligosacáridos.** Constituidos por moléculas de sacarosa y fructosa. Favorecen el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos.
- **Organismo modificado genéticamente.** Cualquier organismo, con excepción de los seres humanos, cuyo material genético ha sido modificado de una manera que no se produce de forma natural en el apareamiento o en la recombinación natural, siempre que se utilicen las técnicas que reglamentariamente se establezcan.
- **Osteoporosis.** Proceso caracterizado por rarefacción anormal del hueso, que sucede con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas, en personas sedentarias o inmovilizadas y enfermos en tratamiento prolongado con corticosteroides.

P

- **Péptido.** Molécula compuesta de dos o más aminoácidos. Se forma como producto intermedio durante la digestión de las proteínas. Son la fuente de nitrógeno de la dieta.
- **Pico de masa ósea.** Cantidad de tejido óseo presente al final de la maduración esquelética.
- **Piridoxina** (ver vitamina B₆).
- **Polifenoles.** Los fenoles desempeñan importantes funciones fisiológicas en los vegetales, en general y debido a su condición de polifenoles se oxidan con mucha facilidad y actúan como antioxidantes. Los procedentes de la uva, son los responsables de los colores rojos (antocianos) y amarillos (taninos) del vino. También están presentes en el aceite de oliva y el chocolate. Diversos estudios han mostrado ser beneficiosos, entre otras cosas, contra la hipercolesterolemia y la inflamación.

- **Polisacárido.** Carbohidrato formado por tres o más azúcares simples. Polímeros y cadenas de azúcares, por ejemplo, celulosa, hemicelulosa, pectinas, gomas, mucílagos y almidón.

- **Prebiótico.** Ingrediente no digerible de los alimentos que beneficia al huésped favoreciendo el crecimiento selectivo de un grupo de bacterias en el colon. A este grupo pertenece la fibra dietética.
- **Probiótico.** Microorganismos vivos que causan un efecto positivo en la salud al ser ingeridos (lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos). Se engloban dentro de las bacterias ácido-lácticas (BAL).
- **Proteína.** Sustancia orgánica formada por la unión de moléculas sencillas, llamadas aminoácidos.
- **PUFA (Poliinsaturated Fat Acids).** (ver ácidos grasos poliinsaturados. Es la denominación en inglés).

Q

- **Quercetina.** Flavonoide predominante en la dieta (frutas, hortalizas, frutos secos, semillas). Se sospecha que podría proteger frente a enfermedades cardiovasculares, pero no se ha podido demostrar.

R

- **Radicales libres.** Fragmentos químicos altamente reactivos que pueden producir irritación en las paredes de las arterias e iniciar el proceso de arteriosclerosis

si la vitamina E no está presente. Por lo general son perjudiciales.

● **Régimen alimenticio** (ver dieta).

● **Resveratrol**. Fitoalexina producida por muchas plantas, entre ellas la vid, como respuesta a la infección por hongos fitopatógenos. Aparece en los tejidos vegetales en forma de dos isómeros. Se le atribuyen cualidades inhibitorias de la oxidación de las LDL, de la agregación de plaquetas y de la síntesis de eicosanoides. Incluso se ha sugerido que podría tener efectos anticancerígenos.

● **Riboflavina** (ver vitamina B₂).

● **Rotavirus**. Virus con forma de rueda responsable de cuadros de gastroenteritis aguda.

S

● **Sacarosa**. Azúcar ordinaria.

● **Selenio**. Mineral que tiene importantes efectos adicionales sobre la salud, particularmente en relación con la respuesta inmune, la enfermedad viral y la prevención del cáncer. Numerosos estudios sugieren que las deficiencias de selenio están acompañadas por una depresión de la inmunocompetencia.

● **Simbiosis**. La simbiosis implica el beneficio mutuo entre dos organismos diferentes que llegan a relacionarse tan intimamente que parecen sólo uno. Los seres humanos no somos capaces de digerir sin la extensa comunidad de microorganismos presentes en nuestro aparato digestivo. Varios kilogramos de nuestro peso corporal se deben a la presencia de estos microbios.

● **Seroproteínas**. Proteínas del suero de la leche.

● **Sodio**. Mineral que se encuentra presente en casi todos los alimentos como un ingrediente natural o como un ingrediente añadido durante el proceso de elaboración de los mismos. La fuente principal es la sal de mesa. Este mineral contribuye al proceso digestivo manteniendo una presión osmótica adecuada y, junto con el potasio, regula el equilibrio de los líquidos.

● **Soja**. Leguminosa rica en fitoesteroles.

● **Solubilidad**. Comportamiento de los distintos compuestos en relación con el agua.

● **Somatotipo (biotipo)**. Estudio de la forma del cuerpo bajo el prisma de la cineantropometría o estudio del movimiento humano en relación con la actividad física, el desarrollo, el rendimiento y la alimentación.

T

● **Tiamina** (ver vitamina B₁).

● **TNBS**. Ácido trinitrobencenosulfónico utilizado en los modelos de colitis inducida.

● **Tocoferol** (ver vitamina E).

● **Transferrina**. Metaloproteína procedente de la sangre y también con capacidad para fijar hierro.

● **Transgénico**. Alimento o ingrediente de un alimento que es, contiene o ha sido producido a partir de un organismo modificado genéticamente.

● **Triglicéridos**. Formados por glicerol y ácidos grasos, son los principales lípidos de la dieta. Principales constituyentes de grasas y aceites.

● **Triptófano**. Aminoácido esencial que ayuda a regular la serotonina del cerebro. Su descenso puede producir ansiedad, insomnio o estrés. Presente en huevos, leche y cereales, sobre todo.

U

● **Ubiquinol**. Coenzima Q10. Potente antioxidante que se supone podría proteger frente a algunos tipos de cáncer.

V

● **Vitamina A (Betacaroteno)**. Vitamina liposoluble, presente principalmente en vegetales verdes como la lechuga, las espinacas y la col, así como en las zanahorias, la mantequilla, la yema de huevo y el aceite de hígado de bacalao o de tiburón. Los carotenos (o la vitamina A), son extractos de origen natural que actúan contra las sustancias cancerígenas. Esta vitamina y su precursor, el betacaroteno, son poderosos reductores de radicales libres, influyen en el crecimiento y protegen de infecciones en ojos y aparato respiratorio, son necesarios para mantener la salud de la piel y las membranas mucosas y aumentan la resistencia inmunológica. Su falta origina una serie de trastornos en el organismo, especialmente en la piel y las mucosas, cuya estructura se altera. Además,

su deficiencia perjudica la función visual, ocasionando lo que se llama "ceguera nocturna". Su requerimiento diario es de 5.000 UI.

- **Vitamina B₁ (Tiamina).** La tiamina es indispensable para la nutrición de las células nerviosas, y afecta el metabolismo de los carbohidratos en el cuerpo; se encuentra comúnmente en alimentos como los frijoles, levadura de cerveza, harina integral, granos y cereales como la cascarilla del trigo, del arroz, del maíz y de la cebada, en la yema de huevo, en la leche, en el hígado y en las levaduras. Influye en el crecimiento, la digestión y la reproducción, y protege contra ciertos trastornos nerviosos.

- **Vitamina B₁₂ (Cianocobalamina).** Se encuentra en el hígado, el huevo, la leche, el germen de trigo y las levaduras. Es factor importante en el crecimiento y en la formación de glóbulos rojos y de la hemoglobina contenida en los mismos, por lo que su carencia causa la anemia perniciosa y megaloblástica, además de dañar las células de los nervios.

- **Vitamina B₂ (Rivoflavina).** Se encuentra en el hígado y riñones del ganado, en la yema de huevo y en ciertas verduras, como la col y las espinacas. Es factor esencial para el crecimiento y la nutrición normal en todas las edades. Su carencia produce caída del pelo, cataratas, opacidad del cristalino y lesiones labiales.

- **Vitamina B₃ (Niacina).** Se halla en la levadura, la carne y el pescado. Forma parte de una coenzima respiratoria. Interviene en el crecimiento y su carencia origina pelagra, que se caracteriza por erupciones de la piel y trastornos digestivos y nerviosos. Útil para el cerebro y el sistema nervioso en general. Ayuda a mantener una piel sana y un sistema digestivo eficaz.

- **Vitamina B₅ (Ácido pantoténico).** Forma parte de la coenzima A, enzima maestra, indispensable en todas las reacciones que liberan energía, sobre todo en las de los carbohidratos y los ácidos grasos. Útil para cicatrizar heridas y prevenir la fatiga; ayuda a la formación de las células, al crecimiento y al desarrollo del sistema nervioso. Se encuentra en casi todos los alimentos no procesados en exceso ni congelados.

- **Vitamina B₆ (Piridoxina).** Vitamina hidrosoluble que participa en la síntesis de proteínas y en el metabolismo de los aminoácidos, así como en la producción de glóbulos rojos y anticuerpos que nos protegen frente a las infecciones. Contribuye a mantener en buenas condiciones nuestro sistema nervioso, modula los efectos de las hormonas sexuales y es indispensable para la transformación del triptófano (aminoácido esencial) en vitamina B₃ o niacina (ácido nicotínico). Está presente en los cereales integrales, levadura de cerveza, nueces y en general en todos los frutos secos grasos, y en menor cantidad, en ciertas frutas como el plátano. Es muy abundante en vísceras tales como hígado y riñones.

- **Vitamina B₈ (Biotina o vitamina H).** Vitamina hidrosoluble, cristalina e incolora, que actúa como coenzima en la producción de ácidos grasos y en su oxidación con formación de carbohidratos. Se encuentra en las vísceras animales (hígado y riñón), el huevo (se concentra en la yema), la leche y sus derivados (queso, yogur, cuajada) y también en la levadura de cerveza. Algunos estudios sugieren que podría ser útil para combatir la depresión y aliviar dolores musculares.

- **Vitamina B₉ (Ácido fólico).** Vital durante el crecimiento, ya que participa en la síntesis del ADN, y durante el embarazo. Su déficit puede precipitar la aparición de patologías neuronales asociadas a una deficiente biosíntesis de mielina, así como acumulación de homocisteína plasmática, descrita como un posible factor de riesgo en patologías cardiovasculares. En mujeres gestantes puede asociarse con un progresivo aumento del riesgo de patologías neonatales como la espina bífida y otros defectos neuronales, debido a todos los factores comentados. Los folatos se ven perjudicados por su sensibilidad a la luz y a las altas temperaturas.

También se ven afectados por su alta afinidad por el agua, lo que facilita su eliminación por lavado o cocción. Los alimentos que los contienen son la levadura de cerveza, los cereales, el hígado y algunos vegetales como las coles, espinacas y acelgas.

- **Vitamina C (Ácido ascórbico).** La vitamina C es un ingrediente indispensable en los procesos metabólicos de nuestro cuerpo y entre otros beneficios protege las células del cerebro y la medula espinal, estimula el

sistema inmunológico y disminuye la incidencia de coágulos sanguíneos. Es un importante antioxidante hidrosoluble que actúa potenciando el efecto de otros antioxidantes como la vitamina E. La vitamina C aumenta la resistencia a la infección mediante una serie de efectos cuyos mecanismos no están del todo dilucidados: aumento de la actividad inmunológica de los linfocitos, aumento de la producción de interferón y aumento de la integridad de las membranas mucosas. Abundante en los cítricos, el kiwi, hortalizas y leche de vaca. Se recomienda no tomar más de 1 g al día.

● **Vitamina D (Calciferol).** Alcohol no saturado, cristalino, liposoluble, que se produce mediante la irradiación ultravioleta del ergosterol y se utiliza como suplemento dietético en la profilaxis y el tratamiento del raquitismo, la osteomalacia y otros trastornos hipocalcémicos. Se encuentra en forma natural en la leche y derivados lácteos, y los aceites de hígado de pescado. Ayuda a absorber el calcio y fósforo útiles para el mantenimiento del sistema nervioso, dientes y huesos sanos; vital para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

● **Vitamina H (ver vitamina B₈).**

● **Vitamina E (Tocoferol).** El papel de la vitamina E no está totalmente establecido, dado que no se conoce ninguna otra actividad biológica concreta además de su efecto como antioxidante, aunque se cree que ayuda a metabolizar la glucosa en la sangre, es vital en la síntesis o transformación de grasas y proteínas. Dado su papel como antioxidante de los lípidos, las necesidades están relacionadas con el grado de insaturación de las grasas de la dieta. La carencia de vitamina E es rara en humanos y está relacionada casi siempre con defectos en la absorción intestinal de las grasas. Se encuentra fundamentalmente en los alimentos de origen vegetal, en los aceites y la leche de vaca entera.

● **Vitamina K.** Se encuentra en ciertos cereales, el tomate, la col, el hígado de cerdo y, en pequeñas cantidades, en la yema del huevo. Tiene propiedades antihemorrágicas. En el ser humano no falta esta vitamina, aunque no se consuman alimentos que la contengan, porque sus bacterias intestinales son capaces de sintetizarla; pero si la absorción intestinal se altera por alguna causa, pueden originarse graves hemorragias.

● **VLDL (Very Low Density Lipoproteins).** Lipoproteínas de muy baja densidad. Transportan triglicéridos desde el hígado al resto de los tejidos. Su incremento por encima de la normalidad supone un aumento del riesgo cardiovascular.

X

● **Xantosis.** Coloración amarillenta reversible de la piel que suele deberse a la ingesta de grandes cantidades de vegetales amarillos ricos en el pigmento caróteno (vitamina A).

● **Xeroftalmia.** Estado de sequedad persistente y de falta de brillo en la conjuntiva, como consecuencia de una deficiencia de la vitamina A.

Y

● **Yodo.** Mineral (micronutriente) presente en mariscos, algas y en la sal yodada responsable de generar las hormonas tiroides (e.g., tiroxina) que controlan el nivel del metabolismo de las células.

● **Yogurt.** Producto de leche coagulada obtenido por fermentación láctica mediante la acción de *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* a partir de leche pasterizada, leche concentrada pasterizada, leche total o parcialmente desnatada pasterizada, leche concentrada pasterizada total o parcialmente desnatada, con o sin adición de nata pasterizada, leche en polvo entera, semidesnatada o desnatada, suero en polvo, proteínas de leche y/u otros productos procedentes del fraccionamiento de la leche. Los microorganismos productores de la fermentación láctica deben ser viables y estar presentes en el producto terminado en una cantidad mínima de 10⁷ colonias por gramo o mililitro.

Z

● **Zinc (Zn, o cinc).** Mineral (micronutriente) presente en todos los seres vivos, que juega un papel importante en la composición de numerosas enzimas (casi el 80%), por lo que es importante en todos los grandes procesos metabólicos. También se requiere para el crecimiento, la reproducción, la cicatrización, la agudeza gustativa y la actividad de la insulina.



