

# I

## INTRODUCCION

Sean mis primeras palabras de sincero agradecimiento a los Excmos. Sres. Miembros de esta Real Academia de Farmacia, por su benévola decisión de ofrecerme la posibilidad de colaborar como Académico de Número en sus trabajos científicos. Honor y responsabilidad que asumo gustoso y que corresponden, según creo, a un exceso de bondad para una elección inmerecida y, en consecuencia, motivadora de una alegría más profunda, si cabe, que la de quien la hubiera conquistado por sus méritos.

Coronar una vida profesional dedicada en su mayor parte a la Farmacia con el máximo galardón de la entrada en esta Casa es algo difícil de asimilar de inmediato y menos de agradecer debidamente, por lo que, a pesar de mi buen propósito, me limitaré sencillamente a dar gracias de todo corazón a los compañeros de esta Real Academia, cuya distinción me abruma.

Y creo que debo darlas también a cuantos, a lo largo de mi vida, me han ayudado a llegar hasta aquí. En primer lugar, a mi difunto padre, que no puso obstáculo alguno a que yo abandonara sus empresas para dedicarme a la Universidad; y a mi también difunta hermana que, desde que nos quedamos huérfanos, teniendo yo tres años de edad, hizo a la vez de madre para mí, con tal cariño y generosidad que su simple recuerdo me conmueve.

He de expresar también mi gratitud a quienes fueron profesores míos en la Facultad de Farmacia de Madrid; de entre ellos quiero destacar a D. José María Albareda, que alentó mi dedicación a los quehaceres universitarios, más todavía que con sus consejos, con el vivo ejemplo de su laboriosidad al servicio de los más altos ideales; y a D. Angel Santos Ruiz, en cuyo laboratorio del "antiguo Rockefeller" realicé bajo su dirección mi primer trabajo de investigación, publicado en la entonces naciente *Revista Española de Fisiología*.

Y es momento también de recordar y agradecer la inestimable ayuda prestada por mis colegas de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela durante mi inolvidable estancia en nuestra querida Galicia y especialmente a los hoy compañeros de esta Academia, D. Rafael Cadorniga, su actual Director, y D. Manuel Gómez-Serranillos, con quienes difícilmente habría pensado entonces encontrarme de nuevo en un momento tan feliz como éste, si bien mitigado por el dolor del reciente fallecimiento del también compañero santiagués D. Enrique Otero Aenlle.

Me alargaría demasiado si intentara nombrar a cada uno de los compañeros de la Facultad de Farmacia de Pamplona en justo homenaje por la deuda contraída a lo largo de veintiséis años de una feliz y alegre convivencia, así como a los colaboradores que han llevado a cabo la tarea de realizar lo que, sin ellos, hubiera sido imposible.

Sólo mencionaré al Fundador y Primer Gran Canciller de la Universidad de Navarra, el Beato Josemaría Escrivá de Balaguer, por su confianza al llamarme a trabajar en esa Universidad, que tanto debe a su espíritu y tanto influyó en el destino de mi vida.

Y, naturalmente, debo dar también las gracias —esta vez, por su desbordante generosidad y su arrojado atrevimiento— a los tres colegas que han propuesto mi nombre para la Medalla número 34 de esta Corporación: a D. Pablo Sanz Pedrero, ex-Rector de la Universidad de Santiago, que hizo de su casa, para mí, un refugio cálido a mi regreso de innumerables viajes por Galicia; a D. Gregorio Varela, a quien me he sentido siempre próximo (aunque, por supuesto, detrás de él) desde nuestros primeros pasos en la Polarografía, allá por los años cuarenta, por nuestra común orientación a la Fisiología y, posteriormente, a la Nutrición; y a D. Bernabé Sanz, que ha echado sobre sus espaldas la carga de responder a mi discurso, honrando así nuestra amistad.

Gracias, en fin, a todos los aquí presentes, cuya cordialidad hace que yo me sienta ahora, no envarado por las protocolarias exigencias de un acto académico solemne, sino tan feliz y distendido como si estuviera en una reunión con antiguos y

excelentes compañeros.

Tras este capítulo de agradecimientos, y para que quede más clara todavía la generosidad de la Academia, quiero decir unas palabras sobre mi predecesor en la Medalla 34.

D. Leonardo Gutiérrez-Colomer nació en la capital de Cantabria hace exactamente 90 años, el doce de octubre de 1902, aniversario –por cierto– del descubrimiento de América. Licenciado y Doctor en Farmacia por la Universidad Central de Madrid, ingresó en la Real Academia de Farmacia en 1946. Desde entonces hasta casi el final de su prolongada vida, dedicó a esta Casa lo mejor de su atención. En efecto, asistió a más de un millar de sus sesiones; presidió durante muchos años la Sección de Historia, Bibliografía y Deontología; fue Interventor de la Junta de Gobierno desde 1964 hasta 1986; y representó a la Academia en el Patronato del Colegio de Huérfanos de Farmacia, así como en el Instituto de España, del que fue Tesorero.

Las corporaciones representativas de nuestra profesión percibieron toda la importancia de los méritos de D. Leonardo. De manera que el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España le hizo Presidente y le otorgó su Medalla de oro; le nombraron Presidente honorario los Colegios Farmacéuticos de Santander y Zamora, y Colegiado de Honor los de Asturias, Barcelona, Madrid, Pontevedra, Sevilla y La Coruña; y, además, el Colegio Farmacéutico Nacional de Cuba le constituyó Miembro de Honor.

Fue Vicepresidente de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia, y miembro de las de Brasil y Ecuador. La Academia Internacional de Historia de la Farmacia le nombró Miembro de número; y, tanto la Academia de Farmacia de Cuba como el Ateneo de Ciencias y Artes de Méjico, Miembro correspondiente.

Nos dejó el valioso legado de numerosas publicaciones, relacionadas principalmente con la Historia de la Farmacia. Entre ellas cabe destacar: "El haschisch en la India y Méjico", "España ante la causa del Nuevo Mundo", "Costumbres, medicamentos y alimentos precolombinos del Perú", "Aspectos poco conocidos de

la vida del botánico español Cavanilles", "Los farmacéuticos y Hernán Cortés", "Contribución a la historia del tabaco", "Incidencias habidas en la fundación de la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana", etc.

El Museo o Salas de Recuerdos de esta Real Academia de Farmacia sabe de su esfuerzo y generosidad, que permitió el rescate de algunos objetos muy valiosos para el patrimonio cultural farmacéutico.

Tenía, entre otras condecoraciones, la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad; la Cruz y Placa "General Comonfort", de Méjico, por servicios distinguidos; y la Medalla de Honor "Guadalupe Victoria", también de Méjico.

Tales son, en apretada síntesis, los datos principales de mi predecesor que –como dije antes– me abrumarían sobremanera si no contara ahora con el arropamiento de vuestra amigable comprensión.

## II

### ALIMENTACION Y FARMACIA

Desde hace algunos años estamos presenciando un aumento del interés, en el mundo científico y extracientífico, por los problemas de la alimentación. Es sabido que sólo una alimentación adecuada permite a los individuos alcanzar la plenitud que les corresponde genéticamente<sup>1-2</sup>.

Hay ejemplos bien estudiados de aumentos de talla media como consecuencia de la mejor alimentación. Pero no sólo aumenta la talla; también lo hacen el peso y la longevidad, hasta conseguir las características genéticas propias de la raza, ya que, como dice el refrán, "la raza entra por la boca".

No se trata de alimentarse para sobrevivir. Hace falta saber perfectamente lo que conviene comer para vivir con la máxima plenitud durante más largo tiempo; pues una alimentación adecuada permite no sólo añadir más años a la vida, sino también dar más vida a los años.

Pero si es evidente que la nutrición es parte integrante de la medicina preventiva —más vale prevenir que curar—, no es éste su único papel en el campo de la salud. La medicina, que tuvo su origen en la dietética, vuelve ahora a ella como factor de primer orden en el mantenimiento y recuperación de la salud.

Hoy, adecuar una dieta al estado específico de un individuo exige, desde el punto de vista nutritivo-calórico, determinados conocimientos. Pero esta exigencia es mayor cuando se trata, no de prevenir, sino de curar enfermedades, sobre todo cuando éstas son consecuencia de una alimentación insuficiente, excesiva o desequilibrada.

Estas consideraciones nos llevan a pensar que, si un derecho humano básico es el derecho a la salud, el farmacéutico, que es

fundamentalmente sanitario, no puede eludir la responsabilidad de participar activamente en el campo de la nutrición. Es bien conocido que ilustres farmacéuticos, algunos de ellos miembros de esta Academia, han dedicado su vida al estudio de la nutrición, demostrando lo íntimamente ligados que se encuentran los problemas nutritivos a nuestra condición profesional.

Yo mismo, aunque más modestamente, vengo dedicándome, desde hace bastantes años, a la investigación en este campo. Por eso, he creído oportuno someter a su consideración algunos aspectos de esta problemática.

### III

## DISPONIBILIDAD DE LOS ALIMENTOS

Desde la implantación de la asignatura de Nutrición y Dietética como optativa, en 1978, todos los años he iniciado el curso con el tema de la disponibilidad de los alimentos a escala mundial, ya que el problema del hambre y de los niveles de nutrición en el mundo atañen directamente a la supervivencia y al bienestar fisiológico de los hombres. En el fondo, la asignación de recursos alimenticios es un problema de justicia social.

Pocos estudios de carácter social y económico han tenido tanta repercusión, y sacudido tanto a nuestra sociedad, como los del clérigo inglés y primer economista de Cambridge, Thomas Robert Malthus en su conocido "Ensayo sobre el principio de la población". Lo publicó anónimamente en 1798, cuando tenía 32 años de edad.

En él enuncia su famoso principio: "la capacidad de crecimiento de la población es infinitamente mayor que la capacidad de la tierra para producir alimentos para el hombre. La población, si no encuentra obstáculos, aumenta en progresión geométrica; los alimentos tan sólo lo hacen en progresión aritmética"; "por consiguiente, el crecimiento de la especie humana sólo podrá mantenerse nivelado respecto al aumento de los medios de subsistencia refrenando el impulso de la mayor de estas fuerzas".

En la segunda edición de su trabajo (1803), propone su famosa parábola del banquete: "Un hombre que nace en un mundo ya ocupado —dice—, si no puede obtener de sus padres las subsistencias que en justicia les puede reclamar, y la sociedad no tiene necesidad de su trabajo, en realidad está de más. En el gran banquete de la naturaleza no hay cubierto para él. La naturaleza le ordena marcharse y no tardará ella misma en ejecutar su orden". Para Malthus, la naturaleza se encarga

inexorablemente de aliviar la tensión entre alimentos y población mediante la mortalidad —por hambres, epidemias, guerras— y el hombre debe frenar preventivamente la natalidad para eliminar esa tensión<sup>3</sup>.

Malthus no dudó en achacar la pujanza del crecimiento de la población a los hábitos reproductivos incontrolados de las capas sociales inferiores.

Hoy día, los neomalthusianos siguen admitiendo los postulados anteriores aunque, para ellos, las capas sociales inferiores de hace dos siglos sean los pueblos del Tercer Mundo, a quienes consideran culpables de un aumento demográfico excesivo.

La preocupación de Malthus tenía precedentes. Los pensadores griegos se ya habían planteado el problema del desequilibrio entre crecimiento de la población y producción de alimentos. Platón<sup>4</sup>, a quien podemos considerar, en cierto modo, como el inventor de la famosa y actual teoría del crecimiento cero, recomienda una población estable cuando afirma: "El número de matrimonios será fijado por los gobernantes, en función de las guerras, epidemias y otros factores, para que la población de la ciudad apenas se modifique, ni en más ni en menos". A su vez, Aristóteles<sup>5</sup>, aunque no con tanta rigidez, recomienda que el número de ciudadanos dependa de la capacidad de la ciudad y de su entorno para alimentarlos. Unos siglos más tarde, Tertuliano decía que la tierra difícilmente podría soportar el crecimiento de la humanidad, aunque las epidemias, el hambre y las guerras quizás pudieran compensarlo. Y San Jerónimo, en el siglo IV de nuestra era, asegura que el mundo está ya completamente lleno y la población es demasiado grande para el suelo que tenemos.

Todavía hoy está bastante difundida la idea de que la superficie cultivable de la tierra es prácticamente fija, y de que la disponibilidad de energía para trabajarla está agotándose; por esto, pronto resultará imposible continuar produciendo alimentos suficientes para una población en aumento.

La superficie total del planeta es fija; pero, a medida que



aumentaban las necesidades alimentarias, ha aumentado también sustancialmente la tierra cultivable y —lo que es más importante— su rendimiento. Esto explica que, en países como Estados Unidos o Canadá, excelentemente abastecidos, la cantidad de tierra cultivada haya disminuido progresivamente; porque es más económico conseguir mayores cosechas sobre menos superficie que aumentar la extensión de tierra cultivada.

Según Kumar, en el conjunto de 87 países que suman el 73% de la superficie cultivada mundial, ésta aumentó un 9% entre 1950 y 1960; y, según los últimos datos de la ONU, la tierra arable se incrementó en un 6% entre 1963 y 1977<sup>8</sup>. El suelo ocupado por el desarrollo urbano y de las vías de comunicación es de escasa importancia relativa. En un país tan industrializado como los Estados Unidos equivale sólo a un 2,6% de la superficie cultivada<sup>7</sup>; y el total de asentamientos urbanos de la tierra ocupa menos del 0,3% de su superficie<sup>8</sup>.

Mucho más espectacular ha sido el incremento de producción de alimentos como consecuencia del desarrollo científico y tecnológico. Hasta casi mediados de este siglo, los agricultores eran fuertemente dependientes de los abonos orgánicos y de los animales de tiro, mientras que hoy lo son fundamentalmente de los fertilizantes químicos y del petróleo, aunque en mucho menor grado que la industria; esta última consume casi el 90% de la producción mundial de petróleo<sup>9</sup>.

Entre 1950 y 1978 crecieron paralelamente la producción de cereales y la de petróleo. A partir de esa última fecha, la primera ha seguido creciendo, mientras que la segunda lo ha hecho en escasa proporción.

Un factor importante en el desarrollo de la producción de alimentos ha sido el incremento de la utilización de fertilizantes químicos; éstos fueron desarrollados a partir de los estudios de Liebig y han ido sustituyendo a los orgánicos, primero lentamente y luego —sobre todo desde mediados del presente siglo— de un modo acelerado. De los 14 millones de toneladas que se utilizaron en 1950, se llegó a los 131 en 1986; esto equivale a un incremento de casi un 1.000%. El uso de fertilizantes pasó, en ese período, de 5

a 26 kilos por habitante y año<sup>10</sup>.

Un buen indicador del crecimiento de la producción mundial de alimentos son los cereales ya que, al ser consumidos por el hombre, le proporcionan más de la mitad de las calorías que utiliza, y todavía más si se tiene en cuenta su transformación por el ganado en alimentos de origen animal.

Se ha estimado que la producción mundial de cereales fue en 1.950 de 624 millones de toneladas; en 1.970, de 1.093; y en 1.985, de 1.667. Es decir: en 35 años se multiplicó prácticamente por tres<sup>11</sup>.

Sobre este fenómeno han influido los avances en las técnicas de cultivo, el uso más racional de fertilizantes y pesticidas y, muy especialmente, las mejoras genéticas de algunas variedades de trigo, arroz y maíz, que dieron lugar a la llamada "revolución verde".

Así se consiguió, por ejemplo, que en la India se pasara en menos de 15 años (1.967 a 1.981), de producir 23,4 kilos de trigo por persona y año, a producir 50; esto supuso un cambio decisivo en sus recursos alimenticios. Algo similar ha ocurrido con el arroz en Indonesia y con la producción de cereales en China. Es decir, que el avance iniciado en los Estados Unidos se ha extendido ampliamente. La misma Europa, que durante al menos dos siglos fue predominantemente importadora de alimentos, ha pasado a exportar más que importar.

La excepción ha sido Africa, cuya producción de cereales per cápita ha descendido un 20% en los últimos 20 años, pese a que ella sola —según los cálculos de Revelle— podría alimentar, aplicando los medios tecnológicos hoy disponibles, a unos diez mil millones de personas, es decir: al doble de la población actual del mundo, y a casi veinte veces la del continente africano<sup>12</sup>.

Como se ve, la producción cerealista ha sido, y es, muy grande; no es mayor debido a las medidas gubernamentales limitadoras, tendentes a evitar excedentes, que se basan en motivos fundamentalmente económicos. Algo muy parecido

podría decirse de los demás grupos importantes de alimentos, cuya tasa de aumento de producción es algo mayor que la de crecimiento de la población.

También hay que pensar en los extraordinarios incrementos obtenidos en el rendimiento de la producción animal. La mejora genética ganadera y los avances de la ingeniería genética, con síntesis de hormonas, como la del crecimiento y la lactogénica, se traducen en aumentos de peso corporal y producción de leche sin necesidad de un incremento paralelo de la dieta.

Estas realidades pueden resultar sorprendentes para muchos: porque las ideas malthusianas y neomalthusianas son, por simplistas, fáciles de comprender y de aceptar; y porque, además, gracias al alcance y la fuerza expresiva de los medios de comunicación social, somos testigos conscientes del hambre que padece una parte importante de la población del mundo.

Quizá sea la FAO el organismo que más ha difundido la idea del enorme alcance del hambre en el mundo. En la década de los 50 afirmó que por lo menos dos terceras partes de la humanidad padecía desnutrición y auténtica hambre. Algo después se corregía aclarando que pasaba hambre de un 10 a un 15 % de la población, y que de un 35 a un 45% sufría algún déficit alimentario, es decir, que la mitad de la población estaba mal alimentada. Para establecer esta tesis, consideraba criterio de buena alimentación la ingesta de 3.600 Kcal/día para jóvenes varones adultos, utilizada en algunos países occidentales de elevado desarrollo económico<sup>13-14</sup>.

Otros estudios revelaron la dificultad de precisar qué debe entenderse por ingesta calórica necesaria. Son múltiples los factores que entran en juego, como edad, sexo, peso medio, costumbres, actividad, clima, tipo de dieta, etc. Y se han sugerido exigencias, para varones adultos, de 1.790 a 2.012 Kcal/día para Africa central, de 1.625 a 1.821 para la India y el sureste asiático, y de valores similares para América Latina.

El Centro de Estudios sobre la Población, de Harward<sup>15</sup>, estima que, gracias al gran aumento de la producción de

alimentos, el porcentaje de la población mundial que sufre verdaderamente hambre es bastante menor que el señalado por la FAO. Esta afirmación casa con el hecho de que la esperanza de vida en los países en desarrollo ha aumentado en más de un tercio en los últimos 30 años, al paso que la mortalidad en niños de 1 a 4 años —el grupo más vulnerable al déficit nutritivo— se ha reducido a casi la mitad en 25 años.

Se ha estimado que durante el siglo XIX murieron de hambre unos 150 millones de personas, mientras que, en los 92 años que llevamos de este siglo no han muerto por esa causa más que 12 ó 15. Además, muchas de estas muertes son atribuibles, más que a la falta de alimentos, a determinadas políticas gubernamentales, mala distribución o administración, guerras, etc.<sup>16</sup>.

El desarrollo tecnológico y las mejoras en los medios de transporte hacen que el hambre a escala mundial, según indicadores fiables, sea un peligro en claro retroceso. Y en muchos países del mundo occidental (por ejemplo, en la Comunidad Europea y, concretamente, en España), para evitar excedentes, se aconseja o incluso se obliga a los agricultores a reducir la superficie cultivada y las explotaciones ganaderas.

Cabe plantearse la pregunta: ¿qué techo de población puede ser alimentada con la máxima capacidad de producción del planeta haciendo uso de los avances tecnológicos hasta hoy alcanzados?

Para Clark<sup>17</sup>, podría llegarse a alimentar a unos 35.000 millones de habitantes con una dieta de tipo medio americano, y a muchos más con la actual dieta media japonesa. Revelle<sup>18</sup> estima que con los recursos agrícolas mundiales de hoy se podría alimentar con dietas de 2.000 Kcal/día a 40.000 millones. En esta línea, el economista de la India Raj Krishna<sup>19</sup> ha hecho cálculos de los aumentos de producción de trigo, arroz, maíz, mijo y cacahuate que pueden alcanzarse todavía en su país. Según él, la producción podría multiplicarse por diez.

En la Declaración sobre los derechos alimentarios del hombre, elaborada por expertos de la FAO y de otras

organizaciones, y hecha pública hace unos meses en Barcelona<sup>20</sup>, se recuerda que dar una buena dieta es fácil si hay pocos comensales, pero que no es ése el mejor camino de resolver el problema de la alimentación mundial. Como indicaba el profesor Vidal, recomendar sin más la limitación del número de comensales es de discutible ética, dudoso rigor científico y escasa operatividad. El hambre del mundo, decía en la misma reunión Lamo de Espinosa, se debe mucho más a la pobreza de la población que a la escasa capacidad de producir alimentos, ya que ésta ha aumentado durante las cuatro últimas décadas en proporción mayor que el número de habitantes.

El problema del hambre, decía el profesor Bifani, también en Barcelona, es fundamentalmente político-económico, de desarrollo y distribución de la renta per cápita. Es triste que, en determinados países y sectores sociales, los ingresos resulten insuficientes para adquirir los alimentos más indispensables, por falta de solidaridad entre los pueblos y entre los distintos grupos sociales.

La razón de la existencia del hambre en el mundo no es consecuencia de la falta de capacidad para producir alimentos, sino de su distribución inadecuada.

## IV

### BIODISPONIBILIDAD DE LOS ALIMENTOS

Uno de los primeros datos obtenidos por la ciencia de la nutrición es que los alimentos habitualmente ingeridos no se utilizan completamente.

Esta incapacidad para la utilización completa se debe a los procesos de digestión, solubilización y absorción que deben sufrir los alimentos, nutrientes o contaminantes, antes de su utilización metabólica. De aquí surge el concepto de biodisponibilidad.

Este concepto, clásico en farmacología, indica —en el caso de administración oral de medicamentos— la velocidad de absorción y la cantidad de medicamento que llega inalterado a la circulación sistémica.

Aplicado a la nutrición, el concepto de biodisponibilidad ha recibido diversas formulaciones. Para Fairweather-Tait, la biodisponibilidad es la proporción de nutriente que ha sido digerida, absorbida y metabolizada por vías normales<sup>21</sup>. En general significa la proporción de un nutriente, presente en una dieta ingerida, que es absorbido y transportado, de modo que pueda ser utilizado en su normal metabolismo<sup>22</sup>.

Esta definición la siguen Rerat y cols.<sup>23</sup> cuando indican que la biodisponibilidad de los aminoácidos en una comida o dieta es la proporción en que son digeridos y absorbidos en una forma y un tiempo útil para sus varios usos biológicos.

Bender<sup>24</sup> sigue este criterio y subraya que la biodisponibilidad de las proteínas no debe incluir su metabolismo. De lo contrario, por encima de cierta ingestión proteica, habría un límite a la biodisponibilidad, ya que los aminoácidos en exceso son eliminados sin utilizarse para la formación de proteína. Y la biodisponibilidad de las proteínas sería mayor cuando su ingestión se realizara en pequeñas y

múltiples porciones a lo largo del día, que ingeridas de una vez.

La biodisponibilidad de los nutrientes no depende únicamente de la composición química de los alimentos. También está en función de la respuesta fisiológica del individuo.

Nuestro actual estilo de vida nos obliga en ocasiones a frecuentes cambios en nuestros hábitos alimentarios. Estos se acentúan cuando se proponen restricciones calóricas para mantener o disminuir el peso, o cuando se intenta un mayor aporte calórico.

La determinación de la biodisponibilidad de los alimentos exige no sólo conocer su composición química inicial, sino también las posibles interacciones sufridas a lo largo de su preparación industrial o culinaria, así como las que acontezcan una vez ingeridos junto con los demás nutrientes de la dieta.

En el mundo occidental, en condiciones de vida y alimentación normales, es posible que estas interacciones tengan una influencia relativamente pequeña; pero, bajo ciertas circunstancias, puede aumentar su interés. Esto ocurre durante el embarazo, la infancia o la ancianidad, y también en el caso de enfermedades que precisan una alimentación artificial (enteral o parenteral) o simplemente en aquellas regiones en desarrollo en las que todavía se da una alimentación deficiente.

Estos conocimientos son de interés para los farmacéuticos dedicados a la nutrición y para otros profesionales de este campo, ya que, en general, las recomendaciones dietéticas más usuales no suelen tenerlos en cuenta.

## V. 1

# EFFECTOS DE LA ELABORACION DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA DISPONIBILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD DE ALGUNOS MACRONUTRIENTES Y VITAMINAS

Las interacciones entre nutrientes pueden ocurrir durante la elaboración de los alimentos, en el tracto gastrointestinal, o en su distribución, metabolización y excreción.

Hemos visto en las páginas anteriores la disponibilidad de los alimentos: su capacidad, globalmente considerada, de atender las necesidades de la población mundial actual y futura.

Pero, entre los alimentos producidos y los realmente utilizados en la nutrición humana, media un largo camino. Ambas cantidades están separadas por un amplio espectro de circunstancias interesantes de conocer. No es difícil, desde un punto de vista fisiológico, calcular aproximadamente las necesidades diarias de nutrientes o medir las cantidades normalmente consumidas. En cambio, conocer las pérdidas reales que los alimentos sufren a través de todas las fases precisas antes de su ingestión presenta bastantes dificultades.

En Inglaterra, a lo largo de un quinquenio se obtuvo una cantidad de alimentos destinados al consumo humano equivalente, en calorías, a 3.200 Kcal por persona y día, mientras que el consumo real de estos alimentos se estimó en 2.325 Kcal por persona y día; esto indica una diferencia de unas 875 Kcal, es decir, una pérdida del 25% de lo producido<sup>25</sup>. En concreto, según estudios llevados a cabo por Wenlock y cols. sobre una muestra de unas mil familias inglesas, la pérdida de alimentos, ya en el domicilio, era de un 6,5%<sup>26</sup>. A título anecdótico, y sin entrar en los aspectos éticos del hecho, indicaremos el consumo en alimentos de los animales de compañía en los hogares norteamericanos: 22 millones de perros y 30 millones de gatos consumen el



equivalente al 5% de las necesidades calóricas y al 14% de las proteicas de la población humana del país, y esto supone un gasto de más de cien mil millones de pesetas anuales.

Las pérdidas que nos interesan son las sufridas por los alimentos como consecuencia de los diversos procesos de elaboración a que son sometidos.

Conocemos bien que muchas especies de animales son capaces de recoger y almacenar cuidadosamente sus alimentos, pero sólo el hombre es capaz de elaborarlos, saber que ha ido adquiriendo poco a poco a lo largo de los siglos.

Desde los albores de la humanidad, el hombre se preocupó de conservar y preparar los alimentos después de conseguirlos. Quizá esta actividad fue anterior incluso a la utilización del fuego. Los útiles empleados para estos fines, hallados en las cuevas prehistóricas, son muy importantes para el estudio de esos tiempos primitivos.

Posteriormente, este aspecto ha ido mejorando de modo continuo con el paso del tiempo. Hoy día, las técnicas utilizadas para la conservación, así como para la mejora de la apariencia, palatabilidad o utilización de los alimentos, son innumerables y han dado lugar a la tecnología de los alimentos, que se basa en la ciencia de los alimentos o Bromatología y en la nutrición.

Si exceptuamos las frutas y ensaladas, el hombre come hoy muy pocos alimentos en estado natural. Estos, desde su producción a su consumo, sufren transformaciones que dan lugar a cambios profundos en su biodisponibilidad. Basta recordar cómo la simple cocción de un huevo, tratamiento elemental, provoca profundos cambios físicos y químicos: la albúmina pasa de un estado líquido a otro sólido, a la vez que, por ejemplo, la avidina se desnaturaliza, lo cual permitirá posteriormente una mejor absorción intestinal de la biotina.

Las diferentes etapas de la vida de un alimento —recolección, almacenamiento, procesado, transporte, condiciones de venta y, finalmente, operaciones culinarias en el

domicilio—, pueden influir profundamente en su biodisponibilidad.

Los procesos de elaboración sirven para mantener utilizables o hacer comestibles muchos alimentos, que de otra manera perecerían rápidamente. Una vez procesados, se conservan largo tiempo y pueden ser utilizados a miles de kilómetros de distancia del lugar de origen. La utilización de diversas técnicas de procesado, junto con los modernos medios de transporte y almacenamiento, permiten hoy en los países desarrollados disponer de una enorme variedad de alimentos en cualquier época del año, cosa impensable hace poco tiempo. A esto hay que añadir la reducción en el tiempo de preparación de las comidas domésticas, ya por la tecnificación de la cocina familiar, ya porque un alto porcentaje de las comidas consumidas en el domicilio vienen de fuera ya preparadas.

No obstante, los efectos de estos tratamientos no son siempre positivos; pueden dar lugar a modificaciones intensas en los alimentos que alteran la disponibilidad y biodisponibilidad, ya directamente, ya facilitando las interacciones entre ellos.

Un breve esquema de tales procesos es el siguiente:

#### Tratamientos físicos:

Molturación

Calentamiento:

Escaldado (60°)

Ebullición o hervido

Termoextrusión (100-140°C)

Asado. Cocción al horno. Fritura (180-300°C)

Deshidratación. Lavado

Congelación y Descongelación

Alteración de la osmolaridad

Homogeneización, emulsificación, gelificación

Irradiación

## Tratamientos químicos :

- Oxidación y reducción
- Formación de bases de Schiff
- Reacción de Maillard
- Acidificación y alcalinización
- Agentes quelantes naturales
- Aditivos
- Salazón
- Ahumado

No es nuestro propósito describir cada una de estas técnicas. Examinaremos solamente algunas de ellas y sus efectos sobre la disponibilidad y biodisponibilidad de ciertos nutrientes.

## TRATAMIENTOS FISICOS

La molienda es una de las técnicas físicas más antiguas aplicadas por los hombres para mejorar la digestibilidad y el valor nutritivo de granos comestibles y legumbres. Los primeros molinos de piedra que conocemos datan del año 6.770 a.C., y fueron hallados en la ciudad de Jarmo, en la antigua Mesopotamia.

La molienda del cereal rompe la cutícula del grano, facilitando, durante la digestión, el ataque de los jugos digestivos, ataque que, de otra manera, sería difícil, pues los nutrientes tienen una distribución muy definida en los cereales. Este tratamiento, que permite preparar harinas blancas, más agradables desde el punto de vista de la visión y palatabilidad, se asocia generalmente a una eliminación total o parcial del salvado y del germen de los granos. Se producen así pérdidas notables de disponibilidad de minerales, vitaminas y fibra vegetal. Como es lógico, harinas con distintos grados de extracción diferirán, en su valor nutritivo, del grano de cereal de partida.

En general, cuanto mayor cantidad de salvado eliminemos del grano, mayor será la pérdida de proteínas, vitaminas,

minerales y grasa, ya que la concentración de estas sustancias en el salvado, germen y endospermo externo es superior a la del endospermo interno. La harina blanca panificable queda enriquecida en hidratos de carbono respecto a la integral, pero empobrecida en otros componentes, principalmente vitaminas y minerales. Son especialmente intensas las pérdidas de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y ácido nicotínico.

La pérdida de minerales por la molienda del trigo es también muy intensa. Su contenido férrico disminuye en un 75% al eliminar el germen y el salvado, pues es ahí donde se concentra el hierro. También se dan significativas pérdidas de cobre (68%), manganeso (88%), zinc (77%) y cobalto (67%). La molienda sólo produce, en cambio, una pequeña pérdida de cadmio; este hecho es interesante, pues indica que este elemento está distribuido más homogéneamente en toda la semilla que los anteriores cationes<sup>27</sup>. El selenio sufre una pérdida de sólo un 15%, lo que indica que no se concentra ni en el salvado ni en el germen<sup>28</sup>.

Además, el pulido del arroz produce una pérdida del 75% de cromo y zinc, mientras que el manganeso, el cobalto y el cobre se pierden en mucha menor cantidad (aproximadamente un 25%). La harina de maíz contiene casi la mitad de cromo, zinc y manganeso que el grano completo<sup>29</sup>.

Los tratamientos térmicos son muy numerosos. A lo largo de las diferentes civilizaciones, se ha desarrollado una gran variedad de métodos que utilizan el calor de muy diversos modos para la preservación de los alimentos. Todavía hoy, el tratamiento por calor es la forma más importante de procesar los alimentos. Actualmente, la industria aplica tratamientos térmicos en muchos procesos. Estos afectan a las proteínas, grasas, hidratos de carbono, vitaminas y minerales de forma muy variada e importante. Sus modificaciones son muy variables y dependen del tipo de alimento y de las condiciones del tratamiento.

Las proteínas se ven afectadas en su biodisponibilidad de modo muy diverso, en función de la presencia de otros componentes químicos —que, en variadas cantidades y calidades, las acompañan en los alimentos— o de la intensidad y tiempo del

calentamiento.

Una temperatura moderada, de unos 60°C, es capaz de influir en las uniones hidrógeno de las proteínas, modificando la estructura terciaria. Aunque este cambio puede no afectar prácticamente al valor nutritivo de las proteínas alimenticias, sí puede tener efectos considerables al inactivar las enzimas proteolíticas presentes en ocasiones en los alimentos. Por otra parte, muchas leguminosas, cereales y otros vegetales suelen contener sustancias antinutritivas inhibitoras de las proteasas, cuya inactivación por el calor tiene efectos beneficiosos<sup>30-34</sup>.

Un calentamiento más intenso, de unos 115°C, degrada algunos aminoácidos, principalmente la lisina y la cistina<sup>35</sup>. Si el calor alcanza los 200 ó 300°C, se provoca la descomposición de ciertos aminoácidos y la formación de uniones peptídicas o uniones cruzadas entre los grupos épsilon amino de la lisina y los grupos amida de la alanina, glutamina, asparragina, etc. El LAL, o lisino-alanina, es el producto más conocido de estas uniones. Estos compuestos son muy poco biodisponibles, por lo que el valor nutritivo o la biodisponibilidad de las proteínas disminuye<sup>36</sup>.

Los procesos que sufren más frecuentemente las grasas, junto con los diversos tratamientos térmicos, son los de oxidación e hidrogenación.

La paulatina oxidación de las grasas, que conduce a su enranciamiento y a la pérdida de su biodisponibilidad, es un fenómeno conocido desde hace tiempo. Hoy sabemos que la peroxidación lipídica sucede en varias fases o estados llamados de iniciación, propagación y terminación. Esta peroxidación puede acelerarse si es catalizada por algunos componentes enzimáticos de los alimentos, como la lipooxigenasa, o no enzimáticos, como el hierro y el cobre. Estas reacciones de oxidación están en estrecha relación con la temperatura.

Los ácidos grasos insaturados sufren autooxidaciones que dependen de su contacto con oxígeno, y del tiempo de exposición. El enranciamiento oxidativo es la forma más común y supone la introducción de dos átomos de oxígeno en un grupo metileno

próximo al doble enlace.

Temperaturas superiores a 200-300°C producen diversos estados de polimerización, que comportan frecuentemente pérdidas de valor nutritivo. Se han aislado diversos productos de la descomposición de grasas que han sufrido estos tratamientos térmicos intensos.

El calor actúa sobre los hidratos de carbono de modo variable según su intensidad. Concretamente el almidón, el más importante hidrato de carbono, insoluble en agua fría, se hincha reversiblemente al calentarlo, hasta alcanzar la temperatura de gelatinización; su estructura se altera de modo irreversible. Un calentamiento posterior provoca la ruptura y dispersión de los gránulos naturales.

Los mono y oligosacáridos tratados por el calor sufren al principio una deshidratación y luego una serie de reacciones complicadas que dan lugar a su empardecimiento o caramelización. Cuando el tratamiento térmico es muy intenso se presenta la pirólisis, con la destrucción de gran parte de los hidratos de carbono y la formación de nuevos compuestos.

Los nutrientes más sensibles al calor son las vitaminas. La magnitud de las pérdidas vitamínicas sufridas por los alimentos sometidos a tratamiento térmico depende de la intensidad de este tratamiento y de los factores físicos y químicos concurrentes, como pH, actividad del agua, reacciones entre los nutrientes, etc.

Entre las vitaminas liposolubles, la vitamina A es muy termolábil y los alimentos sufren pérdidas notables ante cualquier proceso de calentamiento (un 30% en la cocción). El calor convierte los *trans*-carotenoides en *cis*-carotenoides, mucho más activos<sup>37</sup>. La vitamina D es también muy sensible al calor y a la luz, y la vitamina K, cuya forma predominante en los alimentos es la K<sub>1</sub>, es bastante estable al aumento de la temperatura, pero muy sensible a la luz. En cambio, la vitamina E puede perderse casi por completo por el aumento de la temperatura<sup>38</sup>.

Entre las vitaminas hidrosolubles merece una mención

especial la vitamina C, debido a su importancia como nutriente, como antioxidante y como factor que favorece la absorción de algunos minerales. Su vida media es de unos dos minutos a la temperatura de unos 70°C. El contenido de vitamina C de cítricos y patatas —sus principales fuentes— se reduce en un 50% al mantener finas rodajas de cítricos durante una hora a la temperatura ambiente, o por la simple cocción si se trata de la patata.

Normalmente, los vegetales hervidos con agua suelen perder hasta un 30% de vitaminas hidrosolubles, si ésta se elimina.

La tiamina, que es la vitamina más inestable del complejo vitamínico B, se degrada rápidamente cuando permanece en un medio de pH neutro o alcalino, incluso a bajas temperaturas.

La riboflavina es estable al calor en soluciones ácidas<sup>39</sup>. La niacina, presente como ácido nicotínico en las plantas y como niacinamida en los alimentos animales, es bastante estable. La tortilla de maíz que ha sufrido un pretratamiento alcalino presenta un aumento en la biodisponibilidad de la niacina. Por eso, los pueblos que consumen maíz de esta forma, como algunos latinoamericanos (Perú, Bolivia, Colombia), presentan menos casos de pelagra que otros que lo consumen fermentado, como los del Africa Central (Nigeria, Zaire, etc.)<sup>40</sup>.

La vitamina B<sub>6</sub> puede presentarse como piridoxina, piridoxal, o como piridoxamina y sus correspondientes fosfatos. Las frutas y los vegetales contienen piridoxina y piridoxal, mientras que las fuentes animales son ricas en piridoxal y piridoxamina. El calentamiento provoca la pérdida de un 30% de la vitamina B<sub>6</sub><sup>41</sup>. La piridoxina es más estable al calor que la piridoxamina. La biotina también es estable al calor.

En cambio, el ácido pantoténico es sensible al calor si el pH es ácido, entre 3 y 4. Por eso, el cocinado en casa (si se mantiene el pH entre 5 y 7) conserva la vitamina; pero, si el pH desciende a 3 ó 4, se pierde un 40%.

Las pérdidas de folacinas son proporcionales a su estado de

oxidación. El 60% de las folacinas de algunos vegetales, como las coles, se pierden por la cocción, mientras que experimentan muy escasa pérdida las folacinas presentes en los tejidos animales, especialmente las del hígado. La vitamina B<sub>12</sub> es moderadamente estable al calor a un pH de 4 ó 5 pero, si éste aumenta, su destrucción es rápida<sup>42</sup>.

Es patente, pues, que la enorme variedad de procedimientos domésticos e industriales relacionados con el calor produce muy diversos efectos sobre los nutrientes de los alimentos y sobre su biodisponibilidad.

Los tratamientos térmicos aplicados a los alimentos pueden combinarse de muy variadas formas con diversos procesos y las distintas combinaciones modifican su valor nutritivo de modo peculiar.

El escaldado, o calentamiento de los vegetales en breve espacio de tiempo, por el agua o el vapor, es suficiente como para desnaturalizar las proteínas.

El hervido y la pasteurización emplean temperaturas más altas que las del escaldado. La duración del proceso de pasteurización es variable y está en proporción inversa a la temperatura que alcanza. Durante el hervido, las pérdidas son extraordinariamente variables y dependen de múltiples parámetros, tales como el volumen de agua, el tiempo de tratamiento, el estado de dispersión de la comida, la disponibilidad de oxígeno, el pH, etc. El tratamiento en el autoclave desnaturaliza rápidamente las proteínas.

En todos estos tratamientos, máxime si se elimina el agua, pueden presentarse considerables pérdidas de nutrientes, ya señaladas por Bender hace años<sup>43</sup>. Con la moderna técnica de la extrusión se combinan altas presiones con temperaturas moderadamente altas (120 a 140°C). Este tratamiento altera poco la biodisponibilidad de las proteínas, grasa o almidón, por lo que cada día se utiliza más<sup>44</sup>. Solo el 11% de la lisina disponible se pierde durante la extrusión, cifra comparable a otras técnicas relativamente suaves<sup>45-46</sup>.



Tratamientos térmicos más directos y a mayores temperaturas, como la fritura o la cocción al horno, tienen efectos más complicados, diferentes según se considere la corteza del alimento o su interior. Durante la panificación, las capas más externas alcanzará temperaturas de 120°C mientras el interior no excede normalmente de los 70°C; por esto, la pérdida de vitaminas de los cereales en este proceso es menor que al hervirlos con agua.

Según Mueller<sup>47</sup>, la pérdidas de vitaminas de los cereales durante la ebullición y la panificación, medidas en %, suelen ser del orden siguiente:

Vitaminas	Ebullición	Panificación
Tiamina	40	25
Riboflavina	40	15
Acido nicotínico	40	5
Vitamina B6	40	25
Acido fólico	50	50
Biotina	40	0
Acido pantoténico	40	25

Durante la deshidratación, que se lleva a cabo de muy diversas formas (por simple exposición al sol, por aire caliente, por calor radiante, sublimación, concentración, etc.), los alimentos sufren principalmente pérdidas de vitaminas.

Otros procesos físicos habituales, como la congelación y descongelación, alteraciones de la osmolaridad, homogeneizaciones, emulsificaciones, etc., producen cambios diversos en los alimentos que influyen también en su biodisponibilidad. Estaría ya fuera de lugar extendernos más en una detallada exposición.

## TRATAMIENTOS QUIMICOS

Los alimentos pueden sufrir también procesos químicos de oxidación, reducción, acidificación, alcalinización y reacciones entre ellos, que dan lugar a profundas transformaciones.

La hidrogenación es muy frecuente en las grasas que presentan ácidos grasos insaturados. Sometiéndolas a ciertas condiciones de temperatura y presión, pueden introducirse átomos de hidrogeno en los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados. Durante este proceso de hidrogenación, muy frecuente en la industria, los dobles enlaces *cis* de algunos ácidos grasos insaturados naturales pueden transformarse en *trans* y alterar la biodisponibilidad de esa grasa.

Desde el punto de vista químico, también se dan muchas interacciones entre los diversos componentes de los alimentos. Sólo explicaremos, brevemente, como ejemplo, la reacción de Maillard, que se presenta cuando se calientan azúcares reductores en presencia de aminas.

Esta reacción se basa en las interacciones entre el grupo carbonilo de un azúcar reductor y el grupo amino de un aminoácido o de una proteína. La influencia de esta reacción sobre la existencia humana ha sido enorme. La importancia de esta reacción de Maillard en la alimentación es fácil de comprender si tenemos en cuenta las diversas sustancias nutritivas que pueden verse implicadas en ella.

Además, la reacción de Maillard es muy variable, pues actúa sobre aminoácidos, péptidos, proteínas, aminas, o amoniaco, cuando se enfrentan a azúcares reductores, o compuestos carbonilos (procedentes de la oxidación de ácidos grasos, ácido ascórbico y polifenoles). A su vez, éstos se ven influidos por multitud de factores (pH, temperatura, humedad, iones metálicos, oxígeno, luz, etc.) que modifican las fases y el resultado final de la reacción. Ésta da lugar, desde el punto de vista de la tecnología de alimentos, al desarrollo de olores, sabores, productos de empardecimiento, antioxidantes mutágenos, etc..

Este conjunto de posibilidades puede provocar importantes disminuciones del valor nutritivo de los alimentos, por pérdida de aminoácidos esenciales, como lisina y arginina, aparición de sustancias antinutritivas, formación de quelatos, etc. A veces se desarrollan olores y sabores agradables, junto a la aparición de productos de empardecimiento y antioxidantes, que pueden ser útiles y apreciados. También hay que tener en cuenta, y hoy se estudia intensamente, la posibilidad de la aparición de mutágenos y antimutágenos, de gran interés como factores etiológicos en el desarrollo de enfermedades cancerosas<sup>48</sup>.

Desde su descubrimiento, la reacción de Maillard ha sido muy investigada. Prueba de ello son los Symposia Internacionales celebrados: Suecia (Uddevalla 1979), USA (Las Vegas 1982), Japón (Fuji Institute 1985) y el cuarto y último en Suiza (Lausanne, 1989).

La reacción de Maillard se presenta más frecuentemente cuando algunos azúcares reductores, como glucosa, fructosa o lactosa, se ponen en contacto con proteínas y se someten a la acción del calor. En primer lugar, se produce una condensación entre el grupo amino de la proteína y el carbonilo del azúcar para formar una base de Schiff y una molécula de agua. Después, bajo condiciones ácidas, se produce una subsiguiente isomerización que da lugar al llamado reagrupamiento de Amadori. Siguen una serie de complejas reacciones en las que se pierden grupos aminos y hay deshidratación, ciclación y polimerización, produciéndose al final una serie de polímeros pardos.

La reactividad de los azúcares reductores varía según el tipo de proteínas presentes y según el tipo de azúcar de que se trate: son más activas las aldopentosas, menos las aldohexosas y menos aún los disacáridos.

El compuesto que se forma con la lisina en la primera reacción de Maillard es nutritivamente inútil y en las reacciones avanzadas de Maillard se inutilizan también otros aminoácidos indispensables.

En resumen, según Hurrel<sup>49</sup>, la reacción de Maillard puede influir sobre el valor nutritivo de los alimentos durante su

tratamiento a causa de tres efectos:

En primer lugar, por una reducción de la calidad de la proteína, al formarse los compuestos de Amadori a expensas de la lisina en las primeras reacciones y, posteriormente, también por la destrucción de la lisina y de otros aminoácidos esenciales al reaccionar con las premelanoidinas en reacciones avanzadas<sup>50</sup>.

En segundo lugar, por la reacción de las premelanoidinas con ciertas vitaminas<sup>51</sup>.

Finalmente, por su influencia, recientemente descubierta, sobre algunos oligoelementos indispensables<sup>52</sup>.

## EFFECTOS DE LA ELABORACION DE ALIMENTOS SOBRE LA DISPONIBILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD DE ALGUNOS ELEMENTOS MINERALES

Hasta no hace muchos años, desde el punto de vista de la nutrición, los minerales eran considerados como materiales relativamente inertes. Se pensaba que su biodisponibilidad se veía afectada solamente por procesos físicos. Aun cuando en nutrición ganadera ya se conocían las interacciones de los oligoelementos con ciertas sustancias, en una conocida y excelente revisión bibliográfica de la asociación médica norteamericana se indicaba, en el año 1974, que las pérdidas de sales minerales en el procesado de los alimentos se debían solamente a la lixiviación<sup>53</sup>.

Esta situación cambió profundamente al conocerse mejor la importancia de los elementos minerales en la fisiología animal, al comprobar que intervienen en gran número de reacciones.

Ya hemos indicado cómo algunas técnicas físicas o químicas del procesado pueden dar lugar a una notable pérdida en la disponibilidad y biodisponibilidad de varios elementos minerales.

Las propiedades de un catión que pueden modificar su biodisponibilidad son, principalmente, su solubilidad y su valencia; éstas pueden verse afectadas por la interacción con otros cationes o con otro tipo de sustancias. Se suele admitir que las propiedades químicas de una molécula dependen en gran medida de la intensidad de los enlaces que mantienen unidos sus átomos, mientras que las propiedades físicas, tales como el punto de fusión o la solubilidad, dependen de las uniones intermoleculares. Por esta razón, cobran importancia las reacciones que sufren los átomos metálicos presentes en los alimentos: la formación de complejos y, más concretamente, de los compuestos de coordinación, complejos internos o quelatos.

Un complejo puede estar formado por cualquier molécula o anión que posea pares de electrones libres, insaturados, y que pueda donarlos a un metal. La molécula que dona los electrones se conoce como ligando. La quelación es un tipo especial de formación de complejos donde el ligando ocupa varios lugares de coordinación del átomo central. A los complejos de estas características se les denomina quelatos.

El organismo animal contiene millones de ligandos. Los cationes pueden unirse a uno, dos o múltiples ligandos, para formar los quelatos correspondientes. Pero hay múltiples factores que influyen en esta unión, como son el radio iónico, el grado de hidratación, la diferencia de carga, etc. Esto conduce a una gran especificidad, hasta el punto de que ciertos ligandos pueden unirse al sodio pero no al potasio, y viceversa.

La solubilidad de los cationes en los alimentos puede variar en función de los complejos que formen; esto, a su vez, depende de la valencia del catión.

Si un ion metálico puede presentar varios estados de oxidación, el de mayor valencia normalmente forma complejos más estables y con más facilidad. Por eso, los complejos formados por Cr(VI), Co(III) y Fe(III) son más numerosos y más estables que sus equivalentes más reducidos. A pesar de esto, los complejos del Fe(III) son mucho más solubles en agua debido a la solubilidad de sus hidratos.

## ESPECIACION

Al tener en cuenta los datos anteriores, ha surgido recientemente el concepto de especiación, tan importante en el estudio de la biodisponibilidad de los minerales.

En el contexto de la biodisponibilidad, especiación significa que un determinado mineral puede presentarse bajo la forma de diferentes especies químicas, según su valencia y según los complejos que forme con ligandos u otros compuestos. Como los

ligandos y compuestos de los alimentos que permiten la especiación de los minerales son distintos de los de la luz del aparato digestivo, cabe hablar de una especiación en los alimentos y de otra en el tracto gastrointestinal.

La especiación de los metales en los alimentos se ha venido reconociendo implícitamente desde hace tiempo en algunos elementos tóxicos, como el mercurio, el estaño o el plomo, cuya forma química determina su toxicidad. Pero se había estudiado escasamente en el resto de los minerales.

En los alimentos de origen animal, los oligoelementos forman normalmente complejos orgánicos con determinadas propiedades funcionales. En cambio, en los alimentos de origen vegetal, si se exceptúan algunos tipos de enzimas, los elementos minerales suelen estar unidos a elementos estructurales o de almacenamiento.

Hoy, la determinación de la especiación de los diferentes cationes es objetivo de numerosos trabajos científicos. No es empresa fácil, entre otras razones porque, en los complejos, la estructura del ligando debe tener relación con el metal que acompleja pero, en la formación del complejo, influyen también el pH y la fuerza iónica del ambiente; ésta, además, dará lugar a su mayor o menor solubilidad.

En resumen, el estado químico de un catión, su especiación, cambia en función de los diversos tratamientos físicos y químicos que sufren los metales en el procesado de los alimentos. Hay que tener en cuenta muchos extremos para obtener con exactitud este dato, ya que incluso la actividad enzimática que da lugar a nuevos componentes provoca también modificaciones en los complejos metálicos, y produce nuevos complejos más o menos solubles que los anteriores. Es decir, la actividad enzimática puede cambiar el estado de especiación de los minerales y, por tanto, su biodisponibilidad.

Aún conociendo la especiación de los elementos minerales, es difícil saber su biodisponibilidad, ya que las variaciones en el estado de valencia pueden producir cambios de solubilidad pero

estos cambios no siempre se dan de modo análogo para los distintos minerales. Así, el ion  $\text{Fe(II)}$  es más soluble que el  $\text{Fe(III)}$  a pH 6,5. En cambio el ion  $\text{Cu(II)}$  es más soluble que el  $\text{Cu(I)}$  a este pH. De aquí que la vitamina C, que es capaz de reducir el estado de oxidación tanto del hierro como del cobre, influya en su biodisponibilidad en sentido opuesto.

En definitiva, lo que importa es la forma química de un metal cuando se pone en contacto con los puntos activos de absorción.

Por eso, la investigación actual, cuando trata de conocer la biodisponibilidad de un elemento mineral, intenta determinar la especiación de ese elemento, que depende de su estado de oxidación, formación de complejos, solubilidad, etc., para poder predecir su posible captación y distribución por el organismo.

Conviene recordar que cationes tan importantes desde el punto de vista nutritivo como el hierro, el cobalto, el níquel, el cobre y el zinc, existen en solución, no en forma de iones libres, sino en forma de iones hidratados. Así, por ejemplo, cuando el pH de la solución aumenta, se pierden protones y se forman los hidróxidos ferroso y férrico. Aunque el hidróxido ferroso es más soluble que el férrico, ambos son menos solubles que sus correspondientes hidratos y pueden dar origen a complejos incapaces de pasar a través de las membranas del intestino.

Actualmente, cuando se estudian los oligoelementos, se tiende a buscar no sólo la concentración total de un elemento sino también las diferentes especies químicas en que pueda presentarse. Esta tendencia, cada día mayor, es la clave de futuras investigaciones pues el comportamiento (la actividad biológica y la toxicidad) de un elemento metálico dependen considerablemente de su estado de oxidación y de su forma química.

Ejemplos bien conocidos son el mayor efecto tóxico de los elementos arsénico y cromo en sus estados de oxidación  $\text{As(III)}$  y  $\text{Cr(VI)}$ , en comparación con sus estados de oxidación de  $\text{As(V)}$  y  $\text{Cr(III)}$ , respectivamente; y la mayor toxicidad del mercurio en



forma de compuestos organomercurícos (principalmente metilmercurio), y la menor del arsénico en forma de un compuesto organoarsenical (de estructura desconocida), que se acumula en los alimentos marinos, en relación con las formas inorgánicas de ambos elementos.

De aquí se deriva la importancia de las investigaciones sobre el comportamiento toxicodinámico y toxicocinético de ciertas especies de oligoelementos, especialmente en el campo de la salud laboral e higiene industrial, y el interés de los recientes congresos internacionales sobre especiación, tema que también será tratado en el próximo septiembre en el 12º Symposium Internacional de Técnicas Microquímicas de Córdoba.

Los datos anteriores también son interesantes porque, en un futuro próximo, al tratar de completar los alimentos con determinados minerales —esto es hoy práctica corriente en algunos lugares— no sólo se deberá suministrar la cantidad determinada del elemento o elementos que interesa añadir, sino que habrá que tener en cuenta todo lo que favorezca su biodisponibilidad. Por lo tanto, el aporte de calcio no consistirá sólo en la adición de la cantidad adecuada de este elemento sino que habrá que tener en cuenta la forma química en que se añada y las sustancias que lo acompañen, de modo que sea óptima su biodisponibilidad.

Gran parte del desarrollo de estas investigaciones con minerales y oligoelementos ha sido posible gracias al desarrollo de las modernas técnicas de análisis que resumiremos a continuación.

## TECNICAS DE ANALISIS

Hay diferentes métodos para obtener información acerca del comportamiento químico de las diversas especies de un oligoelemento. Un posible camino es estudiar la distribución del oligoelemento en fracciones diferentes, bien definidas, de tejidos o fluidos orgánicos.

Los análisis de especiación requieren procedimientos

analíticos muy sensibles, capaces de detectar  $\mu\text{g/g}$  y  $\text{pg/g}$ , que además sean suficientemente precisos y exactos.

Casi la totalidad de los métodos analíticos muy sensibles actualmente en uso sólo permiten un análisis elemental, es decir, permiten conocer la concentración total de los oligoelementos, independientemente de su forma química, pues destruyen la matriz en el proceso de análisis. Por esto, los análisis de especiación requieren el empleo previo de técnicas de separación, apropiadas para esas concentraciones, que aislen las diferentes especies químicas; éstas son estudiadas posteriormente con las citadas técnicas analíticas.

Aunque en los procesos de separación de especies químicas se utilizan diversos métodos de pretratamiento físico o separación, los métodos y técnicas cromatográficos son los de mayor interés para los análisis de especiación.

Los métodos que se emplean para conseguir la separación de un oligoelemento en diferentes fracciones, o para concentrar sus diversas formas químicas o sus compuestos con distintos grado de oxidación, dependen en gran medida del estado de agregación de la muestra. Para muestras líquidas generalmente se usan métodos de extracción líquido-líquido, previa formación de quelatos, mientras que las muestras gaseosas se separan por cromatografía de gases. El pretratamiento de muestras sólidas es especialmente difícil, puesto que la mayoría de los métodos analíticos de determinación precisan un tratamiento de mineralización por vía seca o húmeda, que destruye la matriz. Los métodos de extracción para la investigación de muestras sólidas son complicados, ya que se trata de sistemas heterogéneos. Algunos investigadores emplean la volatilización de la muestra para lograr fracciones definidas. Así, en el caso del arsénico, las muestras biológicas sólidas se volatilizan a diferentes temperaturas. La fracción volátil obtenida a temperatura más baja es retenida en un absorbedor y después liberada por desorción. Y las fracciones volátiles obtenidas a temperatura más alta pasan al estado líquido.

Como se ha señalado antes, los diversos métodos cromatográficos son los que tienen mayor interés. La

cromatografía gas-líquido permite la separación de muestras gaseosas, líquidas e incluso sólidas, siempre que la muestra tenga un punto de ebullición inferior a 400°C y sea térmicamente estable a temperaturas de unos 150°C por debajo del punto de ebullición.

Los gases remanentes se separan preferentemente sobre absorbentes sólidos, tales como tamices moleculares o gel de sílice. Las sustancias de alto punto de ebullición y aquellas que se degradan térmicamente se separan por cromatografía líquido-líquido y líquido-sólido. El método principal de separación de especies cargadas eléctricamente es la cromatografía de intercambio iónico.

Las técnicas más utilizadas para el análisis de la concentración total de oligoelementos de una muestra o de sus diversas fracciones, son las que se basan en fenómenos ópticos, tales como la absorción (la espectrofotometría visible y ultravioleta, la fluorimetría y la espectrofotometría de absorción atómica con llama y con cámara de grafito) y la emisión (espectrometría de emisión con excitación por arco o chispa, espectrometría de emisión con plasma acoplado inductivamente, espectrometría de rayos X). Las técnicas electroquímicas (principalmente, la voltimetría de redisolución) cubren un campo de aplicación menor. Técnicas más sofisticadas, tales como la espectrometría de masas (con fuente de chispa, con dilución isotópica, con plasma acoplado inductivamente) y el análisis por activación neutrónica, están frecuentemente restringidas a círculos de alta investigación.

Las tendencias analíticas actuales favorecen la determinación simultánea de varios cationes; así sucede con la espectrofotometría de absorción atómica con fuente continua, con la espectrometría de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente y con la más reciente espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente.

Existen esquemas de especiación que permiten caracterizar y cuantificar las especies químicas de un oligoelemento con la ayuda de varias técnicas analíticas combinadas. Sin embargo, en los estudios de especiación son generalmente de mayor interés las

técnicas analíticas acopladas, ya que requieren menos tiempo y permiten una identificación real de las especies, mientras que los esquemas de especiación clásicos sólo proporcionan una clasificación en grupos, definidos por características operacionales.

El acoplamiento de las técnicas cromatográficas con las diferentes variantes de la espectroscopía atómica y la espectroscopía de masas está centrando actualmente el interés de los investigadores. Estos acoplamientos instrumentales ofrecen numerosas posibilidades a los analistas, por la diversidad de muestras que pueden estudiarse y la fácil interpretación de los resultados, que hace posible su uso con personal poco especializado.

Un aspecto aún no resuelto de manera totalmente satisfactoria en estos acoplamientos es la interfase entre el dispositivo cromatográfico y el detector (espectrofotómetro de absorción o emisión atómica, o espectrómetro de masas). Sólo en pocos casos está resuelto este problema y constituye un instrumento comercializado; en los demás casos, el analista tiene que construir sus propias interfases y es necesario un largo periodo de tiempo de puesta a punto del sistema antes de que éste proporcione los resultados esperados.

## VI. 1

# VARIACIONES DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS ALIMENTOS A NIVEL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Además de las interacciones que hemos visto que pueden ocurrir o presentarse entre los componentes de los alimentos como consecuencia de los diversos tratamientos fisicoquímicos que conlleva su preparación, surgen otras que se dan una vez que se han ingerido los alimentos.

Estas interacciones son muy complejas y se verifican a diferentes niveles del organismo. Se pueden presentar en el tracto gastrointestinal durante la digestión o absorción, en la distribución por la sangre, la metabolización por los tejidos o en la fase de eliminación o excreción.

En nuestro caso vamos a limitarnos a considerar algunas interacciones a nivel del tracto gastrointestinal. Son muy variadas y suceden entre cualquier clase de componentes de los alimentos, es decir, entre minerales, vitaminas, nutrientes energéticos, aditivos o cualquier combinación de ellos.

Pero antes de estudiar estas interacciones creemos útil exponer brevemente algunas características morfofuncionales del tracto gastrointestinal y de los procesos de la absorción por el intestino.

## VI. 2

### MORFOLOGIA FUNCIONAL

La absorción de sustancias a nivel del tracto gastrointestinal se lleva a cabo fundamentalmente en el intestino delgado, que representa una "interfase activa" entre el medio externo y el interno. La actividad de esta interfase se presenta en las células epiteliales limitantes de la cavidad intestinal que ejercen las funciones de digestión, absorción y secreción.

Estas células o enterocitos están en un continuo proceso de recambio. Las células se reproducen continuamente a nivel de las criptas y emigran hacia el ápice de las vellosidades desde donde se desprenden a la luz del intestino. Conforme avanzan las células hacia el ápice, adquieren todo el equipo enzimático y de transporte apropiado para la digestión y absorción de los nutrientes. La duración de su vida es de 2 a 3 días en el ratón y de 3 a 5 en el hombre. En éste, se calcula que se pierden de 20 a 50 millones de células por minuto, es decir,  $5 \times 10^{10}$  al día, lo que representa unos 100-200 gramos de tejido.

En la mayoría de los mamíferos, su vida es de unas 48 horas, y ha sido descrita como una vida breve pero fecunda. Esta vida tan breve obliga al epitelio intestinal a hacer frente a las necesidades fisiológicas a través de rápidos cambios tanto en su estructura como en sus funciones. Es decir, en respuesta reguladora o adaptativa, se puede modificar el número de enterocitos funcionales, los transportadores y actividades enzimáticas de cada uno de ellos, así como la velocidad de maduración durante su viaje desde las criptas a la zona de extrusión, con todas sus consecuencias.

El intestino delgado presenta una gran superficie de absorción, lo que es posible por la presencia de válvulas conniventes, vellosidades y microvellosidades. Si imaginamos el intestino humano como un tubo cilíndrico, el área de su superficie

sería de 0,4 m<sup>2</sup>, las válvulas de Kerkring la aumentan a 1 m<sup>2</sup>, las vellosidades intestinales la elevan a 10 m<sup>2</sup> y, finalmente, las microvellosidades a más de 200 m<sup>2</sup>.

Existen en el polo luminal de cada enterocito humano de 600 a 3.000 microvellosidades, que son proyecciones microscópicas de la superficie apical del enterocito de una altura de 1 µm y de un diámetro de 0,1 µm.

La membrana de estas microvellosidades tiene un espesor de 9 a 10 nm y presenta la estructura típica de las membranas celulares. La superficie externa de las microvellosidades está recubierta a su vez por unos finos filamentos de 0,3 µm de longitud, constituidos por glicoproteínas que forman el *glicocáliz* de la superficie entérica.

Estos filamentos de glicoproteínas irradian a partir de la membrana externa apical hacia la luz del intestino y forman como un filtro donde queda retenida una capa de agua relativamente inmóvil, la llamada *capa no agitada*, de variado espesor y de enorme importancia en los fenómenos de absorción. Hay una formación continua de este glicocáliz de modo que, prácticamente, se renueva cada cuatro horas, formando así parte importante de la dinámica de la membrana.

El papel del glicocáliz reside en que, al mantener entre sus mallas una capa de agua no agitada, cualquier sustancia presente en la sábana líquida que fluye a lo largo del intestino, para ponerse en contacto con la membrana plasmática de los enterocitos deberá atravesar esta capa y lo hará con una velocidad relacionada con su difusión física, pero no en función de la del arrastre de quimo por el intestino. El glicocáliz también ejerce una misión filtradora de las grandes moléculas de las sustancias alimenticias.

Finalmente el glicocáliz, al retener diversas enzimas intraluminales —gástricos, pancreáticos y entéricos— facilita el ataque de estas enzimas sobre sus correspondientes sustratos, convirtiendo a los polímeros en trímeros o dímeros. Estas moléculas atraviesan entonces el glicocáliz y se ponen en contacto

con la membrana externa apical del enterocito, en donde enzimas adecuadas darán lugar a la liberación de las correspondientes unidades, que pueden volver ya libres a la luz del intestino, o ser captadas directamente por los transportadores de membrana para ser transferidos al citosol. Entre los enterocitos se encuentran los denominados complejos de unión, que incluyen uniones ocluyentes, uniones adherentes, desmosomas, interdigitaciones e incluso uniones de tipo nexó.

En nuestro departamento se ha estudiado la influencia de esta capa no agitada<sup>54</sup>.



## VI. 3

### MECANISMOS DE ABSORCIÓN INTESTINAL

El proceso de la absorción a nivel de la mucosa intestinal se realiza con intervención de fuerzas y mecanismos complejos que dan lugar a varias vías de penetración. Hay una vía intracelular o transcelular por la que las sustancias alcanzan los vasos sanguíneos o linfáticos atravesando sucesivamente las membranas luminal y basolateral de los enterocitos, y otra extracelular o paracelular por la que las sustancias atraviesan la barrera epitelial por las uniones entre las células.

Esta absorción puede llevarse a cabo por tres procesos fundamentales: difusión simple, difusión facilitada y transporte activo

La difusión simple es el fenómeno que se presenta cuando se ponen en contacto dos soluciones con diferente concentración de una misma sustancia. Hay un movimiento neto, por difusión, desde la región de alta concentración a la de baja concentración. Esta difusión de sustancias es consecuencia de la agitación térmica de las moléculas en la solución, que tienden a ocupar todo el volumen disponible (movimiento browniano). La velocidad de difusión de una determinada sustancia es directamente proporcional a la diferencia de concentración, al área de la superficie a través de la cual difunde la sustancia, y a la temperatura, e inversamente proporcional al radio de la molécula y a la distancia a recorrer. La velocidad de difusión viene dada por la ecuación de Fick:

$$v = ds/dt = -D A dc/dx$$

Donde  $ds$  es el número de partículas que se mueven en la unidad de tiempo ( $dt$ ).  $D$  es una constante de proporcionalidad que recibe el nombre de coeficiente de difusión y es función de la naturaleza del soluto y del disolvente. El valor de  $D$  depende del

tamaño de la molécula del soluto y de la viscosidad de la solución.  $A$  es el área,  $dx$  representa el espesor de la superficie a través de la cual tiene lugar la difusión y  $dc$ , la diferencia de concentración de soluto.

Cabe distinguir dos formas principales de difusión simple a través de una membrana plasmática: la difusión de las sustancias lipofílicas que tiene lugar a través de la fase lipídica, y la difusión de las sustancias hidrofílicas de pequeño tamaño, que ocurre a través de "poros" hidrófilos de la membrana. En ambos casos, el transporte por simple difusión se verifica siguiendo las leyes físicas de difusión, ósmosis y equilibrio de Donnan, y siempre a favor de un gradiente de concentración.

La difusión de partículas cargadas, como son los iones, depende no sólo del gradiente de concentración, sino también del gradiente eléctrico. Es decir, los iones cargados eléctricamente tienen tendencia a difundir a favor de su gradiente de potencial electroquímico a través de la membrana plasmática.

Las peculiares características funcionales de la membrana plasmática hacen que se establezcan gradientes iónicos que, mantenidos por mecanismos de la propia membrana, posibilitan la existencia de una diferencia de potencial eléctrico a su través con negatividad en la superficie intracelular y positividad en la externa. El valor de esta diferencia de potencial varía según las distintas membranas plasmáticas y puede ser de hasta  $-85$  mV. Por consiguiente, al considerar el transporte de una partícula cargada de uno a otro lado de la membrana, habrá que tener en cuenta el potencial eléctrico a través de ella. Así, para un ion cargado negativamente, por ejemplo, el cloruro que se encuentra a mayor concentración en el exterior de la célula que en su interior, existirá un gradiente de concentración que favorecerá su paso desde el exterior al interior; pero la electronegatividad del interior será una fuerza que se oponga a este tránsito. Esta dualidad de fuerzas la estudió Nerst en 1899 y estableció que, cuando la tendencia de un ion a moverse a favor de su gradiente de concentración es contrarrestada por el gradiente eléctrico correspondiente, tiende a establecerse un equilibrio entre las fuerzas iguales y opuestas, según la fórmula siguiente:

$$ZFE = RT \ln C_e/C_i.$$

Donde Z es la carga del ion, F la constante de Faraday, E la diferencia de potencial a través de la membrana, R la constante de los gases, T la temperatura absoluta,  $C_e$  la concentración en el exterior y  $C_i$  la concentración en el interior del ión de que se trate.

Por consiguiente:

$$E = RT/ZF \ln C_e/C_i = 2,303 RT/ZF \log C_e/C_i$$

Y cuando la temperatura es de 37°C y  $C_e$  es diez veces superior a  $C_i$ , al expresar E en milivoltios, queda la formula:

$$E = 61 \log C_e/C_i = 61 \log 10 = 61 \text{ mV}$$

Cuando en vez de un ion sean varios los que intervengan, el potencial desarrollado a través de la membrana y expresado en función de la distribución de los iones y de la permeabilidad de la membrana, viene dado por la conocida ecuación de Goldman

$$E = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{PK(K^+)_e + PNa(Na^+)_e + PCl(Cl^-)_i}{PK(K^+)_i + PNa(Na^+)_i + PCl(Cl^-)_e}$$

Ecuación que tiene en cuenta los principales iones fisiológicos: sodio, potasio, cloro. PK, PNa y PCl. indican la permeabilidad de la membrana para cada uno de estos iones a sus concentraciones respectivas.

En ocasiones, hay que tener en cuenta otro factor: la presencia de cargas positivas en el interior de los poros de la membrana. Esta presencia parece que debe admitirse si tenemos en cuenta algunos datos, como el hecho de que cationes como el sodio o el potasio atravesen la membrana mucho más lentamente que aniones como el cloruro o el bicarbonato a pesar de tener éstos mayor diámetro molecular hidratado.

Esta discriminación es en cierto modo paradójica puesto que, como antes se ha dicho, la carga negativa del interior de la membrana debería impedir el paso a los aniones cloro y

bicarbonato y favorecer el de los cationes. Parece ser que a lo largo del recorrido de los poros se encuentran cargas positivas que parecen ser debidas principalmente a los iones calcio presentes en gran cantidad en casi todas las membranas y que, al recubrir la superficie interna de los poros, con su electropositividad, frenarían el paso de los iones cargados positivamente.

También, en algunas membranas biológicas, es muy interesante el fenómeno llamado por los anglosajones "Solvent-drag" o arrastre por disolvente. Cuando se produce, la velocidad de paso de una sustancia por una membrana aumenta al ser arrastrada por un movimiento en masa de agua a través de los poros de la membrana, fenómeno muy importante a nivel de ciertos epitelios.

Finalmente, otro mecanismo que puede alterar la entrada de cationes y otras sustancias que atraviesan pasivamente la membrana celular es la presencia de determinadas sustancias, de origen natural o sintético, llamadas sustancias ionofóricas o ionóforos. Estas sustancias facilitan el paso de iones por membranas bien porque forman con ellos complejos que por su liposolubilidad pueden difundir a través de la bicapas lipídicas, bien porque se insertan en las bicapas de modo que forman un poro o canal hidrófilo que da paso por difusión a los iones.

En 1954 Danielli<sup>55</sup> llamó difusión facilitada al fenómeno por el que algunas sustancias presentan una velocidad de difusión a través de las biomembranas mayor de la que cabría esperar por su solubilidad lipídica o magnitud molecular. En todo caso, su paso se verifica siempre a favor de un gradiente químico de concentración, es decir, sin consumo de energía metabólica.

Desde Rosemberg<sup>56</sup>, en 1948, se conoce como transporte activo el paso de una sustancia a través de una biomembrana cuando éste se verifica en contra de un gradiente químico o electroquímico; siempre se da con un consumo de energía metabólica acoplado.

En ambos casos, el transporte se logra gracias a la presencia en la membrana de la célula de los llamados portadores o

transportadores. Estos transportadores son estructuras proteicas intramembranas capaces de unirse por sus centros activos con determinados sustratos, con los que forman reversiblemente complejos en un lado de la membrana; éstos se disocian en el lado opuesto, de modo que el sustrato queda libre al otro lado de la membrana. Como se ha indicado, en la difusión facilitada, al igual que en la difusión simple, el transporte se lleva a cabo a favor de un gradiente de concentración. Se llega así a un equilibrio dinámico en el que la velocidad con que entra una sustancia en la célula es igual a la velocidad de salida. Pero, a diferencia del proceso de difusión simple, en la difusión facilitada hay una interacción de la sustancia a transportar con la membrana y el mecanismo es saturable. Es decir, a pequeñas concentraciones de soluto hay una relación lineal entre la concentración y la velocidad de paso; pero, cuando la concentración de sustrato sigue aumentando, se pierde esa linealidad y se llega a un punto en el que la velocidad de transporte no aumenta más. Se ha alcanzado la velocidad máxima, que corresponde al fenómeno de saturación.

La difusión facilitada presenta una gran especificidad, es decir, la unión del transportador con el sustrato es muy específica, lo que da lugar a velocidades de penetración muy diferentes entre sustancias estructuralmente análogas, como ocurre entre distintos estereoisómeros. Así, para la membrana plasmática de los enterocitos hay diferencias muy grandes en la penetración de los isómeros D o L de un mismo azúcar.

En la difusión facilitada se da también la inhibición competitiva, por la que la velocidad de transporte puede reducirse notablemente si están presentes en el medio otras sustancias capaces de unirse al mismo transportador.

El transporte mediado adquiere especiales características en el transporte activo, por el que se traslada una sustancia desde una región de concentración química o potencial electroquímico bajo a otra de concentración o potencial superior. Es un transporte esencial en toda célula viva. Mientras que los transportes pasivos tienden a establecer una cierta homogeneidad entre la célula y su entorno, el transporte activo, por el contrario, crea las condiciones necesarias para que haya diferencias. En el transporte activo

también existe especificidad, competencia entre análogos y cinética de saturación. Así, se ha comprobado cómo se duplica por cada 10°C de aumento en la temperatura; por eso, para que se dé este transporte, hace falta un aporte energético acoplado. En muchas células de mamíferos esta energía se consigue por medio de la hidrólisis del adenosintrifosfato o ATP.

## VI. 4

### INTERACCIONES ENTRE LOS DIFERENTES MINERALES A NIVEL GASTROINTESTINAL

Nuestro conocimiento sobre el papel de los elementos minerales y, en concreto, de los oligoelementos, ha crecido notablemente en las últimas décadas. Esto ha sido consecuencia del progreso de las técnicas analíticas y de la combinación, integración y mutua ayuda de disciplinas que hasta hace poco tiempo obtenían su información de modo independiente, con poca integración entre ellas. Actualmente la colaboración de materias como la Bioquímica, la Fisiología, la Farmacología, la Epidemiología y diversas disciplinas clínicas, permite obtener una nueva visión de los fenómenos biológicos y, concretamente, de los nutritivos.

Recordemos que, actualmente, se consideran necesarios para la vida veintiséis elementos. Además de los cinco elementos bien conocidos como estructurales (carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, y azufre), quedan veintiuno que suelen dividirse en dos grupos: los seis mayoritarios, cuya ingestión diaria se mide por cientos de miligramos: calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, magnesio; y otros quince, los oligoelementos o *trace elements*, cuya ingestión es de pocos microgramos o miligramos; hierro, zinc, flúor, silicio, cobre, selenio, manganeso, iodo, vanadio, níquel, molibdeno, cobalto, cromo, arsénico y estaño.

Hasta 1960 solo se reconocían como oligoelementos esenciales los nueve siguientes: hierro, iodo, cobre, manganeso, zinc, molibdeno, selenio y cromo.

Desde esa época hasta nuestros días se han descubierto otros seis: estaño<sup>57</sup>, vanadio<sup>58</sup>, flúor<sup>59</sup>, silicio<sup>60</sup>, níquel<sup>61</sup> y arsénico<sup>62</sup>.

En un hombre adulto de 65 Kg de peso podemos admitir la siguiente composición química:

Elementos mayores (kg)		Oligoelementos	
Oxígeno	41,14	Hierro	3,35 g
Carbono	13,0	Zinc	3,20 g
Hidrógeno	6,7	Silicio	0,30 g
Nitrógeno	1,95	Cobre	0,10 g
Calcio	1,07	Selenio	21 mg
Fósforo	0,62	Iodo	15 mg
Sodio	0,14	Estaño	14 mg
Potasio	0,14	Manganeso	12-16 mg
Cloro	0,10	Vanadio	10 mg
Azufre	0,09	Niquel	5-10 mg
Magnesio	0,3	Molibdeno	9-16 mg
Oligoelementos	0,07	Flúor	2,6-4 mg
		Cobalto	1,1-1,5 mg
		Cromo	1-5 mg

La biodisponibilidad de los elementos minerales puede verse modificada por una gran cantidad de factores, unos extrínsecos y otros intrínsecos al animal.

Entre los primeros se encuentran, como ya indicamos, los procesos que sufren desde su producción a su ingestión. Entre los factores intrínsecos que pueden modificar la biodisponibilidad hay que contar: la especie animal de que se trate, su edad, sexo, etapa de crecimiento, mantenimiento o reproducción y su estado nutritivo o de salud en general. Hay que tener en cuenta que, una vez ingeridos, pueden presentarse interacciones con multitud de ligandos como otros metales, proteínas, péptidos, aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, etc.

Los oligoelementos suelen formar parte de las metaloproteínas; en éstas se pueden distinguir las metaloenzimas y las enzimas activadas por los metales. En el primer grupo, la combinación del metal y la proteína es irreversible y la actividad enzimática se pierde al eliminar el metal; en el segundo, la unión de metal y proteína es reversible e incluso puede reemplazarse un



metal por otro.

Dentro del aparato digestivo hay sustancias procedentes de los alimentos o del propio animal que pueden modificar la biodisponibilidad de los metales, positiva o negativamente, y que suelen llamarse aceleradoras o inhibidoras.

Las primeras son moléculas que, al formar complejos solubles con los elementos minerales, favorecen su contacto directo con los receptores específicos de la mucosa; esto permite su transferencia a través de la membrana del enterocito. Las segundas son moléculas que forman compuestos insolubles o no absorbibles, incapaces de liberar al metal de modo que éste pueda atravesar la mucosa del intestino. Un ejemplo bien conocido de los primeros es el ácido ascórbico respecto a la biodisponibilidad del hierro y entre los segundos se encuentran los taninos, los fitatos, la fibra, etc.

Algunas sustancias pueden actuar como activadoras de un catión e inhibidoras de otros, como puede verse en la siguiente tabla, tomada de Chappuis<sup>63</sup>.

	Disminuyen	Aumentan
Acido ascórbico	Cu	Fe
Acido fólico	Zn	—
Acido cítrico	—	Fe, Zn
Acido oxálico	Fe, Zn	—
Aminoácidos	—	Fe, Zn
Taninos y polifenoles	Fe	—
Fitatos	Fe, Zn, Cu, Mn	—
Fibra	Fe, Zn, Mn	—

Los metales suelen ingerirse, bien en forma de sales, bien

formando parte de los tejidos de plantas y animales. En ellos pueden estar formando complejos con ligandos orgánicos o inorgánicos; estos ligandos pueden tener uno o varios puntos de unión con uno o varios metales y la unión puede ser del tipo mismo que la de las metaloproteínas de bajo peso molecular, o formar quelatos de alto peso molecular.

En definitiva, en la luz del intestino puede encontrarse metales libres, metaloproteínas, quelatos de alto y bajo peso molecular y otros tipos de ligandos unidos a diferentes cationes. En función de las constantes de estabilidad de ligandos y metales, de la concentración de otros metales, etc., se pueden formar nuevos equilibrios dinámicos que den lugar a complejos específicos capaces de transportar a los metales de un lado al otro del enterocito.

La biodisponibilidad de los metales en la especie humana ha sido revisada por O'Dell<sup>64</sup> y por Shah<sup>65</sup>.

## VI. 5

### MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES

Los métodos para el estudio de las interacciones son muy variados. Para la determinación de los elementos se suelen usar, como ya indicamos, las determinaciones químicas clásicas junto con la de los radioisótopos o, más modernamente, la de isótopos estables con análisis de activación de neutrones o espectrometría de masas.

Las técnicas operativas incluyen métodos *in vitro* e *in vivo*.

#### TECNICAS *IN VITRO*

Entre las primeras se encuentran la dialización, muy eficaz para conocer la solubilidad de ciertos complejos de cationes, como el cobre, el molibdeno, el zinc, y su relación con la biodisponibilidad<sup>66-67</sup>.

La digestión *in vitro* puede darnos datos muy útiles en una primera aproximación<sup>68-69</sup>.

Pueden usarse técnicas de perfusión de tramos aislados de intestino o combinar esta técnica con la determinación simultánea de muestras del sistema vascular<sup>70</sup>.

Otras técnicas utilizadas son las de sacos evertidos de intestino descrita por Wilson y Wiseman<sup>71</sup>, bastante empleada en nuestro Departamento<sup>72-74</sup>, con la que Fischer<sup>75</sup> comprobó el efecto del zinc sobre el transporte intestinal de cobre. El método de los flujos de Using<sup>76</sup> es también ampliamente utilizado<sup>77-79</sup>. También lo es la técnica de Crane y Mandelstan<sup>80</sup> de anillos intestinales aislados<sup>81</sup>.

Actualmente es muy empleada la técnica de vesículas de material membranoso aislado de los enterocitos, con la que se ha intentado caracterizar el transportador de la membrana intestinal, la velocidad del transporte del hierro por la mucosa y las interacciones entre los cationes calcio, magnesio, hierro, cobalto, manganeso, etc.<sup>82</sup>.

## TECNICAS IN VIVO

Estas pueden aplicarse a hombres y animales. Una, muy frecuentemente utilizada en ambos casos, ha sido la técnica del balance.

Este clásico método del balance consiste en medir la diferencia entre la cantidad de un elemento ingerida y la eliminada. Hay que tener en cuenta que podemos valorar la absorción aparente y la absorción real. La aparente resulta de la simple diferencia entre lo ingerido y lo eliminado por heces y orina. La absorción real se obtiene al tener en cuenta las otras vías de eliminación. Solamente cuando se conocen todas las contribuciones endógenas a la eliminación fecal puede hablarse de una absorción verdadera. Este método del balance metabólico ha sido usado durante algunas décadas<sup>83-88</sup>.

En animales, en la prueba de la dosificación oral, se administran los minerales en estudio, generalmente isótopos radioactivos y, al cabo de cierto tiempo, 1 a 4 horas, se sacrifica el animal y se mide la radioactividad en la canal correspondiente. Con esta prueba, Flanagan<sup>89</sup> pudo demostrar las interacciones a nivel gastrointestinal en la absorción del hierro, cobalto, manganeso, zinc, plomo y cadmio.

Otro método, muy útil para el estudio de las interacciones entre nutrientes a nivel intestinal, es el de la perfusión *in vivo* de asas intestinales, iniciado por Sols y Ponz<sup>90</sup>, modificado posteriormente<sup>91</sup>. Con él se han estudiado muchas interacciones entre diferentes minerales, o entre minerales y otros nutrientes<sup>92-99</sup>.

En el hombre también cabe el uso de técnicas de perfusión intestinal, aunque requieren intubaciones nasogástricas. Steinhardt<sup>100</sup> ha utilizado técnicas de este tipo para conocer las interacciones del zinc.

Otro método empleado es el de Matseshe<sup>101</sup>, que se basa en la determinación plasmática del elemento problema después de su administración oral.

## VI. 6

### ALGUNAS INTERACCIONES DE LOS MINERALES

Como ejemplos para explicitar estas interacciones podemos emplear tres conocidos elementos: calcio, hierro y zinc, cuya absorción inadecuada provoca graves y bien conocidos trastornos en la salud.

El raquitismo o déficit de calcio ha sido detectado en cadáveres del antiguo Egipto datados ente el 3.000 y 4.000 a.C. La anemia por falta de hierro se conoce desde la antigüedad griega clásica. La deficiencia de zinc, presente también desde hace siglos, sólo se ha descubierto hace unas decenas de años.

El papel de estos cationes es enormemente importante en la biología pero, en principio, sus trastornos por deficiencia suelen ser consecuencia de una absorción inadecuada. Es dramático contemplar cómo todavía hoy día deficiencias de estos elementos afligen a gran número de personas.

Desde un punto de vista teleológico es interesante notar que estos tres cationes son muy abundantes en la superficie de la tierra y que, en general, suelen estar bien repartidos en el suelo; por esto sorprende que, en ciertas regiones, la existencia de bajas concentraciones de calcio en el agua de bebida pueda ocasionar trastornos óseos<sup>102</sup>. En cambio, se comprende que en algunas escasas zonas del mundo, donde el zinc se encuentra en el suelo a muy bajas concentraciones y la comida se obtiene únicamente a expensas de productos locales, como ocurre en algunos países en desarrollo, se presenten enfermedades carenciales de este elemento.

A continuación indicaremos algunas interacciones de estos elementos que suelen darse principalmente a nivel gastrointestinal.

## INTERACCIONES DEL CALCIO

El calcio es el quinto elemento mayoritario del contenido corporal. En el organismo está aproximadamente en una cantidad de 1.200 g de los que el 99% se hallan en el tejido óseo. El calcio existe como catión divalente y su concentración en los líquidos corporales está regulada fina y homeostáticamente.

La cantidad de calcio absorbida por el intestino depende de la cantidad total ingerida, de las sustancias que le acompañen en el tracto gastrointestinal capaces de disolverlo o precipitarlo, y de la cantidad de hormona D presente en la mucosa del intestino<sup>103</sup>. Finalmente, la absorción intestinal de calcio, como la del hierro, depende de las necesidades del organismo<sup>104</sup>.

Para su absorción intestinal, el calcio debe liberarse de los complejos orgánicos e inorgánicos que forma normalmente en los alimentos.

La absorción de calcio se lleva a cabo por un triple proceso de difusión, arrastre por disolvente y transporte activo. De todas formas, su absorción se verifica en gran parte previa unión a una proteína; el complejo CaBP (*calcium binding protein*) formado facilita su difusión y transporte activo; a su vez, esta proteína transportadora es estimulada por la  $1, 25 (\text{OH})_2\text{-D}_3$ <sup>105-107</sup>.

El calcio abandona el enterocito a través de la membrana basolateral por intercambio con un ion sodio o por el transporte activo operado por la calcio-magnesio ATPasa<sup>108</sup>.

Actualmente se está estudiando mucho la interacción del calcio con el magnesio. Parece que en los animales y en el hombre existen interacciones entre el calcio y el magnesio en muchos momentos del metabolismo<sup>109</sup>, tanto durante la presencia de estos elementos en el tracto digestivo, como a cualquier otro nivel o sistema del organismo. Por esto, no es extraño que altas dosis de calcio en la dieta agraven los síntomas de la deficiencia de magnesio<sup>110</sup>. La importancia de este elemento en la biología humana es patente si recordamos que forma parte de más de 300 enzimas, entre ellas las que regulan la vía glicolítica. Aunque su

deficiencia no es fácilmente inducible, deja su marca en muchas enfermedades crónicas.

La absorción de magnesio se lleva a cabo, también, a través de un triple mecanismo de difusión pasiva, de arrastre por disolvente y de transporte activo<sup>111</sup>.

Hay una significativa disminución de la absorción de magnesio en el íleon humano al perfundir, a la vez que el magnesio, calcio, a una dosis de 2.000 mg/dL<sup>112-113</sup>. Por otra parte Brannan y cols.<sup>114</sup> comprobaron, en el hombre, que dosis crecientes de magnesio dan lugar a una disminución en la absorción intestinal de calcio.

No se conoce perfectamente cuál sea el mecanismo de interacción entre estos cationes, pero está bien establecido que la absorción de altos niveles de calcio disminuye la del magnesio. Weaver y Evans<sup>115</sup> comprobaron que la administración de una cantidad de 25 mg de calcio por gramo de dieta provoca signos de deficiencia de magnesio. Algunos autores sostienen que las interacciones calcio-magnesio a nivel gastrointestinal pueden ser consecuencia de las modificaciones de la permeabilidad de la membrana del intestino, ya que esta membrana modifica su permeabilidad en función de las concentraciones intraluminales de estos cationes<sup>116-117</sup>.

Al aumentar la ingestión de calcio a una cifra de 2.400 mg/día, se reduce la absorción de magnesio. Como en la dieta habitual el calcio suele ingerirse a dosis menores —600 mg es la media de las mujeres americanas— no parece que esta interacción pueda tener graves repercusiones, pero hay que tener presente que la cantidad que en ocasiones se recomienda hoy día para la prevención de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas puede alcanzar esta cifra.

No hay que olvidar que casi todos estos trabajos se han llevado a cabo con soluciones de calcio o de magnesio que no suelen ser los componentes habituales de una comida normal, y que el factor determinante de la absorción intestinal de calcio o de magnesio no va a ser únicamente la respectiva concentración de



estos cationes, sino que va a depender de la presencia de otras sustancias también presentes en los alimentos.

Los estudios de la ingestión adecuada de calcio están ahora de máxima actualidad ya que si, tradicionalmente, la ingestión y absorción de calcio estaban íntimamente ligadas a los problemas del metabolismo óseo, del mismo modo que la disminución del sodio en la dieta era utilizada en el tratamiento de la hipertensión, desde hace media docena de años existe una fuerte corriente a favor del aumento de calcio en la dieta como factor importante para el descenso de la presión arterial.

La razón de este interés estriba en que este intercambio de sodio por calcio no se da solamente en el enterocito, como ya hemos indicado, sino que se presenta también a nivel renal, y esto tiene implicaciones directas en el balance de electrolitos y por consiguiente, en la hipertensión arterial<sup>118</sup>.

Quizá por ésta y otras razones, aun cuando parece suficiente una absorción de 150 mg de calcio al día, la última edición de las R.D.A. de los EEUU (1989) recomendaba una ingestión de 800 mg diarios.

## INTERACCIONES DEL HIERRO

El hierro es el oligoelemento más abundante en el hombre. Un individuo adulto contiene de 2,5 a 4 gramos de hierro. No obstante, su deficiencia es la más frecuente y suele estar provocada más por su baja biodisponibilidad que por el déficit de su ingestión<sup>119-120</sup>.

En la dieta española, la ingestión suele ser de unos 15 mg diarios. Y como se absorbe un 10% de lo ingerido, la absorción viene a ser de 1,5 mg de hierro al día. Sea cual sea la cuantía de esta absorción, ésta exige la previa solubilización del hierro en la luz gastrointestinal. Por eso, como la solubilidad del hierro II es mayor que la del hierro III al pH del contenido intestinal, el primero suele absorberse como unas tres veces más rápidamente

que el segundo<sup>121</sup>.

En el organismo, el hierro suele presentarse bajo dos formas, una que podríamos llamar funcional, constituida fundamentalmente por la mioglobina, la hemoglobina y algunas enzimas, cofactores y transportadores plasmáticos, y otra más de depósito, constituida por la ferritina y la hemosiderina. La ferritina contiene las dos terceras partes del total de este hierro de depósito, y suele estar presente en casi todas las células; es una proteína con 24 subunidades que tiene forma esférica y magnitud adecuada para incluir el Fe(III) en forma polimerizada. La hemosiderina tiene una estructura más amorfa.

En los alimentos, el hierro suele presentarse como hierro hemínico o hierro no hemínico. El primero se encuentra en forma de heme, es decir, unido a los pirroles de los núcleos porfirínicos de algunas proteínas animales; el segundo se halla combinado con muy diversas sustancias químicas de los alimentos y constituye la mayor proporción del hierro dietético en los países en vías de desarrollo.

Una vez digeridos los alimentos, la absorción de estas dos clases de hierro se realiza por medio de procesos diferentes.

Parece ser que el hierro hemínico, cuando alcanza las microvellosidades del enterocito de la porción proximal de duodeno o yeyuno, se une a unos receptores especiales que existen en esta membrana apical; por medio de esta unión, el heme es traslocado al interior del enterocito por endocitosis. Una vez en el interior, por la acción de una hemooxigenasa<sup>122-123</sup>, el hierro se libera del grupo porfirínico y se une al conjunto del hierro no hemínico<sup>124-125</sup>.

El hierro no hemínico se transporta activamente uniéndose a receptores específicos presentes en las microvellosidades, diferentes de los que intervienen en el transporte del hierro hemínico. En su absorción juegan un papel importante las proteínas ferritina y transferrina.

La ferritina es la encargada de transportar el hierro por el

interior del enterocito desde la proximidad de las microvellosidades hasta la membrana basolateral, en donde el hierro, por un proceso pasivo, se une a la molécula de la transferrina que lo transporta al plasma sanguíneo. No obstante, no todo el hierro captado por el enterocito pasa a la sangre, pues parte puede retenerse en esta célula y volver a la luz del intestino al verificarse la descamación epitelial.

Actualmente se admite la existencia de cinco grupos de proteínas transportadoras intestinales: la metalotioneína (AEF), la isotransferrina, la proteína de unión del hierro al intestino (GIBP), la proteína que se une al calcio (CaBP) y la proteína de unión de los metales a la mucosa MMBP (*mucosal metal binding protein*).

Desde las primeras ediciones del libro clásico de McCance y Widdowson<sup>126</sup> se había mantenido como un dogma que la homeostasis del hierro se llevaba a cabo en el organismo gracias a una mayor o menor absorción intestinal. Hoy, después de los trabajos de Refsum y cols.<sup>127</sup>, se admite que, para mantener esta homeostasis, debe existir un doble proceso de absorción y de secreción. Estos autores proponen que el hierro, liberado por la ferritina y la transferrina, podría almacenarse en los macrófagos desde donde alcanzaría los capilares sanguíneos o volvería a la luz del intestino a través de las células caliciformes.

La biodisponibilidad del hierro hemínico presente en la carne es mucho más alta que la del hierro no hemínico debido a su naturaleza fisicoquímica y a su modo de absorción. El hierro hemínico es mucho más soluble en las condiciones del intestino delgado que en las ácidas del estómago y presenta una gran biodisponibilidad intrínseca que no presenta el hierro no hemínico, puesto que este último puede variar fuertemente su biodisponibilidad por la presencia de alimentos de muy diverso tipo.

Hay muchas pruebas de que la deficiencia de hierro en un animal provoca no sólo un aumento en su absorción por el intestino, sino también la de otros minerales, lo que demuestra la existencia de interacciones entre estos elementos. Así, si se provoca una deficiencia férrica, la absorción de plomo, cobre,

manganeso, zinc o cobalto aumentan<sup>128-129</sup>. Por el contrario, altas concentraciones de hierro en la dieta producen una disminución en la absorción del plomo, zinc y cobre<sup>130</sup>.

De acuerdo con los datos anteriores, existe hoy en los países en desarrollo, e incluso en los países desarrollados, una creciente preocupación por el contenido de hierro en la dieta, particularmente en dos grupos de población: el de los niños de 1 a 2 años y el de las mujeres de 12 a 50.

Esto es consecuencia de la tendencia actual en los países desarrollados: ir hacia un consumo menor de alimentos animales frente a los vegetales —fenómeno contrario al de hace muy pocos años—; sus ventajas son bien conocidas (v.g., la dieta mediterránea) pero adolece del inconveniente de que el hierro, en esta tendencia actual, presenta menor biodisponibilidad.

A partir de las investigaciones de Schwarz y Mertz<sup>131</sup>, que dieron a conocer el cromo como elemento esencial de la fisiología humana, las interacciones hierro-cromo presentan el mayor interés. Tanto en el hombre como en el animal, el déficit de cromo se acompaña de una intolerancia a la glucosa con niveles séricos elevados de colesterol y triglicéridos. Parece ser que el cromo forma parte del factor de tolerancia a la glucosa (GTF) o es necesario para la biosíntesis de este factor. Hay pocos alimentos que contengan cromo en cantidades apreciables y la gran mayoría de este elemento suele perderse durante los procesos del refinado de los cereales<sup>132</sup>. Por eso, es posible que en algunos países, debido al considerable consumo de alimentos refinados, se ingiera cromo en cantidades por debajo de las recomendables<sup>133</sup>. Es bien sabido que la concentración de cromo en los tejidos humanos disminuye con la edad.

La ingesta de cromo varía notablemente en función de la dieta. Puede ser de 25 mg/día a 200 mg/día; de ella se absorbe del 0,5 al 1%.

Parece ser que existe una competitividad entre el hierro férrico y el cromo para unirse a la transferrina<sup>134</sup>.

También son interesantes las interacciones hierro-selenio. Desde hace tiempo que el Selenio era tóxico por a concentraciones muy próximas a las fisiológicas, principalmente en el ganado que pastaba en determinadas regiones cuyos suelos poseen un alto contenido en selenio.

A partir del descubrimiento de que el selenio forma parte de la glutathion peroxidasa —enzima que, como se sabe, está ampliamente repartida en todos los tejidos animales y cataliza la donación de un protón del glutathion para la reducción de los peróxidos intracelulares a moléculas neutras—, su interés ha crecido enormemente. Como desde los trabajos de Harlivell y Gutteridge<sup>135</sup> (1986) conocemos el papel del hierro en la formación de radicales libres intracelulares, las interacciones hierro-selenio son de la máxima actualidad.

Existen también interacciones hierro-manganeso. El manganeso forma parte de un gran número de enzimas, por lo que son numerosas sus funciones fisiológicas. La absorción intestinal de manganeso disminuye por la presencia de hierro en el tracto gastrointestinal en una gran variedad de especies animales<sup>136-137</sup>. Como la leche humana tiene muy bajo contenido en hierro, la biodisponibilidad del manganeso es muy buena para la nutrición del niño; en cambio, la leche de vaca, con mayor contenido en hierro, disminuye la biodisponibilidad del manganeso a una tercera parte<sup>138</sup>. En los distintos productos comerciales esta relación hierro/manganeso puede variar de 1/1 a 500/1 y esta desproporción excesiva podría inhibir peligrosamente la absorción de manganeso.

## INTERACCIONES DEL ZINC

En el hombre adulto de 70 Kg de peso se encuentra una cantidad de zinc de aproximadamente 1,5 a 3,5 g. De esa parte, la mayor cantidad se halla en el tejido óseo (75%) y en el tejido muscular (20%)<sup>139</sup>.

La concentración plasmática de zinc es similar a la del hierro

y a la del cobre: suele estar alrededor de 1 mg/ml. La ingestión diaria recomendada por las R.D.A. de los EEUU es de 15 mg/día, de los que suelen absorberse un 20%.

El papel del zinc en la fisiología humana se ha conocido fundamentalmente a través de los trabajos llevados a cabo en Irán y en el alto Egipto en escolares con deficiencias de este elemento.

El interés por el conocimiento del mecanismo de absorción intestinal del zinc es antiguo, pero su solución solo ha sido posible recientemente con el desarrollo de las modernas técnicas de análisis ya indicadas anteriormente. Esta absorción de zinc se realiza por un doble proceso de transporte activo y difusión<sup>140</sup>.

A partir de los trabajos de Cozias y Papavasilion<sup>141</sup> se conoce que la absorción de zinc, del mismo modo que la de hierro, también depende de las necesidades corporales, siendo mayor cuando las necesidades lo requieren. Es decir, su absorción es controlada homeostáticamente y se lleva a cabo en el intestino delgado. A diferencia del hierro, el zinc no suele almacenarse en el organismo y se elimina fácilmente; por eso, es el menos tóxico de los oligoelementos.

Las interacciones zinc-cobre se conocen desde antiguo. Hace años se comprobó que, cuando se alimenta un lote de ratas con cantidades excesivas de zinc, se provoca una anemia que solamente puede corregirse con la adición de algunos miligramos de cobre a su dieta, mientras que la adición de hierro resulta ineficaz<sup>142</sup>.

Algunos años después, Van Campen y Scaife<sup>143</sup> hallaron que el zinc interfiere la absorción intestinal del cobre. Más recientemente L'Abbe y Fisher<sup>144</sup> demostraron que altas dosis de zinc en la dieta de las ratas suprimen la actividad de las metaloenzimas que requieren cobre —por ejemplo, la superoxidodismutasa cardiaca—.

Quedaba por explicar, a partir de estos datos, la razón por la que dosis elevadas de zinc provocaban la inhibición de la absorción de cobre. Hoy se conoce que tanto la absorción de zinc

como sus interacciones con otros oligoelementos está unida al papel de las metalotioneínas. En los enterocitos —y en otras células— hay dos proteínas o tioneínas designadas como isometalotioneína I e isometalotioneína II, que presentan gran afinidad para unirse a una gran variedad de cationes. Por otra parte, estas tioneínas son inducibles genéticamente por la administración de zinc, ya que la administración de 150 ppm de zinc en una dieta de ratas previamente privadas de aporte de zinc durante cuatro días aumenta los niveles de mRNA intestinal de esta proteína. Estas moléculas de tioneína, inducidas por el zinc, una vez formadas en el enterocito, son capaces de unirse a una serie de metales divalentes entre los que se incluyen el zinc, el cobre, el mercurio y el cadmio. Los complejos formados permanecen en los enterocitos sin pasar a la circulación general.

Cuando el cobre de la dieta se pone en contacto con una mucosa intestinal con altos niveles de tioneína intracelular, los átomos de cobre, al intentar atravesar el enterocito, son captados por la tioneína, puesto que esta molécula tiene mayor afinidad por el cobre que por el zinc. Pero este complejo no puede alcanzar la sangre, sino que es devuelto a la luz intestinal en la descamación celular del ápice de las vellosidades. Esto da lugar a que se agoten las reservas de cobre corporales y puedan manifestarse fenómenos de deplección cúprica<sup>145</sup>. Hoy se conoce que las metalotioneínas actúan no sólo como secuestradoras de cationes, principalmente de los tóxicos, sino también como moduladoras de este flujo de cationes a nivel de los tejidos<sup>146</sup>.

No es seguro si la alta ingestión de zinc, en el límite de la ingestión fisiológica, es decir, a una dosis de 20 mg/día, tiene algún efecto cuando la dosis de cobre es adecuada; sí la tiene cuando la ingestión de cobre es baja. Dosis farmacológicas de zinc pueden producir deficiencia de cobre y dar lugar a fenómenos de anemia o leucopenia<sup>147-148</sup>.

El estudio de las interacciones del zinc a nivel gastrointestinal no tiene sólo un interés académico: de su conocimiento empiezan ya hoy a derivarse interesantes aplicaciones prácticas y clínicas.

Este antagonismo zinc-cobre ha dado lugar a un nuevo tratamiento de la enfermedad de Wilson; esta enfermedad se caracteriza por una acumulación anormal de cobre en el hígado, el cerebro y el riñón, con sus efectos tóxicos correspondientes. Hasta ahora, el tratamiento era la D-penicilamina, que provocaba una quelación del cobre; pero este fármaco tiene efectos colaterales desagradables. El tratamiento actual consiste en añadir abundante zinc a la dieta de estos enfermos, con lo que se obtienen notables mejorías.

En un estudio llevado a cabo en 1983 por Brewer<sup>149</sup>, este autor consiguió un balance negativo de cobre en pacientes con la enfermedad de Wilson al administrar 150 mg de zinc al día; y Cossack y Bouquet<sup>150</sup> lo alcanzaron en enfermos jóvenes con dosis menores de 85 mg de zinc al día.

Una de las consecuencias fisiopatológicas más comunes de la enfermedad de Wilson es la hiperuricemia y la disminución de la excreción renal de ácido úrico. Umeki<sup>151</sup>, en 1986, trató a niños japoneses de doce años de edad que padecían esta enfermedad con 50 mg diarios de zinc. Además de obtener un aumento en la excreción fecal de cobre y la remisión de los síntomas de la enfermedad de Wilson, la terapia oral con zinc normalizó la hiperuricemia de estos niños.

También existe interacción competitiva entre la absorción intestinal del hierro y la del zinc. Se ha comprobado que una excesiva ingestión de hierro provoca una agravación de la deficiencia de zinc como consecuencia de su menor absorción por el intestino<sup>152</sup>. Cuando los dos cationes se presentan en la luz del intestino en forma soluble, suele darse una directa competición en su absorción. Esto ha sido ampliamente demostrado en numerosos experimentos, tanto en animales como en el hombre. La presencia simultánea de hierro y zinc en una dosis oral da lugar a una interacción competitiva entre la absorción del zinc y la del hierro.

En fórmulas lácteas para niños con alto contenido en hierro se ha podido comprobar la inhibición de la absorción de zinc. Incluso si durante el embarazo la madre recibe un suplemento de



hierro a dosis altas aparecen niveles séricos de zinc menores que los normales. También existe la interacción inversa, en la que el zinc inhibe la absorción de hierro, como fue demostrado por Aggett en 1983<sup>153</sup>.

La biodisponibilidad del zinc es mucho mayor cuando se ingiere con leche humana que cuando se ingiere con leche de vaca. Este hecho parece deberse a la presencia de lactoferrina en la leche humana, mientras que la leche de vaca tiene caseína como proteína portadora zinc<sup>154-155</sup>. De aquí que el tratamiento de la acrodermatitis enterohepática consista en zinc y leche humana.

Los datos anteriores deben tenerse en cuenta en las dietas crónicas con alta proporción hierro/zinc; en estas dietas, el suplemento medicinal excesivo de hierro puede afectar negativamente la disponibilidad del zinc, al reducir su absorción intestinal.

Además Johnson ha señalado una disminución significativa de la absorción del zinc causada por la presencia de estaño.

Es bien conocido que otros constituyentes de los alimentos, no minerales, pueden interferir la absorción de los elementos minerales y, por consiguiente, su biodisponibilidad. Entre ellos cabe citar los ácidos oxálico, málico, fítico, glucurónico y ascórbico, los fenoles y polifenoles e, incluso, proteínas e hidratos de carbono que, al formar complejos con los distintos cationes, influyen en su absorción intestinal por medio de mecanismos diversos, cuya descripción cae fuera de nuestro propósito.

## VI. 7

### INTERACCIONES ENTRE VITAMINAS Y MINERALES

Las interacciones entre vitaminas y minerales responden a dos mecanismos fundamentales: a un efecto directo de unos micronutrientes sobre la absorción de otros, o a la modificación del metabolismo de unos por las deficiencias o excesos de otros. Ejemplo del primer tipo de interacción es el aumento de la absorción de hierro por el ácido ascórbico y, del segundo, el efecto de la deficiencia de zinc sobre el metabolismo de la vitamina A.

Los efectos de las diferentes vitaminas se conocieron como consecuencia de experimentos en los que la vitamina investigada era la única carencia dietética. Hoy, en los países desarrollados, las deficiencias agudas de una determinada vitamina u oligoelemento son raras; en cambio, deficiencias menores pueden tener repercusión clínica más frecuentemente. Actualmente, el estudio en este campo se orienta hacia los problemas, más reales, del déficit pluricarenencial de varias vitaminas y a los efectos de sus posibles interacciones, principalmente mediante la administración de unos micronutrientes determinados a poblaciones con ingestas mínimas de otros.

Las interacciones entre las vitaminas se dan en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Algunas son positivas, es decir potencian sus efectos, mientras que otras producen efectos inhibidores.

Limitándonos al campo de la absorción gastrointestinal, indicaremos que existen efectos potenciadores e inhibidores de algunas vitaminas respecto a la absorción intestinal de otras. También puede darse que unas protejan a otras frente a la oxidación o a la autooxidación destructiva; o que sea menos necesaria la actividad de algunas por la presencia de otras.

En el campo de las vitaminas liposolubles, altas dosis de vitamina A provocan hipoprotrombinemia; ésta parece estar ligada a la interacción de la vitamina A con la vitamina K como consecuencia del antagonismo en la absorción de sustancias lipídicas no polares<sup>156</sup>.

En el campo de las vitaminas hidrosolubles conocemos algunas importantes interacciones como, por ejemplo, el que grandes dosis de vitamina C den lugar a la pérdida de la vitamina B<sub>12</sub><sup>157</sup>.

En cambio la vitamina C y la vitamina E interactúan sinérgicamente en sus propiedades antioxidantes de modo que la suplementación con vitaminas C y E da lugar en el hombre a una reducción sinérgica de los peróxidos lipídicos del suero<sup>158</sup>.

Uno de los ejemplos más clásicos de una interacción directa entre una vitamina y un mineral es el aumento, ya mencionado, de la absorción del hierro no hemínico por el ácido ascórbico, que se explica por su doble acción de mantener el hierro como ion ferroso, más absorbible, y por su capacidad quelante, por la que el hierro forma un quelato soluble.

En resumen, las interacciones entre minerales y vitaminas pueden conducir a ulteriores trastornos en el estado nutritivo, que habrá que tener en cuenta al suministrar suplementos de micronutrientes. Como los suplementos vitamínicos están cada vez más en boga, los ejemplos aducidos bastan para mostrar que hay que tener en cuenta la posibilidad de interacciones negativas con otros oligoelementos. Tanto los niveles subóptimos de vitaminas como los excesivos deben evitarse.

Este último punto es de considerable importancia dado el uso y abuso de la ingestión de altas concentraciones de micronutrientes en los preparados directamente asequibles al público.

## VI. 8

### INTERACCIONES ENTRE HIDRATOS DE CARBONO Y MINERALES

Los hidratos de carbono constituyen la parte más importante de una dieta normal. Pueden presentarse como simples azúcares o como moléculas tan complejas como el almidón, o incluso como formas no digeribles de celulosa o fibras vegetales.

Mientras que el paso de algunos cationes a través de las membranas biológicas supone un transporte activo acoplado al consumo de energía metabólica, como ocurre con los cationes mayoritarios sodio y potasio, en el caso de los oligoelementos es muy importante la absorción pasiva, en la que interviene de modo decisivo su solubilidad.

Se ha comprobado que ciertos hidratos de carbono, como la fructosa, galactosa, glucosa, sacarosa, lactosa, etc., ya solos o formando parte de la dieta, pueden formar quelatos o complejos con algunos cationes<sup>159</sup>, que favorecen o disminuyen su absorción a través de la mucosa intestinal y, por consiguiente, su biodisponibilidad<sup>160</sup>.

Desde hace años se conoce que el hierro puede formar quelatos con diferentes hidratos de carbono que aumentan su absorción intestinal<sup>161</sup>. Esto podría explicar la frecuencia de siderosis observada en algunas tribus bantúes<sup>162</sup> que preparan su dieta rica en hidratos de carbono en pucheros de hierro.

Pollack<sup>163</sup> comprobó que la absorción de hierro en ratas aumenta significativamente cuando en la luz del intestino se hallan presentes fructosa, galactosa o glucosa, siendo máximo el incremento con la fructosa. Lo mismo se ha observado en el hombre<sup>164-168</sup>.

Los interesantes resultados obtenidos con el hierro

condujeron al estudio del mismo problema en el cobre. Se pudo demostrar que ratas con dietas escasas de cobre alimentadas con fructosa presentan una mortalidad muy grande, mientras que alimentadas con la misma dieta, pero siendo el hidrato de carbono almidón o glucosa, generalmente sobreviven<sup>169-170</sup>.

Investigaciones indirectas en el hombre, utilizando dietas bajas en cobre y midiendo la actividad de la superoxidodismutasa, confirman que, cuando el hidrato de carbono de la dieta es almidón, la absorción de cobre es bastante mejor que cuando se usa fructosa<sup>171</sup>. Para Wapnir<sup>172</sup> el principal efecto de la fructosa sobre la absorción de cobre se ejerce indirectamente, al inhibir ésta el flujo del agua en el intestino.

Estos resultados llevaron a la conclusión de que el complejo fructosa-cobre se absorbe por el intestino mucho menos que el glucosa-cobre y de que, por tanto, en la absorción intestinal del hierro, la fructosa actúa de modo opuesto a como actúa en la del cobre.

De modo parecido, Wong y cols.<sup>173</sup> hallaron un descenso en la actividad de la glutatiónperoxidasa en ratas alimentadas con fructosa al compararlas con las que recibían almidón. Esto indicaría también una inhibición de la absorción del selenio por la fructosa.

Desde los trabajos de Anderson<sup>174</sup> y Mertz<sup>175</sup> se sabe que el cromo influye en el metabolismo de los hidratos de carbono; también se ha investigado la influencia del tipo de hidratos de carbono de la dieta, sobre la absorción y eliminación de este elemento<sup>176</sup>. En resumen, estos estudios muestran que la ingestión de diferentes hidratos de carbono puede influir en la absorción intestinal de minerales.

Pero también hay otras interacciones: la presencia de ciertos cationes en el tracto gastrointestinal influye en la absorción o biodisponibilidad de algunas sustancias. Este campo también ha sido extensamente investigado, y en nuestro Departamento se viene trabajando en él desde hace años. A concentraciones farmacológicas, una serie de cationes provocan notables pérdidas

en la biodisponibilidad de diversos azúcares y aminoácidos. Así, hemos investigado a influencia de cationes como el litio<sup>177</sup>, sodio<sup>178</sup>, potasio<sup>179</sup>, rubidio<sup>180</sup>, cesio<sup>181</sup>, cobre<sup>182</sup>, mercurio<sup>183</sup>, cadmio<sup>184</sup>, etc., que afectan de modo variable la biodisponibilidad de los nutrientes investigados.

Dentro de las interacciones de los hidratos de carbono, merece una atención particular el estudio del papel de la fibra –componente importante de muchas dietas– sobre la biodisponibilidad de vitaminas y minerales.

Son bien conocidos los estudios epidemiológicos que sugieren que la fibra puede tener un papel muy importante para reducir el riesgo de ciertas enfermedades degenerativas en nuestro mundo occidental, como la aterosclerosis, diabetes, hipertensión, obesidad, cáncer de colon, etc. De aquí que no sea extraño el interés por el conocimiento de sus propiedades dietéticas. Baste indicar que, hace pocos años, unos de los superventas de la literatura inglesa fue precisamente el libro sobre el contenido en fibra de los alimentos<sup>185</sup>. Pero, desgraciadamente, no todo son efectos positivos y hay que recordar que la fibra tiene también influencias negativas sobre la biodisponibilidad de minerales y vitaminas, influencias que deben conocerse.

Las fibras dietéticas pueden formar quelatos con los minerales; disminuyen así su solubilidad y, por consiguiente, su biodisponibilidad. Además, pueden aumentar la viscosidad luminal y reducir la velocidad de migración de los minerales hacia la superficie de la mucosa.

Los efectos de la fibra de la dieta sobre la biodisponibilidad de los minerales han sido estudiados intensamente<sup>186</sup>. En general, se produce una captación del mineral por la fibra dietética, aunque es difícil aclarar qué tipo de minerales son los más afectados. Además, todavía no está claro qué dosis de fibra puede comprometer significativamente el balance mineral del individuo.

Según los trabajos de Spencer<sup>187</sup>, el salvado de trigo y la celulosa tienen efectos significativamente negativos sobre la absorción de calcio cuando se ingiere una cantidad de 30 g/día.

Otras fibras, que contienen gran cantidad de producto soluble, como son las fibras obtenidas de las frutas y vegetales, parece que tienen muy poca influencia sobre este balance.

El pan integral de trigo disminuye la biodisponibilidad del hierro más que el pan blanco. La fibra derivada de la soja produce menor efecto que la del trigo sobre la absorción de hierro. No obstante, la celulosa de los vegetales y del trigo no tiene un impacto muy negativo sobre este elemento cuando se consumen aproximadamente 20 g de fibra dietética por día. En cambio, 30 g al día, que equivalen a unos 70 g de salvado de trigo, pueden disminuir la absorción de hierro de modo que se afecte al metabolismo<sup>188</sup>.

El efecto de la fibra dietética sobre la disponibilidad de otros minerales, tales como cobre, selenio y fósforo, ha sido estudiado pero no han podido obtenerse resultados concluyentes.

Los efectos de la fibra sobre la disponibilidad de las vitaminas han sido estudiados escasamente. Algunas dietas con alto contenido en fibra, que aumentan la excreción fecal de lípidos como el colesterol –posiblemente por disminución de la formación de micelas–, deben influir en la absorción de vitaminas liposolubles.

## VII

# INFLUENCIA DE LOS MEDICAMENTOS EN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS NUTRIENTES

En los últimos años se está poniendo de manifiesto que el tratamiento, a veces intenso y prolongado, con medicamentos, química y farmacológicamente muy variados, puede dar lugar a notables trastornos nutritivos.

El conocimiento de la relación mutua entre alimentos y medicamentos no es nuevo. De antiguo se han atribuido a determinados alimentos capacidades curativas para algunas enfermedades, y se llegó a obtener una especie de catálogo de plantas con poder curativo. Luego, se obtuvieron los principios activos de estas plantas para dispensarlos directamente. A este periodo ha seguido otro de síntesis de sustancias químicas con acción terapéutica, que ha supuesto un gran avance en la farmacología; ha proporcionado fármacos nuevos y más efectivos, ha estudiado la vía más apta de administración y ha conocido sus mecanismos de acción a nivel celular. Esto ha producido a la vez cierto distanciamiento entre la farmacología y la alimentación; pero de nuevo se advierte el acercamiento al comprobar que la interacción medicamentos-alimentos influye sobre la biodisponibilidad de unos y de otros.

Gracias al desarrollo de las modernas técnicas bioquímicas y biofísicas se ha podido seguir adecuadamente el destino de los nutrientes y de los medicamentos o de sus metabolitos en el organismo, y se ya podido concluir que hay una interrelación muy profunda a varios niveles.

Una dificultad para el conocimiento de estas interacciones fármacos-alimentos es que muchas veces las conclusiones obtenidas en animales no se pueden extrapolar al hombre; esto obliga a largas y costosas investigaciones.

Ha sido difícil recorrer este camino porque, además de la



gran diversidad interindividual por sexo, edad, diferencias genéticas, etc., hay variaciones individuales que hacen que la misma dosis de un medicamento en un mismo individuo tenga efectos muy variables según las circunstancias.

Resultan de especial interés las épocas de la infancia y de la ancianidad. En esta última, los riesgos de interacciones son más complejos porque, en las personas de edad, se da con mayor facilidad una toma inadecuada, se han debilitado muchas funciones fisiológicas, es una época de la vida en que se administra mayor número de medicamentos, la duración de la medicación es, en general, más prolongada, y son más frecuentes los estados de déficit nutritivo que complican los resultados de la medicación.

Además, la simple variación en el tiempo de la administración de un fármaco puede dar lugar a efectos muy distintos; por esta razón, ha nacido como nueva ciencia la cronofarmacología. Del mismo modo, la farmacogenética atiende a la alteración del efecto del medicamento sobre el organismo o viceversa.

Así se explica que hagan falta profundos conocimientos de farmacocinética y de farmacodinamia para estudiar adecuadamente la relación fármaco-alimento o, como ha dicho recientemente Routledge<sup>189</sup>, "para poder acertar debidamente en el arte de prescribir a medida".

Hoy conocemos que el efecto de los medicamentos varía en función del estado nutritivo del individuo y sabemos que las interrelaciones entre fármacos y nutrientes son muy grandes.

No obstante, cabe preguntar: ¿A qué nivel tienen lugar fundamentalmente estas interacciones? ¿Y cómo y por qué mecanismos se realizan?

Un fármaco y un alimento siguen procesos muy similares a partir de su ingreso en el organismo por vía oral. Es decir, ambos deben sufrir todos los pasos bien conocidos de absorción por el tracto gastrointestinal, transporte por la vena porta al hígado,

paso al corazón, que los envía por las arterias pulmonares a los pulmones; por esta vía común, al final fármacos y alimentos alcanzan la circulación sistémica y se distribuyen por los tejidos donde son adecuadamente utilizados y, posteriormente, eliminados.

No es extraño que, a lo largo de un mismo viaje, después de recorrer el mismo camino a lo largo del organismo, existan interacciones entre estos dos tipos de sustancias. Es decir, que los fármacos puedan influir sobre la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los alimentos y que, a su vez, éstos puedan influir en cada uno de los mismos pasos de los fármacos o de sus metabolitos.

Esto indica que la relación entre la farmacología y la alimentación es tan profunda que constituye la ciencia actualmente llamada Farmacología alimentaria.

A pesar de algunas definiciones oficiales que diferencian fármaco y nutriente, hay fármacos que funcionan como nutrientes y nutrientes que actúan como fármacos; éstos pueden utilizarse en unos casos por sus propiedades nutritivas y, en otros, por sus acciones farmacológicas. Las vitaminas, constituyentes de los alimentos, presentan propiedades farmacológicas conocidas y utilizadas desde hace tiempo.

La vitamina A, administrada a dosis masivas, presenta un efecto inhibitor de la queratinización, y viene aplicándose con esta finalidad desde 1954. También sobre esa época, hacia el año 1950, se pudieron observar los efectos tóxicos de la vitamina A: los niños que la ingerían en exceso presentaron trastornos óseos e intensas hemorragias.

La vitamina D<sub>3</sub> o calciferol ha sido útil para el tratamiento de la tuberculosis de la piel. Y la niacina, a grandes dosis, provoca vasodilatación; esto ha justificado su administración a los ancianos con enfermedades cerebrovasculares. También da lugar a la disminución del colesterol sérico y de la lipoproteína (a) con aumento de la HDL<sup>190</sup>.

Actualmente, este uso farmacológico de las vitaminas se ha agudizado con el empleo de megadosis. No podemos extendernos en este punto pero son bien conocidos los efectos de la utilización de la vitamina C como una panacea para la curación de un sinnúmero de enfermedades. El estudio farmacológico de dosis masivas de vitamina C fue impulsado por el dos veces premio Nobel Pauling, quien llevó a cabo una serie de ensayos; éstos condujeron a la idea de que megadosis de vitamina C podían ser útiles para la curación de muchos trastornos fisiológicos, incluso hasta para prevenir los vulgares catarrros. Esta hipótesis ha sido desechada actualmente aunque son claros los efectos farmacológicos de las vitaminas y pueden seguir utilizándose dosis masivas de vitaminas como ocurre en el tratamiento del lupus por la niacina a dosis de 1 g al día.

Por otra parte, si nutrientes como las vitaminas pueden actuar como fármacos también algunos fármacos pueden actuar como nutrientes.

Volviendo a las interacciones fármaco-alimentos hay que tener en cuenta que factores como el estado nutritivo o el peso de un individuo afectan a la acción de los fármacos. Es útil recordar que los fármacos deben utilizarse teniendo en cuenta el peso corporal del sujeto. Aunque pequeñas diferencias pueden desestimarse, es evidente que cuando administremos fármacos a personas obesas, o a personas que tienen un 20% de grasa por encima de lo normal, puede ocurrir que, si el fármaco es muy liposoluble, al distribuirse por el organismo se almacene en el tejido adiposo y solamente produzca sus efectos típicos al movilizarse esta grasa.

De modo semejante, los fármacos han de usarse con cuidado en individuos desnutridos. No se pueden dar normas generales: aunque en principio, una persona que sufre desnutrición es más sensible a los distintos fármacos, se han citado casos contrarios. Por ejemplo, el tetracloroetileno es mucho más tóxico en los niños bien alimentados que en los desnutridos, puesto que los niños bien alimentados metabolizan rápidamente el tetracloroetileno y producen radicales libres, que son hepatotóxicos. En cambio, los niños que sufren malnutrición proteicocalórica, como tienen

reducida la actividad de su sistema oxidasa de función mixta, son incapaces de metabolizar rápidamente el tetracloroetileno, producen menos radicales libres y lo toleran mejor. En estas deficiencias proteicas también se puede reducir el metabolismo del tetracloruro de carbono, otro compuesto que da lugar a radicales libres sumamente tóxicos. Por eso, también el tetracloruro de carbono es menos tóxico en los niños desnutridos que en los bien alimentados.

Los medicamentos pueden influir en la utilización de los alimentos de modos muy diferentes: con una acción anorexígena, modificando su absorción intestinal, su transporte por el organismo, su metabolización en los tejidos o su excreción renal. Vamos a limitarnos a considerar brevemente las dos primeras acciones mencionadas.

## FARMACOS MODIFICADORES DE LA INGESTION DE ALIMENTOS

Un animal normal, con libre acceso a los alimentos, mantiene un equilibrio de notable precisión entre la ingestión de comida y sus necesidades corporales durante largos periodos de tiempo.

Por medio de diversos experimentos de Fisiología se ha podido demostrar que este equilibrio se consigue con la participación reguladora de las áreas lateral y ventromedial del hipotálamo, donde se encuentran los centros del hambre y de la saciedad; éstas, junto con el sistema límbico, formación reticular y otras áreas el cerebro, integran la información que reciben y dan lugar a las sensaciones de hambre, apetito y saciedad<sup>191</sup>.

Dada la influencia de la obesidad sobre la génesis y desarrollo de frecuentes y conocidas enfermedades cardiovasculares y metabólicas en nuestro mundo occidental, es lógico el interés por obtener fármacos que influyan en esa regulación.

Son numerosos los medicamentos que pueden reducir la

ingestión de alimentos, sea reduciendo el apetito, sea induciendo sedación, sea provocando una respuesta adversa cuando se ingieren. Sus acciones pueden darse a nivel central (medicamentos de tipo primario), o bien a nivel periférico (medicamentos de tipo secundario).

Entre los medicamentos de tipo primario se encuentran las anfetaminas; la dextro-anfetamina produce un efecto anorexígeno estimulando del centro hipotalámico de la saciedad<sup>192</sup>; sin embargo, las anfetaminas tienen el peligro próximo de producir adicción; por esto, actualmente se tiende a sustituirlas por otros productos: se utilizan biguanidinas, tales como la feniletibiguanidina (fenformina) o la dimetilbiguanidina (metformina). Otros fármacos de acción central son los serotoninérgicos (por ej. la fenfluracina), los moduladores de las endorfinas (por ej. el naloxano) y los antiparkinsonianos (por ej. la levodopa)<sup>193</sup>.

Entre los medicamentos con acción periférica podemos indicar los agentes expandibles (como la metilcelulosa), que aumentan el bolo alimenticio, prolongando la sensación de saciedad y disminuyendo por ello el apetito, y algunos de tipo primario (como la levodopa) que, además de su acción central, inhiben el vaciamiento gástrico.

Otros fármacos secundarios disminuyen o alteran el sabor, como la penicilamina, o el clofibrato; o producen indirectamente una respuesta adversa frente a la comida como la sulfasalazina<sup>194</sup>. Algunos medicamentos antineoplásicos también reducen el apetito, como la ciclofosfamida, el metotrexato o la dactinomicina. A dosis terapéuticas efectivas, estos fármacos tienen un efecto anorexígeno fuerte que forma parte integrante de su toxicidad sistémica. La reducción de la ingestión de comida se relaciona con su toxicidad gastrointestinal ya que, al producir úlceras gastrointestinales con dolores y diarreas, provocan una lógica aversión a la comida<sup>195</sup>.

Entre los efectos secundarios más comunes de muchos agentes antiinfecciosos se cuenta la aparición de trastornos digestivos, tales como náuseas, vómitos y diarreas. Cardiotónicos

que se administran durante largos periodos de tiempo, como la digoxina, suelen producir igualmente náuseas, sobre todo si la dosis es alta, y se han descrito casos de desnutrición severa (*digitalis cachexia*) asociada a una disminución del deseo de comer.

Pero los medicamentos no solo dan lugar a efectos anorexígenos sino que también pueden aumentar el apetito. El fármaco-nutriente más utilizado en este sentido es el alcohol que, a dosis pequeñas, como las habituales en los aperitivos, no sólo aumenta el apetito, sino que facilita la digestión de la comida gracias sus efectos secretores sobre los jugos salivares, gástricos, pancreáticos, e intestinales. En cambio, su ingestión a grandes dosis tiene consecuencias opuestas.

Otros fármacos que aumentan la ingestión de comida son los esteroides anabolizantes, los glucocorticoides, la insulina, las hormonas tiroideas y las de crecimiento, etc.

La ciproheptadina, un antihistamínico, puede aumentar el apetito y este efecto se ha utilizado en el tratamiento de individuos debilitados cuyo apetito es precario<sup>196</sup>.

Hace tiempo que se vienen utilizando fármacos psicotrópicos para mejorar el apetito. Desde los trabajos de Settel en 1958, se conoce que la administración de antidepresivos a sujetos deprimidos da lugar a un aumento del apetito; el mismo efecto se presenta con los ansiolíticos.

Hoy es muy frecuente en la terapéutica humana el empleo prolongado de antidepresivos que, junto con su acción específica, provocan un aumento del apetito que da lugar a un incremento de peso; este efecto se atribuye fundamentalmente a una acción farmacológica directa sobre el sistema nervioso central.

Uno de los medicamentos recientes más utilizados en el tratamiento de las enfermedades depresivas mayores es la fluoxetina, conocido antidepresivo bicíclico que, en lugar de los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, que producen un aumento de peso, provoca el efecto contrario. Entre los mecanismos propuestos para explicar esta acción tan

atípica se ha indicado una acción central la inhibición de la recaptación de serotonina en los centros hipotalámicos del hambre o de la saciedad produciría una acción anorexígena y leptogénica<sup>197-198</sup>.

Este efecto tan característico llamó nuestra atención y nos pareció que, puesto que la fluoxetina es un fármaco de administración oral y su absorción se produce a nivel del yeyuno<sup>199</sup>, sería interesante conocer si, previamente a su acción central, se producía una interacción fármaco-nutrientes a nivel gastrointestinal que permitiera explicar mejor sus efectos.

No pudimos encontrar en la bibliografía ningún dato sobre el efecto de la fluoxetina sobre la digestión y absorción de nutrientes, aunque sí se ha descrito que la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal retrasa la absorción de la fluoxetina por el intestino<sup>200</sup>.

Por ello, estudiamos la influencia directa de la fluoxetina sobre la digestión y la absorción de algunos hidratos de carbono por el intestino delgado, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Pudimos comprobar que el medicamento no modifica la actividad disacaridásica de las enzimas intestinales sacarasa (E.C. 3.2.148) y maltasa (E.C. 3.2.1.120)<sup>201</sup>. Ni hallamos inhibición en las actividades de la aminopeptidasa neutra, y de la dipeptidil dipeptidasa IV.

En cambio, encontramos un efecto sobre la absorción intestinal que puede dar lugar a consecuencias nutritivas y afectar directamente al individuo. La fluoxetina disminuye la acumulación de D-galactosa en un 50% –tanto *in vivo* como *in vitro*– por inhibición de su transporte activo sin afectar a su difusión<sup>202</sup>.

También hemos observado una inhibición del 89% de la ATPasa basolateral implicada en el transporte activo de sustratos<sup>203</sup>.

Como algunos autores han indicado que la fluoxetina inhibe

la recaptación de la serotonina por las terminaciones nerviosas, pensamos inicialmente que quizás sería posible explicar la inhibición hallada en nuestros experimentos por el aumento de serotonina en el intestino delgado, ya que esta amina, según los trabajos de Arruébo<sup>204</sup>, disminuye la absorción intestinal de glucosa.

Sin embargo, no parece ser ésta la causa puesto que, en presencia de metisergida, inhibidor clásico de la serotonina, la fluoxetina mantuvo su efecto inhibitor.

En resumen, de nuestros estudios se deduce que el efecto de la pérdida de peso producido por la fluoxetina puede ser explicado, al menos en parte, por una interacción fármaco-nutriente a nivel gastrointestinal.

## FARMACOS QUE MODIFICAN LA ABSORCION DE NUTRIENTES

Los fármacos pueden influir en la absorción de nutrientes de muy diversos modos, directos o indirectos, y sus efectos pueden ser positivos o negativos, afectando de este modo a la biodisponibilidad de los alimentos.

Entre los fármacos que actúan de modo directo y producen efectos negativos se sitúan los citotóxicos, que producen pérdidas agudas de las microvellosidades, atrofia de vellosidades, aparición incluso de patología intracelular y desarrollo de un síndrome de malabsorción generalizada.

Otras veces la absorción de nutrientes disminuye por las interacciones fármaco-nutrientes intraluminales, bien por adsorción de nutrientes sobre el fármaco, bien por formación de geles, quelatos o precipitados.

En ocasiones son muy importantes los efectos sobre la motilidad gastrointestinal que, al modificar el tiempo de tránsito de los alimentos, influyen sobre su velocidad de absorción.



Hay medicamentos que alteran el pH, los ácidos biliares o los sistemas enzimáticos de la mucosa intestinal; o que interfieren la secreción de la bilis o del jugo pancreático. Todo esto tiene efectos directos sobre la biodisponibilidad de los nutrientes. En ocasiones puede verse afectado el metabolismo de determinadas vitaminas que, a su vez, intervienen en la absorción de otros nutrientes, como es el caso de la vitamina D con respecto a la absorción de calcio.

Algunos fármacos pueden favorecer la absorción de nutrientes y tener, por consiguiente, un efecto beneficioso sobre el estado nutritivo del individuo. La cimetidina es un inhibidor de la secreción gástrica y suele utilizarse en enfermos que han sufrido una resección del intestino, ya que favorece la absorción de grasas, hidratos de carbono y proteínas.

El aceite mineral, utilizado en el pasado como laxante, fue el primer medicamento en el que se descubrió, ya en 1927, una interacción fármaco-nutriente. Burrows y Farr<sup>205</sup> observaron una disminución en la absorción de beta-caroteno y vitaminas A, D y K, compuestos liposolubles, porque se disolvían en el fármaco<sup>206-207</sup>. Posteriormente se han descrito síndromes de malabsorción severos provocados por otros laxantes, tales como la fenolftaleína y el bisacodilo<sup>208-209</sup>.

Los antiácidos producen múltiples efectos; la ingestión de bicarbonato sódico aumenta el pH en el tramo superior del yeyuno provocando una reducción de la absorción de folato aunque, en pacientes con úlcera péptica que toman bicarbonato, no suele observarse una deficiencia de folato a menos que la dosis de bicarbonato sea alta y la ingestión de la vitamina inadecuada<sup>210</sup>. Los antiácidos que contienen aluminio o magnesio o una mezcla de ambos forman precipitados insolubles con el fosfato, precipitados que se eliminan con las heces; suelen producir así una deplección de fosfato, sobre todo en los ancianos, deplección que, a su vez, induce una mayor reabsorción ósea. Los antiácidos también producen una inhibición de la absorción de hierro, ya que el aumento del pH en el tracto gastrointestinal reduce la transformación del ion férrico en ferroso y, por ello, la absorción del hierro.

Antiinflamatorios como la sulfasalazina y la salicilazosulfapiridina, ampliamente usados en el tratamiento de trastornos intestinales inflamatorios como la enteritis regional y la colitis ulcerosa, producen una disminución de la absorción de folato que conduce en ocasiones hasta una anemia megaloblástica<sup>211</sup>. Selkul<sup>212</sup> demostró que la sulfasalazina inhibe competitivamente las enzimas intestinales dehidrofolato-reductasa, serin-transhidrometelasa y metiltetrahidrofolato-reductasa, necesarias para la interconversión de folacinas, paso previo necesario para la absorción de folato. El ácido p-aminosalicílico inhibe la absorción de folato por el mismo mecanismo.

Cuando se administra colestiramina, una resina de intercambio iónico no absorbible que se usa desde 1959 para disminuir la concentración sérica de colesterol, se produce una disminución de la absorción de ácido fólico y, en menor grado, de las vitaminas A, E y K<sup>213-214</sup>. Este efecto se debe a un fenómeno de adsorción de las vitaminas sobre el fármaco. Coronato<sup>215</sup> observó que había también una disminución de la absorción de Vitamina B<sub>12</sub> debido a que el medicamento se une al factor intrínseco.

Los hipoglucemiantes orales biguanidas, metformina y fenformina, además de reducir la absorción intestinal de glucosa, inhiben la absorción de vitamina B<sub>12</sub> por un mecanismo de inhibición competitiva<sup>216-217</sup>. La acarbosa, un pseudotetrasacárido sintético, inhibe las disacaridasas intestinales y reduce el tiempo de tránsito, disminuyendo así la absorción de azúcares, sodio y agua.

La ranitidina inhibe la secreción de ácido clorhídrico y de factor intrínseco a dosis de 100 a 400 mg/día, por lo que reduce la absorción de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con úlcera péptica<sup>218-219</sup>.

Se ha observado que también el cloruro potásico reduce la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, porque disminuye el pH del íleon por debajo de 6,6, que es el pH óptimo para la absorción de la vitamina<sup>220</sup>.

El diurético triamtereno inhibe la absorción de vitamina B<sub>12</sub>

por un mecanismo de inhibición competitiva<sup>221</sup>.

La loperamida tiene un efecto antidiarreico porque reduce la motilidad intestinal e inhibe las secreciones<sup>222</sup>. Hardcastle<sup>223</sup> ha encontrado que, en la rata, la loperamida reduce el transporte activo de hexosas y aminoácidos interaccionando, al parecer, con los receptores de sodio implicados en el transporte activo.

La metoclopramida acelera el tránsito intestinal e inhibe la absorción de nutrientes, sobre todo de los lípidos, al reducir el tiempo de contacto de los alimentos con el epitelio intestinal<sup>224</sup>.

La auranofina, que se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide, produce casi siempre trastornos gastrointestinales; el 45% de los pacientes tratados sufre diarrea y una inhibición de la absorción de galactosa y glicina. Se ha demostrado que la auranofina inhibe la actividad enzimática de la ATPasa dependiente de sodio y potasio y quizás sea este el mecanismo que explique la aparición de la diarrea<sup>225</sup>.

La colchicina, que se usa ampliamente en el tratamiento de la gota, produce efectos gastrointestinales en muchos pacientes; estos efectos consisten en esteatorrea y en un aumento de la excreción fecal de grasas, nitrógeno, sodio y potasio. Este medicamento inactiva rápidamente las disacaridasas intestinales, produce atrofia de las vellosidades, disminuye la superficie de la mucosa y reduce la capacidad de transporte activo del intestino<sup>226-228</sup>.

Los antineoplásicos metotrexato, 5-fluorouracilo, vincristina y mitomicina C dañan, como la colchicina, la mucosa intestinal, reduciendo así la absorción de nutrientes<sup>229-231</sup>.

Como ya se ha citado, el ejemplo más clásico de medicamento que altera el metabolismo de vitaminas, que a su vez modifican la absorción de nutrientes, es el de la vitamina D en relación con la absorción de calcio. La isoniazida inhibe la hidroxilación hepática y renal de la vitamina D disminuyendo indirectamente la absorción de calcio<sup>232</sup>. La rifampicina, otro antituberculoso, es un inductor enzimático que estimula el

metabolismo del 25-hidroxicolecalciferol, y produce así el mismo efecto. Fármacos anticonvulsivantes, como la fenitoína y el fenobarbital, producen hipocalcemia y raquitismo u osteomalacia en los niños o adultos epilépticos tratados con ellos. El mecanismo responsable de estos efectos secundarios no se conoce enteramente, si bien se ha sugerido que podrían ser debidos a una acción directa sobre el crecimiento del hueso; sin embargo, también se ha encontrado que estos medicamentos inhiben la síntesis de la proteína que se une al calcio: esto disminuiría su absorción; además, estimulan el catabolismo del 25-hidroxicolecalciferol, mecanismo que también explica el mismo efecto<sup>233</sup>.

Otro grupo de medicamentos que producen frecuentemente trastornos gastrointestinales son los antibióticos administrados por vía oral; estos producen diarreas no específicas que afectan hasta a un 12% de los pacientes tratados. Como la diarrea es uno de los efectos secundarios más comunes de la antibioterapia, cabe pensar que se producen interacciones fármaco-nutrientes; sin embargo, si exceptuamos algunos aminoglucósidos, como la neomicina, y la tetraciclina, son escasos los estudios con el resto de los antibióticos.

Desde hace tiempo se conoce que la neomicina, a las dosis habituales, produce un síndrome de malabsorción, –reversible en el hombre– para varios nutrientes, tales como lípidos, beta-caroteno, azúcares, proteínas, sodio, potasio, calcio y vitamina B<sub>12</sub><sup>234-235</sup>. Estos efectos parecen ser consecuencia de un triple mecanismo de acción de la neomicina sobre la mucosa intestinal: este antibiótico provoca acortamiento de las vellosidades, inhibición de las mitosis en las criptas de Lieberkuhn e infiltración de la lámina propia con células inflamatorias y macrófagos <sup>236</sup>. Keush<sup>237</sup> observó que estos cambios estructurales ocurren ya a las seis horas de la primera dosis. Además, la neomicina forma precipitados con las sales biliares; esto explicaría, en parte, la inhibición de la absorción de grasas y vitaminas liposolubles<sup>238-239</sup>. También inhibe las disacaridasas intestinales<sup>240-241</sup>.

La malabsorción que la neomicina provoca en el hombre parece ser especie-específica, ya que se han hecho muchos

esfuerzos para reproducir los síntomas en experimentación animal sin ningún éxito. Por el contrario, varios autores han demostrado que, en animales, este antibiótico no produce daño alguno en la mucosa intestinal<sup>242-243</sup>, y que la capacidad de transporte de azúcares y aminoácidos, tanto *in vitro* como *in vivo*, aumenta después del tratamiento con neomicina<sup>244</sup>.

Teniendo en cuenta que el consumo de antibióticos es alto y que los trastornos gastrointestinales son frecuentes, una serie de trabajos nos llevaron a la convicción de la utilidad de investigar de forma sistemática las posibles interacciones entre antibióticos y nutrientes a nivel gastrointestinal<sup>245</sup>. Por esto, en nuestro Departamento hemos estudiado la influencia de ciertos antibióticos sobre algunos procesos digestivos, así como sus efectos sobre los mecanismos de absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos<sup>246-250</sup>.

Para este trabajo, elegimos algunos antibióticos de uso frecuente tales como penicilinas, tetraciclinas y beta-lactámicos. De las penicilinas escogimos la amoxicilina, la oxacilina, la cloxacilina y el mecillinam, de las tetraciclinas el clorhidrato de tetraciclina y de los beta-lactámicos algunas cefalosporinas –grupo que aumenta su utilización cada día–: la cefalexina, el cefaclor, la cefradina, el cefadroxilo, la cefaloglicina, la cefatricina y la cefroxadina. Todos ellos suelen administrarse por vía oral. Las cefalosporinas tienen una estructura dipeptídica y como los dipéptidos, se absorben activamente por el intestino<sup>251-258</sup>.

A juzgar por su papel sobre la actividad hidrolítica de las disacaridasas intestinales como la sacarasa y la maltasa, la mayoría de los antibióticos investigados influyen en la capacidad digestiva del intestino. Destacan la cefatrizina y la cefaloglicina con una inhibición muy marcada (un 50%)<sup>259</sup> frente a la cefradina o al cefadroxilo, que inhiben las disacaridasas de una manera no tan pronunciada<sup>260</sup> y frente a la cefroxadina, que prácticamente no modifica la actividad de estas dos hidrolasas intestinales.

El mecanismo de la inhibición de estos antibióticos es de tipo no competitivo, ya que no se modifica la afinidad de las enzimas por su sustrato, mientras disminuye la velocidad máxima de

hidrólisis.

También se puso de manifiesto cierta especificidad: la cefroxadina que, como indicamos, no inhibe la actividad disacaridásica, sí dá lugar a una disminución en la actividad de la aminopeptidasa y de la dipeptidildipeptidasa.

Del mismo modo, otras cefalosporinas, tales como el cefadroxilo, la cefatrizina y la cefaloglicina inhiben también las peptidasas mencionadas. Los estudios cinéticos de estas inhibiciones pusieron de manifiesto que la inhibición era de tipo no competitivo.

Pudimos comprobar una influencia más directa de estos antibióticos sobre la biodisponibilidad de los nutrientes al estudiar su papel sobre la absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos. Casi todos los antibióticos ensayados influyen sobre el transporte intestinal de estos nutrientes.

Cuando se utilizan técnicas *in vitro*, las cefalosporinas provocan una clara disminución en la acumulación de leucina y galactosa en la pared intestinal; con técnicas *in vivo*, su absorción desciende de modo notable.

Un estudio ulterior de estas inhibiciones nos demostró que se ejerce sobre el componente de transporte activo sin modificación alguna en el proceso de difusión.

Finalmente, los antibióticos investigados influyen sobre la biodisponibilidad de los nutrientes al disminuir el metabolismo de la pared intestinal –con fuertes caídas en el consumo de oxígeno y actividad ATPásica–, ya que la actividad metabólica es esencial en la absorción de cualquier sustancia que atraviese la pared intestinal por medio de un proceso no difusivo.

## VIII

### CONSIDERACION FINAL

A lo largo de esta exposición, he tratado de poner de manifiesto que las cuestiones relacionadas con la nutrición y los alimentos son de gran importancia para el farmacéutico. Desde nuestra formación específica, podemos contribuir al logro de una mayor disponibilidad de alimentos para la humanidad y a mejorar y hacer más adecuada su biodisponibilidad.

La disponibilidad será siempre un tema candente, pero los hechos demuestran que hay razón sobrada para la esperanza, porque la creatividad de la inteligencia humana, con el desarrollo científico y tecnológico, proporciona incrementos en la producción de alimentos que permiten dar por superada la visión alarmista, fruto de un pesimismo egoísta, ante el crecimiento demográfico. Conseguir alimentos para todos, erradicar el hambre, no es tanto un problema de tipo científico, sino de carácter económico y moral, de que haya una más generosa solidaridad entre los hombres y entre los pueblos.

El farmacéutico ha de participar también en el esfuerzo investigador y en la difusión de conocimientos acerca de los factores y procesos implicados en el logro del óptimo aprovechamiento de los nutrientes disponibles por el organismo, es decir, en la obtención de su mejor biodisponibilidad. Los ejemplos aportados sobre las variadas interacciones entre nutrientes, en particular las que influyen sobre la biodisponibilidad de los micronutrientes, vitaminas y minerales, son suficientemente ilustrativos del considerable interés que tienen.

Por último, las interacciones recíprocas entre nutrientes y fármacos, de evidentes efectos sobre la biodisponibilidad de unos y otros, es un campo científico en cuyo cultivo estamos muy específicamente comprometidos.

Se abre así ante nosotros un vasto y atractivo panorama de temas relacionados con la alimentación, que constituye un reto ilusionante para quienes nos dedicamos a la profesión farmacéutica. Un desafío en bien de la humanidad al que, por nuestra preparación, podemos y debemos contribuir junto con otros profesionales, tanto con nuestra personal labor de investigación en esas áreas, como con una participación eficiente en la educación de hábitos individuales y sociales de utilización de alimentos y fármacos.

Iluminar ese horizonte ha sido el objeto de estas palabras que habéis tenido a bien escuchar, con una atención que merece mi más sincero y expresivo agradecimiento.



## IX

### BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell HS. *J Am Diet Assoc* 1962; 40; 521.
2. Gruelich W. *Science* 1958; 127; 515.
3. Malthus TR. *Primer ensayo sobre la población*. Madrid: Castellana-Alianza, 1976.
4. Platón. *República* 460a-b.
5. Aristóteles. *Política* 1266a-b.
6. FAO. *Production Yearbook* 1982; 45.
7. Simon JL. *Worldwide, land for agriculture is increasing actually*. New York Times, Oct-80: 23.
8. Doxiadis CA, Papaioannou G. *Ecumenopolis, the inevitable city of the future*. New York: W Norton, 1974; 179.
9. American Petroleum Institute, ed. *Basic Petroleum data book*. Washinton DC: American Petroleum Institute, 1986.
10. FAO. *Fertilizer Yearbooks*. Roma: 1950-1986.
11. United States Department of Agriculture Economic Research Service. *World Indices of Agricultural production 1950-1985*. Washington DC, 1986.
12. Revelle R. *The world supply of Agricultural land*. En: Simon JL, Kahn H, eds. *The resourceful Earth: A response to Global 2000*. Oxford: Basil Blackwell, 1984; 186.
13. FAO. *Nutritional studies in caloric requirements* 1950: 5.
14. FAO. *Nutritional studies in caloric requirements* 1957: 15.
15. Eberstadt N. *Commentary* 1982; 72: 43.
16. Johnson DG. *American Statistician* 1974: 28; 7.
17. Clark C. *Crecimiento demográfico y utilización del suelo*. Madrid; Alianza, 1968.
18. Revelle R. *Sci Am* 1976 Sept: 235 (9); 168.
19. Krishna R. *Sci Am* 1980 Sept: 243 (9); 173.
20. *Declaración de Barcelona sobre los derechos alimentarios del hombre*. Barcelona: FAO, 1992.
21. Fairweather-Tait SJ. *Nutr Res* 1987; 7; 319-25.
22. Southgate DAT. *Guidelines for the preparation of national tables of food composition*. Basel: Karger, 1974.
23. Rerat A, Vaisade P, Vaugelade P. *Anim Bioch Biophys* 1979; 19; 739.
24. Bender AE. *Nutrient significance of availability*. En: Southgate D, Jonhson I, Fenwick GR, eds. *Nutrient Availability chemical and Biological Aspects*. London: Royal Society of chemistry, 1989; 3-9.
25. Roy R. *Wastage in the UK food system*. London: Earth Resources, 1976.
26. Wenlock RW, Buss J, Derry BJ, Dixon EJ. *B J Nut* 1980; 43; 53-70.
27. Lachance PA. *Am Cer Chem* 1982; 31; 41.

28. Rotruck JT. *Effect of processing on nutritive value of food trace element*. Boca Ratón: CRC, 1982 (Handbook of nutritive value of processed food, vol 1).
29. Clydesdale FM. *Minerals: their chemistry and fate in food*. En: Smith KT, ed. *Trace mineral in food*. New York: Marcel Dekker, 1988; 57.
30. Bello J, Cenarruzabeitia MN, Larralde J. *Rev Nutr Animal* 1970; 8; 31-9.
31. Bello J, Cenarruzabeitia MN, Larralde J. *Rev Nutr Animal* 1972; 10; 121-29.
32. Lasheras B, Cenarruzabeitia MN, Fontan J, Lluch M, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1980; 36; 331.
33. Cenarruzabeitia MN, Santidrián S, Bello J, Larralde J. *Nutrition and Metabolism* 1979; 23; 203-10.
34. Santidrián S, Lasheras B, Cenarruzabeitia MN, Larralde J. *Poultry Science* 1981 Apr; 60 (4); 887.
35. Bjarnason J, Carpenter KJ. *Br J Nutr* 1970; 24; 313-29.
36. Mauron J. Oxford: Pergamon; 1981. (Erikson C, ed. *Progress in food and Nutrition Science*, vol 54).
37. Sweeney JP, Manch AC. *J Am Diet Assoc* 1971; 59; 238.
38. Haytowitz DB, Mathews RH. *Cereal Foods World* 1982; 28; 316.
39. Makinde MA, Lachande PA. *Nut Rept Int* 1976; 14; 671.
40. Everson GI, et al. *Food Technol* 1964; 8; 87.
41. Haytowitz DB, Mathews RH. *Cereal Foods World* 1983; 28; 362.
42. Leichter J, Switzer VP, Landymore AF. *Nut Rep Inter* 1958; 18; 475.
43. Bender AE. *Food Processing and Nutrition*. New-York: Academic, 1978; 82.
44. Sandberg AS, Anderson H, Kivisto B, Sandstrom B. *Br J Nutr* 1986; 55; 245.
45. Bjork I, Nouchi A, Asp NG, Cheftel JC, Dahlqvist A. *J Agric Food Chem* 1983; 3; 1448.
46. Fiddler W, et al. *J Agric Food Chem* 1978; 26; 653.
47. Mueller HG, Tobin G. *Nutrition and food processing*. West Pont: Avi, 1980.
48. Namiki M. *Advances in food research* 1988; 32; 115.
49. Hurrel RF. *Food processing, Human Nutrition and Physiology*. Basel: Birkhäuser, 1990.
50. Hurrel RF, Finot PA. *Nutritional adequacy, Nutrient availability and needs*. En: Mauron J, ed. Basel: Birkhäuser, 1983 (*Experientia*, vol 44, sup).
51. Ford JE, Hurrell RF, Finot PA. *Brit J Nutr* 1983; 49; 355-64.
52. Furniss DE, Vuichord J, Finot PA, Hurrell RF. *Brit J Nutr* 1989; 62; 739-49.
53. German JE, Clydesdale FM. *J Food Sci* 1984; 49; 500.
54. Ortiz M, Vázquez A, Lluch M, Ponz F. *Rev esp Fisiol* 1982; 38; 131-42.
55. Danielli JF. *Symp Soc Exp Biol* 1954; 8; 502.
56. Rosemberg TH. *Acta Chem scand* 1948; 2; 14.
57. Schwarz K, Milne DB, Vinyard E. *Biochem Biophys Res Commun* 1970; 40; 22-9.
58. Hopkins LL, Morh HE. *The biological essentiality of Vanadium*. En: Mertz, Cornazter, eds. *Newer trace elements in nutrition*. New York: Dekker, 1971.
59. Messer HH, Amntrong WD, Singer L. *Science* 1972; 177; 893-4.
60. Carlisle EM. *Science* 1972; 178; 619-21.
61. Nielsen FH. *Essentiality and function of Nickel*. Baltimore: University Park,

1974. (Trace element metabolism in animals, vol 2).
62. Anke M, Grun M, Partschefeld M. *The essentiality of arsenic for animals*. En: Hemhill, ed. *Trace substance in enviromental health*. Columbia: University of Missouri, 1976.
  63. Chappuis Ph. *Les oligoéléments en médecine et biologie*. Paris: Medicales Internationales, 1991.
  64. O'Dell BL. *Fed Am Soc Exp Biol* 1983: 42; 1714.
  65. Shah BG. *Nut Res* 1981: 1; 617.
  66. Jones AOL, Fox MRS, Fry BEJr. *J Agric Food Chem* 1985: 33; 2248-56.
  67. Vaquero MP, van Dokkum W, Bos KD, Wolters MGE, Schaafsma G, Luten JB. *Rev esp Cienc Tecnol Aliment* 1992: 32; 47-58.
  68. Schwartz R, Belko AZ, Wien EM. *J Nut* 1982: 112; 497-504.
  69. Reddy MB, Chidambaran MV, Fonseca J, Bates GW. *Clinic Physiol Biochem* 1986: 4; 78-86.
  70. Steel L, Cousins RJ. *Am J Physiol* 1985: 248; G46.
  71. Wilson TH, Wiseman G. *J Physiol* 1954: 123; 116-25.
  72. Anselmi E, Jordana R, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1969: 25; 211-4.
  73. Anselmi E, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1971: 27; 375.
  74. Bolufer J, Anselmi E, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1973: 29; 267.
  75. Fischer PW, Giroux F, L'Abbe MR. *Am J Clin Nutr* 1981: 34; 1670-5.
  76. Using HH, Zerahn K. *Acta Physiol Scand* 1950: 23; 127.
  77. Ilundain A, Alcalde A, Barcina Y, Larralde J. *Biochim et Biophys Acta* 1985: 818; 67.
  78. Ilundain A, Larralde J, Toval M. *J Physiol* 1987: 393; 19.
  79. Vázquez A, Jordana R, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1982: 38; 125-30.
  80. Crane RK, Mandelstam P. *Biochim Biophys Acta* 1960: 45; 360-76.
  81. Bolufer J, Larralde J, Ponz F. *Pflügers Arch* 1973: 338; 159-67.
  82. Simpson RJ, Raja K, Peters TJ. *Biochim Biophys Acta* 1986: 860; 229-36.
  83. Bello J, Rodríguez C, Larralde J. *Anal Bromatol* 1968: 16; 307.
  84. Rodríguez C, Bello J, Larralde J. *Anal Bromatol* 1965: 17; 239.
  85. Rodríguez C, Bello J, Larralde J. *Anal Bromatol* 1966: 18; 395.
  86. Martínez JA, Larralde J. *Am Nutr Metab* 1984: 28; 174-80.
  87. Martínez JA, Barcina Y, Larralde J. *Nutrition Reports International* 1985: 32; 1037-46.
  88. Martínez JA, Barcina Y, Larralde J. *Growth* 1986: 50; 178-84.
  89. Flanagan PR, Haist J, Valberg LS. *J Nutr* 1980: 110; 1754-63.
  90. Sols A, Ponz F. *Rev esp Fisiol* 1947: 3; 207-11.
  91. Ponz F, Ilundain A, Lluch M. *Rev esp Fisiol* 1979: 35; 97-104.
  92. Sols A, Vidal-Sivilla S, Larralde J. *Nature* 1948: 161; 932.
  93. Ponz F, Larralde J. *Nature* 1952: 168; 912.
  94. Bolufer J, Ponz F, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1974: 30; 111.
  95. Ruano MJ, Bolufer J, Jordana R, Larralde J. *Arch Internats Physiol Biochim* 1975: 83; 271.
  96. Bolufer J, Ponz F, Larralde J. *Experientia* 1975: 31; 1171.
  97. Bolufer J, Ruano MJ, Larralde J. *Poultry Science* 1975: 54; 2121.
  98. Bolufer J, Larralde J. *Comparative Biochemistry and Physiology* 1977: 58; 75.

99. Santidrián S, Lasheras B, Cenarruzabeitia MN, Bolufer J, Larralde J. *Poultry Science* 1981; 64; 887.
100. Steinhardt HJ, Adibi SA. *Am J Physiol* 1984; 247; G176-82.
101. Matseshe JW, Phillips SF, Brennan J, McCall JT. *Am J Clin Nutr* 1980; 33; 1946-53.
102. Matovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC. *Am J Clin Nutrition* 1985; 32; 540.
103. Wasserman RH, Fullmmer CS. *Adv Exp Med Biol* 1989; 249; 45.
104. Bronner F, Pansu D, SteinWD. *Am J Physiol* 1986; 250; G-561.
105. Feher JJ. *Am J Physiol* 1983; 244; C-303.
106. Inesi G. *Annu Rev Physiol* 1985; 47; 573.
107. Bronner F. *Physiology of the gastrointestinal tract*. En: Jonhson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2<sup>a</sup> ed. New-York: Raven, 1987; 1419.
108. Zemel MB, Gualdoni SM, Sowers JR. *J Hipertension* 1986; 4; S-364.
109. LevineBS, Coburn JW. *N Engl J Med* 1984; 310; 1253.
110. Walser ME. *Physiol Chem Exp Pharmacol* 1967; 159; 185-296.
111. Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N. *J Nutr* 1991; 121; 13-23.
112. Clarkson EM, Warren RL, McDonald SJ, DeWardener HE. *Clin Sci* 1967; 32; 11-8.
113. Norman DA, Fordtran JS, Brinkley LJ, Zerwkh JE, Nicar MH, Strowig SM, Pak CYC. *J Clin Invest* 1981; 67; 1599-603.
114. Brannan OB, Vergne-Marini P, Pak CYC, Hull AR, Fordtran JS. *J Clin Invest* 1976; 57; 1412-8.
115. Weaver CM, Evans GH. *Food Tech* 1986; 40; 99-110.
116. Fedmeier H, Roder M, Karbach U. *Z Gastroenterogie* 1992; 3; 212.
117. Fordtran JS, Morawski S, Santa Ana CA. *Z Gastroenterologie* 1985; 89; 1050-3.
118. Zemel MB, Gualdoni SM, Sowers JR. *J Hypertension* 1986; 4; S-364.
119. Hynes M, Ishaq M, Morris TL. *Br Med J* 1945; 5; 626-8.
120. Venkatachalam PS. *Am J Clin Nutr* 1968; 21; 1156-61.
121. Brise H, Hallberg L. *Acta Med Scand* 1962; 171 sup 376; 7.
122. Conrad ME, Benjamin BI, Wiliams HL, Foy AL. *Gastroenterology* 1967; 53; 5.
123. Weintraub LR, Weinstein MB, Huser H, Rafal S. *J Clin Invest* 1968; 47; 531.
124. Wheby MS, Suttle GE. *Gastroenterology* 1970; 58; 647.
125. Parmley RT, Barton JC, Conrad ME, Austin RL, Holland RM. *Exp Mol Pathol* 1981; 34; 131.
126. McCance, Widdowson's. *The composition of foods*. Royal Society of Chemistry, 1945.
127. Refsum SB, Schreiner BB. *Scand J Gastroenterology* 1984; 19; 867-74.
128. Conrad ME. *Iron absorption*. En: Johnson LR, ed. *Physiology of the Gastrointestinal tract*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Raven, 1987; 1437.
129. Flanagan PR, Haist J, Valderg LS. *J Nutr* 1980; 110; 1754.
130. Zlotkin SH, Cherian MG. *Pediatr Res* 1988; 24; 326.
131. Schwarz K, Mertz W. *Arch Biochem Biophys* 1955; 58; 504-6.
132. Schoeder HA. *Am J Clin Nutr* 1968; 21; 230-44.

133. Schoeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. *J Chron Dis* 1962: 15; 941-64.
134. Hopkins LL, Schwarz K. *Biochem Biophys Acta* 1964: 90; 484.
135. Halliwell B, Gutteridge JM. *Arch Biochem Biophys* 1986: 246; 501.
136. Gruden N. *Nutr Metab* 1977: 21; 305.
137. Kello D, Kostial-K. *Toxicol Appl Pharm* 1977: 40; 277.
138. Lonnerdal B, Keen CL, Hurley LS. *Fed Proc* 1983: 42; 926.
139. Fairweather-Tait SJ. *Nutrition Res Review* 1988: 1; 23-37.
140. Jackson MJ, Jones DA, Edwards RHT. *Br J Nutr* 1981: 46; 15-27.
141. Cozias GC, Papavasilion PS. *Am J Physiol* 1964: 206; 787-92.
142. Smith SE, Larson EL. *J Biol Chem* 1946: 163; 29-38.
143. Van Campen DR, Scaife PU. *J Nutr* 1967: 91; 473-6.
144. L'Abbe MR, Fischer PWF. *J Nutr* 1984: 114; 813-22.
145. Coussins RJ. *Physiol Rev* 1985: 65; 238-309.
146. Bremmer I, Mehra RK. *Chem Scr* 1983: 21; 117.
147. Prasad AS, Brewer CJ, Schomaker EB, Rabbani PJ. *Am Med Assoc* 1978: 240; 166.
148. Prasad AS, Rabbani P, Abassi A, Bowersx E, Spevey-Fox MR. *Intern Med* 1978: 89; 483.
149. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. *Ann Intern Med* 1983: 99; 314.
150. Cossack ZT, Bouquet J. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986: 59 sup 7; 514.
151. Umeki S, Ohga R, Konishi Y, Yasuda T, Morimoto K, Terao A. *Am J Med Sci* 1986: 292; 289.
152. Castillo-Duran C, Solomons NW. *Fed Proc* 1987: 4; 1.
153. Aggett PJ, Crofton RW, Khin C, Gvozdanovic S, Gvozdanovic D. *The mutual inhibitory effects on their bioavailability of inorganic zinc and iron*. En: Prasad AS, Cadvar AO, Brewer GJ, Aggett PJ, eds. *Zinc Deficiency in Human Subjects*. New York: Alan R Liss, 1983.
154. Blaakeborough P, Salter DN, Gurr MI. *Biochem J* 1983: 209; 505-12.
155. Quatermam J. *Proc Nutr Soc* 1984: 42; 45.
156. Suttie JW. *Vitamin K*. En: Machlin LJ, ed. *Handbook of Vitamins*. New York: Marcel Dekker, 1984; 147.
157. Herbert V, Jacob E. *J Am Med Assoc* 1974: 230; 241.
158. Kunert KJ, Tappel AL. *Lipids* 1983: 271.
159. Tamura T, Shane B Baer MT, King JC, Margen S, Stokstad ELR. *Am J Clin Nutr* 1978: 31; 1984.
160. Krause U, Jenner H. *Aca Soc Med Upsal* 1970: 75; 266.
161. Stitt C, Charley P, Saltman E, Butt U. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1962: 110; 70.
162. Gillman J, Gillman T. *Arch Pathol* 1945: 40; 239.
163. Pollack S, Kaufmanm RM, Crosby WH. *Blood* 1964: 24; 577.
164. Brodan V, Broadanavo M, Kuhn E, Kordac V, Valek J. *Nutr Dieta* 1987: 9; 263.
165. Daniel H, Rehner G. *J Nutr* 1986: 116; 768.
166. Johnson MA. *J Nutr* 1986: 116; 802.
167. Krausee U, Jenner H. *Acta Soc Med Upsal* 1970: 75; 266.
168. Johnson MA, Hove SS. *J Nutr* 1986: 116; 1225.

169. Fields M, Holbrook J, Scholfield D, Smith JC Jr, Reiser S, Los Alamos medical research Group. *J Nutr* 1986; 116; 625.
170. Babu U, Failla ML, Carpena TJ. *Fed Proc* 1987; 46; 568.
171. Reiser S, Smith JC Jr, Mertz W, Holbrook JT, Scholfield DJ, Powell AS, Canfield WK, Canary J. *Am J Clin Nutr* 1985; 42; 242.
172. Wapnir RA, Balkman C. *Biochem Med Metabolic Biology* 1992; 47; 47-53.
173. Wong DT, Fuller RW. *Int J Obesity* 1987; 2 sup 3; 125-33.
174. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Powell AS, Reiser S. *Fed Proc* 1987; 46; 1007.
175. Mertz W. *Chromium as a dietary essential for man*. En: Hoekstra, Suttie, Ganther, Mertz, eds. Londres: Butterworth, 1974. (Trace element metabolism in animals, vol 2).
176. Kozlovsky AS, Moser PB, Reiser S, Anderson RA. *Metabolism* 1986; 35; 515.
177. Bello J, Fernández-Otero MP, Durán E, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1963; 19; 139.
178. Bello J, Fernández Otero MP, Larralde J. VII Jornadas Bioquímicas Latinas. Genova, 1963.
179. Bello J, Fernández-Otero MP, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1962; 18; 128.
180. Fernández-Otero MP, Bello J, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1964; 20; 5.
181. Fernández-Otero MP, Bello J, Larralde J. *Rev esp Fisiol* 1964; 20; 59.
182. Rodríguez-Yoldi MJ, Ponz F. *Rev esp Fisiol* 1987; 43; 45-50.
183. Rodríguez-Yoldi MJ, Ponz F. *Rev esp Fisiol* 1987; 43; 239-55.
184. Lugea A, Barber A, Ponz F. *Rev esp Fisiol* 1988; 44; 121-6.
185. Eytton A. *Fibre-Plant diet*. Harmondsworth: Penguin, 1982.
186. Harland BF. *Nutr Research Reviews* 1989; 2; 133-47.
187. Spencer H, Derler J, Osis D. *Fed Proceedings* 1987; 46; 631.
188. Muñoz JM. *Overview of the effects on dietary fiber on the utilization of minerales and trace elements*. En: Spiller GA, ed. *CRC Handbooks of dietary fiber in human nutrition*. Boca Raton: CRC.
189. Routledge PA. *Clinical Br J Clin Pharmacol* 1988; 26; 339-47.
190. DiPalma JR, Thayer WS. *Annu Rev Nutr* 1991; 11; 169-87.
191. Baile CH, Forbes IM. *Physiol Rev* 1974; 54; 160.
192. Blundell JE, Latham CS, Leshem MB. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28; 471-6.
193. Pawan GLS. *Proc Nut Soc* 1974; 33; 239-44.
194. Sullivan AC, Chebg L. En: Wemicj M, ed. *Nutrition and Drugs*. New York: John Wiley and Sons, 1983; 139-67.
195. Pratt WB, Ruddon RW. *The anticancer drugs*. New York: University Press, 1979.
196. Bergen SS. *Am J Dis Child* 1978; 108; 270-274.
197. Wong DT, Fuller RW. *Int J Obesity* 1987; 2 sup 3; 125-33.
198. Fuller RW, Wrong DT, Robertson DW. *Med Res Rev* 1991; 11; 17-34.
199. Caccia S, Cappi M, Fracasso C, Garattini S. *Psychopharmacology* 1990; 100; 509-14.
200. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA. *J Clin Psychiatry* 1985; 46 sec 2; 14-19.

201. Monteiro JB, Jordán J, Barber A, Mendizábal MV, Larralde J. *Clinical Nutrition* 1991; 10 sup 2; 27-8.
202. Monteiro JB, Mendizábal MV, Larralde J. *Nutrición Clínica-Dietética Hospitalaria* 1990; 5 (10); 32-4.
203. Monteiro JB, Jordán J, Barber A, Larralde J. *Enfermería Científica* 1991; 109; 8.
204. Arruebo MP, Mesonero JE, Murillo MD, Alcalde AI. *Reprod Nutr Devel* 1989; 29; 441.
205. Burrows MT, Farr VK. *Proc Soc Exp Biol Med* 1927; 24; 719-23.
206. Sinclair LR. *Lancet* 1967; 1792.
207. Cummings JH, Sladen GE, James OFW, Sarner M, Misiewicz JJ. *Br Med J* 1974; 1; 537-41.
208. Heizer WD, Warshaw AL, Waldmann TA, Laster L. *Ann Intern Med* 1968; 68; 839-51.
209. Halsted CH. *Annu Rev Med* 1980; 1; 79-86.
210. Swinson CM, Perry J, Lumb M, Levi AJ. *Gut* 1981; 22; 456-61.
211. Elsborg L, Larsen L. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14; 1019-24.
212. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IN. *J Clin Invest* 1978; 61; 221-4.
213. West RJ, Lloyd JK. *Gut* 1975; 16; 93-8.
214. Gallaher D, Schneeman BO. *Am J Physiol* 1986; 250; G420-6.
215. Coronato A, Glass GBJ. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 142; 1341-4.
216. Tonkin GH. *Br Med J* 1973; 3; 673-5.
217. Nicholls TJ, Leese HJ. *Biochem Pharmacol* 1984; 33; 771-7.
218. McGuigan JE. *Gastroenterology* 1981; 80; 181-92.
219. Streeter AM, Goulston KJ, Bathur FA, Hillmer RS, Crane GG, Pheils MT. *Dig Dis Sci* 1982; 27; 13-8.
220. Palva ID, Salokannel SJ, Timonen T, Palva HLA. *Acta Med Scand* 1972; 191; 355-7.
221. Zimmerman J, Selhub J, Rosenburg LA. *J Lab Clin Med* 1986; 108; 272-6.
222. Hughes S, Higgs NB, Turnberg LA. *Gut* 1983; 24; A495.
223. Hardcastle J, Hardcastle PT, Cookson J. *Gut* 1986; 27; 686-94.
224. Holgate AM, Read NW. *Brit J Clin Pharmacol* 1985; 19; 67-72.
225. Fondacaro JD, Henderson LS, Hardcastle PT, Hardcastle J, Kelleher DK, Ormsbee HS. *J Rheumatol* 1986; 13; 288-93.
226. Corcino JJ, Waxman S, Herbert V. *Am J Med* 1970; 48; 562-9.
227. Race TF, Pes IC, Faloon WW. *Am J Med Sci* 1970; 259; 32-41.
228. Johnson G, Jacobs P, Purves LR. *Biophys Acta* 1985; 843; 83-91.
229. Rajeswary R, Shetty PA, Gothskar BP, Akolkar PN, Gokhale SV. *Cancer Treatment Res* 1984; 68; 727-32.
230. Mizuno M, Hamaura T, Hashida M, Sezaki K. *Biochem Pharmacol* 1986; 35; 1153-8.
231. Ollenschlager G. *Ernaejg* 1986; 13; 70-7.
232. Bengoa JM, Bolt MJG, Rosenberg IM. *Gastroenterology* 1984; 84; 1363-72.
233. Hahn TJA, Violi LV, Roe DA. En: Campbell TC, ed. New York, 1984.
234. Gordon SJ, Maro EN, Paes IC, Faloon WW. *J Am Med Assoc* 1968; 204; 129-34.

235. Dobbins WO. *Gastroenterology* 1986; 54; 1193-5.
236. Jacobson ED, Prior JT, Faloon WW. *J Lab Clin Med* 1960; 56; 245-50.
237. Keush GT, Troncale FJ, Plaut AG. *Gastroenterology* 197; 58; 197-200.
238. Thompson GR, Barrowman J, Gutiérrez L, Dowling RH. *J Clin Invest* 1971; 50; 319-23.
239. Hardison WGM, Rosenberg IJ. *Arch Intern Med* 1968; 122; 311-4.
240. Cain GD, Reiner EB, Patterson M. *Arch Intern Med* 1968; 122; 311-4.
241. Madge DS. *Comp Biochem Physiol* 1969; 30; 295-307.
242. Freier S, Schnitzer M, Cohen I, Istael J. *Med Sci* 1969; 5; 23-6.
243. Broitman SA, Flint D, Zamcheck N. *J Lab Clin Med* 1967; 70; 9-15.
244. Robinson JW, Antnioli JA, Fasel J. *Gastroenterologic* 1966; 105; 129-38.
245. Casthelaz M. *Med Malad Infect* 1977; 7; 135-8.
246. Barcina Y, Alcalde AI, Larralde J. *Drug Nutr Interact* 1986; 4; 299-307.
247. Barcina Y, Ilundain A, Larralde J. *Drug Nutr Interact* 1987; 5; 283-8.
248. Mendizábal MV, Idoate I, Larralde J. *Comp Biochem Physiol* 1990; 96; C517-29.
249. Alcalde AI, Barcina Y, Ilundain A, Larralde J. *Drug Nutr Interact* 1987; 5; 71-9.
250. Mendizábal MV, Idoate I, Jordán J, Larralde J. *Arch Intern Physiol Biochim* 1991; 99 (3); 247-50.
251. Nakashima E, Tsuji A, Mizno H, Yamana T. *Biochem Pharmacol* 1984; 33; 3345-52.
252. Kramer W, Girbig F, Retzoat E, Leipe. *Biochem Biophys Acta* 1988; 943; 288.
253. Kramer W, Girbig F, Gutjarhr U, Kowalewski S, Adam F, Schiebler W. *Eur J Biochem* 1992; 204; 923-30.
254. Okano T, Inui K, Takano M, Hori R. *Biochem Pharmacol* 1986; 35; 1781.
255. Nakashima E, Tsujik A. *Pharmacobiob Dyn* 1985; 8; 623-32.
256. Nakashima E, Tsuji A, Kagatani S, Yamana T. *J Pharmacobio Dyn* 1984; 7; 452-64.
257. Okano T, Inui K, Maegawa H, Tamako H, Kori R. *J Biol Chem* 1986; 261; 141-4.
258. Iseki K, Iemura A, Sat H, Sunada K, Mityazaki K, Arita J. *J Pharmacobio Dyn* 1984; 7; 768-75.
259. Jordán J, Mendizábal MV, Idoate I, Larralde J. *European Journal of Physiology* 1991; 418 (6); R170
260. Jordán J, Idoate I, Mendizábal MV, Larralde J. *Z Gastroenterologie* 1992; 30; 220-1.



Contestación del

**Excmo. Prof. Dr. D. Bernabé Sanz Pérez**

Excmo. Sr. Director  
Excma. Sra. y Excmos. Sres. Académicos  
Señoras y Señores

Mis primeras palabras son a la fuerza de agradecimiento a esta Real Academia que con tanta generosidad me acogió entre sus miembros y en donde tanta amistad he encontrado. Hoy viste sus mejores galas para recibir en su seno a un nuevo académico, al Profesor Jesús Larralde Berrio, persona entrañable de cuya presentación y *laudatio* he sido encargado por nuestro querido Director, basándose más en mi amistad con el beneficiario que en mis cualidades para hacerlo. Esta Institución dispone de miembros infinitamente más competentes que yo, de palabra más brillante y galana y, además, con relaciones más lejanas en el tiempo con el prof. Larralde que quien os dirige la palabra. Cualquiera de ellos podría haber expresado mejor que yo, no sólo las felicitaciones de la Academia, sino también haber mostrado a este digno auditorio la personalidad del nuevo académico y glosado su discurso de ingreso o presentación. De aquí, señores académicos, que os manifieste de nuevo mi agradecimiento por la confianza que en mí habéis depositado al haberme encargado de tan agradable obligación.

Resumir la labor docente e investigadora de don Jesús Larralde en el breve tiempo de que disponemos resulta arduo y difícil. Con más de medio siglo de enseñanza e investigación a sus espaldas que, sin embargo, se mantiene enhiestas, fuertes y juveniles, su *currículum* podría resumirse abreviadamente en la dirección de 50 memorias de licenciatura, 40 tesis doctorales, alrededor de 200 publicaciones en las revistas de su especialidad de mayor prestigio internacional y en más de un centenar de ponencias y comunicaciones a los más renombrados congresos de Fisiología y Nutrición. A esta ingente labor debe sumarse la formación de 19 distinguidos profesores universitarios (9 catedráticos y 10 profesores titulares) que, siguiendo el ejemplo de su maestro, imparten sus saberes por distintas universidades españolas.

Recuerdo ahora la tarde fría y ventosa del invierno

zaragozano de 1952 en la que tuve el honor de conocer personalmente al profesor Larralde, algunas de cuyas publicaciones sobre absorción de glucosa me resultaban ya familiares: concretamente las que se referían a la absorción intestinal de glucosa y a los efectos que en ella ejercían una serie de factores como ayuno, pH, insulina, gestación, fosfatasa, etc. Algunos de estos trabajos aparecieron en *Nature*, en *Enzymología* y en la *Revista Española de Fisiología*, atrayendo la atención de los principales investigadores del momento al describir, por primera vez, la interacción entre azúcares y aminoácidos durante la absorción *in vivo*.

El doctor Larralde venía a Zaragoza a visitar a un antiguo amigo mío, a mi maestro y mentor, el profesor Pascual López Lorenzo, entonces catedrático de Farmacología, quien acababa de estrenar laboratorios en la recién inaugurada Facultad de Veterinaria cesaraugustana y a cuyo lado yo estaba dando mis primeros pasos por el camino del quehacer universitario como Ayudante de clases prácticas. Recuerdo que Larralde venía acompañado de otro joven y excelente profesor de Fisiología, el Dr. Arsenio Fraile Ovejero, fallecido en plena madurez científica, cuando tanto podía esperarse todavía de su bien hacer universitario.

En el poco tiempo que entonces compartí con él, nuestro nuevo académico me cautivó desde el primer momento al descubrir su decidida vocación docente, su saber escuchar, su curiosidad por el trabajo de quien, como yo, acababa de llegar a su cátedra y se iniciaba en la investigación y, sobre todo, por su ofrecimiento cordial y generoso de su gran arsenal bibliográfico. Allí se fraguó una amistad que ha ido creciendo con el transcurso del tiempo.

El prof. Larralde ha pasado por todas las situaciones del duro aprendizaje universitario: Licenciado en Ciencias Químicas y en Farmacia por la entonces Universidad Central de Madrid en 1944, tres años más tarde se doctora en Farmacia por la misma Universidad. Ha sido becario del CSIC en diferentes centros de Madrid y Barcelona, Ayudante de clases prácticas y Profesor Adjunto por oposición de la Universidad de Barcelona, así como

catedrático de Fisiología Animal de las universidades de Santiago de Compostela y de Navarra, Universidad esta última en la que también ha desempeñado el puesto de Profesor Ordinario de Nutrición y Dietética. Finalmente, desde su jubilación, por imperativo legal (nunca lo será intelectualmente) es profesor emérito de Fisiología y Nutrición en la última Universidad.

Además de ocupar las jefaturas de los departamentos universitarios de Fisiología Animal de las Facultades de Santiago de Compostela y de Navarra, ha dirigido también las agregaduras de Fisiología del CSIC de dichos distritos universitarios. En todos estos puestos su impronta se ha manifestado por una intensa actividad científica.

Otros aspectos de Jesús Larralde que deben destacarse son su capacidad organizadora y su aptitud para las relaciones humanas, puestas ambas de manifiesto en los 20 años que, como decano, dirigió la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra. No sólo hubo de dotar de edificios e infraestructura a la naciente Facultad sino, lo que era más difícil, de un profesorado capacitado y entusiasta que, además de atraer a la Facultad a la juventud estudiosa, formase grupos de investigadores y profesores que atendiesen a las necesidades futuras de ésta y otras facultades. Creo que los profesores egresados de Pamplona confirman, una vez más, el bien hacer de nuestro académico.

Pero la labor del prof. Larralde no se ha limitado a las universidades españolas, ya que ha desarrollado una intensa labor investigadora en instituciones científicas extranjeras de primera magnitud, como el Centro de Investigaciones Zootécnicas de Lovenjoul, el Instituto Brabham de Fisiología Animal de la Universidad de Cambridge, el Departamento de Fisiología de la Universidad de Oxford, el Centro de Investigaciones Zootécnicas de Jouy-en-Josas, el Instituto de Fisiología de la Universidad de Sheffield, etc.

Pertenece a múltiples y prestigiosas Sociedades Científicas como la *Nutrition Society* de Londres, la Sociedad Española de Bromatología, la Federación Española de Sociedades de Biología Experimental, la *European Society for Comparative Physiology*, la

Sociedad Latinoamericana de Nutrición, el *European Intestinal Transport Group*, etc.

Larralde, que nació en el seno de una de las familias empresariales navarras responsables del moderno resurgir comercial e industrial de esa región, abandonó la actividad industrial familiar en pro de la Universidad. Sin embargo, algo debe quedarle de la tradición familiar a nuestro académico cuando los empresarios navarros lo han incorporado, como miembro, al Consejo Rector de la Asociación de Industria Navarra.

El tema elegido por el prof. Larralde como discurso de ingreso en esta Real Academia es apasionante y de la más palpitante actualidad, ya que aborda un problema que ha interesado, desde sus orígenes, a cuantos cultivan algún aspecto de la Biología en su más amplio sentido.

Partiendo del clásico ensayo de Thomas Robert Malthus, resucitado más tarde por los neomalthusianos y muy especialmente por el libro de William Vogt, publicado en español en 1950 y titulado "Camino de perdición", nuestro académico se refiere a la *disponibilidad de alimentos* a escala mundial, para más tarde introducirnos en lo que constituye el meollo de su discurso, la *biodisponibilidad de nutrientes*, tema que está atrayendo la atención de muchos nutrólogos, bioquímicos, tecnólogos de alimentos e incluso farmacólogos y toxicólogos.

Tanto Malthus como Vogt y los modernos malthusianos sostienen que el hambre que padecen muchos colectivos humanos es consecuencia de la escasa producción de alimentos y del descontrolado apetito reproductivo de nuestra especie. Pero, mientras Malthus afirma, en la segunda edición de su libro, que es la naturaleza la que se encarga de aliviar la tensión entre producción de alimentos y crecimiento poblacional, gracias a epidemias, guerras, hambrunas y otras catástrofes naturales, y aunque recomienda un control de natalidad de las clases inferiores, no llega a sugerir, como Vogt, el dejar morir a débiles y enfermos y el eliminar a las personas que malviven en el Planeta en beneficio de los pocos privilegiados que constituyen la casta de

las llamadas naciones desarrolladas.

Sin llegar al radicalismo de Vogt, son muchos los que opinan que la superficie de la tierra cultivada es invariable, mientras que la disponibilidad de energía para trabajarla se va agotando progresivamente, lo que determinará que no haya alimentos suficientes para atender a una población en aumento.

Frente a opiniones tan catastrofistas, el nuevo académico señala que, si bien la superficie total del Planeta es constante, la cantidad disponible de tierra arable y, sobre todo, su rendimiento, han aumentado mucho en los últimos años y seguirán haciéndolo durante bastante tiempo, como lo demuestran los datos más recientes recogidos en los *Production yearbooks* de la FAO.

El aumento de la producción de alimentos en los países desarrollados ha sido espectacular debido a los avances científicos: mejores fertilizantes químicos y pesticidas, su empleo más racional, mejoras genéticas animales y vegetales, introducción de nuevas variedades cultivables y razas animales, desarrollo de la ingeniería genética, etc.

De acuerdo con la *Declaración de Barcelona sobre derechos alimentarios*, auspiciada por la Organización para la Agricultura y la Alimentación de las N.U., que tuvo lugar el último mes de marzo en la capital catalana, el hambre en el mundo no se debe a la limitada capacidad de producción de alimentos, que proporcionalmente ha crecido más que la población mundial, sino que es, en palabras del profesor Bifani, un problema político-económico, de desarrollo regional y de solidaridad entre los pueblos y los distintos grupos sociales.

Nuestro nuevo académico, después de definir la *biodisponibilidad* como la proporción de nutrientes de la dieta que se digieren y absorben en forma y tiempo útiles para su aprovechamiento biológico, en lo que coincide con científicos tan prestigiosos como Southgate, Barnard y, sobre todo, Bender, habla de los factores de los que depende, como composición química y, sobre todo, de los efectos de los tratamientos tecnológicos y culinarios de los alimentos y de las interacciones entre los

nutrientes durante su ingestión, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Una serie de ejemplos sobre los efectos de estas tecnologías y de las interacciones de los nutrientes en su biodisponibilidad contribuyen a clarificar las ideas expuestas.

Mención especial merece la especiación de los minerales, cuyo estudio inició Cook en 1975 y continuó el grupo de Forbes en 1983. Por tal se entiende el estado químico en que puede presentarse un elemento en los alimentos y en el *lumen* intestinal, en función de su estado de valencia y de sus complejos metal-ligandos. La especiación cambia de acuerdo con los tratamientos químicos y físicos que sufren los minerales durante el procesado de los alimentos. Su determinación permite predecir la absorción, destino y distribución tisular del elemento en cuestión. De aquí la importancia del conocimiento toxicodinámico y toxicocinético de ciertas especies de oligoelementos.

Además de las interacciones citadas, el prof. Larralde se refiere también a las que acaecen durante la digestión de los alimentos y la absorción de los nutrientes en el tracto gastroentérico, durante su metabolismo, distribución sanguínea y, finalmente, durante su eliminación o excreción. Para esto, expone de forma resumida la morfofuncionalidad gastroentérica y la absorción intestinal, a la que ha dedicado gran parte de su actividad investigadora y a cuyo conocimiento ha contribuido con excelentes trabajos.

Dentro de la calidad de este apartado destacan sus comentarios sobre la absorción del hierro hemo y sus interacciones con el cromo, cuyo déficit se acompaña de intolerancia a la glucosa y de altos niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Asimismo es magistral el estudio que hace de las interacciones hierro-selenio y del papel de este último elemento, vía la glutatión-peroxidasa, como antagonista de los radicales libres, cuyo papel en las enfermedades degenerativas es de máxima importancia, de acuerdo con los recientes estudios de Tolonen, Fruchart, Dipplock, etc.

El profesor Larralde estudia asimismo, con la claridad y profundidad que le caracterizan, las interacciones entre vitaminas y minerales, de tan gran interés farmacéutico en la suplementación con micronutrientes y en las deficiencias vitamínicas marginales.

El apartado sobre interacciones entre hidratos de carbono y minerales es una puesta al día magistral de un tema sobre el que se han escrito millares de trabajos, entre los que destacan los de Jesús Larralde y su escuela. Por ello, se mueve en tan exuberante bibliografía con toda seguridad y maestría, como lo demuestran sus comentarios sobre las interrelaciones del hierro, cobre y selenio con los oligosacáridos simples, con los polisacáridos complejos y, especialmente, con la llamada fibra dietética o alimentaria.

Otro aspecto que debe destacarse en el discurso del prof. Larralde es su capítulo final sobre "la influencia de los medicamentos en la biodisponibilidad de los nutrientes", donde nos muestra su preocupación por los trastornos derivados de tratamientos clínicos intensos y prolongados con fármacos químicamente muy variados y de distinta actividad farmacológica. De aquí que analice con gran rigor fármacos que, modificando el apetito a nivel central o periférico, influyen en la regulación y génesis de las llamadas enfermedades de la afluencia (cardiopatía isquémica coronaria, obesidad, diabetes, hipertensión, neoplasias, etc.). Nuestro académico ha contribuido también al conocimiento de las interacciones fármacos-nutrientes al estudiar el efecto de la fluoxetina, un antidepresivo bicíclico, en la digestión y absorción de algunos hidratos de carbono a nivel del intestino delgado.

En relación con este aspecto, también deben destacarse los trabajos que ha llevado a cabo sobre la influencia de algunos antibióticos, como las cefalosporinas, en los procesos digestivos y, concretamente, en la absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos.

Ha llegado el momento de terminar y debo hacerlo pidiendo a este distinguido auditorio que sepa disculpar la aridez de mi



palabra y el que me haya limitado a resumir y apostillar algunos aspectos del *currículum* y del magnífico discurso de nuestro nuevo compañero, cuyas preocupaciones científicas comparto y apruebo sin reservas. No sé si habré sabido poner de manifiesto sus dotes docentes, su recia personalidad científica y la calidad de su obra, pero ya lo advertí al comienzo de mi intervención: en el espacio de tiempo disponible sólo se puede presentar un pequeño apunte-resumen de una vida científica tan prolífica y dilatada como la del prof. Larralde.

Querido Jesús, estoy seguro de que tu constancia, tu preparación científica, tu curiosidad y, sobre todo, tu ilusión y optimismo, enriquecerán día a día el quehacer de esta Real Academia, que hoy te da su más cumplida bienvenida. En su nombre y en el mío propio te auguro largos años de fructífera colaboración.